2021 • Vol. 73 • *(Speciale 2)*

Reumatismo

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

58° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER

SIR
Società Italiana di Reumatologia

REUMATISMO

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

2021 • Vol. 73 • N. 4 (*Numero Speciale 2*)

© Copyright 2021 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

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

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

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

Consiglio Direttivo SIR

Presidente
Roberto Gerli

Past President
Luigi Sinigaglia

Presidente Eletto
Gian Domenico Sebastiani

Vice Presidente
Roberto Caporali

Segretario Generale
Marco Gabini

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

Segretario alla Presidenza
Bruno Frediani

Tesoriere
Sergio Castellini

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

Collegio dei Probiviri
Presidente
Ombretta di Munno
Alessandro Mathieu • Silvana Zeni

Comitato Scientifico
Presidente
Leonardo Punzi
Antonio Marchesoni • Giuseppe Passiu

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

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia - SIR

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

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

Vicedirettori (*Associate Editors*)
W. Grassi (Ancona), C. Montecucco (Pavia),
C. Salvarani (Reggio Emilia)

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

Redattori Aggregati (*Junior Editors*)
L. Cavagna (Pavia), E. Giardina (Palermo), G. Cuomo (Napoli), S. Guiducci (Firenze)

Comitato Scientifico

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

Novartis Italia
Reumatologia

Il futuro è adesso

Stiamo affrontando sfide continue a causa della carenza di reumatologi a livello globale e la sempre maggiore incidenza di malattie infiammatorie. Sappiamo bene che il tuo tempo è prezioso: aiutandoti a indirizzare la tua pratica clinica verso i nuovi approcci offerti dalla medicina personalizzata, insieme possiamo portare la reumatologia nel futuro. Così, potrai concentrarti su ciò che più conta: offrire ai tuoi pazienti diagnosi tempestive e accurate e cure adeguate.

[Scopri come stiamo reimmaginando la medicina su www.novartis.it]

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Codice aziendale 10200333000 - aprile 2020

INDICE

MERCOLEDÌ 24 NOVEMBRE 2021

LETTURA SIR

L'Istituto di Storia della Reumatologia: la memoria incontra il futuro 3
L. Punzi

GIOVEDÌ 25 NOVEMBRE 2021

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Farmacogenomica nelle spondiloartriti 7
A. Cauli

DACTOS: nuovo score ecografico nell'artrite psoriasica 8
A. Zabotti, G. Sakellariou, I. Tinazzi, L. Idolazzi, A. Batticciotto, M. Canzoni, G. Carrara, O. De Lucia, F. Figus, N. Girolimetto, P. Macchioni, R. Mcconnell, N. Possemato, A. Iagnocco

Imaging nelle spondiloartriti e nell'artrite psoriasica. Possibile biomarcatore per la clinica e per la ricerca? 10
M.A. D'Agostino

Raccomandazioni GRAPPA 2021 11
E. Lubrano di Scorpaniello

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Aspetti patogenetici del lupus eritematoso sistemico e biomarcatori per la diagnosi precoce 14
M. Piga

L'uso dei glucocorticoidi nel lupus eritematoso sistemico 17
S. Fasano

Il rischio ostetrico nella sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi 19
C.B. Chighizola

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE

La discordanza medico-paziente nella valutazione dell'attività di malattia è associata al riscontro di sinovite e tenosinovite ultrasonografica in pazienti affetti da artrite reumatoide in remissione clinica: analisi ancillare dello studio starter 22
A. Floris, D. Rozza, A. Zanetti, G. Carrara, E. Bellis, A. Cauli, A. Iagnocco, C.A. Scirè, M. Piga

Analisi trascrittomica digitale spaziale del tessuto sinoviale in pazienti con artrite reumatoide in remissione sostenuta a rischio di riacutizzazione della malattia dopo la riduzione o l'interruzione della terapia 24
S. Alivernini, S. Perniola, M. Gessi, M. Gigante, C. Di Mario, L. Petricca, D. Bruno, L. Bui, A. Paglionico, V. Varriano, M.A. D'Agostino, B. Tolusso, E. Gremese

Prevalence and characteristics of patients with "arthralgia at-risk" defined according to the rheumatologist and the new EULAR definition: a pilot retrospective study focussed on referral to a structured early arthritis clinic 26
S. Grignaschi, B. Xoxi, E. Bozzalla Cassione, B. D'Onofrio, T. Luvaro, M. Greco, I. Mazzucchelli, S. Bugatti, C. Montecucco, A. Manzo

Il tasso di persistenza in terapia a 3 anni comparativo dei farmaci target sintetici e biologici per la gestione dell'artrite reumatoide: dati da un registro nazionale italiano 28
M. Biggioggero, E.G. Favalli, G. Lapadula, M. Rossini, R. Gorla, R. Foti, F. Conti, E. Gremese, M. Sebastiani, F.P. Cantatore, C. Montecucco, E. Fusaro, A. Cauli, G. Ferraccioli, F. Iannone, R. Caporali

COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI [I]

Ruolo della PET nella valutazione dell'attività di malattia nei pazienti affetti da vasculite dei grandi vasi 31
E. Galli, F. Muratore, L. Boiardi, M. Casali, A. Versari, G. Besutti, L. Spaggiari, P. Mancuso, P. Giorgi Rossi, C. Salvarani

Predittori di recidiva nella periaortite cronica: analisi retrospettiva su una casistica di 84 pazienti 32
M. Bond, E. Accorsi Buttini, G. Trivioli, G. Emmi, A. Vaglio

Validazione della versione italiana del ANCA - associated vasculiti Patient - reported outcome (AAV-PRO-ITA) questionnaire: i risultati preliminari del centro pilota 34
E. Treppo, M. Binutti, G. Del Frate, N. Cabas, S. Guella, S. De Vita, L. Quartuccio

A novel polymorphism of vitamin D receptor gene in a group of Italian patients with Behçet syndrome 36
M.C. Padula, P. Leccese, N. Lascaro, A. Limongi, R. Radice, S. Salerno, A.A. Padula, S. D'Angelo, G. Martelli

COMUNICAZIONI ORALI: INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Applicazione dei machine learning models nella diagnosi del lupus eritematoso sistemico 38
F. Ceccarelli, G. Olivieri, M. Lapucci, A. Sortino, F. Natalucci, G. Galasso, F.R. Spinelli, C. Alessandri, M. Sciandrone, F. Conti

Harnessing the power of machine learning to predict giant cell arteritis flare after glucocorticoid tapering 40
M. Lavista, V. Venerito, G. Emmi, L. Cantarini, L. Coladonato, M.G. Anelli, C. Scioscia, M. Fornaro, P. Leccese, G. Lopalco, F. Iannone

Caratteristiche ecografiche dei linfomi Malt delle ghiandole salivari maggiori nella sindrome di Sjögren 42
V. Manfrè, I. Giovannini, A. Zabotti, F. Tulipano Di Franco, E. Pegolo, S. De Vita, M. Lorenzon

Engineered glove to evaluate the functionality of hands in rheumatoid arthritis: a pilot study 44
M. Patanè, L. Carmisciano, E. Hysa, E. Gotelli, A. Sulli, S. Paolino, G. Aiosa, M. Cutolo

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR [I]

Validation of qualisex questionnaire to evaluate sexual disfunction in women affected by fibromyalgia 46
G. Dolcini, C. Gioia, M. Favretti, D. Franculli, B. Lucchino, C. Iannuccelli, M. Di Franco

Early increase in circulating memory B cells portends clinical response to treatment in pooled data from three phase III trials of belimumab 48
I. Parodis, A. Gomez, J. Lindblom, A. Borg, S. Emamikia, M. Gatto

A histogram-based densitometry index to support the identification and the assessment of severity of interstitial lung disease in systemic sclerosis: applicability in conventional and low-dose computed tomography 49
C. Bruni, A. Garaiman, L. Tofani, S. Jordan, C. Mihai, R. Dobrota, M. Elhai, M. Becker, M. Matucci Cerinic, O. Distler

B-cell subsets in peripheral blood across disease phases of psoriatic disease and their correlation with synovial tissue features 51
D. Bruno, B. Tolusso, C. Di Mario, M.C. Rosa, S. Perniola, D. Somma, L. Petricca, A. Chiricozzi, M.R. Gigante, A. D'Amore, G. Peluso, E. De Lorenzis, M.A. D'Agostino, M. Kurowska-Stolarska, S. Alivernini, E. Gremese

Potential role of extracellular vesicles from rheumatoid arthritis synovial fluid in the joint-brain communication: a pilot study 52
L. Coletto, C. Cambria, O. De Lucia, M. Buoli, V. Bollati, L. Cantone, F. Antonucci, R. Caporali, F. Ingegnoli

Diagnostic accuracy and reliability of conventional radiography of the knee in calcium pyrophosphate deposition disease by using the new ACR/eular definitions: an ancillary study of the omeract ultrasound - CPPD group 53
S. Sirotti, F. Becce, L.M. Sconfienza, C. Pineda, M. Gutierrez, T. Serban, D. Maccarter, A. Adinolfi, A. Scanu, E. Naredo Sanchez, C.A. Scirè, I. Moller, P. Sarzi-Puttini, A. Abhishek, H. Choi, N. Dalbeth, S. Tedeschi, M.A. D'Agostino, H. Keen, L. Terslev, A. Iagnocco, G. Filippou

COMUNICAZIONI ORALI: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Sistema endocannabinoide ed autoimmunità: studio *in vitro* sugli effetti del 2-arachidonoilglicerolo su linfociti T helper di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico 56
S. Di Donato, M. Vomero, D. Currado, A. Marino, A. Biaggi, M. Minerba, I. Baglivo, M. Vadacca, P. Di Noi, L. Navarini, A. Afeltra, R. Giacomelli

Fattori predittivi di risoluzione delle manifestazioni mucocutanee e di risposta DAS-28 in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico trattati con belimumab 58
R. Depascale, M. Gatto, S. Bindoli, E. Bozzolo, E. Brunetta, F. Ciccia, F. Conti, A. De Paulis, S. De Vita, G. Emmi, P. Faggioli, A. Gabrielli, R. Gerli, M. Gerosa, M. Govoni, E. Gremese, M. Larosa, M. Mosca, S. Negrini, M. Piga, M. Rossini, C. Salvarani, F. Saccon, S. Scarpato, C.F. Selmi, A. Tincani, A. Vacca, M. Zen, L. Iaccarino, A. Doria

Caratterizzazione immunofenotipica di una coorte di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico al basale e dopo terapia B-depletiva con anti-blys 60
L. Petricca, C. Di Mario, G. Tanti, M.R. Gigante, A. Paglionico, V. Varriano, M.A. D'Agostino, S. Alivernini, B. Tolusso, E. Gremese

Anticorpi anti-vimentina/cardiolipina IgA nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi 61
L. Rapino, A. Capozzi, G. Riitano, S. Mancuso, S. Recalchi, V. Manganelli, T. Garofalo, C. Alessandri, A. Longo, R. Misasi, F. Conti, S. Truglia, M. Sorice

Thrombin generation assay and lupus anticoagulant identify different populations of patients with antiphospholipid antibodies 63
M. Radin, A. Barinotti, I. Cecchi, S. Foddai, E. Rubini, E. Menegatti, S. Sciascia, D. Roccatello

Thrombotic primary antiphospholipid syndrome: evaluation of gender differences in a large cohort of patients from four European Centers 65
L. Moschetti, L. Dal Pozzolo, V. Le Guern, N. Morel, C. Yelnik, M. Lambert, E. Hachulla, Y. Benhamou, F. Franceschini, L. Andreoli, N. Costeadot-Chalumeau, A. Tincani

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOATRITI SIERONEGATIVE

La "scalata" verso la Minimal Disease Activity nell'artrite psoriasica 68
E. Lubrano di Scorpaniello, F.M. Perrotta

Sviluppo e valutazione preliminare degli score di attività di malattia e danno nell'artrite psoriasica: risultati dello studio UPSTREAM (Ultrasound in Psoriatic Arthritis Treatment) 70
A. Zanetti, A. Zabotti, M. Piga, M. Canzoni, N. Boffini, V. Picerno, G. Zanframundo, E. Silvagni, I. Giovannini, B. Raffeiner, P. Scolieri, P. Mancini, S. Parisi, A. Bortoluzzi, G. Sakellariou, O. De Lucia, I. Tinazzi, F. Figus, L. Idolazzi, M. Lorenzin, S. Zandonella Callegher, A. Cauli, G. Carrara, C. Scirè, A. Iagnocco

Identification of PsA phenotypes with machine learning analytics using data from a phase 3 clinical trial program of guselkumab in a bio-naïve population of patients with PsA 72
P. Richette, M. Vis, S. Ohrndorf, W. Tillett, M. Neuhold, M. Van Speybroeck, E. Theander, W. Noel, M. Shawi, A. Kollmeier, A. Zabotti

Subclinical enthesitis in psoriasis patients as predictor of arthritis (Epesca Study): preliminary results 75
E. Di Donato, A. Becciolini, S. Di Nuzzo, N. Chernyschova, C. Commisso, S. Lamorte, C. Cortellazzi, F. Satolli, C. Fantini, C. Feliciani, D. Santilli, G. Lucchini, F. Mozzani, M. Riva, N. Sverzellati, A. Ariani

Utilità dell'ecografia power doppler ed analisi spettrale in pazienti pediatrici con dolore lombare infiammatorio e sospetta sacroileite attiva 76
P. Falsetti, C. Baldi, E. Conticini, C. Gaggiano, M. Tarsia, M. Bardelli, S. Gentileschi, A. Cartocci, M. Mazzei, L. Cantarini, B. Frediani

Effetto della terapia con anti-TNF alfa sull'osteoclastogenesi e sulle molecole regolatrici del sistema WNT in soggetti con artrite psoriasica 77
S. Berardi, E.R. Sanpaolo, C. Rotondo, N. Maruotti, A. Altomare, A. Carafa, A. Corrado, F.P. Cantatore

SCLERODERMIA

La terapia del coinvolgimento vascolare nella sclerosi sistemica 79
R. De Angelis

La terapia immunosoppressiva e il danno d'organo nella sclerosi sistemica 83
V. Riccieri

La gravidanza in pazienti con sclerosi sistemica: analisi retrospettiva di oltre 10 anni di esperienza di un ambulatorio multidisciplinare 86
P. Semeraro, M.G. Lazzaroni, C. Nalli, M. Fredi, S. Zatti, A. Lojacono, C. Zanardini, F. Ramazzotto, M. Motta, P. Airò, A. Tincani, F. Franceschini, L. Andreoli

Il danno d'organo valutato con scleroderma clinical trials consortium damage index (SCTC-DI) in una coorte di pazienti con sclerosi sistemica con 10 anni di follow-up 88
M.G. Lazzaroni, M. Breda, F. Franceschini, P. Airò

Detection of myocardial fibrosis using advanced echocardiography in patients with systemic sclerosis 90
A. Giollo, G. Cioffi, F. Ognibeni, D. Rotta, R. Bixio, I. Gavioli, F. Aldegheri, E. Bertoldo, L. Idolazzi, D. Gatti, M. Rossini, O. Viapiana

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Miositi: inquadramento clinico, diagnosi, terapia 93
N. Pipitone, C. Salvarani

La complessità delle manifestazioni extra-ghiandolari non linfoproliferative nella sindrome di Sjögren 94
E. Bartoloni Bocci, C. Perricone, G. Cafaro, V. Valentini, I. Riccucci, R. Bursi, S. Calvacchi, R. Gerli

Attivazione dell'autofagia nella sindrome di Sjögren: ruolo nella patogenesi dell'epitelite autoimmune 99
S. Colafrancesco, C. Barbati, R. Priori, E. Putro, F. Giardina, A. Gattamelata, T. Colasanti, A. Celia, O. Berardicurti, S. Gandolfo, F. Barone, R. Giacomelli, S. De Vita, C. Alessandri, F. Conti

A novel grey scale and power doppler ultrasonographic score for idiopathic inflammatory myopathies 101
E. Conticini, P. Falsetti, S.G. Al Khayyat, C. Baldi, F. Bellisai, M. Bardelli, J. Sota, S. Gentileschi, L. Cantarini, B. Frediani

Aumento del rischio di iperuricemia e gotta nelle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII): dati preliminari da una coorte monocentrica 102
C. Cardelli, L. Carli, D. Serafin, A. Tripoli, S. Barsotti, M. Mosca

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Ruolo degli osteoblasti nella patogenesi dell'artrite reumatoide 104
F.P. Cantatore, S. Berardi

Vitamina D e severità di malattia COVID 111
D. Gatti, G. Adami, A. Fassio

REMS vs DXA 113
A. Giusti

Gestione del fallimento della terapia anti osteoporosi nel paziente affetto da artrite 114
A. Del Puente

Efficacia anti-fratturativa dei farmaci anti-riassorbitivi, un'analisi real-life a 2 anni 115
I. Gavioli, G. Adami, R. Bixio, D. Gatti, M. Rossini

VENERDÌ 26 NOVEMBRE 2021

VASCULITI

Immunopatogenesi della arterite di Takayasu 119
L. Dagna

Verso nuove strategie terapeutiche più mirate nella terapia di induzione delle Vasculiti Anca-Associate (AAV) 120
A. Berti

Diagnostica per immagini nelle vasculiti dei grandi vasi 125
C. Dejaco

ARTRITE REUMATOIDE: GESTIONE DEL PAZIENTE DIFFICILE

Il paziente plurirefrattario 127
R. Caporali

Dolore residuo infiammatorio e non 128
F. Salaffi

Complicanze cardiometaboliche 129
F. Iannone, F. Cacciapaglia

COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI [II]

Fattori influenzanti i "patient-reported outcomes" nelle vasculiti ANCA associate 132
S. Monti, P. Delvino, C. Klersy, G. Coppa, A. Milanesi, C. Montecucco

Ruolo dei meccanismi neutrofilo-mediati nella sindrome di Behçet 133
A. Bettiol, A. Palermo, I. Mattioli, M. Urban, D. Malandrino, E. Silvestri, G. Emmi

L'uso di routine dell'ecografia con color doppler nella diagnosi precoce delle recidive di arterite gigantocellulare ad impegno craniale 134
E. Conticini, P. Falsetti, C. Baldi, M. Bardelli, S. Gentileschi, L. Cantarini, B. Frediani

Attivazione maladattativa della trained immunity nella patogenesi dell'arterite gigantocellulare 135
G. Cavalli, R. Molteni, E. Cantoni, D. Stefanoni, M. Panigada, V. Giordano, A. Tomelleri, C. Campochiaro, E. Baldissera, J. Domìnguez Andrés, M. Netea, A. D'Alessandro, L. Dagna

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR [II]

Inherited and acquired thrombophilia in women with reproductive failure: a real-life experience 137
S. Ferrigno, P. Triggianese, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, R. Perricone, C. De Carolis

Association between preconception complement levels and use of hydroxychloroquine with pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome and carriers of antiphospholipid antibodies: an international multicenter study 138
D. Lini, C. Nalli, L. Andreoli, F. Crisafulli, M. Fredi, M.G. Lazzaroni, A. Calligaro, V. Canti, R. Caporali, F. Carubbi, C.B. Chighizola, P. Conigliaro, F. Conti, C. De Carolis, T. Del Ross, M. Favaro, M. Gerosa, A. Iuliano, P. Meroni, M. Mosca, M. Padovan, R. Perricone, P. Rovere-Querini, G.D. Sebastiani, C. Tani, M. Tonello, S. Truglia, D. Zucchi, F. Franceschini, A. Tincani

The patient global assessment of disease activity collects different information in early compared to established rheumatoid arthritis 140
L. De Stefano, S. Bugatti, B. D'Onofrio, E. Mauric, M. Di Lernia, E.G. Favalli, A. Manzo, R. Caporali, C. Montecucco

Phenotypes of drug-free rheumatoid arthritis flare. Comparative evaluation with pre-treatment disease onset in ACPA positive and ACPA negative disease 142
E. Bozzalla Cassione, S. Grignaschi, B. Xoxi, M.I. Greco, T. Luvaro, I. Mazzucchelli, S. Bugatti, C. Montecucco, A. Manzo

COMUNICAZIONI ORALI: MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

Mediatori pro-risolutori lipidici e network infiammatorio nei pazienti affetti da COVID-19 e malattia di STILL dell'adulto: ruolo della protectina D1 sulla disregolazione macrofagica 145
M. Vomero, D. Currado, A. Marino, A. Biaggi, S. Di Donato, I. Genovali, I. Baglivo, A. Rigon, F. Caso, F. Ursini, O. Berardicurti, P. Ruscitti, R. Scarpa, R. Meliconi, P. Cipriani, L. Navarini, A. Afeltra, R. Giacomelli

Persistenza in trattamento di anakinra e canakinumab nelle malattie autoinfiammatorie monogeniche: dati dal registro internazionale AIDA 147
J. Sota, D. Rigante, R. Cimaz, M. Cattalini, M. Frassi, R. Manna, L. Sicignano, E. Verrecchia, E. Aragona, M. Maggio, G. Lopalco, G. Emmi, P. Parronchi, A. Cauli, E. Wiesik-Scewczyk, J. Hernandez-Rodriguez, C. Gaggiano, M. Tarsia, M. Mourabi, G. Ragab, A. Vitale, C. Fabiani, B. Frediani, V. Lamacchia, A. Renieri, L. Cantarini

Retention rate degli agenti anti-IL1 nei pazienti con sindrome di Schnitzler: dati da una coorte multicentrica italiana 149
F. Crisafulli, A. Vitale, C. Gaggiano, L. Dagna, G. Cavalli, R. Cimaz, O. Viapiana, F. Iannone, G. Lopalco, R. Bortolotti, M. Abdel Jaber, C. Montecucco, S. Monti, S. Balduzzi, G. Emmi, P. Airò, F. Franceschini, L. Cantarini, M. Frassi

Efficacia di canakinumab in pazienti affetti da malattia di STILL ad esordio in età adulta: dati di real life 151
A. Vitale, V. Berlengiero, J. Sota, A. Pata, C. Gaggiano, M. Tarsia, S. Gentileschi, F. Bellisai, B. Frediani, L. Cantarini

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR [III]

COVID-19 prognosis in patients with systemic lupus erythematosus is not different from rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: results from the control-19 study by the italian society for rheumatology 154
C. Scirocco, L. Andreoli, M. Fredi, C. Lomater, L. Moroni, M. Mosca, B. Raffeiner, G. Carrara, G. Landolfi, D. Rozza, A. Zanetti, C.A. Scirè, G.D. Sebastiani

Genetic contribution to chronic damage development in Systemic lupus erythematosus 156
G. Olivieri, F. Ceccarelli, C. Perricone, C. Pirone, F. Natalucci, C. Ciccacci, C. Alessandri, P. Borgiani, F. Conti

Association between exposure to fine particulate matter and osteoporosis: a population-based cohort study 158
G. Adami, A. Fassio, C. Benini, O. Viapiana, E. Bertoldo, D. Gatti, M. Rossini

Gene expression profiling of clinical remission in PSA reveals C-FOS and ymer dysregulation 160
M. Angioni, A. Floris, I. Cangemi, M. Congia, E. Chessa, M. Piga, A. Cauli

The seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in a cohort of patients with rheumatic musculoskeletal diseases: the mainstream study 162
G. Maioli, E.G. Favalli, M. Biggioggero, M. Bombaci, E. Agape, M. Martinovic, E. Pesce, T. Fabbris, A. Favalli, A. Gobbini, E. Zagato, S. Abrignani, R. Grifantini, R. Caporali

Results from the prospective nationwide p-rheum.it study (the italian registry of pregnancy in the rheumatic diseases) promoted by the Italian Society for Rheumatology 165
F. Crisafulli, M.C. Gerardi, D. Lini, D. Rozza, A. Zanetti, G. Carrara, G. Landolfi, A. Bortoluzzi, M.G. Anelli, S. Bellando Randone, A.L. Brucato, V. Canti, R. Caporali, C.B. Chighizola, M.S. Chimenti, G. Crepaldi, G. Cuomo, M. Cutolo, M.S. Cutro, S. D'Angelo, O.M. Epis, F. Danzo, R. De Lorenzo, G. Del Sordo, M.C. Ditto, E. Fusaro, M. Gerosa, S. Guiducci, M. Govoni, F. Iannone, A. Iuliano, C. Lomater, M. Matucci Cerinic, M. Mosca, M. Muscarà, M. Nivuori, M. Padovan, S. Paolino, G. Pazzola, S. Peccatori, R. Perricone, V. Picerno, C. Picchi, E. Praino, V.L. Ramoni, P. Rovere-Querini, C. Salvarani, L. Santo, G.D. Sebastiani, F. Serale, C. Tani, S. Tonetta, S. Zardini, C.a. Scirè, F. Franceschini, L. Andreoli, A. Tincani

COMUNICAZIONI ORALI: SARS-CoV-2

Incremento del rischio di mortalità per COVID-19 in pazienti con malattie reumatologiche: risultati dal registro italiano della società italiana di reumatologia (CONTROL-19) 168
D. Rozza, A. Zanetti, G. Carrara, G. Landolfi, C.B. Chighizola, A. Alunno, L. Andreoli, R. Caporali, R. Gerli, G.D. Sebastiani, G. Valesini, L. Sinigaglia, C.A. Scirè

Studio retrospettivo monocentrico inerente la valutazione degli eventi avversi correlati alla vaccinazione anti-SARS-CoV2 in pazienti con vasculiti sistemiche 170
E. Simoncelli, S. Colafrancesco, F.R. Spinelli, F. Giardina, C. Garufi, A. Gattamelata, S. Truglia, R. Izzo, R. Priori, F. Conti

Immunogenicity and response of BNT162B2 MRNA SARS-CoV-2 vaccine in patients with psoriatic arthritis on TNF inhibitors: the PSAVAX cohort 172
V. Venerito, G. Lopalco, P. Stefanizzi, M. Fornaro, F. Cacciapaglia, M. Galeone, S. Tafuri, F. Iannone

Safety of BNT162B2 MRNA SARS-CoV-2 vaccine in rare rheumatic diseases: a monocentric cohort from the Rheumatology Unit of Bari 174
A. Abbruzzese, M. Fornaro, S. Colella, M. Anelli, F. Cacciapaglia, G. Lopalco, F. Cafarelli, L. Coladonato, D. Renna, M. Giannotta, M. Lavista, V. Venerito, F. Montini, C. Scioscia, D. Mandunzio, A. Capuano, F. Iannone

Impatto del COVID-19 in pazienti con malattia da IgG4: studio osservazionale multicentrico europeo 176
G.A. Ramirez, M. Lanzillotta, M. Ebbo, A. Fernandez-Codina, G. Mancuso, L. Smith, O. Orozco-Galvez, F. Martínez Valle, N. Schleinitz, L. Dagna, E. Culver, E. Della Torre

L'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: studio italiano multicentrico 177
T. Schioppo, L. Argolini, S. Sciascia, F. Pregnolato, F. Tamborini, P. Miraglia, D. Roccatello, R.A. Sinico, G. Moroni, M. Gerosa, R. Caporali

COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA

Inhibition of STAT3 in PBMCS: clues to understand selectivity of janus kinase inhibitors 180
F. Cacciapaglia, R. Bizzoca, D. Natuzzi, S. Stano, N. Lacarpia, M. Fornaro, V. Venerito, F. Iannone

Deficit di micronutrienti nelle spondiloartriti: impatto del genere e delle comorbidità 182
P. Triggianese, F. Caso, A. D'Antonio, P. Conigliaro, S. Ferrigno, L. Costa, M. Tasso, M.S. Chimenti, R. Perricone

Menstruation-related disorders in woman with rheumatic disease (RDS): bleeding and pain 183
M. Orlandi, S. Vannuccini, K. El Aoufy, M. Melis, S. Bellando Randone, S. Guiducci, M. Matucci Cerinic, F. Petraglia

Fibromyalgia severity according to age categories: results of a cross-sectional study from a large national database 184
M. Di Carlo, S. Farah, L. Bazzichi, F. Atzeni, M. Govoni, G. Biasi, M. Di Franco, F. Mozzani, E. Gremese, L. Dagna, A. Batticciotto, F. Fischetti, R. Giacomelli, S. Guiducci, G. Guggino, M. Bentivegna, R. Gerli, C. Salvarani, G. Bajocchi, M. Ghini, F. Iannone, V. Giorgi, M. Cirillo, S. Bonazza, S. Barbagli, C. Gioia, N.G. Marino, A. Capacci, G. Cavalli, A. Cappelli, F. Carubbi, F. Nacci, I. Riccucci, M. Cutolo, L. Sinigaglia, P. Sarzi-Puttini, F. Salaffi

Safety and efficacy of non-medical switch from adalimumab originator to biosimilar in a monocentric cohort of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases 185
S. Mancuso, C. Castellani, F.R. Spinelli, F. Giardina, G. Sciarra, A. Khan, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Riccieri, A. Sili Scavalli, R. Scrivo, F. Conti

Efficacia di adalimumab biosimilare (SB5) nell'uveite non-infettiva: dati real-life 187
J. Sota, S. Gentileschi, A. Vitale, C. Gaggiano, G. Di Bartolo, M. Bianco, B. Frediani, G. Tosi, L. Cantarini, C. Fabiani

MALATTIE RARE

Pianificazione familiare e gravidanza nelle malattie rare 190
C. Tani

Novità su terapia e management della sindrome da anticorpi antifosfolipidi 191
L. Andreoli, C. Nalli, F. Angeli, E. Pedretti

Sindrome di Goodpasture: patogenesi, inquadramento e terapia 196
R.A. Sinico, M. Uzzo, G.d. Bonelli, F. Pieruzzi

Manifestazioni muscoloscheletriche della sarcoidosi 204
C. Montecucco

Utility of the "2019 ACR/EULAR classification criteria" for the management of patients with IgG4-related disease 205
E. Della Torre, M. Lanzillotta, T. Germanò, G. Mancuso, G.A. Ramirez, M. Falconi, L. Dagna

CASI DIFFICILI

Una rara manifestazione della malattia di Behçet 207
F. Atzeni

Il "discernimento" diagnostico-terapeutico: lupus o non lupus? 208
S. Panaro, C. Nalli

Sindrome VEXAS: sfide ed opportunità 211
D. Mauro, A. Delicato, A. Ciancio, V. Calabrò, F. Ciccia, R. Tirri

Fibrosclerosi multifocale in una paziente con infezione da HIV trattata con rituximab 213
S. Scriffignano, D. Mauro, M. Raimondi, F. Ciccia, R. Tirri

Granulomatosi eosinofila con poliangioite: un caso di esordio con insufficienza renale in paziente in terapia con benralizumab 215
V. Marino, S. Fasano, E. Gaggiano, D. Viggiano, R. Pollastro, F. Ciccia, R. Tirri

Sindrome di Hughes-Stovin: case report di una rara manifestazione di vasculite autoimmune 217
A. D'Antonio, P. Triggianese, B. Kroegler, A. Ascoli Marchetti, L. Belvivere, D. Morosetti, F. Sabuzi, A. Ippoliti, R. Argirò, R. Perricone

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

Inquadramento e diagnosi differenziale delle artriti da microcristalli 220
R. Ramonda

DISH: inquadramento clinico e ruolo dell'imaging 225
S. D'Angelo, V. Picerno, A. Carriero

Novità in tema di patogenesi dell'artrosi 227
F.M. Perrotta

Definizione di uno scoring ecografico per la valutazione dell'estensione della deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio nella CPPD: risultati del DELPHI del gruppo OMERACT us working Group - CPPD subgroup 229
S. Sirotti, A. Adinolfi, F. Becce, T. Cazenave, S. Christiansen, E. Cipolletta, A. Delle Sedie, M. Diaz Cortes, F. Figus, E. Filippucci, P. Mandl, D. MacCarter, I. Moller, M. Mortada, G. Mouterde, E. Naredo Sanchez, C. Pineda, F. Porta, W. Schmidt, T. Serban, L. Terslev, F. Vreju, R. Wakefield, P. Zufferey, P. Sarzi-Puttini, M.A. D'Agostino, N. Damjanov, A. Iagnocco, H. Keen, G. Filippou

SABATO 27 NOVEMBRE 2021

REVIEW COURSE

Manifestazioni reumatologiche dei farmaci inibitori del check point 233
E.G. Favalli

Le osteomalacie ipofosforemiche 234
M. Rossini, A. Fassio

Malattia di Kawasaki in epoca COVID-19 238
S. Costi, R. Cimaz

Vaccini anti-COVID-19 e malattie reumatologiche 245
F. Conti

PROGETTO YouRlab: GIOVANI REUMATOLOGI E DESIGNERS A CONFRONTO

Progetto YouRlab: giovani reumatologi e designers a confronto 260
E. Bass, C.B. Chighizola, M. Giulianelli

SESSIONI POSTER

1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative 261
2 • Artrite Reumatoide 339
3 • Artrosi e Artriti da microcristalli 382
4 • Dolore cronico e fibromialgia 394
5 • Innovazione tecnologica 403
6 • Malattie metaboliche dello scheletro 419
7 • Reumatologia pediatrica 428
8 • Vasculiti 435
9 • Sclerodermia 453
10 • Miositi e sindrome di Sjögren 492
11 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi 521
12 • Malattie rare 563
13 • Malattie autoinfiammatorie 584
14 • Casi difficili 598
15 • Miscellanea 625
16 • Health professionals 664
17 • Associazioni pazienti 683

INDICE AUTORI 691

MERCOLEDÌ 24 NOVEMBRE 2021

LETTURA SIR
L'ISTITUTO DI STORIA DELLA REUMATOLOGIA: LA MEMORIA INCONTRA IL FUTURO

Moderatore: R. Gerli (Perugia)

- L'Istituto di Storia della Reumatologia: La memoria incontra il futuro
  L. Punzi (Venezia)

L'ISTITUTO DI STORIA DELLA REUMATOLOGIA: LA MEMORIA INCONTRA IL FUTURO

L. PUNZI

Istituto di Storia della Reumatologia, Ospedale SS Giovanni e Paolo, Venezia

Circa un anno fa la Società Italiana di Reumatologia (SIR) decise di promuovere una nuova iniziativa, la fondazione dell'Istituto di Storia della Reumatologia (ISR), che in tempi rapidissimi ha trovato una collocazione prestigiosa presso l'Ospedale SS. Giovanni e Paolo di Venezia, sede di una delle Biblioteche Storiche di Medicina più importanti del mondo (1).

I motivi che hanno portato a fondare l'ISR sono molteplici ma è probabile che abbia agito da volano principale lo sviluppo, con conseguente incrementata autorevolezza, della Reumatologia come disciplina scientifica, che ha permesso di poter ripensare alla sua storia con serenità, ma anche con orgoglio. La Biblioteca Storica in cui è collocata la sede dell'ISR rappresenta un'occasione imperdibile per questo tipo di approccio, consentendo di risvegliare la memoria alla luce delle presenti acquisizioni, che a loro volta preannunciano il futuro. Agli esordi del *boom* dell'editoria susseguente all'invenzione di Gutenberg, Venezia la fece da padrona, per tutta una serie di motivi. Fatto sta che a Venezia si stampava circa la metà dei libri editi in tutto il mondo, tra cui molti in ambito medico, vista la primazia mondiale dell'Università di Medicina di Padova nel 1500, che notoriamente era la Scuola Medica della Repubblica di Venezia. Tra questi, dominano i primi libri a stampa di Ippocrate, Galeno, Celso e Paracelso, ma anche di altri autori più vicini a noi. A ben leggere vi sono *in nuce* gli elementi che hanno rappresentato la base dell'attualità più moderna della medicina, consentendoci di possedere le basi culturali per interpretare al meglio le malattie dell'immunità innata e dell'immunità acquisita. Giova ricordare che nell'ambito della Reumatologia, inclusa quella pediatrica, vi sono le più frequenti e numerose malattie autoimmuni non organo-specifiche ed autoinfiammatorie. La storia delle malattie reumatologiche ci ha suggerito di fissare nel 1800 la data presunta dell'inizio dello sviluppo delle malattie autoimmuni, con la prima descrizione dell'artrite reumatoide (AR) da parte di Landré-Beauvais (2, 3). L'AR si presta benissimo a fungere da cartina di tornasole per valutare la presenza di malattie autoimmuni in quanto meglio identificabile nella paleopatologia, nella pittura/scultura ed anche nella letteratura (4). Come la Gotta lo è per le malattie autoinfiammatorie, tipica espressione di alterazione dell'immunità innata. Lì, a Venezia, vi è l'unico volume dell'opera di Celso rimastoci, il libro Ottavo, in cui osserva indelebilmente come "*notae vero inflammationis sunt quattuor: rubor et tumor cum calore et dolore*"; ma anche la possibilità che un'infiammazione possa essere locale o sistemica "*dividam autem omnes in eos, qui in totis corporibus consistere videntur, et eos, qui orientur in partibus*". Lì vi è la prima stampa degli Aforismi di Ippocrate tra cui spiccano quelli per la gotta che a tutt'oggi nessuno si sentirebbe di smentire. La storia quindi ci guida nel cercare le cause dell'esplosione di frequenza di queste MR immuno-mediate, che hanno trovato nell'immunogenetica uno dei possibili fattori di interpretazione. Si è dimostrato infatti che i soggetti che più avevano resistito alle grandi infezioni, inclusa la malaria, appartenevano in gran parte al cluster HLA-DRB1 che sappiamo adesso come sia altamente coinvolto come fattore di rischio delle MR autoimmuni. A questo si aggiungono anche i fattori ambientali, il cui studio è stato finora poco considerato nelle MR.

Sono solo alcuni esempi di come la memoria ci abbia consentito di far nascere e sviluppare il futuro, e l'Istituto di Storia della Reumatologia ne è il testimone più affascinante.

BIBLIOGRAFIA

1. Punzi L, Pérez-Negrete A, Marson P, Cimmino MA, Pò M, Gerli R, Sinigaglia L. The Institute for the History of Rheumatology, an offspring of the Italian Society of Rheumatology, is born in Venice. Reumatismo. 2021; 73: 1-4.
2. Landré-Beauvais AJ. Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte, sous la dénomination de goutte asthenique primitive. Thès Méd Paris. 1800.
3. Marson P. La "questione" reumatoide: malattia antica o recente? Reumatismo. 1988: 40: 23741.
4. Pasero G, Marson P. The antiquity of psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24: 351-53.

GIOVEDÌ 25 NOVEMBRE 2021

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: A.A. Padula (Potenza), *P. Sarzi-Puttini* (Milano)

- Farmacogenomica nelle spondiloartriti
  Relatore: *A. Cauli* (Cagliari)

- DACTOS: nuovo score ecografico nell'artrite psoriasica
  Relatore: *A. Iagnocco* (Torino)

- Imaging nelle spondiloartriti e nell'artrite psoriasica.
  Possibile biomarcatore per la clinica e per la ricerca?
  Relatore: *M.A. D'Agostino* (Roma)

- Raccomandazioni GRAPPA 2021
  Relatore: *E. Lubrano di Scorpaniello* (Campobasso)

FARMACOGENOMICA NELLE SPONDILOARTRITI

A. CAULI

Cagliari

Non pervenuto.

DACTOS: NUOVO SCORE ECOGRAFICO NELL'ARTRITE PSORIASICA

A. ZABOTTI [1], G. SAKELLARIOU [2], I. TINAZZI [3], L. IDOLAZZI [4], A. BATTICCIOTTO [5], M. CANZONI [6], G. CARRARA [7], O. DE LUCIA [8], F. FIGUS [9], N. GIROLIMETTO [10], P. MACCHIONI [10], R. MCCONNELL [11], N. POSSEMATO [10], A. IAGNOCCO [9]

[1]Department of Medical and Biological Sciences, Rheumatology Clinic, University Hospital S.M. Misericordia, Udine; [2]Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia; [3]Unit of Rheumatology, IRCSS Ospedale S.C. Don Calabria, Negrar, Verona; [4]Section of Rheumatology, Department of Medicine, University of Verona; [5]Department of Internal Medicine, Rheumatology Unit, ASST-S Settelaghi, Varese; [6]Primary Care Department, Local Health Unit, Rome-1, Rome-4 and Viterbo; [7]Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology (SIR), Milan; [8]Rheumatology and Orthopedic Department, ASST-Gaetano Pini, Milan; [9]Academic Rheumatology Centre, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Turin; [10]Department of Rheumatology, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; [11]Department of Surgical Sciences, Università degli Studi di Torino

Background. La dattilite è una manifestazione clinica caratteristica dell'artrite psoriasica (PsA), ed è definita come una tumefazione uniforme di un dito, determinata dall'infiammazione delle articolazioni, dei tendini e dei tessuti molli locali. Anche se la dattilite può presentarsi in tutti i tipi di spondiloartrite, è considerata un segno distintivo della PsA ed è inclusa nei criteri classificativi della malattia (1). Essa ha una prevalenza del 50-70% e può comparire in qualsiasi momento durante il decorso della malattia, incluse le fasi iniziali, essendo a volte l'unica manifestazione patologica per molti anni (2). L'ecografia muscoloscheletrica (Msk-US) può facilmente rilevare il coinvolgimento infiammatorio delle strutture anatomiche delle dita coinvolte nella dattilite offrendo al clinico, inoltre, un tool per il monitoraggio degli effetti della terapia sistemica e locale (3).

Obiettivi. Il presente studio ha i seguenti obiettivi: identificare le lesioni ecografiche caratteristiche della dattilite delle mani nella PsA; valutare l'affidabilità della Msk-US nel rilevare tali lesioni; sviluppare uno score di valutazione della severità della dattilite:

Metodi. Dopo una revisione sistematica della letteratura sull'uso della Msk-US nella dattilite nella PsA, 12 reumatologi esperti in Msk-US hanno partecipato ad una Delphi survey, al fine di ottenere un consenso sulle lesioni ecografiche elementari che caratterizzano la dattilite e sullo sviluppo di uno score atto a valutare la severità di tale quadro. Successivamente, sono stati effettuati un esercizio web-based su immagini ecografiche di dattilite ed un esercizio su pazienti con PsA e dattilite della mano, al fine di valutare la riproducibilità intra- ed inter-operatore nell'assessment e nello scoring delle lesioni che compongono il quadro della dattilite.

Risultati. È stato sviluppato lo score DACTylitis glObal Sonographic (DACTOS) (3), il quale è stato ottenuto sommando i punteggi di ogni lesione inclusa, come da indicazioni ottenute nel sondaggio

Table I - Dactylitis global score (DACTOS).

	Score	Site	Range of the score
Peritendon extensor inflammation	0–1 for B mode, 0–1 for PD.	MCP and PIP joints.	0–4
Soft tissue oedema	0–3 for B mode, 0–3 for PD.	Digit, the score should reflect the most severely affected area.	0–6
Flexor tenosynovitis	0–3 for B mode, 0–3 for PD.	Digit, the score should reflect the most severely affected area.	0–6
EULAR-OMERACT combined synovitis score	0–3, unique combined score for B-mode and PD.	MCP, PIP and DIP joints.	0–9
Dactylitis Global Score	The overall score should be presented both as separate scores for each lesion and as a single number, resulting from the summation of the score of each lesion.		0–25

DACTOS score (range 0–25) is obtained by summing the scores given to each sonographic lesion in B-mode and PD.
DACTOS, DACTylitis glObal Sonographic; DIP, distal interphalangeal joint; EULAR, European League Against Rheumatism; MCP, metacarpophalangeal joint; PD, power Doppler; PIP, proximal interphalangeal joint.

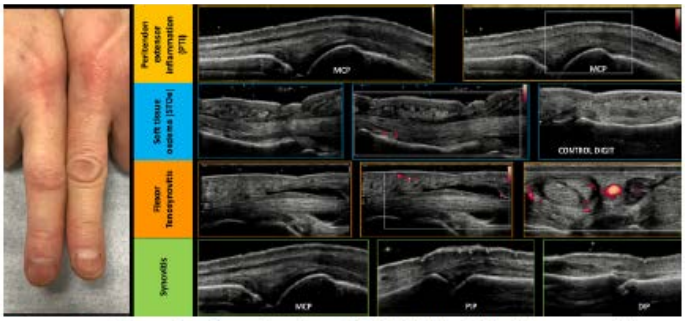


Figure 1 Example of application of DACTylitis glObal Sonographic (DACTOS) score in psoriatic arthritis dactylitis. Ultrasound examination showed a moderate flexor tenosynovitis with a moderate power Doppler (PD) signal and a severe soft tissue oedema. DACTOS score was 7, calculated by the sum of flexor tenosynovitis (2 points for B-mode and PD) and soft tissue oedema (3 points for B-mode). DIP, distal interphalangeal joint; MCP, metacarpophalangeal joint; PIP, proximal interphalangeal joint.

Delphi (Tabella I): edema sottocutaneo dei tessuti molli, tenosinovite del flessore, infiammazione peritendonite dell'estensore e sinovite (Figura 1) (2). Il punteggio DACTOS varia da 0 a 25. La valutazione delle immagini ecografiche mostrava una riproducibilità intra-operatore da moderata a buona (k 0,6-0,81) ed una riproducibilità inter-operatore da debole a buona (k 0,43-0,87). Nella valutazione sui pazienti con dattilite, la riproducibilità intra-operatore variava da moderata ad eccellente (k 0,67-0,93); quella inter-operatore risultava essere variabile da debole a buona (k 0,43-0,83).

Conclusioni. Il nuovo score DACTOS è una misura affidabile per interpretare le molteplici alterazioni ecografiche della dattilite. Esso fornisce un'utile analisi globale della severità della dattilite della mano e può rappresentare un supporto alla diagnosi clinica così come un utile strumento per la gestione del paziente con PsA e dattilite.

BIBLIOGRAFIA

1. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2665-73.
2. McGonagle D, Tan AL, Watad A, et al. Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis. Nat Rev Rheumatol. 2019; 15: 113-22.
3. Zabotti A, Sakellariou G, Tinazzi I, et al. Novel and reliable DACTylitis glObal Sonographic (DACTOS) score in psoriatic arthritis Ann Rheum Dis. 2020; 79: 1037-43.

IMAGING NELLE SPONDILOARTRITI E NELL'ARTRITE PSORIASICA. POSSIBILE BIOMARCATORE PER LA CLINICA E PER LA RICERCA?

M.A. D'AGOSTINO

Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Roma

Negli ultimi 20 anni il rapido progresso delle tecniche di imaging ha permesso di visualizzare e comprendere in maniera sempre più precisa i processi infiammatori e riparativi caratteristici del coinvolgimento assiale e periferico delle spondiloartriti e dell'artrite psoriasica. Le nuove sequenze di RMN, l'utilizzo della PET-TC e dell'ecografia Doppler hanno permesso una caratterizzazione non solo morfologica ma anche funzionale del coinvolgimento articolare migliorando così la presa in carico globale da un punto di vista diagnostico, prognostico, e di follow-up terapeutico. Allo sviluppo tecnologico si è affiancata una migliore conoscenza della metodologica di valutazione delle tecniche di imaging come strumento di misura, permettendo lo sviluppo di "scoring" di gradazione dell'infiammazione e del danno strutturale estremamente sensibili al cambiamento, e per questo utili non solo nella ricerca clinica, ma anche, come supporto, nella ricerca traslazionale. La relazione presenterà una panoramica dei recenti sviluppi nelle tecniche di imaging e del loro ruolo come biomarcatori nella pratica clinica e nella ricerca.

RACCOMANDAZIONI GRAPPA 2021

E. LUBRANO DI SCORPANIELLO

Cattedra di Reumatologia e U.O.C Medicina Interna, Università degli Studi del Molise e Azienda Sanitaria Regionale Molise, Campobasso

L'Artrite Psoriasica (AP) è una patologia dalle molteplici manifestazioni cliniche (1). La sua complessità fenotipica e le continue identificazioni di nuovi target terapeutici ha indotto il gruppo GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) a redigere le nuove raccomandazioni sulla gestione e sul trattamento di tale condizione. Partendo dalla precedente pubblicazione (2), il gruppo GRAPPA ha seguito lo stesso schema metodologico. Infatti, ha suddiviso l'AP nei seguenti subsets: periferico, entesite, dattilite, assiale, psoriasi, interessamento ungueale, comorbidità e condizioni associate. La novità è stata aggiungere il subset delle condizioni associate (malattie infiammatorie intestinali, uveite) che, per la prima volta, sono state considerate nell'ambito delle raccomandazioni terapeutiche dell'AP. Invece, è stata confermata la metodologia GRADE (3), sulla base dell'analisi sistematica della letteratura, con l'identificazione del livello di evidenza scientifica e quindi il grado di raccomandazione. Inoltre, quale altra caratteristica del gruppo GRAPPA, è stata confermata la presenza di dermatologi nell'analisi dei dati e nella stesura delle raccomandazioni del subset cutaneo e ungueale. Questo è un aspetto importante, in quanto altre raccomandazioni pubblicate hanno sviluppato il livello di evidenza solo per la componente muscolo-scheletrica dell'AP. Le Raccomandazioni verranno pubblicate per esteso nell'autunno di quest'anno (prima che questo testo venga completato) anche se sono state presentate all'EULAR 2021. Inoltre, ciascun gruppo inerente ai vari subsets ha preparato le review sistematiche che verranno anch'esse sottomesse per la pubblicazione. Nell'ambito del subset assiale, del quale ho avuto l'onore di essere stato individuato quale leader, è stata preparata la review, partendo da quella precedentemente pubblicata nel 2014 (4).

In linea di principio, le raccomandazioni hanno identificato nuovi possibili target terapeutici quali IL23, Jak inibitori, oltreché rivalutare le precedenti classi di farmaci già utilizzate per il trattamento dell'AP, mediante la metodologia PICO e poi attraverso il livello di accordo tra i vari componenti dei vari gruppi. Sono poi stati stilati i cosiddetti principi generali che sono poi stati condivisi anche con i componenti del gruppo GRAPPA, mediante una survey per valutare il livello di accordo.

Il raggiungimento della remissione clinica o di una bassa attività di malattia è un obiettivo possibile nei pazienti con AP (5, 6). Inoltre, in alcuni casi, il raggiungimento di tale condizione ha dimostrato di rallentare la progressione del danno strutturale (5, 6).

Le più recenti raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con AP hanno proposto la remissione o una condizione di bassa attività di malattia come l'obiettivo primario del trattamento. Una volta raggiunta la remissione, è quindi necessario monitorare il trattamento e, eventualmente, adattarlo al mantenimento della stessa, meglio se con un approccio "Treat to Target".

Anche le prossime raccomandazioni GRAPPA 2021 seguono questo principio, identificando nella remissione e nella minima attività di malattia il target terapeutico.

L'AP è il prototipo delle Spondiloartriti periferiche, di cui Verna Wright è da considerarsi il padre (7). Egli, infatti, inizialmente focalizzando il proprio interesse di ricerca proprio sull'AP e, con l'aiuto dei suoi giovani collaboratori, ha dato un contributo fondamentale alla conoscenza di questo ampio ed eterogeneo gruppo di condizioni patologiche (7).

Nell'ultimo decennio, le conoscenze sulla patogenesi dell'AP sono notevolmente migliorate. L'identificazione di citochine e altre vie metaboliche,

chiaramente coinvolte nel processo patogenetico della malattia, ha determinato una rivoluzione nella strategia terapeutica dell'AP e nei target da trattare (8).

BIBLIOGRAFIA

1. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic Arthritis, Psoriatic Disease, or Psoriatic Syndrome? J Rheumatol. 2019; 46: 1428-30.
2. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendation for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 1060-71.
3. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011; 64: 383-94.
4. Nash P, Lubrano E, Cauli A, Taylor WJ, Olivieri I, Gladman DD. Updated guidelines for the management of axial disease in psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2014; 41: 2286-9.
5. Perrotta FM, Marchesoni A, Lubrano E. Minimal Disease Activity and Remission in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF-α Drugs. J Rheumatol. 2016; 43: 350-5.
6. Lubrano E, Parsons WJ, Perrotta FM. Assessment of Response to Treatment, Remission, and Minimal Disease Activity in Axial Psoriatic Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. J Rheumatol. 2016; 43: 918-23.
7. Helliwell PS. Verna Wright: father of the spondyloarthropathies. Ann Rheum Dis. 2019; 0: 1-2.
8. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018; 391: 2273-84.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: F. Franceschini (Brescia)*, G.D. Sebastiani* (Roma)

- Aspetti patogenetici del lupus eritematoso sistemico e biomarcatori per la diagnosi precoce
  Relatore: *M. Piga* (Cagliari)

- L'uso dei glucocorticoidi nel lupus eritematoso sistemico
  Relatore: *S. Fasano* (Napoli)

- Il rischio ostetrico nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi
  Relatore: *C.B. Chighizola* (Milano)

ASPETTI PATOGENETICI DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E BIOMARCATORI PER LA DIAGNOSI PRECOCE

M. PIGA

Cagliari

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica, ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune, caratterizzata da un fenotipo clinico estremamente variabile e dalla produzione di una ampia varietà di autoanticorpi rivolti contro numerose specificità antigeniche, in particolare contro antigeni nucleari.

I principali fattori implicati nella patogenesi del LES sono di natura genetica, ambientale ed epigenetica (1). L'importanza dei fattori genetici è suggerita dalla familiarità, dalla concordanza tra gemelli omozigoti e dalla differente prevalenza etnica della malattia. Fratelli di pazienti con LES presentano un rischio fino a 30 volte maggiore di sviluppare la malattia. Studi di associazione *genome-wide* (GWAS) hanno confermato l'importanza di geni convolti nella regolazione della risposta immunitaria, sia a livello di immunità innata (C2, C4, C1q, TREX1, DNAase1, STAT4, IRF5) che di immunità adattativa (HLA-DR, PTPN22, BLK, BANK1, TNFS13A), e nella risposta tissutale all'infiammazione (FCGR2A KLK1, KLK3) quali fattori di suscettibilità allo sviluppo della malattia (1, 2).

I principali fattori ambientali chiamati in causa nella patogenesi del LES sono i raggi ultravioletti, gli agenti infettivi, il microbiota intestinale, e agenti chimici tra cui i farmaci. La luce ultravioletta (UV) ha dimostrato una forte associazione con l'attività di malattia, sia a livello cutaneo che sistemico. Si stima che la prevalenza della fotosensibilità nel LES raggiunga il 50% dei pazienti. I meccanismi di danno associati all'azione dei raggi UV includono la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, il danno al DNA che esitano nella traslocazione di antigeni nucleari sulla superficie dei cheratinociti e nell'induzione dell'apoptosi, con conseguente attivazione della risposta immunitaria (3). Inoltre, è stato ampiamente studiato il ruolo delle infezioni. Alcuni studi suggeriscono che, tra i possibili virus chiamati in causa, il virus di Epstein Barr possa giocare un ruolo come fattore scatenante la risposta autoimmunitaria in individui suscettibili, geneticamente predisposti (4). L'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali determina l'attivazione della risposta immunitaria, sia innata che adattativa. In particolare, la mancata o insufficiente clearence di corpi apoptotici a seguito dell'esposizione a determinanti ambientali (es. UV, Infezioni), e la loro conseguente persistenza a livello tissutale, causa l'attivazione delle cellule plasmocitoidi dentritiche che producono grandi quantità di interferone alfa, citochina importante nell'attivazione della risposta innata e nella regolazione della risposta adattativa tramite un aumento della produzione di BAFF, quest'ultima citochina in grado di attivare i linfociti B (5). L'attivazione delle cellule B porta alla produzione di autoanticorpi che rappresentano l'elemento patogenetico più importante nel LES, oltre che quello meglio conosciuto (6). I meccanismi attraverso cui gli autoanticorpi possono determinare il danno sono vari: danno mediato da immunocomplessi circolanti e in situ (es. anti-dsDNA) con attivazione della cascata del complemento, danno mediato dall'azione citotossica diretta (es. anemia emolitica), danno legato all'interazione con processi fisiologici come la coagulazione (es. anticorpi anti-fosfolipidi). Il deposito di immunocomplessi a livello tissutale determina infiammazione e danno tissutale, caratterizzato da necrosi cellulare e dalla formazione di ulteriori corpi necrotici e apoptotici, i quali rappresentano lo stimolo alla base della persistenza della risposta immunitaria. Si viene in questo modo a creare una spirale in cui la risposta immunitaria si amplifica portando all'accumulo di autoanticorpi nel siero del paziente fino a determinare la comparsa delle manifestazioni cliniche della malattia e del danno tissutale irreversibile (1).

La diagnosi di LES è, ancora, clinica (7). I criteri classificativi sviluppati e validati nel corso degli anni non sono considerati diagnostici ma possono fornire un framework per la diagnosi. Sebbene la presenza degli autoanticorpi possa precedere la comparsa dei sintomi di molti anni, il ritardo diagnostico è spesso legato alla limitata conoscenza del LES al di fuori degli ambienti specialistici oltre alla relativa bassa specificità di alcuni comuni sintomi di esordio come la febbre, l'astenia e le artralgie. Gli anticorpi antinucleari (ANA) sono utilizzati quali esame di screening in quanto positivi nel 98% dei pazienti con LES, ma sono gravati da una bassa specificità poiché sono presenti anche in altre malattie autoimmuni, tumori maligni, malattie infettive o fino al 35% degli individui sani, soprattutto se anziani. Per questo motivo, per la conferma della diagnosi possono essere utilizzati altri biomarcatori più specifici che facilitano una diagnosi precoce e accurata di LES quali: anti-dsDNA, anti-Smith (anti-Sm), complemento C3 e C4 e gli anticorpi anti-proteina P ribosomiale (anti-P) che sebbene presentino un'elevata specificità soffrono di bassa standardizzazione delle procedure laboratoristiche per la loro identificazione (Tabella I).

Altri biomarcatori, anche specifici per la diagnosi di LES, non sono utilizzati di routine in pratica clinica in quanto mancano ancora di convalida come strumento diagnostico come, ad esempio, i prodotti di attivazione del complemento legati alle cellule (Cell-bound complement activation products) tra cui l'EC4d (legato agli eritrociti), il TC4d (legato ai linfociti T), il BC4d (legato ai linfociti B) e il PC4d (legato alle piastrine, tabella II) (8).
Sebbene un numero elevato di nuovi biomarcatori sia stato studiato per la diagnosi di LES, pochi di essi sono stati convalidati attraverso studi longitudinali su larga scala e nessuno di loro è stato standardizzato per l'utilizzo nella pratica clinica. Finora, non è stato identificato un singolo biomarcatore per il LES che soddisfi le caratteristiche del biomarcatore ideale. Al contrario, l'utilizzo combinato dei biomarcatori attualmente disponibili insieme alla valutazione clinica è l'elemento oggi più utile per una diagnosi precoce. Pertanto, è necessario identificare biomarcatori con un profilo di accuratezza diagnostica superiore e per questo nuove tecniche multi-omiche sono in fase di sviluppo per l'identificazione di nuove molecole che possano identificare gli individui affetti da LES sin dalle prime fasi della malattia (9).

Tabella I - Elenco dei principali biomarcatri diagnostici utilizzati nel LES e riferimento alla loro accuratezza diagnostica.

BIOMARKER	Sensibilità (%)	Specificità (%)	PPV (%)	NPV (%)
ANA	**96,5-99,0**	44,0-45,2	63,9	**97,8**
Anti-dsDNA	57,1-63,0	**95,9-97,4**	**95,5**	72,4
Anti-Sm	26,1-38,0	**98,7-99,9**	**100**	61,7
Anti-Rib P	21,3	**99,3**	**95,6**	62,2
Low C3 / C4	59,0-60,0	**92,6-99,0**	**98,4**	71,2

PPV: potere predittivo positivo. NPV: potere predittivo negativo.

Tabella II - Elenco dei prodotti di attivazione del complemento legati alle cellule (Cell-bound complement activation products) e riferimento alla loro accuratezza diagnostica.

CB-CAP	Sensibilità (%)	Specificità (%)
EC4d	24,0 - 70,0	83,0 - 95,0 vs MRS 93,0 - 99,0 vs CS
BC4d	33,0 - 66,0	82,0 - 96,0 vs MRS 96,0 - 99,0 vs CS
TC4d	56,0	80,0 vs. MRS
PC4d	18,0 - 48,0	82,0 - 96,0 vs MRS 96,0 - 99,0 vs CS

MRS: malattie reumatologiche sistemiche. CS: controlli sani.

BIBLIOGRAFIA

1. Liu, Z., Davidson, A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. Nat Med. 2021; 18: 871-882.
2. M. Steri, V. Orrù, M.L. Idda, et al. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. N Engl J Med. 2017; 376: 1615-1626.
3. Wolf SJ, Estadt SN, Gudjonsson JE, et al. Human and Murine Evidence for Mechanisms Driving Autoimmune Photosensitivity. Front Immunol. 2018; 9: 2430.
4. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. Curr Opin Rheumatol. 2012; 24: 383-388.
5. Md Yusof MY, Psarras A, El-Sherbiny YM, et al. Prediction of autoimmune connective tissue disease in an at-risk cohort: prognostic value of a novel two-score system for interferon status. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018; 77: 1432-1439.
6. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003; 349(16): 1526-1533.
7. Luis Alonso Gonzalez, Manuel Francisco Ugarte-Gil, Graciela S Alarcon. Systemic lupus erythematosus: The search for the ideal biomarker. Lupus. 2021; 30: 181-203.
8. Rosalind Ramsey-Goldman, Jian Li, Thierry Dervieux, Roberta Vezza Alexander. Cell-bound complement activation products in SLE. Lupus Science & Medicine. 2017; 4.
9. Piga M, Arnaud L. The Main Challenges in Systemic Lupus Erythematosus: Where Do We Stand? J. Clin. Med. 2021, 10, 243.

L'USO DEI GLUCOCORTICOIDI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

S. FASANO

Napoli

Sebbene storicamente il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) sia stato associato a una ridotta aspettativa di vita, la mortalità nei pazienti con LES è nettamente diminuita negli ultimi 6 decenni (1). Prima del 1948 e del 1955, quando corticosteroidi e antimalarici sono stati approvati dalla FDA per il trattamento del LES, il tasso di sopravvivenza a 5 anni nel LES era inferiore al 50%; attualmente, con le nuove strategie terapeutiche che hanno come obiettivo il controllo dei flares e la prevenzione del danno d'organo nonché il raggiungimento della remissione e/o della bassa attività di malattia, vi è stato un netto miglioramento della sopravvivenza in questi pazienti. Oggi il tasso di sopravvivenza a 5 anni supera il 90%. I glucocorticoidi sono ancora una delle terapie più efficaci per la gestione dell'attività della malattia del lupus. Tuttavia, la terapia corticosteroidea non è priva di complicanze, per i suoi ben noti effetti sul metabolismo e sulla suscettibilità alle infezioni, che sono generalmente dose-dipendenti. Inoltre, l'uso prolungato di glucocorticoidi è associato all'accumulo di danno, un importante predittore di mortalità, anche in pazienti sottoposti a basse dosi, indipendentemente dal grado di attività della malattia. Una recente analisi di oltre 2000 pazienti affetti da lupus della John Hopkins con un periodo medio di follow up di circa 6 anni ha mostrato un aumento del rischio del 2,8% di sviluppare nuovo danno d'organo per ogni 1 mg/die di prednisolone (2). Per questo motivo, stanno emergendo sempre più elementi a favore della limitazione dell'esposizione agli steroidi a lungo termine per il mantenimento della remissione. Sulla base di queste evidenze, le raccomandazioni EULAR del 2019 per la gestione del LES suggeriscono una riduzione progressiva fino alla sospensione completa dei glucocorticoidi, ove possibile (3). Tuttavia, diversi studi hanno riportato che fino all'80% dei pazienti con LES è solitamente trattato con steroidi a lungo termine (4). L'identificazione del paziente con LES in cui la sospensione dei glucocorticoidi sarebbe sicura è lasciata al giudizio del clinico. Il rischio di insufficienza surrenalica e la possibile riattivazione della malattia, infatti, rendono spesso difficile il tapering dello steroide fino a sospensione. Un sondaggio di 130 medici ha mostrato che la decisione di ridurre il trattamento nei pazienti con LES in remissione clinica era variabile e veniva intrapresa con maggiore cautela in pazienti con malattia sierologicamente attiva ma clinicamente quiescente (SACQ) o con un precedente impegno d'organo maggiore (5). Per questi motivi, una percentuale notevole di pazienti viene spesso mantenuta con prednisone a basso dosaggio per lungo tempo, nonostante la remissione clinica. Galbraith e collaboratori hanno condotto un piccolo trial pilota randomizzato (SIMPL) (6) in cui hanno valutato se vi fossero differenze tra la prosecuzione o la sospensione di prednisone a basse dosi, circa la prevenzione di una ricaduta in 15 pazienti affetti da nefrite lupica. In un follow up di 3 anni, non è stato individuato nessun significativo aumento del tasso di riesacerbazione nel gruppo di pazienti che aveva sospeso i glucorticoidi. Di contro, un recente trial di Mathian et al. (studio CORTICOLUP) su 124 pazienti (61 nel gruppo di mantenimento e 63 nel gruppo di sospensione) ha mostrato la superiorità del mantenimento a lungo termine dei 5 mg di prednisone rispetto alla sospensione in termini di rischio di flare (7).

Usando i dati longitudinali dalla nostra coorte, abbiamo valutato i fattori predittivi o protettivi per le riesacebazioni di malattia nel paziente in remissione che sospendeva la bassa dose di steroide. I nostri risultati mostrano che la sospensione dei 5 mg di prednisone in pazienti in remissione è ottenibile, perché solo un decimo dei nostri pazienti ha avuto un flare durante il follow up. La terapia con idrossiclorochina e la remissione prolungata al momento della sospensione del prednisone sono risultati

fattori protettivi. Inoltre, nella nostra coorte, i pazienti con ipocomplementemia o positività degli anticorpi anti-dsDNA avevano un rischio più elevato di flare rispetto a quelli che erano in remissione clinica e sierologica al momento della sospensione dei glucorticoidi, suggerendo una maggiore cautela nella sospensione dello steroide in questi pazienti (8).

BIBLIOGRAFIA

1. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2004; 3(6): 423-53.
2. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2015; 2: e000066.
3. Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 736-45.
4. Nikpour M, et al. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009; 61: 11528.
5. Ngamjanyaporn P, et al. Clinicians approaches to management of background treatment in patients with SLE in clinical remission: results of an international observational survey. Lupus Sci Med. 2017; 4(29)e000173.
6. Galbraith L, Manns B, Hemmelgarn B, Walsh M. The Steroids In the Maintenance of remission of Proliferative Lupus nephritis (SIMPL) pilot trial. Can J Kidney Health Dis. 2014; 1: 30.
7. Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 339-46.
8. Fasano S, Coscia MA, Pierro L, Ciccia F. Which patients with systemic lupus erythematosus in remission can withdraw low dose steroids? Results from a single inception cohort study. Lupus. 2021; 30(6): 991-7.

IL RISCHIO OSTETRICO NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

C.B. CHIGHIZOLA

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, U.O. Reumatologia Pediatrica, ASST Gaetano Pini - CTO, Milano

La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da eventi trombotici, che possono coinvolgere qualsiasi distretto vascolare, e da complicanze gravidiche come aborti precoci (prima della X settimana) o tardivi (dopo la X settimana), parto pretermine prima della XXXIV settimana a causa di eclampsia, pre-eclampsia severa o insufficienza placentare. I nuovi criteri classificativi di Sydney, pubblicati nel 2006, includono tre test per l'identificazione degli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL): gli anticorpi anti-cardiolipina (aCL) e gli anticorpi anti-β2 glicoproteina I (anti-β2GPI), entrambi a titolo medio-alto, e il test funzionale lupus anticoagulante (LA). È necessario confermare la positività a 12 settimane di distanza, per escludere le positività transitorie spesso riscontrate in corso di infezione. I tre test presentano diversa specificità e sensibilità per l'APS: il LA è il più forte predittore di eventi clinici, seguito dagli anti-β2GPI, mentre gli aCL sono dotati della più bassa specificità per la sindrome. È possibile stratificare ulteriormente il rischio di sviluppare eventi clinici in base al profilo aPL: il rischio aumenta con il numero di test positivi, IgG sono clinicamente più significative delle IgM, maggiore è il titolo autoanticorpale più alto è il rischio. Il caratteristico potere predittivo di ciascun test per aPL ne sottende il diverso significato biologico: il test per aCL identifica sia una popolazione autoanticorpale diretta contro la sola cardiolipina sia una popolazione anticorpale diretta contro la cardiolipina legata alla β2GPI (aCL β2GPI-dipendenti). Il LA è principalmente mediato da anti-β2GPI, in particolare ad alto titolo e di classe IgG. Emerge chiaramente come gli anti-β2GPI rappresentino la popolazione autoanticorpale principale nell'APS.

Gli anti-β2GPI riconoscono come target antigenico la β2glicoproteina I (β2GPI), una glicoproteina a catena singola di 50 KDa che consiste in 326 amminoacidi organizzati in 5 domini (D). I D1-4 sono omologhi, mentre il D5 si differenzia per due inserzioni, una di 6 residui molto flessibile deputata al legame con la membrana plasmatica, ed una di 19 al C terminale, a carica positiva, che determina la sua interazione con molecole a carica negativa tra cui i fosfolipidi. Gli anticorpi contro il D1 della β2GPI (anti-D1) sono considerati i principali mediatori patogenetici implicati dell'APS, come dimostrato in studi sia in vitro che in vivo. Per quanto riguarda le manifestazioni ostetriche, è stata proposta un'associazione tra positività per anti-D1 e complicanze tardive da aPL (aborto dopo la X settimana e parto prematuro) ma non con gli aborti precoci.

È comune nella pratica clinica il riscontro di positività persistente per aCL e/o anti-β2GPI a basso titolo, ossia ad un titolo superiore alla soglia di positività (normalmente al 95 percentile) ma al di sotto del 99 percentile, e il risultato è persistente nel tempo. Recentemente, sono state accumulate evidenze in supporto alla rilevanza degli aPL a basso titolo in relazione alle sole manifestazioni ostetriche dell'APS. Secondo l'algoritmo EUREKA, la probabilità di una gravidanza complicata in una paziente con aPL a basso titolo è pari al 64%, con un incremento al 76% in caso di positività per anti-β2GPI IgG.

In aggiunta ai 3 test considerati nei criteri classificativi, numerosi altri test per identificare aPL circolanti, complessivamente noti come test non criterio, sono stati proposti come strumenti aggiuntivi per implementare il processo di stratificazione del rischio clinico. Nell'ambito dell'APS ostetrica, particolare interesse è suscitato dagli anticorpi anti-fosfatidilserina/protrombina ma le evidenze disponibili non sono ancora sufficienti per trarre conclusioni definitive.

Lo flussimetria Doppler materna, con studio delle arterie uterine, e fetale (arteria ombelicale e cerebrale media) è utilizzato per valutare la circolazio-

ne uteroplacentare e per predire la comparsa di insufficienza placentare (pre-eclampsia e ritardo di crescita intrauterina). In accordo con le linee guida EULAR, le pazienti con APS e/o lupus eritematoso sistemico dovrebbero essere sottoposte mensilmente a flussimetria Doppler materna e fetale nel corso del terzo trimestre di gestazione.

Il sistema del complemento svolge un ruolo fondamentale nel mediare il danno indotto da aPL a livello placentare. Pertanto, non sorprende che i livelli di C3 e C4, valutati prima del concepimento e durante la gravidanza, siano stati proposti come biomarcatori del rischio ostetrico nelle donne con aPL positivi; risultati eterogenei sono emersi negli studi ad ora condotti.

Infine, nel valutare il rischio ostetrico in pazienti con positività per aPL, è necessario ricordare le comorbidità associate ad outcome gestazionale sfavorevole nella popolazione generale, quali diabete, ipertensione arteriosa, obesità.

COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE REUMATOIDE

Moderatori: R. Gorla (Brescia)*, F. Ingegnoli* (Milano)

LA DISCORDANZA MEDICO-PAZIENTE NELLA VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA È ASSOCIATA AL RISCONTRO DI SINOVITE E TENOSINOVITE ULTRASONOGRAFICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA: ANALISI ANCILLARE DELLO STUDIO STARTER

A. Floris[1], D. Rozza[2], A. Zanetti[2], G. Carrara[2], E. Bellis[3], A. Cauli[1], A. Iagnocco[4], C.A. Scirè[2], M. Piga[1]
[1]Cagliari; [2]Milano, [3]Novara, [4]Torino

ANALISI TRASCRITTOMICA DIGITALE SPAZIALE DEL TESSUTO SINOVIALE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE SOSTENUTA A RISCHIO DI RIACUTIZZAZIONE DELLA MALATTIA DOPO LA RIDUZIONE O L'INTERRUZIONE DELLA TERAPIA

S. Alivernini[1], S. Perniola[1,2], M. Gessi[1], M. Gigante[1], C. Di Mario[1], L. Petricca[1], D. Bruno[1], L. Bui[1], A. Paglionico[1], V. Varriano[1], M.A. D'Agostino[1], B. Tolusso[1], E. Gremese[1]
[1]Roma, [2]Verona

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH "ARTHRALGIA AT-RISK" DEFINED ACCORDING TO THE RHEUMATOLOGIST AND THE NEW EULAR DEFINITION: A PILOT RETROSPECTIVE STUDY FOCUSSED ON REFERRAL TO A STRUCTURED EARLY ARTHRITIS CLINIC

S. Grignaschi, B. Xoxi, E. Bozzalla Cassione, B. D'Onofrio, T. Luvaro, M. Greco, I. Mazzucchelli, S. Bugatti, C. Montecucco, A. Manzo
Pavia

IL TASSO DI PERSISTENZA IN TERAPIA A 3 ANNI COMPARATIVO DEI FARMACI TARGET SINTETICI E BIOLOGICI PER LA GESTIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE: DATI DA UN REGISTRO NAZIONALE ITALIANO

M. Biggioggero[1], E.G. Favalli[1], G. Lapadula[2], M. Rossini[3], R. Gorla[4], R. Foti[5], F. Conti[6], E. Gremese[6], M. Sebastiani[7], F.P. Cantatore[8], C. Montecucco[9], E. Fusaro[10], A. Cauli[11], G. Ferraccioli[12], F. Iannone[2], R. Caporali[1]
[1]Milano, [2]Bari, [3]Verona, [4]Brescia, [5]Catania, [6]Roma, [7]Modena, [8]Foggia, [9]Pavia, [10]Torino, [11]Cagliari, [12]Udine

LA DISCORDANZA MEDICO-PAZIENTE NELLA VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA È ASSOCIATA AL RISCONTRO DI SINOVITE E TENOSINOVITE ULTRASONOGRAFICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA: ANALISI ANCILLARE DELLO STUDIO STARTER

A. FLORIS [1], D. ROZZA [2], A. ZANETTI [2], G. CARRARA [2], E. BELLIS [3], A. CAULI [1], A. IAGNOCCO [4], C.A. SCIRÈ [2], M. PIGA [1]

[1]U.O.C. di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari; [2]Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [3]ASL Novara; [4]Centro Universitario di Reumatologia, Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. Analizzare l'associazione tra la discordanza medico-paziente nella valutazione dell'attività di malattia ed il riscontro di segni ultrasonografici di sinovite e tenosinovite in una coorte multicentrica di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) in remissione clinica.

Materiali e Metodi. Il presente lavoro rappresenta un'analisi ancillare dello studio multicentrico STARTER, del Gruppo di Studio SIR sull'ecografia muscoloscheletrica, che tra il 2013 e 2014 ha arruolato 427 pazienti consecutivi con AR in remissione clinica (DAS28<2.6, SDAI <3.4, CDAI <2.9, TJC+SJC=0, ACR/EULAR Boolean o classificazione da reumatologo esperto). Ogni paziente è stato sottoposto a valutazione clinica ed ecografica (in cieco l'una rispetto all'altra) delle articolazioni radio-ulno-carpiche e metacarpo-falangee, dei tendini flessori ed estensori delle mani bilateralmente utilizzando uno score semiquantitativo 0-3 per la valutazione in scala di grigi (GS) e power-Doppler (PD). Per ogni paziente è stato calcolato uno score finale di GS e PD sia per la sinovite (GS_S e PD_S, range 0-66) che per la tenosinovite (GS_T e PD_T, range 0-78). La discordanza medico-paziente è stata analizzata confrontando i valori del Patient's ed Evaluator's Global Assessment (PtGA e EGA) su una scala visuo-analogica di 100 mm. In particolare, sono state applicate le seguenti definizioni di discordanza: positiva se PtGA>EGA di almeno 10 mm e negativa se PtGA<EGA di almeno 10 mm. L'associazione tra gli score ecografici e la presenza di discordanza positiva e negativa è stata valutata

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di studio.

N	361
Maschi, n (%)	100 (27.7%)
Età, media (DS) anni	56.2 (13.3)
Durata di malattia (media, DS) anni	9.8 (8.1)
DAS28, media (DS)	2.03 (0.68)
PGA, media (DS) mm	6.1 (±7.1)
EGA, media (DS) mm	8.8 (±12)
HAQ, mediana (IQR)	0 (0-0.38)
N terapie pregresse, mediana (IQR)	2 (1-2)
Utilizzo di glucocorticoidi, n (%)	163 (45.2%)
GS_S in paz positivi, media (DS)	5.76 (5.14)
PD_S in paz positivi, media (DS)	2.07 (3.12)
GS_T in paz positivi, media (DS)	4.19 (4.18)
PD_T in paz positivi, media (DS)	3.21 (2.08)

DAS28: disease activity score on 28 joints; HAQ: assessment. Questionnaire; GS: grey scale; PD: power Doppler; S, sinovite, T, tenosinovite.

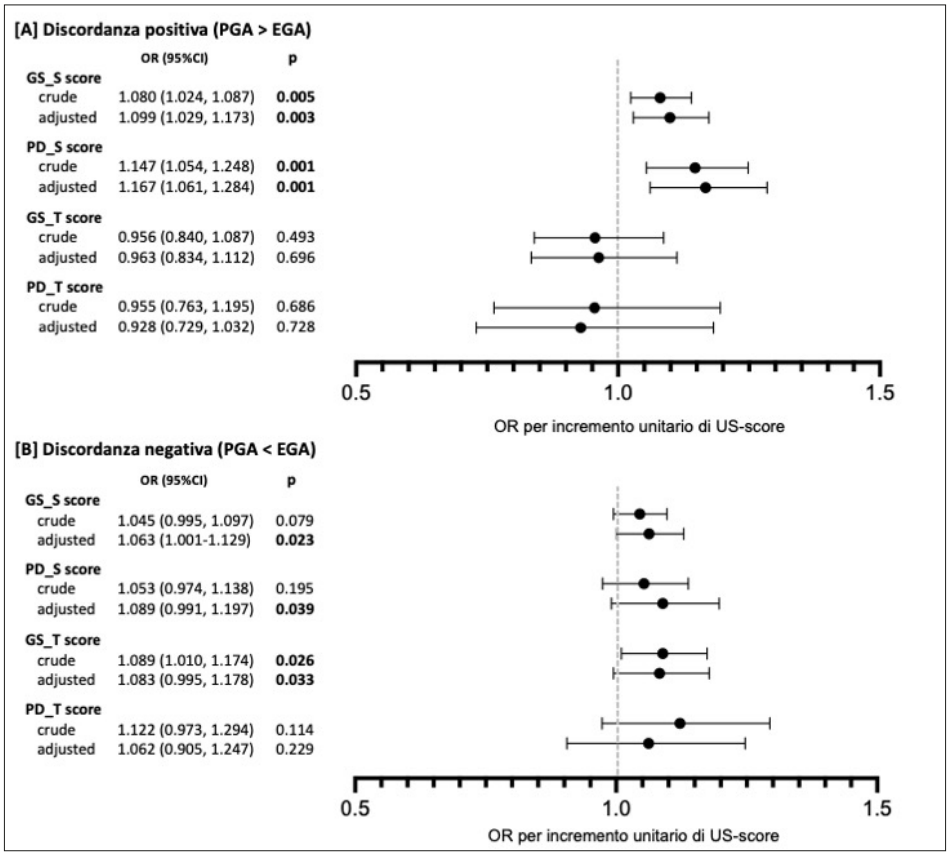


Figura 1 - Studio dell'associazione tra (A) discordanza positiva (PGA>EGA) e (B) negativa e score ultrasonografici (US). GS, grey scale; PD, power Doppler; S, synovitis; T, tenosynovitis; US, ultrasonography.

tramite modelli di regressione logistica e i risultati sono stati riportati come odd ratio (OR) per incremento unitario di-score ecografico (95%CI), sia crudi che aggiustati (adjOR) per sesso, età, durata di malattia, DAS28, HAQ, utilizzo di glucocorticoidi e numero di trattamenti precedenti.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 361 pazienti, le cui caratteristiche demografiche e cliniche sono riportate in tabella. La media (DS) dei valori di PtGA e EGA era rispettivamente di 6.1 (±7.1) e 8.8 (±12) mm. La presenza di discordanza positiva (PtGA>EGA) e negativa (PtGA<EGA) è stata registrata rispettivamente in 39 (10.8%) e 65 (18.0%) pazienti. La discordanza positiva è risultata significativamente associata a maggiori valori di GS_S (adjOR 1.099, 95%CI 1.029-1.173; p 0.003) e PD_S (OR 1.167, 95%CI 1.061-1.284; p 0.001). La discordanza negativa era significativamente associata a maggiori valori di GS_S (adjOR 1.063, 95%CI 1.001-1.129; p 0.023), PD_S (adjOR 1.089, 95%CI 0.991-1.197; p 0.039) e GS_T (adjOR 1.083, 95%CI 0.995-1.178; p 0.033) (Figura 1).

Conclusioni. In pazienti con AR in remissione clinica, la discordanza medico-paziente nella valutazione dell'attività di malattia si associa ad un incompleto raggiungimento della remissione ultrasonografica per la presenza di segni di sinovite, e in minor misura di tenosinovite, che sono associati a un maggior rischio di riacutizzazione di malattia.

Keywords: *Artrite reumatoide, Ecografia, Patient's reported outcomes.*

ANALISI TRASCRITTOMICA DIGITALE SPAZIALE DEL TESSUTO SINOVIALE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE SOSTENUTA A RISCHIO DI RIACUTIZZAZIONE DELLA MALATTIA DOPO LA RIDUZIONE O L'INTERRUZIONE DELLA TERAPIA

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

[1]U.O.C. Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS; [2]Università di Verona;
[3]Divisione di Istopatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
[4]U.O.C. Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. La remissione sostenuta in Artrite Reumatoide (AR) rende i pazienti eleggibili a modifiche della terapia. Tuttavia, la riacutizzazione della malattia è un evento imprevedibile. Scopi dello studio sono stati valutare l'impatto della classificazione clinica di remissione sull'infiammazione del tessuto sinoviale nell'AR e identificare biomarcatori di riacutizzazione di malattia dopo modifiche terapeutiche.

Materiali e Metodi. 152 AR in remissione clinica sostenuta (84 con DAS<1.6 e 68 secondo criteri Booleani per almeno 9 mesi) e remissione ecografica (PDneg) in metotrexato e/o biologici-DMARDs sono stati sottoposti a biopsia del tessuto sinoviale. 240 pazienti con AR naive sono state inclusi come controllo. Il grado di sinovite è stato determinato con score semiquantitativo (KSS)1. Campioni di tessuto sinoviale di AR naïve e AR in remissione sono stati utilizzati per l'analisi trascrittomica spaziale digitale (GeoMx DSP) per quantificare l'abbondanza di trascritti genici in regioni di interesse (ROI) distinte. Successivamente, i pazienti in remissione sono stati randomizzati a tapering/sospensione (TAP/DISC) o a mantenimento terapia (CONT). Ogni paziente con AR è stato seguito per valutare il tasso di riacutizzazione della malattia dopo modifiche al trattamento per almeno 6 mesi.

Risultati. Considerando l'intera coorte, sebbene sia i pazienti AR in remissione d DAS che Booleana avessero un KSS significativamente inferiore rispetto ai pazienti AR naïve (p<0,0001 entrambi), i pazienti in remissione Booleana presentavano un KSS inferiore rispetto ai pazienti AR in remissione DAS (p<0,0001). In particolare, AR in remissione Booleana mostravano minore densità stromale (p<0,0001) e infiltrato infiammatorio (p=0,0003), tassi inferiori di linfociti (p=0,003) e plasmacellule (p=0,015) rispetto ai pazienti AR in remissione DAS. Nell'intera coorte, 54(35,5%) pazienti hanno avuto una riacutizzazione della malattia. In particolare, i pazienti AR in remissione DAS che hanno avuto una riacutizzazione della malattia entro almeno 6 mesi di follow-up mostravano, al basale, un KSS significativamente più alto (p=0,0005) rispetto ai pazienti AR che hanno mantenuto una remissione sostenuta, indipendentemente dalla modifica terapeutica (CONT: p=0.0275; TAP/DISC: p=0.0112, rispettivamente). Al contrario, i pazienti AR in remissione Booleana non differivano in termini di KSS al basale sia nel sottogruppo CONT (p>0,05) che TAP/DISC (p>0,05). Tuttavia, l'analisi DSP ha rivelato che le ROIs nel tessuto sinoviale di AR in remissione Booleana avevano una firma trascrittomica unica con l'espressione differenziale di 298 geni appartenenti a 26 pathways differenti rispetto ai pazienti con AR in remissione DAS, la cui over-espressione identifica i pazienti con AR con riacutizzazione futura di malattia.

Conclusioni. Le definizioni di remissione basate sul DAS e su criteri Booleani rispecchiano differenti gradi di sinovite residua nell'AR con un tra-

scritto unico in grado di identificare pazienti con AR in remissione a più alto rischio di riacutizzazione della malattia dopo la modifica del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Alivernini S, et al. Arthritis & Rheumatology. 2021.

Keywords: *Membrana sinoviale, Remissione, Digital spatial profiling.*

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH "ARTHRALGIA AT-RISK" DEFINED ACCORDING TO THE RHEUMATOLOGIST AND THE NEW EULAR DEFINITION: A PILOT RETROSPECTIVE STUDY FOCUSSED ON REFERRAL TO A STRUCTURED EARLY ARTHRITIS CLINIC

S. GRIGNASCHI [1], B. XOXI [1], E. BOZZALLA CASSIONE [1,2], B. D'ONOFRIO [1,2], T. LUVARO [1], M.I. GRECO [1], I. MAZZUCCHELLI [1], S. BUGATTI [1,2], C. MONTECUCCO [1,2], A. MANZO [1,2]

[1]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Università degli Studi di Pavia

Background. The phase preceding the development of rheumatoid arthritis (RA) may contain a novel window of opportunity for disease prevention and control. Investigation of this phase at population level remain, however, very challenging in epidemiological terms due to the rarity of the events. Patients seeking medical attention with arthralgia at-risk, defined by an expert rheumatologist (clinically suspect arthralgia, CSA) or by the recent EULAR definition represent an attractive platform for the identification of both in seropositive and seronegative subsets. The objective of this study was to explore the prevalence and characteristics of patients with different types of arthralgia, focusing on referral to the screening visit of an early arthritis clinic (EAC) as a putative enrichment strategy for pre-RA.

Methods. EAC 2020 first referrals were systematically reviewed through a retrospective evaluation of medical charts. Patient's history, comorbidities, PROs and clinical examination were recorded by two expert rheumatologists blind to immunological, ultrasound and radiological data. Arthralgia cases, sub-classified according to risk-definitions, were recorded. Categories at-risk, according to the rheumatologist's opinion and the EULAR definition were characterized and compared to other arthralgia cases for clinical characteristics, imaging data and autoantibody status.

Results. Of the 89 patients referred to the EAC in

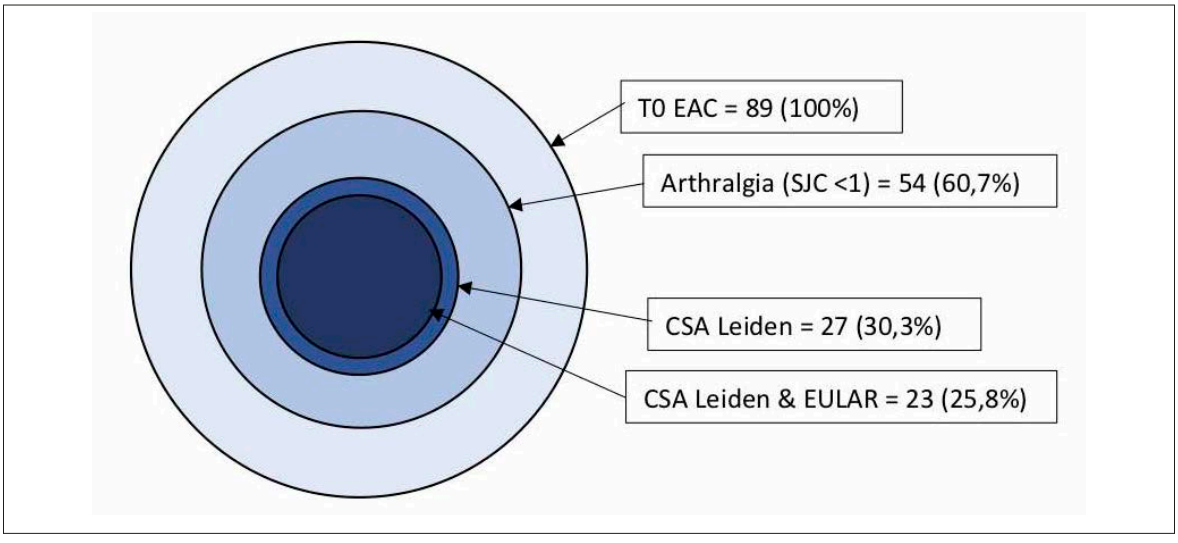


Figure 1 - Description of 2020 EAC first referrals.

Table I - Epidemiological, clinical, serological differences between ROS CSA patients and both non-ROA CSA and non-CSA patients. Legend: ROA = recent onset arthralgia.

	ROA CSA (N=20)	Others (N=34)	p
EULAR-CSA ≥ 3 pts	85%	65%	0,11
EULAR-CSA ≥ 4 pts	45%	35%	0,48
RF pos	20%	6%	0,15
ACPA pos	15%	0%	**0,04**
RF/ACPA pos	25%	6%	0,09
ANA pos (>1:80)	25%	20%	0,71
ESR ≥ 15 mm/1h	20%	32%	0,33
CRP ≥ 0,5 mg/dl	30%	23%	0,6
hypergammaglobulynemia	10%	15%	0,62
TJC28	3,8	2,9	0,49
TJC44	5,2	3,9	0,45
TJC68	5,5	4,6	0,59
HAQ	0,8	0,9	0,75
VAS pain	47,4	52	0,58
VAS PGA	41,9	48,6	0,45
VAS fatigue	53,5	46,5	0,48
VAS GH	62,8	58,3	0,61
VAS EGA	8,8	11,6	0,45
Morning stiffness ≥ 60 min.	20%	23%	0,76
Sex (M)	20%	23%	0,76
Actual smoker	45%	21%	0,07
Former smoker	15%	26%	0,33
BMI ≥ 25	25%	62%	**0,01**

2020, 54 were characterized by peripheral arthralgia (swollen joint count=0) at screening visit (60.7%). Of these patients, 39 cases were characterized by recent-onset arthralgia (ROA) (<12 months symptoms' duration) (72.2%, 43.8% of the total). CSA, according to the rheumatologist's opinion (Leiden's definition) was applicable to 27/54 total arthralgia patients (50%) and to 20/39 ROA patients (51.3%, recent-onset CSA). Patients without CSA were characterized by undefined concomitant conditions or by "clinically suspect psoriatic or spondylarthritis arthralgias" (7/54, 13%). EULAR definition of arthralgia at-risk (>2 items) was fulfilled by 23/27 CSA patients (85.2%) and by 16/27 (59.2%) patients not characterized by CSA (p=0.07 Fisher's exact test) (Figure 1). Despite a similar clinical phenotype, comparative analysis between different arthralgia categories demonstrated a significant enrichment of ACPA positivity (15% vs 0%, p=0.04 Fisher's exact test) in recent-onset CSA vs other groups (Table I). No epidemiological, clinical, or serological differences were observed through patient stratification according to the EULAR definition per se in the whole population.

Conclusion. Results of our pilot study provide evidence of the applicability of patient selection according to current arthralgia at-risk definition in the real-life setting of an EAC. Recent-onset CSA appears as a suitable niche for enrichment of primary immunological risk factors for RA. Current data confirm in an independent setting the importance of the rheumatologist's perspective as a platform for appropriate application of the EULAR definition. The analysis of the same parameters in pre-pandemic phases will delineate putative differences and similarities.

Keywords: *Artralgia clinicamente sospett, Pre-clinica, Fattori di rischio.*

IL TASSO DI PERSISTENZA IN TERAPIA A 3 ANNI COMPARATIVO DEI FARMACI TARGET SINTETICI E BIOLOGICI PER LA GESTIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE: DATI DA UN REGISTRO NAZIONALE ITALIANO

M. BIGGIOGGERO [1], E.G. FAVALLI [1], G. LAPADULA [2], M. ROSSINI [3], R. GORLA [4], R. FOTI [5], F. CONTI [6], E. GREMESE [7], M. SEBASTIANI [8], F.P. CANTATORE [9], C. MONTECUCCO [10], E. FUSARO [11], A. CAULI [12], G. FERRACCIOLI [13], F. IANNONE [14], R. CAPORALI [1]

[1]Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia, Milano; [2]Gruppo di Studio GISEA, Bari; [3]Dipartimento di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Verona; [4]Spedali Civili, U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Brescia; [5]Dipartimento di Medicina, Unità di Reumatologia, A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; [6]Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari-Reumatologia, Università Sapienza, Roma; [7]Fondazione Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Unità di Reumatologia, Roma; [8]Unità di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [9]Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Reumatologica, Università di Foggia Medical School, Foggia; [10]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Unità di Reumatologia, Pavia; [11]A.O.U. Ospedale Città della Salute e della Scienza, Unità di Reumatologia, Torino; [12]Dipartimento di Scienze Mediche, Unità di Reumatologia, Policlinico Università di Cagliari; [13]Gruppo di Studio GISEA, Udine; [14]Dipartimento di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari

Scopo del lavoro. Valutare e confrontare il tasso di persistenza in terapia a 3 anni degli inibitori JAK (JAKis), inibitori del TNF (TNFis) e farmaci biologici con altri meccanismi d'azione (OMAs) nella coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) inclusi in un registro nazionale italiano.

Materiali e Metodi. I dati di tutti i pazienti AR trattati con farmaci target sintetici o biologici sono stati raccolti in maniera prospettica in un registro italiano multicentrico. L'analisi è stata limitata ai pazienti che hanno iniziato un farmaco target in prima o seconda linea nel periodo successivo alla commercializzazione del primo JAKi in Italia (1 dicembre 2017). Il tasso di persistenza in terapia a 3 anni è stato calcolato con il metodo Kaplan-Meier e confrontato tra le diverse classi di farmaci con un test log-rank. È stata effettuata inoltre un'analisi descrittiva dei motivi di sospensione terapeutica.

Risultati. La popolazione dello studio comprendeva 1027 pazienti affetti da AR (79,8% femmine, età media [±SD] 56.9 [±13.5] anni, durata media della malattia 9.8 [±9] anni, SDAI medio al basale 17.5 [±11.9], ACPA positivo 67.4%, RF positivo 62,7%) in terapia con JAKis (baricitinib o tofacitinib,

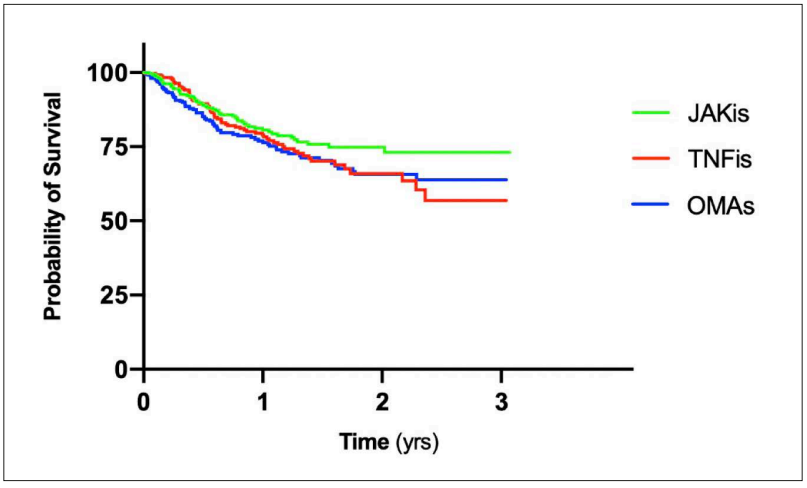


Figura 1 - Tasso di sopravvivenza a 3 anni per gruppo terapeutico.

n=297), TNFis (n=365), o OMAs (n=365) come primo o secondo farmaco target. Le principali caratteristiche basali della popolazione dello studio erano uniformi tra i gruppi di trattamento. Il tasso di persistenza terapeutica era numericamente ma non statisticamente più alto (p=0.18) nei pazienti trattati con JAKis rispetto a TNFis o OMAs (80.6, 78.9 e 76.4% a 1 anno e 73, 56.8 e 63.8% a 3 anni, rispettivamente) (Figura 1). La sopravvivenza ai farmaci è risultata significativamente più elevata nei pazienti che ricevevano metotrexato (MTX) concomitante rispetto alla monoterapia solo nel gruppo TNFis (66.8 vs 47.1%, p=0.04) ma non in quello JAKis (76.1 vs 70.1%, p=0.54) né OMAs (66.1 vs 61.9%, p=0.41). La terapia è stata sospesa in un totale di 211 pazienti a causa di inefficacia (n=107), eventi avversi (n=88), o compliance/altro (n=16). Il motivo più frequente di sospensione del trattamento è stata l'inefficacia nei gruppi JAKis (n=30 su 56) e TNFis (n=45 su 74), mentre gli OMAs sono stati interrotti più frequentemente a causa di eventi avversi (n=41 su 81).

Conclusioni. I nostri dati hanno confermato in un contesto di pratica clinica un favorevole tasso di persistenza in terapia a 3 anni per tutti i meccanismi d'azione target disponibili per la terapia dell'AR. Come previsto, una terapia di combinazione con MTX ha avuto un impatto significativo sulla sopravvivenza del solo gruppo TNFis. Le sospensioni terapeutiche di JAKis per eventi avversi sono state nel complesso poco frequenti, confermando il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici randomizzati.

Keywords: *JAK inibitori, Biologici, Artrite reumatoide.*

COMUNICAZIONI ORALI:
VASCULITI [I]

Moderatori: G. Bajocchi (Reggio Emilia)*, S. De Vita* (Udine)

RUOLO DELLA PET NELLA VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE DEI GRANDI VASI

E. Galli[1], F. Muratore[2], L. Boiardi[2], M. Casali[2], A. Versari[2], G. Besutti[2], L. Spaggiari[2], P. Mancuso[2], P. Giorgi Rossi[2], C. Salvarani[1,2]
[1]Modena, [2]Reggio Emilia

PREDITTORI DI RECIDIVA NELLA PERIAORTITE CRONICA: ANALISI RETROSPETTIVA SU UNA CASISTICA DI 84 PAZIENTI

M. Bond[1], E. Accorsi Buttini[2], G. Trivioli[3], G. Emmi[3], A. Vaglio[3]
[1]Merano, BZ, [2]Brescia, [3]Firenze

VALIDAZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DEL ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS PATIENT-REPORTED OUTCOME (AAV-PRO-ITA) QUESTIONNAIRE: I RISULTATI PRELIMINARI DEL CENTRO PILOTA

E. Treppo, M. Binutti, G. Del Frate, N. Cabas, S. Guella, S. De Vita, L. Quartuccio
Udine

A NOVEL POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE IN A GROUP OF ITALIAN PATIENTS WITH BEHÇET SYNDROME

M.C. Padula, P. Leccese, N. Lascaro, A. Limongi, R. Radice, S. Salerno, A.A. Padula, S. D'Angelo, G. Martelli
Potenza

RUOLO DELLA PET NELLA VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE DEI GRANDI VASI

E. GALLI [1], F. MURATORE [2], L. BOIARDI [2], M. CASALI [3], A. VERSARI [3], G. BESUTTI [4], L. SPAGGIARI [4], P. MANCUSO [5], P. GIORGI ROSSI [5], C. SALVARANI [1, 2]

[1]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [3]Unità di Medicina Nucleare, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [4]Unità di Radiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [5]Servizio di Epidemiologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia

Un'adeguata valutazione dell'attività di malattia durante il follow-up dei pazienti affetti da vasculite dei grandi vasi (LVV) costituisce un unmet need. Il PET Vascular Activity Score (PETVAS) quantifica il carico di uptake vascolare globale alla PET e si ricava dalla somma degli score visivi qualitativi (0-3 secondo Meller) in 9 territori arteriosi. Esso si è dimostrato efficace nel discriminare tra pazienti con LVV clinicamente attiva ed inattiva.

Lo scopo dello studio è stato di valutare il ruolo della PET e l'accuratezza del PETVAS nel distinguere tra vasculite clinicamente attiva ed inattiva in una coorte di pazienti con LVV.

Abbiamo arruolato i pazienti con diagnosi di LVV, confermata radiologicamente, seguiti tra giugno 2007 e settembre 2020. I soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica, laboratoristica e strumentale (comprensiva di PET) al baseline, annualmente e nel sospetto di recidiva.

Per ogni esame PET, l'interpretazione dell'uptake vascolare (vasculite attiva/inattiva) da parte del medico nucleare è stata confrontata col giudizio clinico di attività di malattia (vasculite attiva/remissione clinica), che fungeva da standard di riferimento e che teneva conto dell'insieme dei dati clinici, laboratoristici e strumentali (ad esclusione della PET).

Per ogni esame PET, è stato calcolato il PETVAS, la cui performance nel discriminare tra pazienti con malattia attiva ed inattiva è stata confrontata con il giudizio clinico.

474 scansioni PET sono state eseguite in 100 pazienti con LVV [51 con arterite gigantocellulare (GCA) e 49 con arterite di Takayasu (TAK)]. La PET è stata in grado di discriminare tra soggetti con LVV clinicamente attiva (121) ed in remissione clinica (353) con una sensibilità del 60% (95% CI, 51-69%) ed una specificità dell'80% (95% CI, 75-84%). Nei due sottogruppi si riscontravano i seguenti valori di sensibilità e specificità: 73% (95% CI, 59-84%) e 77% (95% CI, 70-83%) nella TAK, e 51% (95% CI, 38-63%) e 82% (95% CI, 76-88%) nella GCA, rispettivamente.

All'incremento dello score PETVAS corrispondeva una maggiore probabilità che il giudizio del reumatologo fosse di vasculite attiva [OR=1.15 (95% CI, 1.11-1.19), p<0.0001]. Simili risultati si sono ottenuti nell'analisi per sottogruppi: OR=1.12 (95% CI, 1.08-1.17) per la GCA e 1.22 (95% CI, 1.14-1.31) per la TAK (p<0.0001).

L'area sotto la curva ROC (AUC) del PETVAS nel discriminare tra pazienti con LVV clinicamente attiva ed inattiva era 0.73 (95% CI, 0.68-0.79). L'AUC era di 0.70 (95% CI, 0.62-0.78) per la GCA e di 0.79 (95% CI, 0.71-0.87) per la TAK. Uno score PETVAS >=10 ha mostrato una sensibilità del 61% e specificità dell'80% nel differenziare tra LVV clinicamente attiva ed inattiva (sensibilità =52% e specificità =82% nel gruppo GCA; sensibilità =73% e specificità =78% nel gruppo TAK).

Nella nostra coorte di pazienti affetti da LVV, la PET ed il PETVAS sembrano degli indicatori utili nel monitoraggio dell'attività di malattia.

Keywords: *Vasculiti dei grandi vasi, Attività di malattia, FDG-PET/CT.*

PREDITTORI DI RECIDIVA NELLA PERIAORTITE CRONICA: ANALISI RETROSPETTIVA SU UNA CASISTICA DI 84 PAZIENTI

M. BOND [1], E. ACCORSI BUTTINI [2], G. TRIVIOLI [3], G. EMMI [3], A. VAGLIO [4]

[1]Servizio di Reumatologia, Azienda Ospedaliera dell´Alto Adige, Merano, BZ; [2]Dipartimento di Ematologia, Università degli Studi di Brescia; [3]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze; [4]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Ospedale Pediatrico Meyer, Università degli Studi di Firenze

Scopo del Lavoro. Identificare i predittori di recidiva post-trattamento nei pazienti affetti da periaortite cronica (PC).

Materiali e Metodi. In questo lavoro retrospettivo, sono stati inclusi pazienti con diagnosi di PC, trattati con protocolli terapeutici di 6-9 mesi a base di glucocorticoidi (+ farmaci immunosoppressori), che avessero a) un follow-up di almeno 12 mesi e b) la disponibilità di almeno un dato radiologico (TC, RMN o PET) al basale ed alla fine della terapia. Le caratteristiche clinico-demografiche e di imaging al basale ed al 4° mese dall'inizio della terapia sono state analizzate in rapporto al rischio di recidiva mediante analisi uni e multivariata. Il relapse-free survival (tempo tra la remissione ed il relapse o l'ultimo follow-up) è stato valutato mediante metodo di Kaplan-Meyer. La recidiva è stata definita dalla ripresa di sintomatologia specifica, aumento dimensionale delle lesioni all'imaging e/o recidiva/comparsa di idro-ureteronefrosi.

Risultati. Sono stati arruolati 84 pazienti con diagnosi di PC, afferenti agli ambulatori dedicati delle Aziende Ospedaliero-Universitarie di Parma e Firenze. Il follow-up mediano era di

Tabella I - Caratteristiche basali degli 84 pazienti.

Male, n (%)	57 (67.9)
Age, mean (SD)- *years*	58.5 (10.9)
Established atherosclerotic disease,[§] n (%)	11 (13.1)
Exposure to asbestos,[§] n (%)	21/71 (29.6)
Smoking status, n (%)	
never	14/77 (18.2)
past-smoker	43/77 (55.8)
current smoker	20/77 (26.0)
Idiopathic vs Perianeurysmal CP n (%)	77 (91.7) vs 7 (8.3)
Biopsy-proven diagnosis, n (%)	38 (45.2)
Typical vs Atypical CP localisation, n (%)	74 (88.1) vs 10 (11.9)
Symptomatic onset, n (%)	80 (95.2)
Ureteral obstruction, overall, n (%)	58 (69.0)
unilateral	24 (28.6)
bilateral	34 (40.5)
Deep vein thrombosis, n (%)	9/80 (11.3)
Associated fibro-inflammatory lesions,* n (%)	10 (11.9)
High serum IgG4 (>135 mg/dl), n (%)	14/66 (21.2)
Autoimmunity	
associated autoimmune diseases, n (%)	28 (33.3)
autoimmune thyroiditis, n (%)	17/80 (21.3)
positive anti-nuclear antibodies, n (%)	17/80 (21.3)
Thoracic vessel involvement	16/82 (19.5)
Laboratory findings	
erythrocyte sedimentation rate, mean (SD)- *mm/h*	61 (29)
C-reactive protein, mean (SD)- *mg/L*	31.8 (39.6)
Hb, mean (SD)- *g/dL*	11.9 (1.7)
serum creatinine, mean (SD)- *mg/dl*	2.6 (3.4)
Positive Quantiferon Test	16/58 (27.6)
Maximal periaortic CP thickness,[†] mean (SD)-*mm*	16.7 (7.8)
^{18}F-FDG PET uptake,[††] n (%)	
grade 0	5/66 (7.6)
grade 1	3/66 (4.5)
grade 2	20/66 (30.3)
grade 3	38/66 (57.6)

[§]Established atherosclerotic disease denotes coronary artery disease, cerebrovascular disease and peripheral ischemic arteriopathy
[§]Exposure to asbestos refers to established occupational or environmental exposure
*Fibro-inflammatory lesions denote other disorder included in the spectrum of fibro-inflammatory disorders such as chronic sclerosing pancreatitis, Riedel's thyroiditis, mediastinal fibrosis, lymphadenopathy, chronic sclerosing sialoadenitis
[†]CP thickness was measured at CT or MR
[††]FDG uptake was graded with respect to physiological liver uptake (0=no uptake, 1=lower than liver uptake; 2=equal to liver uptake; 3= higher than liver uptake)
*Immunosuppressants mainly include methotrexate and mycophenolate mofetil

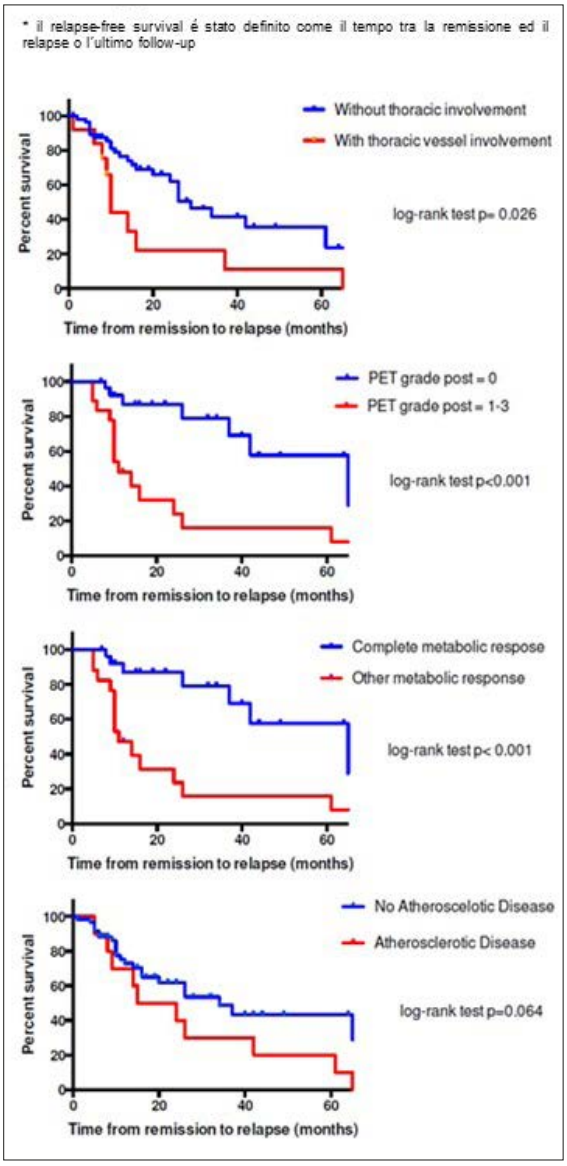


Figura 1 - Relapse free survival nei pazienti che hanno raggiunto la remissione*.

33 [17.5-57.7] mesi. Le caratteristiche basali dei pazienti sono riportate in Tabella I. Tutti i pazienti sono stati trattati con glucocorticoidi, in associazione a methotrexate nel 19,1% dei casi ed a micofenolato mofetile nel 13,4%. Settantatré pazienti (86,9%) hanno raggiunto la remissione. Trentacinque (47.9%) sono andati incontro a recidiva con un time-to-relapse mediano di 14 [8-26] mesi. L'analisi univariata ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra presenza di interessamento dell'aorta toracica (p=0.026), positività della PET a fine trattamento (grado 1 -3 vs 0: p<0.001), grado di risposta metabolica a fine trattamento (risposta completa vs altri tipi di risposta: p<0.001) e relapse. L'associazione con la presenza di malattia aterosclerotica era invece al limite della significatività statistica (p=0.064). Le curve di sopravvivenza e i risultati del Log-rank test sono mostrati in Figura 1. L'analisi multivariata, che ha incluso l'interessamento dell'aorta toracica, la positività alla PET post-trattamento e la presenza di malattia aterosclerotica, ha confermato che sia la positività della PET post-trattamento [p=0.01, HR 3.61 (95% CI 1.36-9.61)] sia il coinvolgimento dell'aorta toracica [p=0.009, HR 3.33 (95% CI 1.35-8.24)] sono associate in modo indipendente al rischio di recidiva di malattia (Tabella II). Essendo la positività della PET a fine trattamento e il grado della risposta metabolica altamente correlate, la seconda non è stata inclusa nell'analisi multivariata.

Conclusioni. Questo lavoro retrospettivo su 84 pazienti con PC, mostra che l'interessamento dell'aorta toracica e la presenza di attività metabolica residua alla PET post-trattamento sono predittori indipendenti di recidiva della malattia. Questi risultati consentono una stratificazione clinica dei pazienti con PC in base al rischio di relapse, ed una conseguente possibilità di differenziazione delle scelte terapeutiche di mantenimento.

Tabella II - Predittori di relapse: analisi multivariata.

	p value	HR (95% CI)
Established atherosclerotic disease[¶]	0.284	1.70 (0.64-4.48)
Thoracic vessel involvement	0.009	3.33 (1.35-8.24)
^{18}F-FDG PET uptake[**]	0.010	3.61 (1.36-9.61)

[¶]Established atherosclerotic disease denotes coronary artery disease, cerebrovascular disease and peripheral ischemic arteriopathy
[**]FDG uptake: grade 0 vs grades 1-3

Keywords: *Periaortite cronica, Fibrosi retroperitoneale, IgG4.*

VALIDAZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DEL ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS PATIENT-REPORTED OUTCOME (AAV-PRO-ITA) QUESTIONNAIRE: I RISULTATI PRELIMINARI DEL CENTRO PILOTA

E. TREPPO, M. BINUTTI, G. DEL FRATE, N. CABAS, S. GUELLA, S. DE VITA, L. QUARTUCCIO

A.S.U.F.C., Clinica di Reumatologia, Udine

Scopo del lavoro. L'ANCA-associated vasculitis patient-reported outcome (AAV-PRO) questionnaire è un questionario validato in lingua inglese, ripetibile e autosomministrabile al paziente affetto da AAV. È formato da 29 item che analizzano aspetti per lo più inesplorati nelle AAV: sintomi, difficoltà nella vita quotidiana, impatto sociale ed emotivo del paziente. L'obiettivo di questo studio è di validarne la versione italiana (AAV-PRO-ita) in una coorte monocentrica.

Materiali e Metodi. Il primo passo è stata la traduzione, in collaborazione con le università di Oxford e Bristol (UK), del AAV-PRO. Successivamente sono stati inclusi pazienti consecutivi affetti da AAV di lingua madre italiana afferenti al nostro centro da ottobre 2019 a dicembre 2019. I criteri di inclusioni utilizzati sono stati: diagnosi di AAV (positività ANCA in almeno un'occasione e/o biopsia probante), età maggiore o uguale a 18 anni. I partecipanti hanno compilato il AAV-

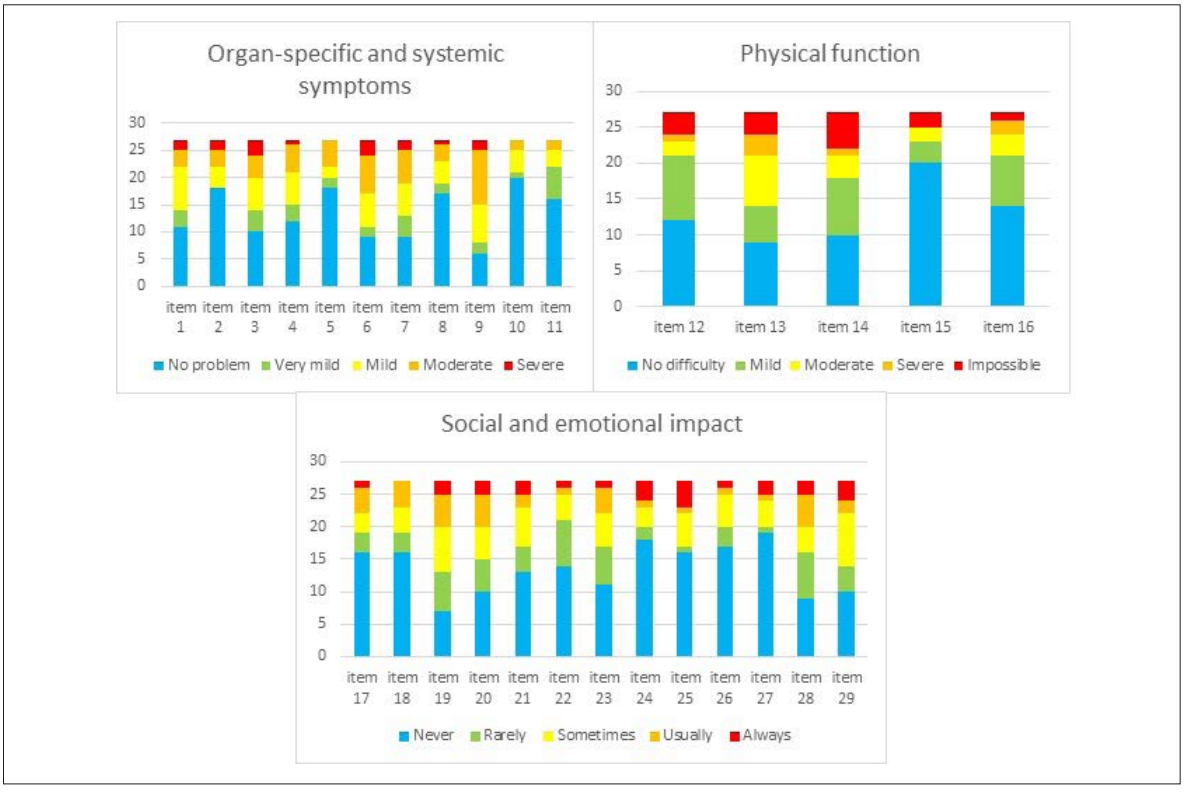


Figura 1

PRO-ita al basale, dopo 5-7 giorni e, infine, dopo 3 mesi.

Risultati. 27 pazienti totali (16 femmine, 11 maschi) hanno compitato il questionario al basale, dopo 5-7 giorni e al terzo mese. 19/27 (70.4%) dei pazienti erano affetti da granulomatosi con poliangioite (GPA), i restanti 8/27 (29.6%) erano affetti da granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA). Alla compilazione del questionario (baseline) il BVASv3 medio (DS) era 1 (2), ed esso risultava invariato in 25/27 (92.6%) pazienti alla ricompilazione del questionario dopo tre mesi. L'età media dei pazienti all'esordio di malattia era 54.7±17.3 e la durata mediana di malattia era 51 mesi (IQ 25-75: 34-76). Nel loro follow-up, 10/27 (37%) pazienti avevano sperimentato almeno una ricaduta di malattia, 19/27 (70.4%) almeno una ospedalizzazione e 1/27 (3.7%) aveva sviluppato un'insufficienza renale terminale. All'ultima valutazione clinica, 24/27 (88.9%) pazienti assumeva un farmaco immunosoppressore [rituximab (8/24), azatioprina (8/24), methotrexate (7/24), micofenolato mofetile (1/24)] e più di 2/3 assumeva glucocorticoidi (19/27, 70.3%). L'astenia (item 9) e le artralgie (item 6) sono risultati essere i sintomi più rilevanti, e metà dei pazienti (14/27, 51.9%) li ha classificati come "moderati" o "severi". Quasi un terzo dei pazienti (8/27, 29.6%) ha dichiarato di essere "spesso" o "sempre" preoccupato del proprio futuro (item 19) e degli effetti delle terapie a lungo termine (item 29).

Conclusioni. AAV-PRO-ita è un questionario utile, ripetibile e facilmente somministrabile al paziente. AAV-PRO-ita aiuterà il clinico a conoscere aspetti ancora poco esplorati, come la percezione della qualità di vita del paziente affetto da AAV.

Prossimamente saranno anche disponibili i risultati provenienti dallo studio multicentrico italiano, grazie alla collaborazione del gruppo di studio italiano sulle vasculiti.

Keywords: *AAV, Questionario PRO-AAV, Qualità di vita.*

A NOVEL POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR GENE IN A GROUP OF ITALIAN PATIENTS WITH BEHÇET SYNDROME

M.C. PADULA [1], P. LECCESE [1], N. LASCARO [1], A.R. LIMONGI [2,3], R.P. RADICE [2,3], S. SALERNO [2], A.A. PADULA [1], S. D'ANGELO [1], G. MARTELLI [2]

[1]Istituto Reumatologico Lucano - AOR San Carlo, Potenza; [2]Università degli Studi della Basilicata, Potenza; [3]Bioinnova Srl, Potenza

Introduction and Aim. Vitamin D and its receptor (Vitamin D Receptor - VDR) were recently studied in several investigations to better understand the pathogenesis of various autoimmune diseases, due to the pleiotropic and tolerogenic role of Vitamin D. In fact, the hormone has a critical function in both innate and adaptive immune response and its genomic immunomodulatory role is mediated by VDR. VDR (RefSeq: NG_008731.1) common single nucleotide polymorphisms (SNPs) were studied in various human diseases, including Behçet syndrome (BS), in order to understand if and how the variations could lead to the ineffectiveness of the hormone regulatory actions affecting the Vitamin D /VDR binding. Conflicting data are now available about VDR common SNP in BS susceptibility and pathogenesis. The aim of our study was to genotype the mutational hot spot (3' end) of VDR gene in a group of Italian patients with BS by applying an integrated approach of genomics and bioinformatics methodologies.

Materials and Methods. We recruited consecutive BS patients fulfilling the ISG criteria. gDNA was extracted from whole blood and polymerase chain reaction (PCR) was performed for VDR 3' end coverage using home-made primer pairs. Results were analysed by agarose gel electrophoresis and visualized under ultraviolet light. Good-quality amplicons were sequenced and in silico analysed using specific bioinformatics tools.

Results. We studied 52 BS patients (28 male: 24 female; median age: 43.6±12.3 years) for genotyping VDR 3' end. A novel adenine-to-guanine VDR substitution (NG_008731.1: g.65023A>G, HGVS nomenclature) was found in heterozygosity state in 3/52 BS patients (5.77% of cases). It was recognized in association with rs731236 (NG-008731.1: g.65058T>C) VDR known restriction fragment length polymorphism in heterozygosity state (TaqI). The SNP is part of the boundary sequence of the canonical splicing acceptor site "AG", as in silico predicted by querying NetGene2 on line server, a tool for the prediction of the splice sites in human sequences. The novel SNP could have a critical impact on mRNA maturation through the disruption of a conserved splice site or creation of an alternative splice site.

Conclusions. We found a novel variation of VDR gene in our cohort of BS patients. The SNP modifies the intron 10-exon 11 boundary region and could alter the acceptor splices site by influencing the spliceosome activity and the splicing process. Transcriptomic analyses were required to understand the possible role of the novel variation in triggering an alternative splicing phenomenon responsible for a VDR protein isoform.

Keywords: *Behçet syndrome, Vitamin D, Genetics.*

COMUNICAZIONI ORALI:
INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Moderatori: E. Praino (Barletta)*, L. Quartuccio* (Udine)

APPLICAZIONE DEI MACHINE LEARNING MODELS NELLA DIAGNOSI DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

F. Ceccarelli[1], G. Olivieri[1], M. Lapucci[2], A. Sortino[2], F. Natalucci[1], G. Galasso[1], F.R. Spinelli[1], C. Alessandri[1], M. Sciandrone[2], F. Conti[1]
[1]Roma, [2]Firenze

HARNESSING THE POWER OF MACHINE LEARNING TO PREDICT GIANT CELL ARTERITIS FLARE AFTER GLUCOCORTICOID TAPERING

M. Lavista[1], V. Venerito[1], G. Emmi[2], L. Cantarini[3], L. Coladonato[1], M.G. Anelli[1], C. Scioscia[1], M. Fornaro[1], P. Leccese[4], G. Lopalco[1], F. Iannone[1]
[1]Bari, [2]Firenze, [3]Siena, [4]Potenza

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DEI LINFOMI MALT DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI NELLA SINDROME DI SJÖGREN

V. Manfrè, I. Giovannini, A. Zabotti, F. Tulipano Di Franco, E. Pegolo, S. De Vita, M. Lorenzon
Udine

ENGINEERED GLOVE TO EVALUATE THE FUNCTIONALITY OF HANDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A PILOT STUDY

M. Patanè[1], L. Carmisciano[2], E. Hysa[2], E. Gotelli[2], A. Sulli[2], S. Paolino[2], G. Aiosa[1], M. Cutolo[2]
[1]Casale Monferrato, AL, [2]Genova

APPLICAZIONE DEI MACHINE LEARNING MODELS NELLA DIAGNOSI DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

F. CECCARELLI [1], G. OLIVIERI [1], M. LAPUCCI [2], A. SORTINO [2], F. NATALUCCI [1], G. GALASSO [1], F.R. SPINELLI [1], C. ALESSANDRI [1], M. SCIANDRONE [2], F. CONTI [1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;
[2]Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) si caratterizza per una notevole eterogeneità fenotipica che può rendere difficoltosa la diagnosi differenziale con altre patologie autoimmuni. Da ciò deriva un possibile ritardo diagnostico, a tutt'oggi ancora rilevante, che può influire sullo sviluppo del danno e sulla mortalità. La necessità di una diagnosi più precoce è stata recepita dai nuovi criteri diagnostici ACR/EULAR del 2019, che presentano una maggiore sensibilità e specificità rispetto ai precedenti. Tuttavia, una percentuale rilevante di pazienti con malattia in fase precoce non viene correttamente classificata dai criteri disponibili. Pertanto, scopo del presente studio è stato quello di applicare i modelli di apprendimento automatico (Machine Learning Models, MLM) per identificare fattori predittivi per la diagnosi di LES.

Tabella I - Caratteristiche clinico-laboratoristiche non-criterio.

CARATTERISTICHE CLINICHE
Astenia
Linfoadenopatia
Sindrome sicca
Dermografismo
Vasculite cutanea
Livedo reticolare
Orticaria angioedema
Ascite
Epatite
Vasculite mesenterica
Enteropatia
Polmonite
Interstiziopatia polmonare
Alveolite emorragica
Porpora trombotica trombocitopenica
Splenomegalia
Sclerite/Episclerite
Uveite
Miocardite
Miosite
Fenomeno di Raynaud
CARATTERISTICHE LABORATORISTICHE
anti-SSA
anti-SSB
anti-RNP

Materiali e Metodi. Nella presente analisi sono stati inclusi in maniera consecutiva pazienti con LES e pazienti con patologie reumatologiche rilevanti per la diagnosi differenziale. I dati clinici e laboratoristici sono stati registrati in accordo con i criteri inclusi nelle tre classificazioni disponibili (ACR 1997, SLICC 2012, ACR/EULAR 2019). È stata inoltre registrata la presenza di altre caratteristiche clinico-laboratoristiche frequentemente identificate in corso di LES (Tabella I). I dati ottenuti sono stati analizzati mediante MLM [nello specifico: algoritmo Relieft, regressione logistica, nonlinear Support Vector Machines (SVM), alberi decisionali (decision trees, DT)].

Risultati. Abbiamo valutato 306 pazienti, 173 LES [M/F 11/162, età mediana all'esordio di malattia 28 anni (IQR 18), durata mediana di malattia 184 mesi (IQR 24)] e 133 affetti da altre patologie reumatologiche [M/F 16/117, età mediana all'esordio 45 anni (IQR 33), durata mediana di malattia 142 mesi (IQR 180)]. Il gruppo di controllo includeva 39 pazienti (29.3%) con connettivite indifferenziata, 37 (27.8%) con artrite reumatoide, 25 (18.8%) con Sindrome di Sjögren, 9 (6.8%) con lupus cutaneo, 8 (6.0%) con sclerosi sistemica, 8 (6.0%) con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, 5 (3.8%) con malattia di Behçet, 2 (1.5%) con miosite. L'analisi è stata condotta utilizzando 58 variabili, ottenute mediante specifico processo di sele-

Tabella II - Relieft ranking (top 12).

Ranking	Caratteristiche	Score
#1	Positività per anti-dsDNA	0.38
#2	Riduzione dei livelli di C3/C4	0.23
#3	Eritema malare	0.20
#4	Positività per ANA	0.11
#5	Proteinuria >500mg/24h	0.1
#6	Leucopenia	0.06
#7	Sindrome sicca	0.06
#8	Febbre	0.06
#9	Fotosensibilità	0.05
#10	Positività per anticorpi antifosfolipidi	0.04
#11	Sinovite	0.02
#12	Ematuria	0.02

Tabella III - Valori di AUC (media±IC) ottenuti mediante support Vector Machines (SVM), alberi decisionali (decision trees, DT), regressione logistica (RL).

	SVM	DT	RL
Caratteristiche (N)	AUC [0, 1]	AUC [0, 1]	AUC [0, 1]
3	0.94±0.02	0.95±0.02	0.95±0.02
4	0.96±0.02	0.88±0.03	0.96±0.01
5	0.96±0.02	0.88±0.03	0.96±0.01
6	0.97±0.01	0.89±0.03	0.97±0.01
7	0.98±0.01	0.89±0.04	0.97±0.01
8	0.98±0.01	0.88±0.03	0.97±0.01
9	0.98±0.01	0.89±0.03	0.97±0.01
10	0.98±0.01	0.90±0.03	0.98±0.01
11	0.98±0.01	0.90±0.03	0.98±0.01
12	0.98±0.01	0.89±0.03	0.98±0.01

zione. La tabella II riporta le variabili che, in accordo con il valore di ranking calcolato mediante MLM, risultano essere i migliori fattori in grado di discriminare i pazienti con LES rispetto ai controlli. La positività per anti-dsDNA (score 0.38), la riduzione dei livelli di C3/C4 (0.23), la presenza di eritema malare (0.20) sono risultati i migliori discriminanti. L'impiego di queste tre variabili consentiva di ottenere un modello con un'ottima performance in termini di AUC (SVM: 0.94±0.02; DT: 0.95±0.02; RL 0.95±0.02; Tabella III).

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce l'abilità dei MLM nel discriminare fra pazienti affetti da LES e pazienti affetti da altre patologie reumatologiche confondenti, tramite l'identificazione di fattori predittivi che potrebbero certamente essere d'ausilio nel favorire una diagnosi precoce.

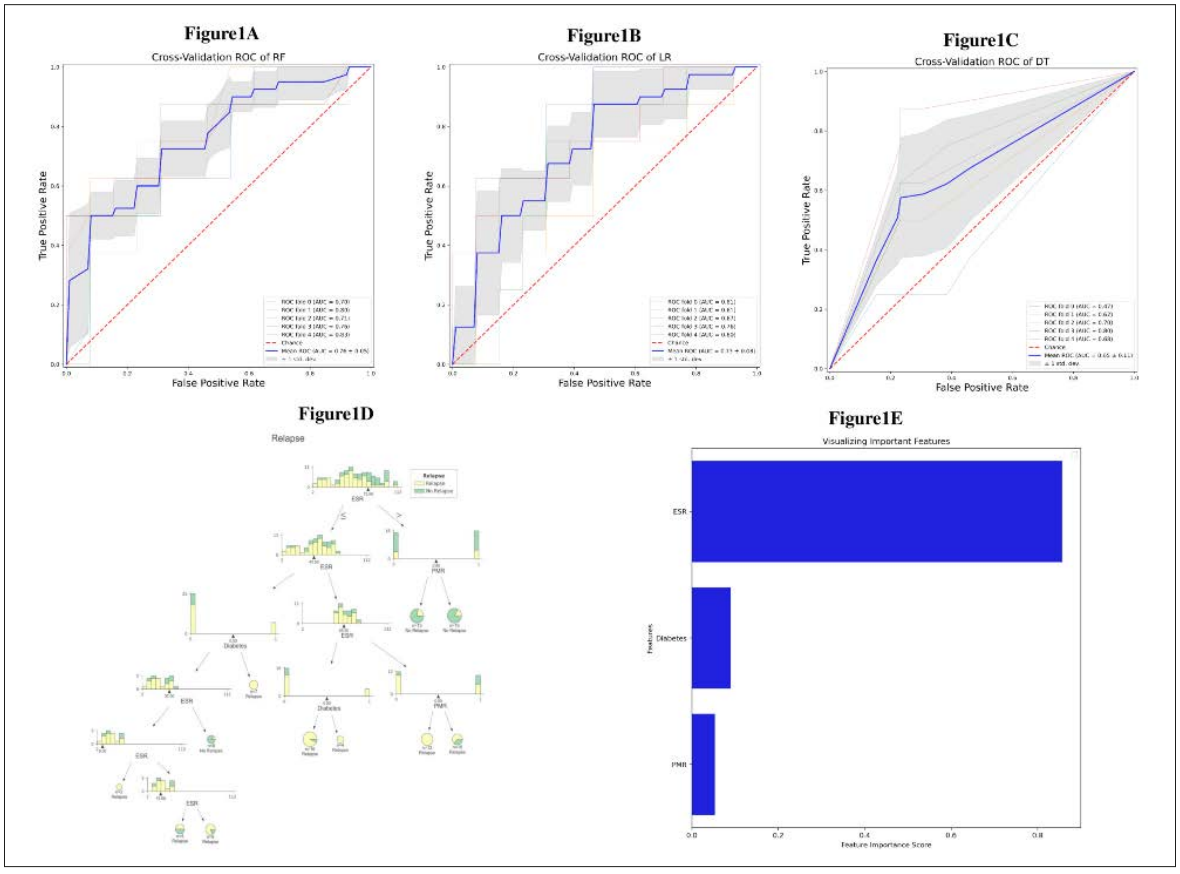
Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Diagnosi, Machine learning models.*

HARNESSING THE POWER OF MACHINE LEARNING TO PREDICT GIANT CELL ARTERITIS FLARE AFTER GLUCOCORTICOID TAPERING

M. LAVISTA [1], V. VENERITO [1], G. EMMI [2], L. CANTARINI [3], L. COLADONATO [1], M.G. ANELLI [1], C. SCIOSCIA [1], M. FORNARO [1], P. LECCESE [4], G. LOPALCO [1], F. IANNONE [1]

[1]Department of Emergency and Organ Transplantations, Rheumatology Unit, University of Bari Aldo Moro, Bari; [2]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [3]Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, Rheumatology Unit, University of Siena; [4]San Carlo Hospital of Potenza, Rheumatology Institute of Lucania (IRel) and the Rheumatology Department of Lucania, Potenza

Background. As acknowledged in the 2018 EULAR Recommendations for the management of large vessel vasculitis, inferential statistical methods failed in identifying reliable biomarkers and risk factors for relapsing giant cell arteris (GCA) after glucocorticoid (GC) tapering.
In an increasing number of clinical scenarios, machine learning (ML) is emerging as a promising tool for the implementation of complex multi-parametric decision algorithms. A ML approach allows to handle complex non-linear relationships between patient attributes that are hard to model with traditional statistical methods, merging them to output a forecast or a probability for a given outcome.
Objectives. To assess whether ML algorithms can



predict GCA relapse after glucocorticoid tapering.
Methods. GC-naïve patients with classified GCA according 1990 ACR criteria, who presented to 4 tertiary care centers between January 2015 and January 2019, undergoing GC therapy and regular follow up visits for at least 12 months were retrospectively analyzed and used for implementing n. 3 ML algorithms, namely Logistic Regression (LR), Decision Trees (DT) and Random Forest (RF).
Demographic, clinical an laboratory characteristics (Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C Reactive Protein (CRP) levels) were gathered.
The outcome of interest was the GCA relapse within 3 months after induction of remission, during GC tapering.
After a ML variable selection method, based on a XGBoost wrapper, an attribute core set was used to train and test each algorithm using 5-fold cross-validation. The performance of each algorithm in both phases was assessed in terms of accuracy and area under receiver operating characteristic curve (AUROC).
Results. The dataset consisted of n.105 GCA patients (71 female, 67.6%) with mean age (±SD) 73.8 (±8.7) years at presentation.
Mean ESR and CRP levels at GC baseline were 56.9±26.9 mm/h and 52.7±80.7 mg/L, respectively. Forty of them (38.1%) had a GCA flare within 3 months from GC tapering.
As a result of ML wrapper, the attribute core set with the least number of variables used for algorithm training included presence/absence of diabetes mellitus and concomitant polymyalgia rheumatica as well as ESR level at GC baseline (Figure 1E).
Accuracy of LR, DT and RF in predicting the outcome of interest were 0.70±0.10, 0.65±0.1 and 0.76±0.06, respectively. AUROCs were 0.73±0.08, 0.65±0.11 and 0.76±0.05 (Figure 1A-1C).
As shown in Figure 1E, the most important patient attribute for RF forecast was ESR baseline levels.
For ease of reference, a decision tree representing the algorithm functioning has been provided (Figure 1D).
Conclusion. RF algorithm can predict GCA relapse after GC tapering with decent accuracy. To date this is one of the most accurate predictive modeling for such outcome. This ML method represents a reproducible tool capable of supporting clinician in GCA patient management.

Keywords: *Machine learning, Giant cell arteritis, Glucocorticoid.*

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE DEI LINFOMI MALT DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI NELLA SINDROME DI SJÖGREN

V. MANFRÈ [1], I. GIOVANNINI [1], A. ZABOTTI [1], F. TULIPANO DI FRANCO [2], E. PEGOLO [3], S. DE VITA [1], M. LORENZON [2]

[1]A.S.U.F.C., Clinica Reumatologica, Udine; [2]A.S.U.F.C., Istituto di Radiologia, Udine; [3]A.S.U.F.C., Istituto di Anatomia Patologica, Udine

Scopo del lavoro. Il linfoma, primariamente il linfoma MALT (MALT-L), è la complicanza più temibile in corso di sindrome di Sjögren primaria (pSS). La tumefazione persistente delle ghiandole salivari maggiori è considerata predittore di sviluppo di linfoma o segno clinico di un linfoma già esistente.
L'ecografia delle ghiandole salivari si è dimostrata di supporto nella valutazione del parenchima e delle lesioni focali nelle ghiandole salivari in pSS (1, 2). Ad oggi non vi sono studi in letteratura mirati alla descrizione ecografica dei MALT-L nelle ghiandole salivari maggiori in pSS.
Lo scopo del lavoro è caratterizzare l'aspetto ecografico dei MALT-L delle ghiandole salivari maggiori diagnosticati mediante agobiopsia eco-guidata (ultrasound-guided core needle biopsy, US-guided CNB) in pazienti affetti da pSS.
Materiali e Metodi. Tra settembre 2019 e ottobre 2020, 15 pazienti affetti da pSS con tumefazione

Tabella I - Caratteristiche ecografiche dei linfomi MALT in pSS.

OMERACT score della ghiandola salivare maggiore sottoposta a biopsia	Grade 0	0%
	Grade 1	0%
	Grade 2	0%
	Grade 3	100%
Aspetto generale della ghiandola salivare maggiore	Presenza di lesione focale	77,8%
	Assenza di lesione focale	22,2%
Caratteristiche della lesione focale		
Ecostruttura	Ipoecoica	100%
	Isoecoica	0%
	Iperecoica	0%
Omogeneità	Omogenea	28,6%
	Disomogenea	71,4%
Forma	Rotonda	0%
	Ovale	71,4%
	Lobulata	28,6%
Margini	Ben definiti	71,4%
	Mal definiti	28,6%
Presenza di setti	Presenti	42,3%
	Assenti	57,7%
Ipervascolarizzazione	Presente	71,4%
	Assente	28,6%
Caratteristiche acustiche posteriori	Nessuna	0%
	Ombra posteriore	0%
	Rinforzo posteriore	100%

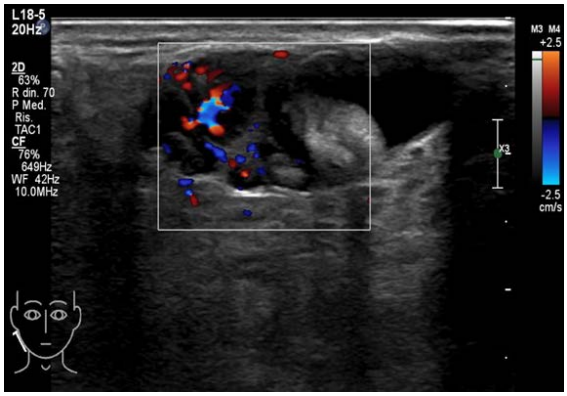


Figura 1 - Aspetto ecografico di lesione focale riscontrata in un linfoma MALT in pSS.

parotidea persistente sono stati sottoposti a US-guided CNB per sospetto clinico di linfoma.
La valutazione ecografica delle parotidi è stata eseguita con ecografo Affiniti 70 (Philips, Eindhoven, Paesi Bassi) dotato di trasduttore lineare ad alta frequenza (L18-5 MHz).
Immagini e video sono stati archiviati digitalmente e valutati successivamente per le caratteristiche riportate in Tabella I.
Risultati. In 9/15 pazienti sottoposti a US-guided CNB (60%), la biopsia ha confermato la presenza di MALT-L. In tali casi l'analisi ecografica ha mostrato le caratteristiche descritte in Tabella I.
Le ghiandole salivari esaminate risultavano tutte di grado 3 secondo lo score OMERACT.
In 2/9 casi (22,2%) vi era un ingrandimento e diffuso sovvertimento della ghiandola, mentre 7/9 casi (77,8%) presentavano anche lesioni focali nel contesto di una ghiandola diffusamente sovvertita (Figura 1). Tali lesioni presentavano caratteristiche intra-lesionali ipoecoiche (7/7; 100%), rinforzo acustico posteriore (7/7; 100%) e disomogeneità (5/7; 71,4%). Per quanto riguarda la conformazione, 5/7 (71,4%) mostravano una forma ovale, 2/7 (28,6%) una forma lobulata e 5/7 (71,4%) presentavano margini ben definiti.
Conclusioni. La tumefazione ghiandolare persistente e il rilievo ecografico di un diffuso sovvertimento della struttura ghiandolare sono due importanti segni clinici di linfoma MALT-L nei pazienti affetti da pSS. Nella maggioranza dei casi si riscontrano inoltre lesioni focali, ipoecoiche, disomogenee, ipervascolarizzate, con forma ovale, a margini ben definiti e rinforzo acustico posteriore.

BIBLIOGRAFIA

1. Jousse-Joulin S, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise, Ann. Rheum. Dis 2019; 78: 967-73.
2. Zabotti A, et al. Ultrasound-guided core needle biopsy compared with open biopsy: a new diagnostic approach to salivary gland enlargement in Sjögren's syndrome? Rheumatology. 2020; 1-9,

Keywords: *Linfoma malt, Sindrome di Sjögren, Ecografia ghiandole salivari.*

ENGINEERED GLOVE TO EVALUATE THE FUNCTIONALITY OF HANDS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A PILOT STUDY

M. PATANÈ [1], L. CARMISCIANO [2], E. HYSA [3], E. GOTELLI [3], A. SULLI [3], S. PAOLINO [3], G. AIOSA [1], M. CUTOLO [3]

[1]Internal Medicine Unit, Azienda Sanitaria Locale, Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato, Alessandria; [2]Department of Health Sciences, University of Genoa; [3]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, University of Genoa

Objectives. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, progressive inflammatory disease which basically involves selectively diarthrodial joints causing synovitis, juxta-articular osteoporosis and bony erosions with final joint disability (1). These diffuse join damage and lost functionality of the hands seems to be the most affected physical domain in RA patient.
The functionality of rheumatoid hands has been differently assessed but no tool, evaluating objectively the speed of movements, has been reported.
This pilot study aimed to evaluate the speed of fine hand finger movements in rheumatoid arthritis patients (RApts) through a new engineered glove (HandTestSystem-HTS) nowadays applied for neuroscience studies (2). The secondary endpoints aimed to investigate the correlations between the HTS parameters and the Hand Disability Index (HDI), Grip Strength (GS), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Indexes (DAS28-CRP, CDAI, SDAI).
Methods. Fifty-five RApts and 50 age and sex matched healthy controls (HCs) were enrolled. All participants underwent HTS test; a multiple finger evaluation (MFE) and a single finger evaluation (SFE) were performed analyzing the touches between the finger tips during the opposition movements of the hands in standard sequences of movements. HTS software provided these quantitative cinematic parameters: Touch Duration (TD), Inter Tapping Interval (ITI) and Rate (MR).
Each patient underwent HAQ, HDI, HAQ-DI and DAS28 and performed GS test.
The student's t-test was used to compare the glove's parameters between the groups and the analysis of variance was utilized to verify differences between the populations.
R and p values of Pearson were employed to evaluate the single correlations
Finally, we used two-way mixed effects, absolute agreement, multiple measurement to estimate test-retest reliability and reported the inter class correlation coefficient (ICC) and it's 95% confidence interval (95%CI).
Results. In multiple finger evaluation, RApts showed significantly slower movements than HCs; for single finger evaluation, clinically silent fingers of RApts performed better than the tender and/or swollen fingers but significantly worse than HCs ($p<0.001$).
All HTS parameters correlated significantly with HAQ, HDI, GS, DAS28-CPR, SDAI, CDAI (between $p<0.05$ and $p<0.001$).
When RApts were grouped in disease activity classes by DAS28-CPR3, an increase of 1/3 of TD's logarithm for each class was detected; of note RApts in remission showed a significantly higher TD compared with HCs ($p<0.001$).
Intraclass correlation coefficient was 0.93 (95%CI: 0.92,0.95).
Conclusions. HTS seems to add a new safe and fast tool to evaluate RA hand's functionality, measuring the speed of fingers movements; furthermore, the HTS parameters significantly correlate with quality of life, disease activity, hand disability and may evaluate the residual hand function in disease remission.

REFERENCES

1. Smolen et al. The Lancet. 2016; 388: 2023-38.
2. Carmisciano et al. Eur J Neurol. 2020; 27: 2561-7.
3. Aletaha et al. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2625-36.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Engineered glove, Hand function evaluation.*

COMUNICAZIONI ORALI:
VERSO EULAR [I]

Moderatori: F. Perosa (Bari)*, C.F. Selmi* (Rozzano, MI)

VALIDATION OF QUALISEX QUESTIONNAIRE TO EVALUATE SEXUAL DISFUNCTION IN WOMEN AFFECTED BY FIBROMYALGIA

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

EARLY INCREASE IN CIRCULATING MEMORY B CELLS PORTENDS CLINICAL RESPONSE TO TREATMENT IN POOLED DATA FROM THREE PHASE III TRIALS OF BELIMUMAB

I. Parodis[1,2], A. Gomez[1], J. Lindblom[1], A. Borg[1], S. Emamikia[1], M. Gatto[3]
[1]Stockholm (Sweden), [2]Örebro (Sweden), [3]Padova

A HISTOGRAM-BASED DENSITOMETRY INDEX TO SUPPORT THE IDENTIFICATION AND THE ASSESSMENT OF SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: APPLICABILITY IN CONVENTIONAL AND LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY

C. Bruni[1], A. Garaiman[2], L. Tofani[1], S. Jordan[2], C. Mihai[2], R. Dobrota[2], M. Elhai[2], M. Becker[2], M. Matucci Cerinic[1,3], O. Distler[2]
[1]Firenze, [2]Zurich (Switzerland), [3]Milano

B-CELL SUBSETS IN PERIPHERAL BLOOD ACROSS DISEASE PHASES OF PSORIATIC DISEASE AND THEIR CORRELATION WITH SYNOVIAL TISSUE FEATURES

D. Bruno[1], B. Tolusso[1], C. Di Mario[1], M.C. Rosa[1], S. Perniola[1], D. Somma[2], L. Petricca[1], A. Chiricozzi[1], M.R. Gigante[1], A. D'Amore[1], G. Peluso[1], E. De Lorenzis[1], M.A. D'Agostino[1], M. Kurowska-Stolarska[2], S. Alivernini[1], E. Gremese[1]
[1]Roma, [2]Glasgow (United Kingdom)

POTENTIAL ROLE OF EXTRACELLULAR VESICLES FROM RHEUMATOID ARTHRITIS SYNOVIAL FLUID IN THE JOINT-BRAIN COMMUNICATION: A PILOT STUDY

L. Coletto, C. Cambria, O. De Lucia, M. Buoli, V. Bollati, L. Cantone, F. Antonucci, R. Caporali, F. Ingegnoli
Milano

DIAGNOSTIC ACCURACY AND RELIABILITY OF CONVENTIONAL RADIOGRAPHY OF THE KNEE IN CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION DISEASE BY USING THE NEW ACR/EULAR DEFINITIONS: AN ANCILLARY STUDY OF THE OMERACT ULTRASOUND - CPPD GROUP

S. Sirotti[1], F. Becce[2], L.M. Sconfienza[1], C. Pineda[3], M. Gutierrez[3], T. Serban[4], D. Maccarter[5], A. Adinolfi[1], A. Scanu[6], E. Naredo[1], C.A. Scirè[1], I. Moller[8], P. Sarzi-Puttini[1], A. Abhishek[9], H. Choi[10], N. Dalbeth[11], S. Tedeschi[10], M.A. D'Agostino[12], H. Keen[13], L. Terslev[14], A. Iagnocco[15], G. Filippou[16]
[1]Milano, [2]Lausanne - CH, [3]Mexico City - MX, [4]Genova, [5]Whitefish - MT, [6]Padova, [7]Barcelona - ES, [8]Madrid - ES, [9]Nottingham - UK, [10]Boston - MA, [11]Auckland - AU, [12]Roma, [13]Perth - AU, [14]Copenhagen - DK, [15]Torino, [16]Firenze

VALIDATION OF QUALISEX QUESTIONNAIRE TO EVALUATE SEXUAL DISFUNCTION IN WOMEN AFFECTED BY FIBROMYALGIA

G. DOLCINI, C. GIOIA, M. FAVRETTI, D. FRANCULLI, B. LUCCHINO, C. IANNUCCELLI, M. DI FRANCO

Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma

Objectives. Fibromyalgia (FM) is a common chronic widespread pain condition, characterized also by sleep and mood disorders, with higher prevalence in women. Sexual function is an important component in people's well-being; its alterations include decreased sex drive, sexual satisfaction, orgasm, and arousal, as well as increased genital pain. Emerging but still poor studies show a higher prevalence of these sexual dysfunctions in FM, especially in association with depression.
The aim of this study was to evaluate sexual dysfunctions in a large cohort of FM women through Qualisex questionnaire, which has been previously used in other rheumatic disease but not yet validated for FM.
Patients and Methods. We consecutively enrolled women affected by FM (ACR 2016) referring to our out-patient clinic. Demographic and clinical examination as well as evaluation of severity of FM symptoms (R-FIQ, SSS and WPI) were assessed for each patient. FM patients also answered to Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Figure 1 - Qualisex distribution.

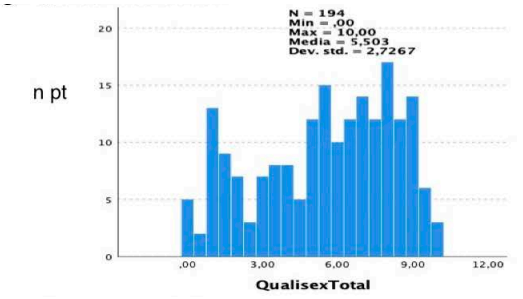


Figure 2 - Qualisex Total.

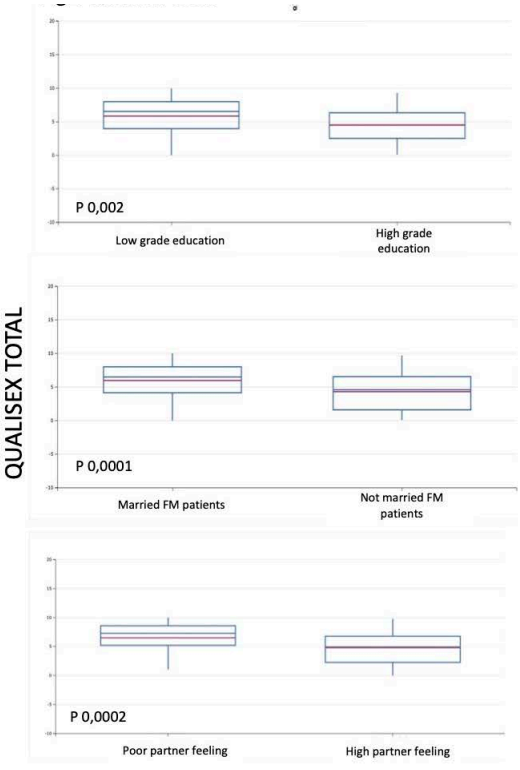
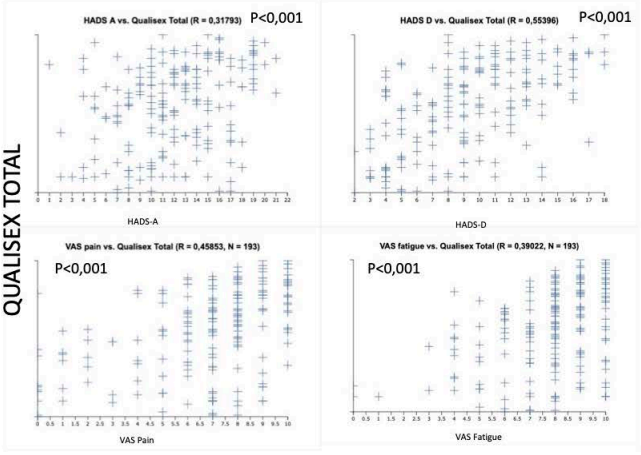


Figure 3 - Qualisex correlations.



and to anonymous questionnaire for sexual disfunction-Qualisex. The latter is composed by 10 questions on different items of sexual life. The final Qualisex is on a 0-10 scale where higher scores indicate more impact of FM on sexual quality.

Results. The cohort was composed by 194 FM patients, median age 50. Qualisex questionnaire was validated with Chronback's alpha test (0,876), median value 5,85 (Fig. 1). Females with lower grade of education (p=0,002), married (p=0,001) and with lower sexual feeling with partner (p<0,001) showed higher values of Qualisex (Fig. 2). Menopause status, drug assumption and comorbidity did not influence patients' sexual quality. High values of HADS-A and HADS-D showed a positive correlation with Qualisex Total (p<0,001 r=0,31; p<0,001 r=0,55 respectively) as well as high values of VAS pain and Vas fatigue (p<0,001 r=0,45; p<0,001 r=0,39) (Fig. 3). Multivariate analysis observed a significantly influence of relationship duration, VAS pain, VAS fatigue, HADS-D, R-FIQ and all specific items of Qualisex, on Qualisex Total correcting for patients' age (p=0,004).

Conclusions. Qualisex questionnaire represents a good test to evaluate sexual disorders in FM women. Different aspects contribute to sexual dysfunction, psychological (anxiety, depression, loss of self-esteem, decreased sexually attraction) and physical (pain, fatigue etc..) with an important impact of FM on sexual quality and consequently a worsening of FM symptoms. Over a demotivation feeling, inability to live a "normal everyday life", the reduced sexual function contributes to a bad quality of life. Other studies are needed to validate this questionnaire in FM and to analyze which interventions, pharmacological and non (physical activity, psychotherapy) could improve the sexual aspect in the global contest of FM.

Keywords: *Sexual disfunction, Qualisex, Fibromyalgia.*

EARLY INCREASE IN CIRCULATING MEMORY B CELLS PORTENDS CLINICAL RESPONSE TO TREATMENT IN POOLED DATA FROM THREE PHASE III TRIALS OF BELIMUMAB

I. PARODIS [1,2], A. GOMEZ [1], J. LINDBLOM [1], A. BORG [1], S. EMAMIKIA [1], M. GATTO [3]

[1]Division of Rheumatology, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden;
[2]Department of Rheumatology, Faculty of Medicine and Health, Örebro University, Örebro, Sweden;
[3]Unit of Rheumatology, Department of Medicine, University of Padova

Background/Purpose. Belimumab blocks soluble B cell activating factor (BAFF) and is the only to date approved targeted treatment for systemic lupus erythematosus (SLE).
Identification of biological predictors of response occurring earlier upon treatment would provide measurable tools to improve patient monitoring and stratification according to likelihood of response. We investigated early changes in B lymphocyte subsets in relation to response to standard therapy plus belimumab or placebo given to patients with active SLE and mainly musculoskeletal and mucocutaneous symptoms.
Methods. We analyzed pooled data from belimumab phase III clinical trials including BLISS -76 (N=819) and BLISS-SC (N=836); in addition, 60 patients from the BLISS North-East Asia trial were included in the analysis. B lymphocyte subsets were determined with flow cytometry. Treatment response was assessed using the composite measure SLE Responder Index 4 (SRI-4), defined as decrease in SLEDAI by at least 4 points, no worsening in the physician's global assessment by >30% and no new British Lupus Isles Assessment Group (BILAG) index (>=1 A or >=2 B), at week 52. Additionally, persistence of SRI-4 through week 52 was evaluated. We investigated B cell changes relative to baseline using logistic or proportional hazards regression analysis, as appropriate.
Results. We found an association between an early expansion of CD19 + CD20 + CD27 + memory B cells from baseline through week 8 and attainment of SRI-4 response at week 52 (OR: 1.5; 95% CI: 1.18-1.89; P=0.001), which held true already for relative increases >10% (OR: 1.5; 95% CI: 1.17-1.83; P=0.001). Memory expansion above the threshold of 10% was also associated with increased probability or shorter time to achieve SRI-4 response that was maintained through week 52 (HR: 1.4; 95% CI: 1.15-1.61; P<0.001). Notably, belimumab treatment (any dose) yielded an 11.5-fold increased probability of memory B cell expansion through week 8 compared with placebo (95% CI: 8.74-5.02; P<0.001). No association with SRI-4 response was observed for early changes in CD19 + CD20 + B cells, CD19 + CD20 + CD27 - naïve B cells, CD19 + CD20 + CD69 + activated B cells, CD19 + CD20 - CD27 bright short-lived plasma cells, CD19 + CD20 - CD138 + long-lived plasma cells, or CD19 + CD38 bright CD27 bright SLE-associated plasma cells.
Conclusions. Early increases in memory B cells through the first 8 weeks of therapy, mainly driven by belimumab, portended good and sustained clinical response within one year from treatment initiation. Early immunological changes preceding the clinical outcome and may prove useful in timely evaluation of belimumab therapy.

Keywords: *Response, Belimumab, Memory B cells.*

A HISTOGRAM-BASED DENSITOMETRY INDEX TO SUPPORT THE IDENTIFICATION AND THE ASSESSMENT OF SEVERITY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: APPLICABILITY IN CONVENTIONAL AND LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY

C. BRUNI [1], A. GARAIMAN [2], L. TOFANI [1], S. JORDAN [2], C.M. MIHAI [2], R. DOBROTA [2], M. ELHAI [2], M. BECKER [2], M. MATUCCI CERINIC [1,3], O. DISTLER [2]

[1]Department of Experimental Medicine, Division of Rheumatology, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze;
[2]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland;
[3]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UniRAR), IRCSS San Raffaele Hospital, Milan

Objectives. Histogram-based densitometry analysis is an automated quantitative evaluation of systemic sclerosis-related interstitial lung disease (SSc-ILD). Mean lung attenuation, skewness, and kurtosis are the main extractable variables, recently merged into a Computerized Integrated Index (CII) (1). CII has shown good discrimination of SSc-ILD presence and association with the Goh et al staging on conventional CT (2). We aimed at testing the CII in and low-dose 9-slices (reduced) CT protocol, in comparison to high-resolution computed tomography (conventional CT), in discriminating the presence and severity of SSc-ILD.

Patients and Methods. We analyzed prospectively collected conventional and reduced CT images of SSc patients followed at our tertiary referral center. The Goh et al staging (limited vs extensive ILD) was applied by an experienced radiologist. Conventional and reduced CT images were analyzed using the free-source software Horos to obtain the CII, named conventional and reduced CII respectively. We tested the association between CIIs and categories with a GEE linear regression model. The predictive power of CIIs was tested with ROC curve.

Results. We enrolled 468 SSc patients, further de-

Table I

Parameters	Distribution among the whole cohort (n=468)
Age [years, mean ± SD]	57 ± 14
Disease duration [years, mean ± SD]	9 ± 11
Female sex [n (%)]	381 (81.4)
Diffuse cutaneous subset [n (%)]	112 (24)
Anti-Centromere antibody positive [n (%)]	212 (45)
Anti-Topoisomerase I antibody positive [n (%)]	126 (27)
Anti-RNA polymerase III antibody positive [n (%)]	50 (11)
Anti-PM/Scl antibody positive [n (%)]	55 (12)
Digital ulcers [ever, n (%)]	98 (21)
Arthritis [ever, n (%)]	83 (18)
Pulmonary arterial hypertension [n (%)]	21 (4)
Scleroderma Renal Crisis [n (%)]	9 (2)
Interstitial lung disease on HRCT [n (%)]	212 (45)
Extensive ILD on HRCT [n (% of ILD positive patients)]	54 (26)
FVC% [mean ± SD]	96 ± 20
DLCO% [mean ± SD]	75 ± 22
NYHA functional class ≥ 2 [n (%)]	177 (38)
Ongoing Immunosuppressive medication [n (%)]	93 (20)

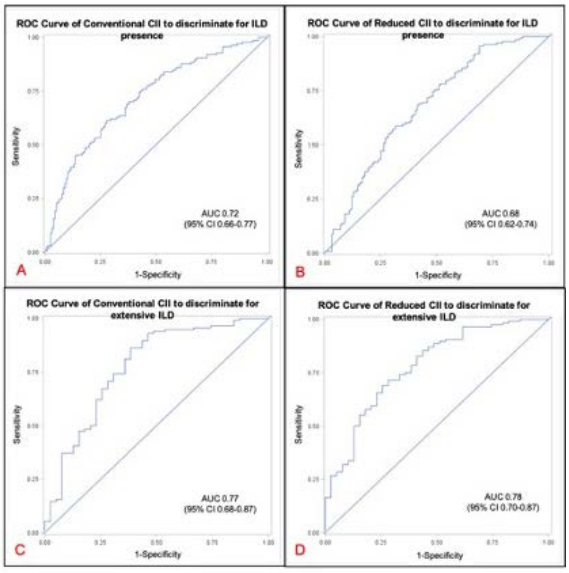


Figure 1

scribed in Table I: 427 had undergone at least one conventional CT (total 719 CTs), 345 at least one reduced CT (total 814 reduced CTs). Both CT and reduced CT images were available at the same visits for 243 patients (total 294 conventional+reduced CTs). The three groups were comparable in terms of ILD prevalence and extensive ILD (48% vs 45% vs 48% and 25% vs 21% vs 20%, in conventional CT, reduced CT and conventional+reduced CTs groups, respectively).

Both conventional and reduced CII significantly differentiated ILD vs non-ILD (mean conventional CII -0.46±0.15 vs 0.67±0.09, p<0.001 and mean reduced CII -0.50±0.17 vs 0.48±0.11, p<0.001, respectively). Similarly, they separated limited vs extensive ILD (mean conventional CII -0.12±0.14 vs -1.48±0.21, p<0.001, and mean reduced CII -0.25±0.13 vs -1.71±0.20, p<0.001, respectively).

The two CIIs similarly predicted for ILD presence [conventional CII AUC 0.72 (95% CI 0.66-0.77) vs reduced CII AUC 0.68 (95% CI 0.62-0.74); p=0.28, Figure 1A-B]. Similar performance was also shown for extensive vs limited ILD [conventional CII AUC 0.77 (95% CI 0.68-0.87) vs reduced CII AUC 0.78 (95% CI 0.70-0.87), p=0.86, Figure 1C-D].

A cut-off for conventional CII<-0.96 (85% sensitivity and 62% specificity) or a reduced CII <-1.85 (85% sensitivity and 54% specificity) was chosen for an optimal sensitivity to detect extensive ILD.

Conclusion. We validated the ability of the CII to detect the presence of ILD and identified cut-offs for both conventional and reduced CII to discriminate between extensive versus limited ILD. Further validation of the proposed cut-offs is ongoing to further supports its use in clinical practice and research.

REFERENCES

1. Bocchino et al, Sci Rep. 2019.
2. Goh et al, Am J Respir Crit Care Med. 2008.

Keywords: *Systemic sclerosis, Interstitial Lung disease, Computed tomography index.*

B-CELL SUBSETS IN PERIPHERAL BLOOD ACROSS DISEASE PHASES OF PSORIATIC DISEASE AND THEIR CORRELATION WITH SYNOVIAL TISSUE FEATURES

D. BRUNO [1], B. TOLUSSO [2], C. DI MARIO [1], M.C. ROSA [1], S. PERNIOLA [2], D. SOMMA [3], L. PETRICCA [2], A. CHIRICOZZI [4], M.R. GIGANTE [2], A. D'AMORE [4], G. PELUSO [2], E. DE LORENZIS [2], M.A. D'AGOSTINO [2], M. KUROWSKA-STOLARSKA [3], S. ALIVERNINI [2], E. GREMESE [2]

[1]Divisione di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; [3]Institute of Infection, Immunity, and Inflammation, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; [4]U.O.C. di Dermatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Objectives. Navigating the wide immune landscape of Psoriatic Disease, and in particular of Psoriatic Arthritis (PsA), the aim of the study was to examine the frequencies of distinct peripheral blood (PB) B-cell subsets in across different disease phases, evaluating their potential correlation with synovial tissue (ST) heterogeneity in terms of inflammatory degree and microanatomical organization.

Methods. 150 patients fulfilling the CASPAR criteria for PsA were recruited (81 naïve to cDMARDs or bDMARDs, 45 c- and/or b-DMARDs resistant and 24 in clinical and US sustained remission, respectively) and underwent US-guided ST biopsy and PB withdrawal. 22 patients with psoriasis (PsO) and arthralgia were included as comparison group. All ST FFPE specimens were routinely processed and stained with H&E and classified by a pathologist, blinded to clinical characteristics, using a H&E based semiquantitive score (KSS) integrated with the presence/absence of lymphocytes, plasmacells, granulocytes and myxoid degeneration, respectively (1). Frequencies of PB B-cell subpopulations were determined by FACS using the CD27/IgD classification as follows: naïve B-cells (CD27negIgDpos), IgM memory (CD27posIgDpos), switched memory (CD27posIgD neg), late memory (CD27negIgD neg), plasmablasts (CD27posCD38pos) and plasmacells (CD138pos).

Results. In PsA cohort, the distribution of synovitis score was significantly different among patients with distinct disease phases (ANOVA $p<0.001$). In particular, KSS was contingent with disease phase being significantly lower in PsA in remission (2.04±1.39) compared to naive (3.20±1.77, $p=0.02$) and resistant PsA (3.78±2.22, $p<0.001$), while there was no significant difference between remission PsA and at risk PsO group in terms of synovial hyperplasia, stromal density, and lymphocyte infiltrate respectively. ST of c- and/or b-DMARDs resistant PsA was enriched of plasmacells than remission PsA ($p=0.03$). Considering B-cell subpopulations, PB of c- and/or b-DMARDs resistant PsA was enriched of plasmablasts and plasmacells compared to PsO at risk of PsA development ($p=0.01$ for plasmablasts and $p=0.001$ for plasmacells, respectively). Conversely, c-and/or b-DMARDs resistant PsA showed, at PB level, lower rates of switched memory and naïve B-cells compared to PsO at risk of PsA development ($p=0.02$ for switched memory and $p=0.039$ for naive, respectively). Finally, stratifying PsA based on KSS category, remission PsA with persistent high grade synovitis (KSS >=5) showed lower rates of PB plasmablasts compared to remission PsA with low grade or without residual synovial inflammation ($p=0.045$).

Conclusion. Disease state across PsA course significantly impacts PB B-cell subsets distribution mirroring ST residual inflammation at the time of sustained disease remission and supporting the tight dynamic connection between PB and ST environments.

REFERENCES

1. Alivernini S, et al. Arthritis & Rheumatology. 2021.

Keywords: *Biomarkers, Synovial tissue, Peripheral bood.*

POTENTIAL ROLE OF EXTRACELLULAR VESICLES FROM RHEUMATOID ARTHRITIS SYNOVIAL FLUID IN THE JOINT-BRAIN COMMUNICATION: A PILOT STUDY

L. COLETTO [1], C. CAMBRIA [1], O. DE LUCIA [2], M. BUOLI [1,3], V. BOLLATI [1], L. CANTONE [1], F. ANTONUCCI [1], R. CAPORALI [1,2], F. INGEGNOLI [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano; [2]ASST-PINI-CTO, Milano; [3]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Aim of the Study. Mood disorders are an intrinsic component of rheumatoid arthritis (RA) playing an important role in disease control.
Inflammation contributes to the pathogenesis of both conditions, via humoral and neuronal routes, by having an effect on neurotransmission, neurogenesis, neuroendocrine activity, and neuroplasticity.
Amidst the complexity of inflammatory mediators, extracellular vesicles (EVs), known to be altered in RA both in the plasma and the synovial fluid (SF), can transmit molecular effectors to other cells, thereby affecting the recipient cell function. They are also able to cross the blood-brain barrier.
Given the aforementioned evidence, we aim at elucidating the direct effects of SF-EVs of RA patients on hippocampal neurons.
Material and Methods. Discarded SF from arthrocentesis of consecutive adult patients with RA (N=4) and osteoarthritis (OA) (N=5) were studied. SF EVs were analyzed by flow cytometry after labeling with the following markers: CD14 (monocyte), CD62 (activated endothelial cells), CD25 (T-reg), and CD177 (neutrophils). Afterward, hippocampal neurons cultured with normal medium received once mature, three different concentrations (low, medium, and high) of OA-EVs and RA-EVs. Two hours later, spontaneous neuronal function has been addressed by the evaluation of frequency and amplitude of both excitatory and inhibitory post-synaptic currents in miniature (mEPSCs and mIPSCs) by exploiting patch-clamp recordings in the whole-cell configuration. Finally, we evaluated changes in the c-jun transcription factor mRNA levels in neurons treated with RA and OA SF-EVs by rtPCR.
Results. The proportion of SF-EVs CD14+, CD25+, CD62+ and CD177+ from RA patients were significantly higher compared to those of SF-OA.
Electrophysiology experiments on hippocampal neurons showed deep modifications in synaptic function by adding SF-RA and OA. SF-EVs from OA patients were more likely responsible for changes in amplitude of mPSCs events (One Way ANOVA Kruskal-Wallis test: vehicle vs OA SF-EVs p=0,0065; vehicle vs RA SF-EVs p=0,71; Number of cells: vehicle=20, OA SF-EVs=33; OA SF-EVs=30), instead SF-EVs from RA were more likely to generate dysfunctions on presynaptic parameters causing an overall reduction in neuronal activity (Ordinary One Way Anova, vehicle vs OA SF-EVs p=ns; vehicle vs RA SF-EVs p=0,0051; Number of cells: vehicle=16, OA SF-EVs=20; OA SF-EVs=23).
Finally, rtPCR experiments display a fast increase in c-jun mRNA levels in neurons treated with SF-EVs from OA patients respect to vehicle treated cultures. A further increase in c-jun transcription occurs in neurons which received SF-EVs from RA individuals (fold change: vehicle =1,05; OA SF-EVs=1,77; RA SF-EVs=3,17).
Conclusion. Even if further studies are needed to better dissect the mechanism of action trough which SF derivates modify spontaneous activity, our results suggest that SF particles isolated from OA and RA patients modify synaptic properties thus altering neurotransmission.

Keywords: *Artrite reumatoide, Depressione, Liquido sinoviale.*

DIAGNOSTIC ACCURACY AND RELIABILITY OF CONVENTIONAL RADIOGRAPHY OF THE KNEE IN CALCIUM PYROPHOSPHATE DEPOSITION DISEASE BY USING THE NEW ACR/EULAR DEFINITIONS: AN ANCILLARY STUDY OF THE OMERACT ULTRASOUND - CPPD GROUP

S. SIROTTI [1], F. BECCE [2], L.M. SCONFIENZA [3], C. PINEDA [4], M. GUTIERREZ [4], T. SERBAN [5], D. MACCARTER [6], A. ADINOLFI [7], A. SCANU [8], E. NAREDO SANCHEZ [9], C.A. SCIRÈ [1], I. MOLLER [11], P. SARZI-PUTTINI [1], A. ABHISHEK [12], H. CHOI [13], N. DALBETH [14], S. TEDESCHI [15], M.A. D'AGOSTINO [16], H.I. KEEN [17], L. TERSLEV [18], A. IAGNOCCO [19], G. FILIPPOU [20]

[1]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; [2]Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; [3]Department of Biomedical Sciences for Health, Università degli Studi di Milano; [4]Instituto Nacional de Rehabilitacion, Mexico City, Mexico; [5]Ospedale La Colletta, ASL3 Genovese, Genoa; [6]Rheumatology Department, North Valley Hospital, Whitefish, USA; [7]Rheumatology Unit, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan; [8]Department of Medicine-DIMED, Rheumatology Unit, University of Padova; [9] SIR Epidemiology, Research Unit, Milan; [10]University of Barcelona, Barcelona, Spain; [11]Department of Rheumatology and Joint and Bone Research Unit, Hospital Fundación Jiménez Díaz and Autónoma University, Ma, Madrid, Spain; [12]University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom; [13]Massachusetts General Hospital, Boston, USA; [14]University of Auckland, Auckland, New Zealand; [15]Brigham and Women's Hospital, Boston, USA; [16]Rheumatology Department, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Rome; [17]University of Western Australia, Perth, Australia; [18]Center for Rheumatology and Spine Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark; [19]University of Turin; [20]Rheumatology Department, Luigi Sacco University Hospital, Milan

Objective. To evaluate the diagnostic accuracy of knee CR in CPPD compared to histology and to assess the reliability of CR in CPPD.

Methods. This is an ancillary study of the Criterion Validity of Ultrasound in CPPD study. Consecutive patients with OA awaiting total knee replacement were enrolled. All patients underwent CR of the knees taken maximum 6 months before surgery. DICOM files of the preoperative radiographs were read independently by two radiologists experienced in CPPD for the presence/absence of CPPD at the level of several knee structures. Each reader performed a second evaluation 3 weeks later to calculate the intra-reader agreement. In case of disagreement, for the assessment of accuracy, a consensus decision was taken. The new definitions of the ACR/EULAR taskforce for identification of CPPD in CR were used in this study [paper under submission]: CPPD in CR appears as "linear or punctate opacities in the region of fibro- or hyaline articular cartilage/synovial membrane or joint capsule/within tendons or entheses that are distinct from denser, nummular radio-opaque deposits due to basic calcium phosphate deposition". Menisci and the hyaline cartilage were analysed as described in the main study. Cohen's kappa was used to calculate the agreement between the two readers.

Results. 67 patients with OA were enrolled for the reliability study (65% F, mean age 71yo±8) and 51 for the accuracy study (63% F, mean age 74yo±8). CR demonstrated to be a specific exam for identification of CPPD at the knee, but sensitivity remains low in all sites and in the overall evaluation (Table I). According to the results of the predictive values, the presence of typical deposition on CR allows a definite confirmation of the diagnosis, but a negative radiography does not exclude CPPD. The k values of the inter- and intra-reader agreement in the various structure are indicated in Table I. Inter-reader agreement was substantial at the level of both menisci but only moderate or fair at the other sites of assessment. On the other hand, intra-reader kappa values were substantial or higher in almost all sites.

Conclusion. The presence of typical CPPD calcifications on CR, according to the definitions of the

Table I - Reliability and accuracy of CR for identification of CPPD by using the new ACR/EULAR taskforce definitions.
Kappa values from 0.01-0.20 are considered as none to slight agreement, 0.21-0.40 as fair, 0.41-0.60 as moderate, 0.61-0.80 as substantial, and 0.81-1.00 as perfect agreement.

	Medial meniscus	Lateral meniscus	Hyaline cartilage	Quadriceps tendon	Patellar tendon	Capsule/ synovia	Menisci + cartilage	Entire joint
RELIABILITY								
Inter-reader	0.62	0.56	0.57	0.38	NA	0.62	0.52	0.45
Intra-reader 1st assessor	0.78	0.85	0.83	0.49	0.66	0.66	0.69	0.68
Intra-reader 2nd assessor	1	0.83	0.96	1	1	0.94	0.97	1
ACCURACY								
Sensitivity	32%	40%	48%				54%	
Specificity	100%	96%	93%				92%	
PPV	100%	91%	87%				87%	
NPV	56%	62%	94%				67%	
AUC	0.66	0.68	0.70				0.73	
Accuracy	66%	68%	70%				73%	

ACR/EULAR task force, are highly specific but have low sensitivity for disease identification. The low sensitivity found in this study could be due to the advanced grade of OA in the cohort of patients. Furthermore, the difference of the intra-reader compared to the inter-reader kappa values, highlight a different application of the definitions for most of the sites, with the exception of the menisci. for that reason, the assessment of calcium crystals at the menisci level should be used for identification of CPPD as other sites of the knee seem to present low reliability.

Keywords: *CPPD, X-RAY, OMERACT.*

COMUNICAZIONI ORALI:
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: F. Ceccarelli (Roma)*, L. Iaccarino* (Padova)

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE ED AUTOIMMUNITÀ: STUDIO IN VITRO SUGLI EFFETTI DEL 2-ARACHIDONOILGLICEROLO SU LINFOCITI T HELPER DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

S. Di Donato, M. Vomero, D. Currado, A. Marino, A. Biaggi, M. Minerba, I. Baglivo, M. Vadacca, P. Di Noi, L. Navarini, A. Afeltra, R. Giacomelli
Roma

FATTORI PREDITTIVI DI RISOLUZIONE DELLE MANIFESTAZIONI MUCOCUTANEE E DI RISPOSTA DAS-28 IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATTATI CON BELIMUMAB

R. Depascale[1], M. Gatto[1], S. Bindoli[1], E. Bozzolo[2], E. Brunetta[2], F. Ciccia[3], F. Conti[4], A. De Paulis[3], S. De Vita[5], G. Emmi[6], P. Faggioli[2], A. Gabrielli[8], R. Gerli[9], M. Gerosa[2], M. Govoni[10], E. Gremese[4], M. Larosa[1], M. Mosca[11], S. Negrini[12], M. Piga[13], M. Rossini[14], C. Salvarani[15], F. Saccon[1], S. Scarpato[3], C.F. Selmi[3], A. Tincani[16], A. Vacca[7], M. Zen[1], L. Iaccarino[1], A. Doria[1]
[1]Padova, [2]Milano, [3]Napoli, [4]Roma, [5]Udine, [6]Firenze, [7]Bari, [8]Ancona, [9]Perugia, [10]Ferrara, [11]Pisa, [12]Genova, [13]Cagliari, [14]Verona, [15]Reggio Emilia, [16]Brescia

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOFENOTIPICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AL BASALE E DOPO TERAPIA B DEPLETIVA CON ANTI-BLYS

L. Petricca, C. Di Mario, G. Tanti, M.R. Gigante, A. Paglionico, V. Varriano, M.A. D'Agostino, S. Alivernini, B. Tolusso, E. Gremese
Roma

ANTICORPI ANTI-VIMENTINA/CARDIOLIPINA IgA NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

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

THROMBIN GENERATION ASSAY AND LUPUS ANTICOAGULANT IDENTIFY DIFFERENT POPULATIONS OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

M. Radin, A. Barinotti, I. Cecchi, S. Foddai, E. Rubini, E. Menegatti, S. Sciascia, D. Roccatello
Torino

THROMBOTIC PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: EVALUATION OF GENDER DIFFERENCES IN A LARGE COHORT OF PATIENTS FROM FOUR EUROPEAN CENTERS

L. Moschetti[1], L. Dal Pozzolo[1], V. Le Guern[2], N. Morel[2], C. Yelnik[3], M. Lambert[3], E. Hachulla[3], Y. Benhamou[4], F. Franceschini[1], L. Andreoli[1], N. Costeadot-Chalumeau[2], A. Tincani[1]
[1]Brescia, [2]Paris (France), [3]Lille (France), [4]Rouen (France)

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE ED AUTOIMMUNITÀ: STUDIO IN VITRO SUGLI EFFETTI DEL 2-ARACHIDONOILGLICEROLO SU LINFOCITI T HELPER DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

S. DI DONATO, M. VOMERO, D. CURRADO, A. MARINO, A. BIAGGI, M. MINERBA, I. BAGLIVO, M. VADACCA, P. DI NOI, L. NAVARINI, A. AFELTRA, R. GIACOMELLI

Unità di Reumatologia, Immunologia e Medicina Clinica, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma

Scopo del lavoro. Il ruolo del sistema endocannabinoide (eCB), comprendente mediatori lipidici endogeni tra cui il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) e i suoi recettori CB1 e CB2, è stato attentamente studiato nei suoi rapporti con il sistema immunitario. Sebbene evidenze sperimentali abbiano dimostrato che i cannabinoidi, come l'anandamide, sembrano agire come potenti agenti immunosoppressori e antinfiammatori, il ruolo del 2-AG nell'immunità adattativa è stato scarsamente studiato. Recentemente abbiamo dimostrato un'alterazione di 2-AG in corso di LES (Navarini L. Int J Biochem Cell Biol. 2018). Scopo di questo studio è stato quello di approfondire il possibile ruolo modulante esercitato dal 2-AG su linfociti T helper in corso di LES e controlli sani.

Materiali e Metodi. Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) sono state isolate dal

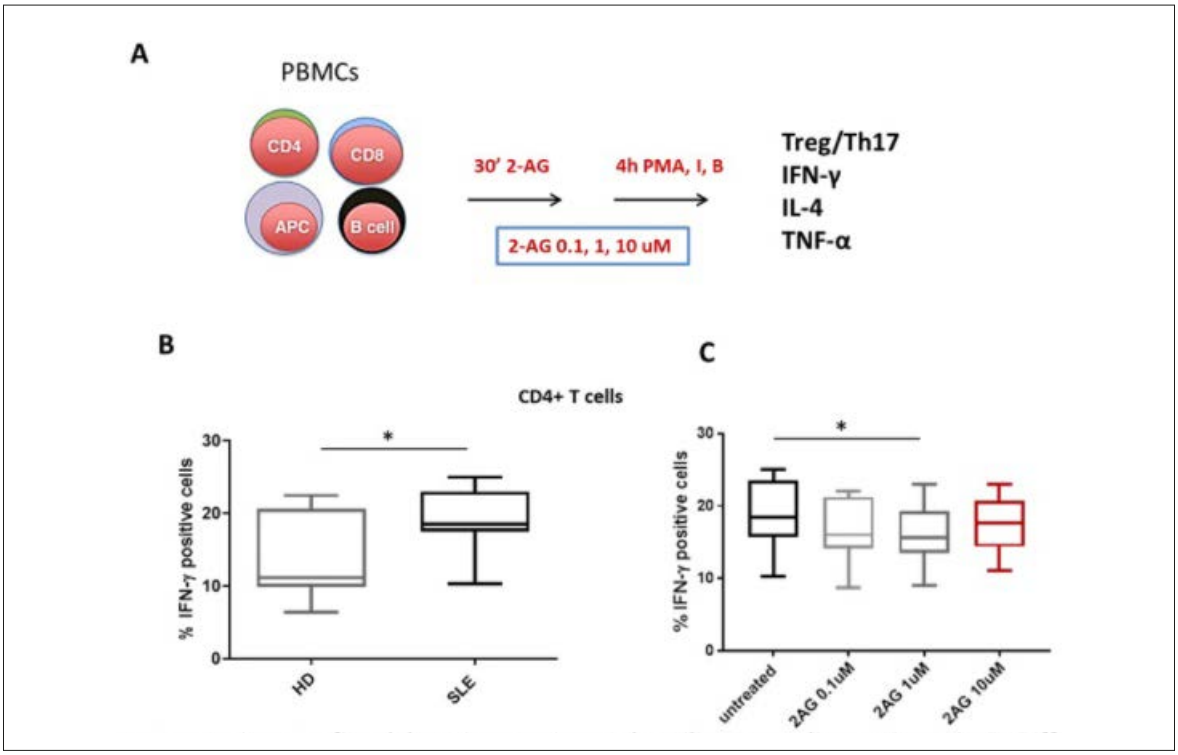


Figura 1 - **A.** Rappresentazione grafica del setting sperimentale utilizzato negli esperimenti. **B.** Differenza nell'espressione dei linfociti T CDA+ producenti INF-γ tra pazienti e controlli. *p=0.03. C. Analisi della percentuale dei linfociti T CDA+ producenti INF-γ dopo trattamento con AG nei pazienti affetti da LES. *p=0.04.

sangue dei donatori mediante centrifugazione in gradiente di densità e trattate con il 2-AG (0.1,1 e 10 μM) per 30 minuti e con gli specifici inibitori recettoriali CB1 e CB2 (1 mM). Successivamente le cellule sono state attivate con PMA (10 ng/ml) e ionomicina (1 μg/ml), in presenza di brefeldina (10 ug/ml), un inibitore della secrezione proteica, per 4h (Figura 1A). Al termine del trattamento, l'analisi della percentuale di linfociti Treg (CD4+, CD25+, FoxP3+) e Th17 (CD4+, IL-17+) è stata valutata mediante citometria a flusso (Figura 1A). La stessa tecnica è stata utilizzata per analizzare l'effetto del 2-AG sulla percentuale di linfociti T CD4+ e T CD8+ producenti IFN-gamma, IL-4 e TNF-alfa.

Risultati. In questo studio sono stati arruolati 12 pazienti affetti da LES (età media 44 anni, SLEDAI-2K mediano =2), e 12 controlli. Sebbene i pazienti LES mostrassero un aumento significativo dei linfociti Th17 rispetto ai controlli sani (p= 0.001), nessuna variazione nell'asse Treg/Th17 è stata riscontrata in seguito al trattamento con il 2-AG in entrambe le popolazioni prese in esame. La percentuale di linfociti T CD4+ esprimenti IFN- era maggiore nei pazienti rispetto ai controlli (Figura 1B). Il 2-AG alla concentrazione di 1uM ha determinato una diminuzione statisticamente significativa della percentuale di linfociti T CD4+ esprimenti IFN-gamma nei pazienti con LES (Figura 1C), ma non nei controlli. Inoltre, l'inibizione della via recettoriale del 2-AG mediante il trattamento con gli inibitori di CB1 e CB2 ha portato al rialzo dei livelli di espressione dell'IFN-gamma. Il 2-AG non ha mostrato alcun effetto sui linfociti T CD4+ e T CD8+ producenti IL-4 e TNF-alfa sia nei pazienti che nei controlli.

Conclusioni. I nostri risultati mostrano che il 2-AG è in grado di inibire selettivamente l'iperespressione di IFN-gamma nei linfociti CD4+ di pazienti con LES. Ulteriori studi sono in corso per confermare a livello genico e biomolecolare questi risultati al fine di poterne valutare il suo potenziale uso terapeutico nel LES.

Keywords: *Interferon, Endocannabinoidi, Linfociti.*

FATTORI PREDITTIVI DI RISOLUZIONE DELLE MANIFESTAZIONI MUCOCUTANEE E DI RISPOSTA DAS-28 IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATTATI CON BELIMUMAB

R. DEPASCALE [1], M. GATTO [1], S. BINDOLI [1], E. BOZZOLO [2], E. BRUNETTA [3], F. CICCIA [4], F. CONTI [5], A. DE PAULIS [6], S. DE VITA [7], G. EMMI [8], P. FAGGIOLI [3], A. GABRIELLI [10], R. GERLI [11], M. GEROSA [12], M. GOVONI [13], E. GREMESE [14], M. LAROSA [1], M. MOSCA [15], S. NEGRINI [16], M. PIGA [17], M. ROSSINI [18], C. SALVARANI [19], F. SACCON [1], S. SCARPATO [6], C.F. SELMI [3], A. TINCANI [20], A. VACCA [9], M. ZEN [1], L. IACCARINO [1], A. DORIA [1]

[1]Università di Padova; [2]IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [3]Humanitas Research Hospital and Università degli Studi di Milano/ ASST Ovest Milanese, Milano; [4]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [5]Università Sapienza, Roma; [6]Università di Napoli Federico II/Ospedale Scafati, Napoli; [7]Università di Udine; [8]Università di Firenze; [9]Università di Bari; [10]Politecnica delle Marche, Ancona; [11]Università di Perugia; [12]Istituto Gaetano Pini, Milano; [13]Università di Ferrara; [14]Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [15]Università di Pisa; [16]Università di Genova; [17]Università di Cagliari; [18]Università di Verona; [19]Università di Modena e Reggio Emilia; [20]Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro. Valutare i fattori predittivi di risoluzione delle manifestazioni mucocutanee e di remissione/bassa attività di malattia articolare in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) con impegno cutaneo e muscoloscheletrico trattati con belimumab.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato i dati di una coorte multicentrica di pazienti affetti da LES con malattia attiva (SLEDAI-2K>0), trattati con belimumab (BeRLISS). La risoluzione delle manifestazioni mucocutanee è stata definita come Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI) =0 e valutata a 6, 12 e a 24 mesi. La remissione della malattia sul piano articolare è stata definita come Disease Activity Score (DAS28) <2.6 e la bassa attività di malattia come DAS28<3.2; la risposta articolare è stata valutata anch'essa a 6, 12 e a 24 mesi. Abbiamo analizzato quali tra le alterazioni cliniche e bioumorali, raccolte al baseline, fossero predittive di risoluzione delle manifestazioni mucocutanee e di remissione/ bassa attività di malattia sul piano articolare con un'analisi di regressione logistica.

Risultati. Tra i pazienti della corte BeRLISS, 318 avevano interessamento cutaneo e valore di CLASI registrato al baseline. La risoluzione delle manifestazioni cutanee (CLASI=0) è stata osservata in 195 (61,3%) dopo un periodo medio di follow-up di 26,9±14,8 mesi. Tra i fattori registrati al baseline, sono risultati predittori di remissione cutanea (CLASI=0): il danno muco-cutaneo (CLASId, OR: 0,63 95%CI 0,44-0,90, p 0,011), la durata della malattia prima dell'inizio della terapia con belimumab (OR 0,89, 95%CI 0,83-0,97, p 0,005) e la positività dell'anticorpo anti-SSB (OR 0,15, 95% CI 0,04-0,61, p 0,008). In particolare, la positività dell'anticorpo anti-SSB è risultato predittore negativo di risoluzione delle manifestazioni mucocutanee nei pazienti trattati con belimumab a 6,12 e 24 mesi (p<0,01 per tutti), mentre un CLASId >1 è risultato predittore negativo indipendente a 6 e a 12 mesi (p<0,001 per entrambi). Tra i pazienti della corte BeRLISS, 328 avevano impegno muscoloscheletrico e il DAS28 registrato al baseline. Il danno di malattia registrato al basale e valutato tramite lo SLE-Damage Index (SLE-DI) è risultato predittore negativo di DAS28 <2,6 e DAS28 <3,2 a 12 mesi. (p<0,01 per entrambi). Nei pazienti con impegno sia muco-cutaneo che articolare al basale (n=231), la positività dell'anti-SSB e una lunga durata di malattia prima dell'introduzione del belimumab erano predittori negativi di risoluzione delle manifestazioni cutanee e di remissione/bassa attività di malattia articolare (OR 0,93 95%CI: 0,26 0,08-0,95, p=0,025; e 0,88-0,99, p 0,024, rispettivamente).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da LES con impegno cutaneo, trattati con belimumab, la lun-

ga durata di malattia prima dell'inserimento del farmaco biotecnologico, l'anti-SSB e il danno muco-cutaneo al basale sono predittori negativi di risoluzione delle manifestazioni mucocutanee. Nei pazienti con impegno muscoloscheletrico, trattati con belimumab, il danno misurato con lo SLE-DI è un predittore negativo di remissione/bassa attività dell'artrite.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Articolare e cutaneo, Remissione/attività malattia.*

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOFENOTIPICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AL BASALE E DOPO TERAPIA B-DEPLETIVA CON ANTI-BLYS

L. PETRICCA [1], C. DI MARIO [2], G. TANTI [2], M.R. GIGANTE [1], A. PAGLIONICO [1], V. VARRIANO [2], M.A. D'AGOSTINO [1,2], S. ALIVERNINI [1,2], B. TOLUSSO [2], E. GREMESE [1,2]

[1]U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;
[2]Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Il Belimumab, primo farmaco biologico approvato per il trattamento nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES), è un anticorpo monoclonale IgG1λ completamente umano, diretto contro il BLyS, fattore stimolante i linfociti B, anche noto come BAFF, fattore attivante le cellule B. Tale citochina fornisce segnali di sopravvivenza ai linfociti B ed è overespressa nei pazienti con LES. L'inibizione di BLyS si associa ad una riduzione dei subsets B circolanti e plasmacellule a breve vita. Scopo del lavoro è stato valutare gli effetti dell'inibizione del legame di BAFF al suo recettore (BAFF-R) sui subsets B cellulari nei pazienti con LES in trattamento con Belimumab.
Materiali e Metodi. Cinquantaquattro pazienti con diagnosi di LES formulata secondo i criteri SLICC 2012 (49 di sesso femminile, età media 40.6±13.2 anni, durata di malattia 12.3±9.0 anni e SLEDAI-2K 6.6±3.1) sono stati sottoposti a terapia con Belimumab. Al basale, alla 24ª (T24) e alla 52ª (T52) settimana su 38 pazienti è stata effettuata la fenotipizzazione delle popolazioni B cellulari mediante metodica citofluorimetrica, utilizzando i marcatori IgD, CD27 e CD38 e l'espressione in percentuale del BAFF e BAFF-R.
Risultati. Nella coorte di studio si documentava una riduzione significativa della attività di malattia nel tempo [SLEDAI-2K: 6.7±3.1 al T0 vs 3.6±2.7 al T24 ($p<0.01$) e 2.3±2.2 al T52 ($p<0.01$)]. Non sono emerse variazioni significative di BAFF e BAFFR al basale e nel tempo, mentre si documentava una riduzione delle cellule CD19+ [T0-T24 ($p<0.01$), T0-T52 ($p<0.01$), delle naïve IgD+CD27- (T0-T24, $p<0.01$; T0-T52, $p=0.04$) e un incremento nel tempo delle IgD+CD27+ al T24 ($p=0.02$) e delle IgD-CD27+ (T0-T24, $p<0.01$; T0-T52, $p=0.01$). È emersa una riduzione significativa al T24 ($p=0.01$), non riconfermata al T52, delle IgD-CD27-. Al basale e nel tempo, nessuna variazione nella distribuzione dei subset B, né nell'espressione di BAFF e BAFFR, è stata osservata nei pazienti con interessamento severo di malattia (renale e neurologico) rispetto a pazienti con interessamento lieve/moderato (articolare e cutaneo). I pazienti che riducevano nel tempo l'attività di malattia (responder) presentavano al basale una minore percentuale di cellule B di memoria (IgD-CD27+; $p=0.04$) e una maggior percentuale di IgD+CD27- ($p=0.01$) rispetto ai pazienti non responder che, presentavano al T24 un aumento delle cellule B IgD-CD27- (anche se non significativo, $p=0.08$), contemporaneamente alla riduzione delle B naïve (IgD+CD27-, $p=0.02$) rispetto al basale. L'espressione del BAFF sulle cellule B aumentava significativamente durante il trattamento soprattutto nei pazienti responder ($p=0.01$).
Conclusioni. Dall'analisi dei subsets B cellulari è emerso un differente immunofenotipo B cellulare nei pazienti lupici responder vs non responder alla terapia con belimumab, configurando verosimilmente nei non responder un profilo B cellulare più resistente alla terapia con anti-BLyS. La caratterizzazione immunofenotipica potrebbe quindi rappresentare un biomarcatore di riposta al Belimumab.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Belimumab, Subsets B cellular.*

ANTICORPI ANTI-VIMENTINA/CARDIOLIPINA IgA NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

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

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

Scopo del lavoro. Nella pratica clinica è possibile individuare un sottogruppo di pazienti, che pur presentando un quadro clinico suggestivo di Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS), risultano persistentemente negativi ai test per l'individuazione degli anticorpi antifosfolipidi (aPL) "convenzionali" [APS sieronegativa (SN-APS)]. Obiettivo del presente studio è stato quello di ricercare la presenza di anticorpi anti-vimentina/cardiolipina (aVim/CL) di isotipo IgA in una coorte di pazienti con SN-APS.

Materiali e Metodi. Nello studio sono stati inclusi pazienti consecutivi affetti da APS secondo i criteri classificativi del 2006, da SN-APS, e controlli sani

Tabella I - Caratteristiche tecniche e demografiche dei pazienti studiati.

Caratteristiche	APS n= 30 (%)	SN-APS n= 60 (%)	
Maschi/Femmine	4/26	8/52	p=0.74
Età media in anni (S.D.)	44,7 (14.16)	40,8 (11.02)	p=0.26
Trombosi	26 (86.7)	29 (48.3)	p=0.001
Trombosi arteriose	11 (36.7)	13 (21.7)	p=0.2
Trombosi venose	19 (63.3)	19 (31.7)	p=0.008
Trombosi ricorrenti	16 (53.3)	13 (21.7)	p=0.005
Morbidità Gravidica	8/26 (30.8)	37/52 (71)	p=0.1
Aborti spontanei	5 (19.2)	26 (50)	p=0.02
Morte fetale	2 (7.7)	15 (28.9)	p=0.07
Nascite pretermine	1 (3.8)	2 (3.8)	p=0.5
Trombosi + Morbidità gravidica	4 (13.3)	6 (10)	p=0.9
Manifestazioni APS extra-criterio	21 (70)	25 (41.7)	p=0.02
Livedo reticularis	7 (23.3)	11 (18.3)	p=0.8
Trombocitopenia	6 (20)	6 (10)	p=0.3
Cefalea	6 (20)	12 (20)	p=0.8
Epilessia	3 (10)	2 (3.3)	p=0.4

Tabella II - Prevalenza degli anticorpi antifosfolipidi nei pazienti con APS e SN-APS.

Autoanticorpi	APS n= 30 (%)	SN-APS n= 60 (%)
Anti Vimentina/Cardiolipina IgA	12/30 (40)	16/60 (26.7)
Anti Vimentina/Cardiolipina IgG	24/30 (80)	22/60 (36.7)
Anti Cardiolipina IgA	11/30 (36.6)	3/60 (5)
Anti beta2 glicoproteina I IgA	8/30 (26.6)	2/60 (3.3)

(HC) appaiati per sesso ed età. Nei sieri di tutti i pazienti sono stati ricercati gli anticorpi anti-cardiolipina e anti-beta2glicoproteina I di classe IgG, IgM, IgA con test ELISA e il Lupus anticoagulant con metodica coagulatoria. È stata inoltre ricercata la presenza di anticorpi anti-vimentina/cardiolipina di classe IgA e IgG con test ELISA.

Risultati. Sono stati arruolati 30 pazienti affetti da APS, 60 da SN-APS e 40 HC. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti sono riportate nella tabella I. Nei pazienti con APS gli aCL IgA sono risultati positivi in 11 su 30 (36,6%) e gli a-beta2GPI IgA in 8 su 30 (26,6%). È interessante notare che 12 dei 30 (40%) pazienti con APS sono risultati positivi per aVim/CL IgA. Nel gruppo di pazienti con SN-APS, 3/60 (5%) e 2/60 (3,3%) sono risultati positivi rispettivamente per aCL e a-beta2GPI di isotipo IgA. Inoltre, 16 su 60 (26,7%) sono risultati positivi per aVim/CL IgA (Tabella II). In nessun HC è stata riscontrata la positività per aPL. Nei pazienti con SN-APS e positività per gli anticorpi aVim/CL IgA è stata osservata una più alta prevalenza di eventi trombotici arteriosi [(p=0.017), likelihood positive ratio (LR+) 5.7], la positività per aVim/CL IgG determinava un LR+ di 4,07 per la presenza di livedo reticularis (p=0,044) e LR+ 5,86 per trombocitopenia (p=0,015). I pazienti con APS risultati positivi per aVim/CL IgG hanno mostrato un maggior rischio di sviluppare morbilità gravidica (p=0,039, LR+ 4,24) e trombocitopenia (p=0,046, LR+ 3,97).

Conclusioni. I risultati di questo studio dimostrano come nei pazienti con SN-APS sia possibile rilevare la presenza di aPL usando nuovi autoantigeni e/o isotipi come gli aCL/Vim IgA e IgG. Gli aCL/Vim IgA sono stati identificati per la prima volta nel siero dei pazienti con APS e SN-APS. Dal momento che la positività per gli aPL non convenzionali aVim/CL IgA e IgG ha mostrato una stretta correlazione con alcune manifestazioni cliniche della APS, questi nuovi test potrebbero rivestire un ruolo diagnostico e prognostico nei pazienti con APS cosiddetta sieronegativa.

Keywords: *APS, Anticardiolipina/vimentina IgA, SN-APS.*

THROMBIN GENERATION ASSAY AND LUPUS ANTICOAGULANT IDENTIFY DIFFERENT POPULATIONS OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

M. RADIN, A. BARINOTTI, I. CECCHI, S. FODDAI, E. RUBINI, E. MENEGATTI, S. SCIASCIA, D. ROCCATELLO

Università degli Studi di Torino

Background and Aim. Risk stratification in patients with antiphospholipid antibodies (aPL) remains a clinical challenge (1). We aimed to evaluate the role of Thrombin Generation Assay (TGA) in distinguishing various populations of aPL positive patients (with and without lupus anticoagulant - LA) and its association with Beta2GPI-dependent and anti-phosphatidyl-serine/prothrombin(aPS/PT) antibodies.

Methods. One-hundred-and-eight patients were tested with TGA and divided as follows: 21 patients with aPS/PT IgG/IgM (Group 1), 29 with a2GPI IgG/IgM (Group 2), 31 with aPS/PT and aBeta2GPI IgG/IgM (Group 3), 27 with aPS/PT and/or aBeta2GPI IgM low-titers (Group 4). Table I resumes the clinical characteristics of the APS patients (excluding aPL asymptomatic). Thirty-one healthy donors (HDs) and 24 controls treated with VKA were also included.

Results. The most deranged TGA and LA profile

Table I - Classical and Extra-criteria APS clinical manifestations of each group (considering solely patients with a confirmed diagnosis of APS).

	Group 1: isolated aPS/PT+ IgG/IgM (16)	Group 2: isolated aβ2GPI+ IgG/IgM(20)	Group 3: aPS/PT+ and aβ2GPI+ IgG/IgM (24)	Group 4: aPS/PT+ and/or aβ2GPI+ IgM low titres (15)
APS clinical manifestations				
Thrombosis (Y/N), n (%)	14 (87,5%)	16 (80%)	21 (87,5%)	13 (86,6%)
N of thromboticevents	21	23	36	15
Arterial thrombosis (Y/N), n (%)	10 (62,5%)	9 (45%)	14 (58,3%)	11 (73,3%)
Arterial events, n	13	10	21	12
Venous thrombosis (Y/N), n (%)	6 (37,5%)	10 (50%)	11 (45,8%)	3 (20%)
Venousevents, n	9	13	15	3
Pregnancy morbidity, n (%)	3 (18,8%)	4 (20%)	3 (12,5%)	2 (13,3%)
Recurrent thrombosis (Y/N), n (%)	3 (18,8%)	3 (15%)	7 (29,1%)	0
Livedo reticularis, n (%)	1 (6,2%)	1 (5%)	4 (16,6%)	0
Thrombocytopenia, n (%)	4 (25%)	4 (20%)	6 (25%)	2 (13,3%)
Valvular, n (%)	1 (6,2%)	0	2 (8,3%)	0
Peripheral artery disease, n (%)	0	3 (15%)	4 (16,6%)	0
Diffuse alveolar hemorrhage, n (%)	0	0	1 (4,1%)	0

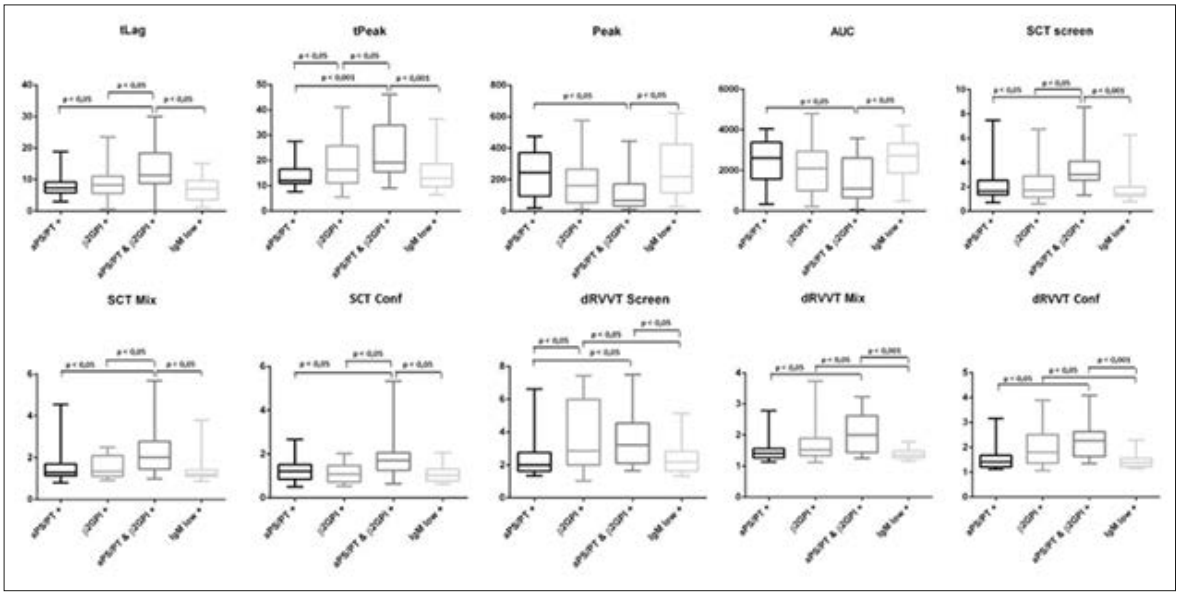


Figure 1 - Graphical representation of the differences between TGA and LA between groups.

was observed in patients with both aPS/PT and aBeta2GPI when compared to those with an isolated positivity for aPS/PT or aBeta2GPI and patients with aPS/PT and/or aBeta2GPI IgM at low titres (Figure 1). Similarly, patients with aPS/PT and/or aBeta2GPI at medium/high titres presented with the higher rate of clinical manifestations.

When comparing the TGA curves of APS patients, asymptomatic aPL positive (aPL+) subjects, HDs and controls treated with VKA, we observed that aPL+ patients (particularly those with a confirmed diagnosis of APS) showed a characteristic profile.

Differences among groups were confirmed also when comparing APS clinical manifestations. When comparing Group 1 and Group 4 we found significant differences with respect to the number of thrombotic events (21 vs. 15, $p<0.05$), the number of venous events (9 vs. 3, $p<0.05$), the recurrence of thrombosis (19% vs. 0%, $p<0.05$). Group 2 and Group 4 showed differences in the occurrence of venous thromboses (50 vs. 20, $p<0.05$), and in the occurrence of DVT (8 vs. 2, $p<0.05$). Group 3 and Group 4, had higher number of thrombotic events (36 vs. 15, $p<0.05$), the occurrence and the number of venous events (46%-15 vs. 20%-3, $p<0.05$), the occurrence of TIA and DVT (4-11 vs. 0-2, $p<0.05$). When analysing the cumulative frequency of extra-criteria APS manifestations, Group 1,2 and 3 were comparable, while comparing Group 3 and those positive for aBeta2GPI and/or aPS/PT IgM at low titres (Group 4) we found a statistically significant difference (71% vs. 13%, $p<0.05$).

Conclusions. TGA seems a valuable approach to stratify aPL+ patients according to their risk profile. The differences among groups and different populations of autoantibodies specificities obtained from this test can be considered a translational validation of the increased thrombotic risk of patients with triple or tetra aPL positivity.

Keywords: *APS, Thrombin generation assay, Lupus anticoagulant.*

THROMBOTIC PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: EVALUATION OF GENDER DIFFERENCES IN A LARGE COHORT OF PATIENTS FROM FOUR EUROPEAN CENTERS

L. MOSCHETTI [1], L. DAL POZZOLO [1], V. LE GUERN [2], N. MOREL [2], C. YELNIK [3], M. LAMBERT [3], E. HACHULLA [3], Y. BENHAMOU [4], F. FRANCESCHINI [1], L. ANDREOLI [1], N. COSTEADOT-CHALUMEAU [2], A. TINCANI [1]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili and University of Brescia; [2]2apha Cochin Hospital, Internal Medicine Departement and Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Paris; [3]Univ Lille, Inserm, Chu Lille, Service de Medicine Interne et de Immunlogie Clinique, Lille, France; [4]Departement de Medecine Interne, Chu Charles Nicolle and Normandie Univ, Unirouen, Rouen, France

Gender can influence the incidence and clinical course of autoimmune diseases (ADs). Antiphospholipid syndrome (APS) is a rare AD characterized by vascular thrombosis and/or pregnancy morbidities and antiphospholipid antibodies (aPL) positivity. Our aim is to evaluate the differences in frequency, disease expression and severity between females and males affected by primary thrombotic APS (t-APS). Patients diagnosed of primary t-APS were retrospectively enrolled. Women who presented with obstetric events as first aPL-related manifestation were excluded. All the patients were followed in four European reference centers: three in France and one in Italy.

Table I - RF = risk factor, *=hormonal therapy, pregnancy, post partum. Categorical variables were compared using contingency tables, P values were calculated with Chi-Squared or Fisher exact test, when appropriated.

Concomitant risk factors (RFs).	**MALES n= 137**	**FEMALES n= 296**	***p <0.05***
Traditional cardiovascular RFs, n (%)			
Smoke	66 (48)	81 (27)	***<0.001***
Arterial hypertension	59 (43)	75 (25)	***<0.001***
Dyslipidemia	52 (38)	72 (24)	***0.004***
Diabetes	16 (12)	15 (5)	***0.014***
Obesity	13 (10)	38 (13)	ns
Other thrombophilic factors, n (%)			
Estrogenic stimuli*	0	116 (39)	-
Trauma / surgery / immobilization	21 (15)	32 (11)	ns
Congenital thrombophilia	9/94 (10)	32/204 (16)	ns

The cohort included 296 women and 137 men. Median age at t-APS onset [31(24-46) vs 41(29-53) years, p<0.001] and at diagnosis [34(27-50) vs 46(34-57) years, p<0.001] was significantly lower in females. The most common presenting manifestations were venous thrombosis (60%) followed by arterial events (37%) and catastrophic APS (3%). Venous events were more frequent in women as compared to men (64% vs 51% p:0.012 OR:1.7[1.1-2.5]). Sites of venous thrombosis included: limbs (35%), pulmonary (17%), cerebral (3%), portal and inferior cava (2%) and retinal (1%) veins, without gender differences. The arterial events were more frequent among men (43% vs 34% p:0.053). Strokes (27%) and myocardial infarctions (4%) were the most frequent manifestations, followed by thrombosis of limbs (2%), retina (2%) and abdominal organs (1%). Noteworthy, only men presented with visceral ischemia. During the follow-up, new thrombosis occurred in 41% of patients. 33% out of them had at least two recurrent episodes and these occurred especially among males (22% vs 10% p:0.001 OR:2.5[1.3-4.8]). Recurrent events were mostly of the same type as the first event, but one third of patients presented a switch from venous to arterial side and viceversa, without gender differences. Complete aPL profile was available in 357 subjects: 33% single aPL+, 24% double aPL+ and 43% triple aPL+, with no differences between women and men. About 80% of the patients had a concomitant risk factor (RF) for thrombosis. Established cardiovascular RFs were more represented among men as shown in the table I. In women, estrogenic exposure was the main RF, present in almost 40% of them.

This gender-oriented analysis of t-APS patients showed as women had the first vascular event at a younger age and mostly on the venous side, while men presented mainly with arterial events, later in life and suffered from more recurrent events. The different frequency of arterial and venous events in the two groups could be attributed mainly to the presence of additional RFs rather than to gender-specific issues. However, it should be underlined that some RFs are exclusive or more represented in one gender rather than the other, making it difficult to assess the link of causality between gender and manifestations of t-APS.

Keywords: *Antiphospholipid syndrome, Thrombotic manifestations, Gender differences.*

COMUNICAZIONI ORALI:
ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOATRITI SIERONEGATIVE

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

LA "SCALATA" VERSO LA MINIMAL DISEASE ACTIVITY NELL'ARTRITE PSORIASICA

E. Lubrano di Scorpaniello, F.M. Perrotta
Campobasso

SVILUPPO E VALUTAZIONE PRELIMINARE DEGLI SCORE DI ATTIVITÀ DI MALATTIA E DANNO NELL'ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DELLO STUDIO UPSTREAM (ULTRASOUND IN PSORIATIC ARTHRITIS TREATMENT)

A. Zanetti[1], A. Zabotti[2], M. Piga[3], M. Canzoni[4], N. Boffini[1], V. Picerno[5], G. Zanframundo[6], E. Silvagni[7], I. Giovannini[3], B. Raffeiner[8], P. Scolieri[4], P. Mancini[4], S. Parisi[9], A. Bortoluzzi[7], G. Sakellariou[6], O. De Lucia[1], I. Tinazzi[10], F. Figus[9], L. Idolazzi[11], M. Lorenzin[12], S. Zandonella Callegher[2], A. Cauli[3], G. Carrara[1], C.A. Scirè[1], A. Iagnocco[9]
[1]Milano, [2]Udine, [3]Monserrato - CA, [4]Roma, [5]Potenza, [6]Pavia, [7]Ferrara, [8]Bolzano, [9]Torino, [10]Negrar Di Valpolicella, VR, [11]Verona, [12]Padova

IDENTIFICATION OF PSA PHENOTYPES WITH MACHINE LEARNING ANALYTICS USING DATA FROM A PHASE 3 CLINICAL TRIAL PROGRAM OF GUSELKUMAB IN A BIO-NAÏVE POPULATION OF PATIENTS WITH PsA

P. Richette[1], M. Vis[2], S. Ohrndorf[3], W. Tillett[4], M. Neuhold[5], M. Van Speybroeck[6], E. Theander[7], W. Noel[8], M. Shawi[9], A. Kollmeier[10], A. Zabotti[11]
[1]Paris (France), [2]Berlin (Germany), [4]Bath (United Kingdom), [5]Zug (Switzerland), [6]Beerse (Belgium), [7]Sollentuna (Sweden), [8]Breda (Netherlands), [9]Pennsylvania (United States), [10]Diego, California (United States), [11]Udine

SUBCLINICAL ENTHESITIS IN PSORIASIS PATIENTS AS PREDICTOR OF ARTHRITIS (EPESCA STUDY): PRELIMINARY RESULTS

E. Di Donato, A. Becciolini, S. Di Nuzzo, N. Chernyschova, C. Commisso, S. Lamorte, C. Cortellazzi, F. Satolli, C. Fantini, C. Feliciani, D. Santilli, G. Lucchini, F. Mozzani, M. Riva, N. Sverzellati, A. Ariani
Parma

UTILITÀ DELL'ECOGRAFIA POWER DOPPLER ED ANALISI SPETTRALE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON DOLORE LOMBARE INFIAMMATORIO E SOSPETTA SACROILEITE ATTIVA

P. Falsetti, C. Baldi, E. Conticini, C. Gaggiano, M. Tarsia, M. Bardelli, S. Gentileshi, A. Cartocci, M. Mazzei, L. Cantarini, B. Frediani
Siena

EFFETTO DELLA TERAPIA CON ANTI-TNF ALFA SULL'OSTEOCLASTOGENESI E SULLEMOLECOLE REGOLATRICI DEL SISTEMA WNT IN SOGGETTI CON ARTRITE PSORIASICA

S. Berardi, E.R. Sanpaolo, C. Rotondo, N. Maruotti, A. Altomare, A. Carafa, A. Corrado, F.P. Cantatore
Foggia

LA "SCALATA" VERSO LA MINIMAL DISEASE ACTIVITY NELL'ARTRITE PSORIASICA

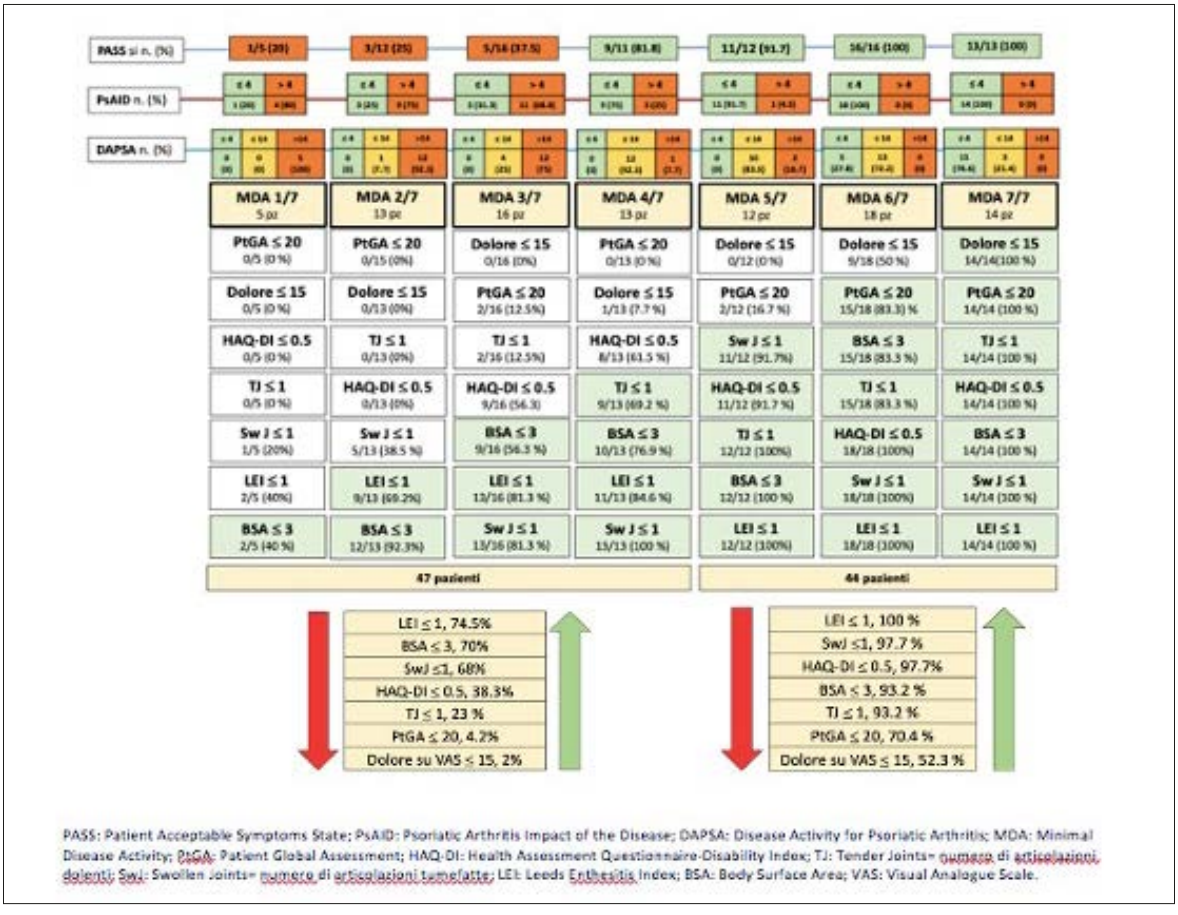
E. LUBRANO DI SCORPANIELLO, F.M. PERROTTA

Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute - Vincenzo Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso

Scopo del lavoro. La Minimal Disease Activity (MDA) è uno strumento multidimensionale validato nell'artrite psoriasica (AP) come misura per la risposta al trattamento/attività di malattia. È un indice categorico, composto da sette domini: il raggiungimento di almeno 5/7 domini, definisce uno stato di bassa attività di malattia.

Lo scopo principale dello studio è quello di esaminare l'MDA suddividendolo in sette categorie e analizzando, in ognuna di esse, i domini più frequentemente raggiunti. Inoltre, è stata valutata la relazione tra MDA con il Patient Acceptable Symptoms State (PASS), lo Psoriatic Arthritis Impact of the Disease (PsAID), il Disease Activity for Pso-

Figura 1 - Numero di pazienti divisi in sette categorie in base all'MDA categorizzato.
Per ognuna delle sette categorie è mostrato il numero e la percentuale dei pazienti in "PASS si", in PSAD <4 e >4, e in DAPS<4, <14 e >14. Sia per i 47 pazienti che non hanno soddisfatto lo stato di (MDA 1/7. 2/7, 3/7, 4/7) che per i 44 pazienti in MDA (MDA 5/7, 6/7, 7/7) è mostrata la percentuale cumulativa di ogni dominio raggiunto.



PASS: Patient Acceptable Symptoms State; PsAID: Psoriatic Arthritis Impact of the Disease; DAPSA: Disease Activity for Psoriatic Arthritis; MDA: Minimal Disease Activity; PtGA: Patient Global Assessment; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; TJ: Tender Joints= numero di articolazioni dolenti; SwJ: Swollen Joints= numero di articolazioni tumefatte; LEI: Leeds Enthesitis Index; BSA: Body Surface Area; VAS: Visual Analogue Scale.

riatic Arthritis (DAPSA) e la Physician Global Assessment (PhGA).

Materiali e Metodi. È stata eseguito uno studio trasversale (da Giugno 2019 a Dicembre 2019) su un gruppo di pazienti affetti da AP che soddisfacevano i criteri classificativi dell'AP (CASPAR). Per ogni paziente è stata valutata l'attività della malattia (DAPSA, MDA), l'impatto della malattia sulla vita del paziente (PsAID), l'accettazione da parte del paziente dei sintomi legati all'artrite al momento della valutazione (PASS) ed è stata praticata una valutazione globale da parte del medico (PhGA). Per ogni dominio dell'MDA da 1/7 a 7/7 è stato valutato il numero di pazienti in "PASS si", in PSAID <= 4 e >4, e in DAPSA <=4, <=14 e >14. Inoltre, considerando l'MDA come variabile continua è stata valutata, attraverso il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman (rho), la correlazione con DAPSA, PhGA e PSAID.

Risultati. Sono stati arruolati 93 pazienti. 44 pazienti (47,3%) soddisfacevano almeno 5/7 domini dell'MDA, mentre 47 pazienti (50.5%) raggiungevano cut-offs compresi tra 1/7 e 4/7.

Il Leeds Enthesitis Index (LEI) è stato il dominio più frequente raggiunto sia tra i pazienti in MDA che non, inoltre tra questi ultimi erano ben rappresentati anche il controllo sulla componente cutanea, Body Surface Area <= 3 (70%), e il conteggio delle articolazioni tumefatte <=1 (68%). D'altra parte, i domini raggiunti in percentuale inferiore tra i pazienti non in MDA erano: Health Assessment Questionaire-Disability Index <=0.5 (38.8%), conta delle articolazioni dolenti <=1 (23%), Patient Global Assessment <=20 (4,2%), dolore espresso su Visual Analogue Scale <=15 mm (2%). Analizzando la percentuale di pazienti in "PASS sì", PsAID <=4 e DAPSA <=14, per ogni categoria dell'MDA, è emersa una tendenza crescente, da MDA 1/7 a MDA 7/7 (Figura 1). Infine, l'MDA ha mostrato una forte correlazione con il DAPSA (rho=-0.91, p<0.001), PhGA (rho=-0.76, p<0.001) e PsAID (rho=-0.78, p<0.001).

Conclusioni. Il presente studio descrive i domini dell'MDA più frequentemente raggiunti anche in quei pazienti che non raggiungono uno stato di minima attività di malattia. Inoltre, è presente una forte correlazione tra MDA DAPSA, PhGA e PsAID.

Keywords: *Artrite psoriasica, Attività minima di Malattia, Outcome.*

SVILUPPO E VALUTAZIONE PRELIMINARE DEGLI SCORE DI ATTIVITÀ DI MALATTIA E DANNO NELL'ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DELLO STUDIO UPSTREAM (ULTRASOUND IN PSORIATIC ARTHRITIS TREATMENT)

A. ZANETTI [1,2], A. ZABOTTI [3], M. PIGA [4], M. CANZONI [5], N. BOFFINI [6], V. PICERNO [7], G. ZANFRAMUNDO [8], E. SILVAGNI [9], I. GIOVANNINI [3], B. RAFFEINER [10], P. SCOLIERI [11], P. MANCINI [12], S. PARISI [13], A. BORTOLUZZI [9], G. SAKELLARIOU [14], O. DE LUCIA [15], I. TINAZZI [16], F. FIGUS [17], L. IDOLAZZI [18], M. LORENZIN [19], S. ZANDONELLA CALLEGHER [3], A. CAULI [4], G. CARRARA [1], C.A. SCIRÈ [1], A. IAGNOCCO [17]

[1]Italian Society for Rheumatology, Epidemiology Research Unit, Milano; [2]Department of Statistics and Quantitative Methods, University of Milano-Bicocca, Milano; [3]University of Udine, Rheumatology Clinic, Santa Maria della Misericordia Hospital, Udine; [4]Rheumatology Unit, A.O.U. and University of Cagliari, Department of Medical Sciences and Public Health, Monserrato, Cagliari; [5]Azianda Sanitaria Locale (ASL) Roma 1, Roma 4 e Viterbo, Rheumatologist Outpatient Specialist, Roma; [6]IRCCS Ospedale S. Raffaele, UNIRAR Department, Milano; [7]Azienda Ospedaliera San Carlo, Dipartimento internistico, Potenza; [8]University and IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Department of Internal Medicine and Therapeutics, Pavia; [9]University of Ferrara, Department of Medical Sciences, Cona; [10]Central Hospital of Bolzano, Rheumatology Unit, Bolzano; [11]Ospedale Nuovo Regina Margherita, Dipartimento delle Specialità Mediche, Roma; [12]Ospedale S.Spirito e Nuovo Regina Margherita, U.O.C. Radiologia, Roma; [13]A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Rheumatology Unit, Torino; [14]Scientific Clinical Institutes Maugeri IRCCS, Department of General Medicine, Pavia; [15]SST Centro Ortopedico Traumatologico G. Pini-CTO, Dipartimento di Reumatologia e Scienze Mediche, Milano; [16]Ospedale Sacro Cuore di Negrar, U.O.S. di Reumatologia, Negrar di Valpolicella, Verona; [17]Academic Rheumatology Centre, Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche, Torino; [18]University of Verona, Department of Medicine, Verona; [19]Padua University, Department of Medicine DIMED, Padova

Background. UPSTREAM è uno studio di coorte prospettico multicentrico che si pone l'obiettivo di valutare l'ecografia muscolo-scheletrica (MSUS) come predittore della minimal disease activity a 6 mesi nei pazienti con artrite psoriasica (PsA), in aggiunta all'esame clinico (1).

Obiettivo. L'obiettivo dell'analisi è quello di sviluppare e validare uno score di attività e uno di danno ecografici utilizzando il database UPSTREAM.

Metodi. I pazienti con diagnosi di PsA secondo i criteri CASPAR e in procinto di iniziare una nuova terapia per malattia articolare periferica clinicamente attiva sono stati considerati arruolabili nello studio.

Tutti i pazienti sono stati caratterizzati raccogliendo variabili del core-set OMERACT e GRAPPA.

L'esame MSUS è stato effettuato, in ogni paziente, su 42 articolazioni, 36 tendini, 12 entesi e 2 borse definiti attraverso un consenso tra esperti (2). Le lesioni elementari ecografiche al basale sono state suddivise in due gruppi, a seconda che fossero maggiormente associate all'attività di malattia o al danno strutturale. Sono state attribuite all'attività di malattia sinovite, tenosinovite, paratenonite, borsite ed entesite attiva valutate in Grey Scale (GS) e Power Doppler (PD) mentre al danno erosione articolare, proliferazione ossea, lesione tendinea, entesofita, calcificazione e alterazioni del profilo osseo all'entesi.

Per ognuno dei due gruppi di variabili è stata effettuata un'analisi delle componenti principali (PCA) e il numero delle componenti è stato definito tramite parallel analysis. Ogni componente è stata normalizzata in modo che potesse assumere valori tra 0 e 1. A ciascuna componente è stato attribuito un peso che ha permesso il calcolo degli score finali.

Correlazioni di Spearman sono state calcolate per valutare l'associazione tra gli score e le variabili cliniche e radiografiche.

Risultati. Tra Febbraio 2017 e Maggio 2020, sono stati reclutati 312 pazienti con PsA (155 maschi), con età media (DS) di 52.8 (13.4), da 19 centri. La durata mediana di malattia mediana [IQR] è risultata pari a 1.3[0.1-6.1] anni e il numero mediano [IQR] di articolazioni dolenti e tumefatte era pari rispettivamente a 6[3-13] e 2[1-5]. Il 16% dei soggetti non era in trattamento con alcun DMARD, il 50% con csDMARD ma senza biologici, il 34% con bDMARD. I pesi derivati dalla PCA per ogni

Tabella I - Correlazione tra gli score ecografici e le variabili cliniche e radiologiche.

Variabili	Score di attività		Score di danno	
	Correlazione di Spearman	P-value	Correlazione di Spearman	P-value
VES	0.196	**0.002**	0.075	0.235
PCR	0.209	**<0.001**	0.068	0.254
ARTICOLAZIONI DOLENTI	0.338	**<0.001**	0.286	**<0.001**
ARTICOLAZIONI TUMEFATTE	0.338	**<0.001**	0.072	0.221
DATTILITI TOTALI	0.284	**<0.001**	-0.061	0.306
LEI	0.194	**0.001**	0.214	**<0.001**
VAS MEDICO	0.15	**0.012**	0.016	0.793
VAS VALUTAZIONE GLOBALE ATTIVITA' DI MALATTIA	0.138	**0.018**	-0.073	0.221
VAS DOLORE	0.199	**0.001**	-0.027	0.648
HAQ	0.238	**<0.001**	0.146	**0.014**
BASDAI	0.237	**<0.001**	0.175	**0.003**
PSAID	0.17	**0.004**	0.148	**0.013**
DAPSA	0.392	**<0.001**	0.228	**<0.001**
SHARP VAN DER HEIJDE	0.115	0.2	0.266	**0.003**

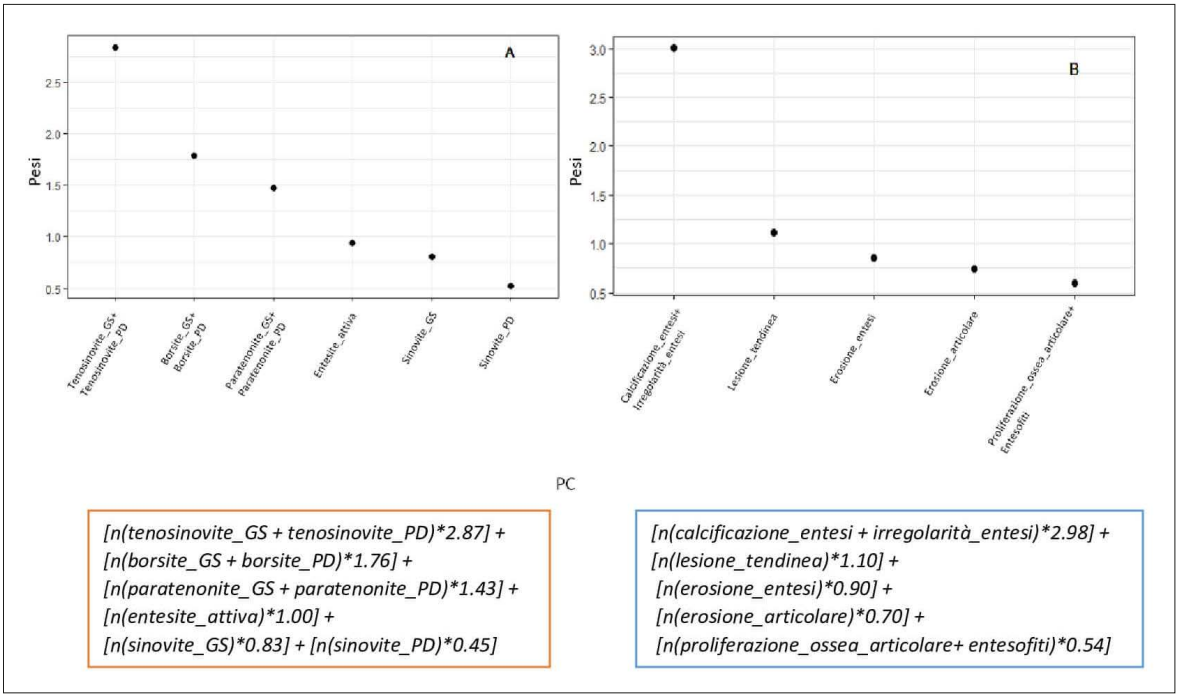


Figura 1 - Pesi associati a ciascuna componente dello score di attività (panel A) e dello score di danno (panel B).

lesione ecografica e l'equazione finale per calcolare gli score sono riportati in Figura 1.
Le associazioni tra i due score e le variabili cliniche e radiografiche sono presentate in Tabella I. Lo score di attività è risultato significativamente correlato alle variabili cliniche abitualmente associate all'attività di malattia mentre lo score di danno a HAQ, allo score radiografico Sharp Van Der Heijde modificato e ad altri indici clinici.
Conclusioni. Questa analisi supporta la validità di un nuovo score ecografico per la quantificazione della componente infiammatoria e di danno nei pazienti con PsA.

BIBLIOGRAFIA

1. Canzoni M. BMJ Open. 2018.
2. Zabotti A. Ann Rheum Dis. 2018.

Keywords: *Artrite psoriasica, Ecografia muscoloscheletrica, Remissione.*

IDENTIFICATION OF PsA PHENOTYPES WITH MACHINE LEARNING ANALYTICS USING DATA FROM A PHASE 3 CLINICAL TRIAL PROGRAM OF GUSELKUMAB IN A BIO-NAÏVE POPULATION OF PATIENTS WITH PsA

P. RICHETTE [1], M. VIS [2], S. OHRNDORF [3], W. TILLETT [4], M. NEUHOLD [5], M. VAN SPEYBROECK [6], E. THEANDER [7], W. NOEL [8], M. SHAWI [9], A. KOLLMEIER [10], A. ZABOTTI [11]

[1]Rheumatology Department, Lariboisière Hospital, Paris University, Paris; [2]Erasmus MC Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Rotterdam, Netherlands; [3]Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; [4]Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, University of Bath, United Kingdom; [5]Janssen-Cilag, Zug, Switzerland; [6]Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium; [7]Janssen-Cilag, Sollentuna, Sweden; [8]Janssen-Cilag, BV, Breda, Netherlands; [9]Janssen Global Services, LLC, Horsham, Pennsylvania, United States; [10]Janssen-Cilag, Research & Development, LLC, San Diego, California, United States; [11]Department of Medical and Biological Sciences, Rheumatology Unit, University of Udine

Purpose of the work. Psoriatic arthritis (PsA) is mainly described using individual domains/components of the disease.1,2 This post hoc analysis aimed to identify hypothesis-free phenotype clusters according to patients' clinical features and characteristics at baseline (BL) using data from the guselkumab Phase 3 DISCOVER-1 and -2 clinical trials of patients with PsA.

Materials and Methods. Data from guselkumab-treated (100 mg every 4 or 8 weeks) bio-naïve patients with active PsA in DISCOVER-1 and -2 were retrospectively analyzed. Non-negative matrix factorization was applied as an unsupervised machine learning technique to identify clusters of PsA phenotypes, with BL characteristics and clinical observations as input features. Clusters are de-

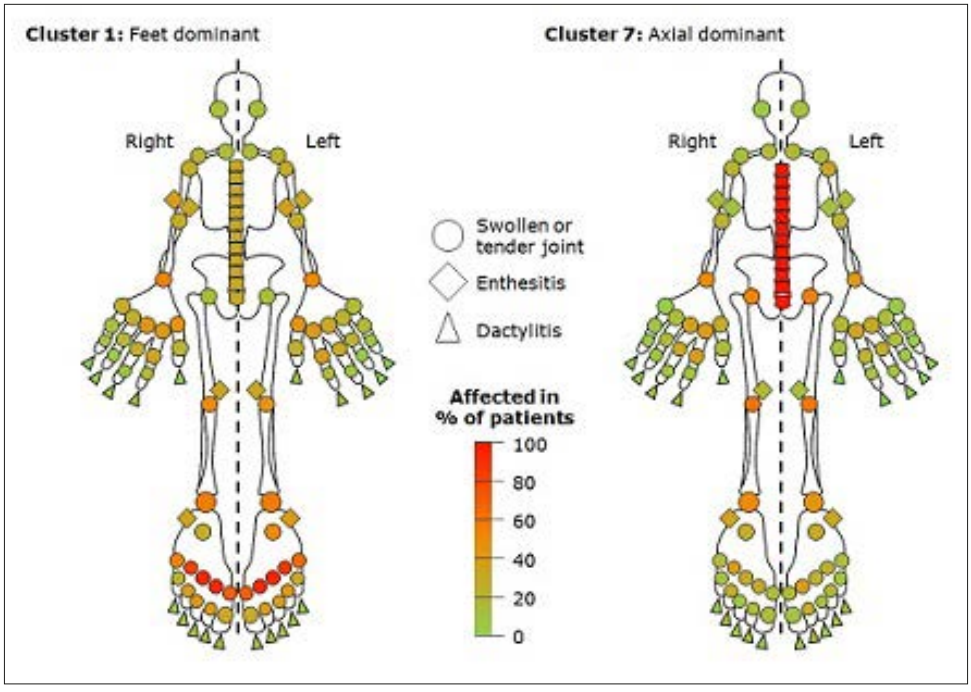
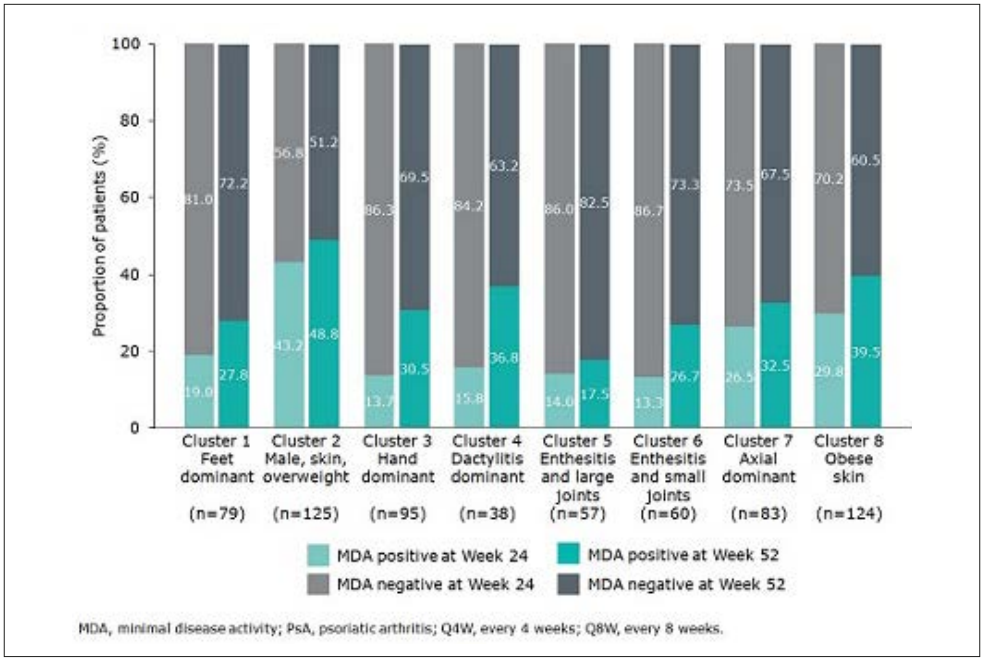


Figure 1 - Examples of unsupervised machine learning-identified Clusters, 1 and 7.

Table I - Baseline characteristics of PsA phenotype clusters.

	Cluster 1 Feet dominant	Cluster 2 Male, skin, overweight	Cluster 3 Hand dominant	Cluster 4 Dactylitis dominant	Cluster 5 Enthesitis and large joints	Cluster 6 Enthesitis and small joints	Cluster 7 Axial dominant	Cluster 8 Obese, skin
Number of randomized and treated patients	79	125	95	38	57	60	83	124
Age, years	45.8 (10.4)	45.8 (13.2)	48.9 (11.8)	44.8 (12.3)	42.6 (13.3)	45.8 (11.6)	43.8 (10.4)	47.5 (11.1)
Female	54.4	20.0	60.0	26.3	64.9	41.7	36.1	61.3
BMI, kg/m²	29.3 (5.4)	27.4 (3.6)	29.3 (6.1)	26.9 (4.6)	28.6 (7.5)	29.0 (6.2)	28.4 (6.9)	32.1 (6.5)
CRP, mg/dL	1.7 (1.8)	1.7 (2.0)	1.4 (2.3)	2.5 (2.8)	1.7 (1.9)	1.7 (1.8)	2.2 (3.1)	1.5 (1.8)
Disease duration, years	5.0 (5.3)	5.1 (4.8)	5.8 (6.5)	6.1 (5.5)	6.8 (7.6)	6.1 (5.6)	4.7 (4.6)	5.2 (6.7)
SJC, 0–66	13.2 (7.1)	8.2 (3.8)	15.0 (8.0)	18.0 (10.1)	10.1 (5.1)	17.5 (11.8)	9.0 (4.2)	8.8 (3.9)
TJC, 0–68	23.4 (10.1)	12.8 (5.9)	26.0 (12.0)	30.6 (15.3)	23.2 (12.6)	37.5 (18.6)	14.6 (6.5)	12.7 (5.2)
BSA, %	12.6 (19.4)	20.7 (19.8)	14.8 (19.5)	29.7 (26.4)	14.6 (21.6)	14.5 (18.4)	15.2 (19.4)	14.4 (15.7)
BSA >3%	63.3	86.4	76.6	100.0	61.4	72.9	81.9	98.3
BSA >10%	36.7	63.2	43.6	71.1	36.8	42.4	41.0	44.4
Dactylitis %	48.1	30.4	42.1	100.0	36.8	53.3	49.4	31.5
Dactylitis score	3.0 (4.8)	1.4 (3.2)	2.7 (4.8)	27.5 (12.3)	2.3 (5.2)	3.9 (6.8)	2.2 (2.9)	1.3 (2.5)
Enthesitis %	70.9	49.6	58.9	81.6	96.5	73.3	69.9	45.2
LEI score	2.0 (1.7)	1.0 (1.3)	1.7 (1.8)	2.9 (1.9)	4.2 (1.6)	2.7 (2.3)	1.3 (1.2)	1.0 (1.3)
Current smoker	16.5	23.2	13.7	18.4	12.3	23.3	13.3	21.8

Data shown are mean (SD) or %. White cells indicate differentiating features of individual clusters. BMI, body mass index; BSA, body surface area; CRP, C-reactive protein; LEI, Leeds Enthesitis Index; PsA, psoriatic arthritis; SD, standard deviation; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.



MDA, minimal disease activity; PsA, psoriatic arthritis; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks.

Figure 2 - MDA response to guselkumab 100 mg (pooled Q4W and Q8W) at Week 24 and Week 52 by PsA phenotype clusters.

scribed according to their characteristics and clinical features, including the relation to achievement of minimal disease activity (MDA) at Weeks 24 and 52 (W24; W52).

Results. Data from 661 bio-naïve patients were pooled and 8 distinct clusters of PsA phenotypes identified. Cluster 1 was characterized by a high frequency of lower limb involvement, notably foot/ankle, and the lowest rates of severe skin involvement (Figure 1). Cluster 2 was characterized by high skin involvement, the lowest proportion of females, and highest proportion of overweight patients (70% body mass index [BMI] 25-<30). Cluster 3 was characterized by high burden of disease in the hands/wrists. Cluster 4, the smallest cluster, exhibited the highest degree of dactylitis involvement; second highest proportion of males; and the highest proportion of patients with >=3% body surface area (BSA) psoriasis. Cluster 5 was differentiated by the highest proportion of patients with BL enthesitis. Large joint involvement was also common. Cluster 6 was characterized by a high level of small joint involvement in the hands and feet, but low mean dactylitis score. Nail involvement (78%) and BL enthesitis were also common. Cluster 7 was characterized by BL axial involvement (100%); nearly one-half of patients with dactylitis, two thirds with enthesitis and the majority with BSA >=3% at BL (Figure 1). Cluster 8 was characterized by low rates of joint involvement, high rates of extensive skin involvement, and the highest proportion of obese patients (67% BMI >30; Table I). MDA response rates at W24 and W52 were highest in Cluster 2 and lowest in Cluster 5. Clusters 3 and 4 were characterized by low MDA response rates at W24, increasing at W52 (Figure 2).

Conclusions. Unsupervised machine learning identified 8 clusters of PsA phenotypes with significant differences in demographic and clinical features, as well as MDA responses. These clusters differ in their initial vs. later responses to guselkumab. Further analysis will clarify which MDA domains play a role in this response kinetics.

REFERENCES

1. Coates C et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 1060-1071.
2. Gossec L et al. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 4-12.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Biologic, Clinical trial.*

SUBCLINICAL ENTHESITIS IN PSORIASIS PATIENTS AS PREDICTOR OF ARTHRITIS (EPESCA STUDY): PRELIMINARY RESULTS

E. DI DONATO [1], A. BECCIOLINI [1], S. DI NUZZO [2], N. CHERNYSCHOVA [1], C. COMMISSO [2], S. LAMORTE [2], C. CORTELLAZZI [2], F. SATOLLI [1], C. FANTINI [1], C. FELICIANI [1], D. SANTILLI [1], G. LUCCHINI [1], F. MOZZANI [1], M. RIVA [1], N. SVERZELLATI [2], A. ARIANI [1]

[1]Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; [2]Università di Parma

Purpose of the work. The main objective of this study was to estimate, by US evaluation, the prevalence of subclinical enthesitis in PsO patients without any clinical signs of enthesitis. Secondary objectives were to analyze differences, in terms of age, sex, BMI, PsO onset and diagnosis, among patients with enthesitis (active or not active), enthesopathy and without any alteration of enthesis.
According to the OMERACT definition of ultrasound enthesitis, patients were divided into 4 groups: patients with active enthesitis (AE) defined as the presence of power-Doppler signal in a hypoechoic and/or thickened insertion of the tendon close to the bone; patient with enthesitis (En) defined as hypoechoic and/or thickened insertion of the tendon close to the bone without PD signal; patients with enthesopathy (Ep) defined as the presence of structural damage (erosions, enthesophytes/calcifications); patients without any alteration of enthesis (WE).
Materials and Methods. Patients with at least 18 years and a diagnosis of PsO made by a Dermatologist were included. Exclusion criteria were the presence of clinical symptoms or signs of articular or entheseal involvement, diagnosis of arthritis and therapy with bDMARDs or tsDMARDs.
All patients underwent US examination on grey scale and Power Doppler (PD) ultrasonography of 6 sites (Achilles, quadriceps, distal and proximal patellar, plantar fascia and triceps enthesis) bilaterally. Ultrasound was performed by an experienced sonographer, using a Logiq P9 equipped with 6-12 MHz broad band linear transducer. Data were reported as frequencies and median with interquartile range. To check differences among these four groups, we used chi-square test or Kruskall-Wallis test. P-value less or equal to 0.05 is considered statistically significant.
Results. We enrolled 124 consecutive psoriasis patients (47 [37.9%] female) with median age 57.7 (45.3-66.5) years, median disease duration 20.4 (10.1-30.8) years, median BMI 27 [24-29]. Patients with AE, En, Ep were 20.2% (25/124), 49.2% (61/124) and 18.5% (23/124), respectively. Patients WE (12.1%, 15/124) showed significantly lower BMI, younger age and shorter diagnostic delay compared to the other patients.
All signs of enthesopathy/enthesitis were more frequently observed at Achilles (33.1%, 41/124), triceps (23.4%, 29/124), quadriceps (20.2%, 25/124), distal patellar (18.5%, 23/124) and proximal patellar (4.8%, 6/124) enthesis.
Conclusion. Subclinical enthesitis is quite common in PsO patients, and about 20% showed active enthesitis. The enthesopathy seems to be more frequent in patients with increased delay in PsO diagnosis, older age and higher BMI.

Keywords: *Enthesitis, Predictor, Epesca.*

UTILITÀ DELL'ECOGRAFIA POWER DOPPLER ED ANALISI SPETTRALE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON DOLORE LOMBARE INFIAMMATORIO E SOSPETTA SACROILEITE ATTIVA

P. FALSETTI [1], C. BALDI [1], E. CONTICINI [1], C. GAGGIANO [2], M. TARSIA [2], M. BARDELLI [1], S. GENTILESCHI [1], A. CARTOCCI [3], M. MAZZEI [4], L. CANTARINI [1], B. FREDIANI [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [2]U.O.C. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [3]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [4]U.O.C. Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

Scopo del lavoro. La risonanza magnetica (MRI) è il gold standard per la valutazione precoce della sacroileite, ma la sua applicazione routinaria in bambini con dolore lombare infiammatorio (inflammatory back pain, IBP) incontra difficoltà legate alla variabilità di interpretazione (iperintensità meta-epifisarie, midollo rosso), alla disponibilità, alla compliance. Nessuno studio ha valutato l'ecografia Power Doppler (PDUS) con analisi spettrometrica (spectral wave analysis, SWA) nella diagnosi di sacroileite attiva nei pazienti pediatrici. Abbiamo quindi applicato PDUS/SWA allo studio delle articolazioni sacroiliache (SIjs) come screening di pazienti pediatrici con IBP, prima della MRI, in uno scenario di routine clinica.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 17 pazienti pediatrici consecutivi (12F/5M, età media 14,2 anni ±2,95, range 7-17) con sospetto di IBP sacroileitico (esordito entro i 16 anni) e possibile jSpA. Tutti sono stati sottoposti ad esame ecografico (sonda convex 1-8 MHz, MyLab Twice Esaote) con PDUS (stadiazione dei segnali PD SIJ in 3 gradi: 0=assenti, 1= un vaso, 2= più di un vaso) e SWA, calcolando l'indice di Resistenza (RI) medio, e successiva MRI per ricercare edema osseo (bone marrow edema, BME). La diagnosi ecografica di sacroileite consisteva in: PD score=1 e RI<0,60 oppure PD score=2 e RI<0,70. Per entrambi i parametri ecografici sono state calcolate le AUROC in comparazione con MRI (gold standard), ricercando i cut-off migliori (statistica J di Youden e metodo topleft). I due metodi diagnostici sono stati confrontati con la statistica K di Cohen.

Risultati. Una diagnosi di jSpA con sacroileite attiva è stata ottenuta in 10 pazienti (7F/3M), con età più elevata rispetto ai non-jSpA (14,7±3.2 vs 13,6±2,64, p=0,0455, unpaired T test). Il PD score risultava più elevato in JSpA (1,5±0,527) rispetto ai non-jSpA (0,857±0,378; p=0,01 Welch T test), con AUROC-PD score di 0,854. La statistica J definiva un cut-off di 1 (specificità 0,5625, sensibilità 1). Con il cut-off di 2 si otteneva massima specificità (sensibilità 0,33). RI in SWA risultava più basso in JSpA (0,522±0,096) rispetto ai non-jSpA (0,67±0,113; p=0,011 Unpaired T test), con AUROC-RI di 0,920. La statistica J definiva un cut-off a 0,575 (specificità 1, sensibilità 0,722). La metodica topleft forniva un cut-off di 0,595 (specificità 0,875, sensibilità 0,778). La statistica di Cohen dimostrava: sostanziale concordanza (82,35%; k=0,627) tra i due metodi diagnostici con criteri standard, moderata concordanza (64,7%; k=0,354) scegliendo la massima specificità per i cut-off ecografici (PD score=2 e RI<0,575) ma garantendo assenza di falsi positivi, e sostanziale concordanza (82,352%; k=0,6277) inter-osservatori per PDUS.

Conclusioni. PDUS/SWA delle SIJs potrebbe essere utilizzata in reumatologia pediatrica, come screening in IBP, dimostrando una buona concordanza con la MRI, utilizzando criteri standardizzati. Nei casi in cui MRI sia non eseguibile o non conclusiva è possibile utilizzare l'ecografia, con criteri di massima specificità, come supporto diagnostico.

Keywords: *Ecografia, Spondiloartriti, Sacroileite.*

EFFETTO DELLA TERAPIA CON ANTI-TNF ALFA SULL'OSTEOCLASTOGENESI E SULLE MOLECOLE REGOLATRICI DEL SISTEMA WNT IN SOGGETTI CON ARTRITE PSORIASICA

S. BERARDI, E.R. SANPAOLO, C. ROTONDO, N. MARUOTTI, A. ALTOMARE, A. CARAFA, A. CORRADO, F.P. CANTATORE

U.O.C. Reumatologia - Università di Foggia

Scopo del lavoro. L'Artrite Psoriasica (ArPs) è caratterizzata da lesioni ossee distruttive (erosioni) associate ad alterazioni di tipo osteo-produttivo, che indicano una disfunzione dei meccanismi di controllo del rimodellamento osseo e del metabolismo osteoblastico ed osteoclastico. Il sistema Wnt è implicato nei processi di neoformazione ossea nelle artriti croniche ed indirettamente influisce sulla osteoclastogenesi, processo regolato anche dal sistema OPG/RANKL. Lo scopo di questo studio è quello di valutare gli effetti della terapia con anticorpi monoclonali anti TNF alfa sulla osteoclastogenesi in monocito-macrofagi isolati dal sangue periferico (PBMCs) di soggetti con ArPs e la sintesi ed espressione dei regolatori del rimodellamento osseo.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 13 pazienti affetti da ArPs, in trattamento con metotrexato ed in procinto di iniziare terapia con anti-TNF alfa. Al basale e dopo 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia con anti TNF alfa è stata valutata in vitro la osteoclastogenesi spontanea in PMBCs, sono stati quantificati i livelli, nel siero e nel sovranatante delle colture di PBMCs, di RANKL, OPG e delle molecole regolatrici del sistema Wnt (DKK-1 e sclerostina) mediante metodica ELISA; è stata valutata, inoltre, l'espressione dei geni specifici mediante qPCR. Come gruppo di controllo, al basale sono stati selezionati 10 soggetti sani, comparabili per età e sesso.

Risultati. Al basale, nei soggetti con ArPs è stata osservata la formazione spontanea di osteoclasti da PBMCs, risultata assente nei soggetti sani, oltre ad un aumento significativo dei livelli sierici e dell'espressione cellulare di RANKL ($p<0,01$). Rispetto ai soggetti sani, la sintesi e l'espressione di DKK-1 e sclerostina in PBMCs sono risultate significativamente inferiori nei soggetti con ArPs ($p<0,01$). Dopo l'inizio della terapia con anti-TNF alfa la differenziazione osteoclastica si è significativamente ridotta (-41,9%), così come la sintesi, l'espressione ed i livelli sierici di RANKL ($p<0,01$); al contrario, la sintesi e l'espressione di DKK-1 e sclerostina sono significativamente aumentate in PBMCs dopo l'inizio della terapia con anti-TNF alfa ($p<0,05$), senza differenze tra 3 e 6 mesi. Non sono state osservate differenze significative dei livelli sierici di OPG, DKK-1 e sclerostina al basale e ad ogni tempo di osservazione del follow up.

Conclusioni. Il trattamento con anticorpi anti-TNF alfa è in grado di modificare il danno strutturale osseo in corso di ArPs sia riducendo il riassorbimento osseo mediante una inibizione dell'osteoclastogenesi, verosimilmente legata alla interferenza con il sistema RANKL/OPG, sia riducendo gli stimoli alla neoformazione ossea, attraverso la modulazione dei segnali inibitori della pathway Wnt. Gli effetti del trattamento sono più facilmente evidenziabili a livello cellulare, piuttosto che a livello sistemico, dal momento che, spesso, le molecole della via Wnt non sono rilevabili a livello sierico.

Keywords: *Artrite psoriasica, Osteoclastogenesi, Sistema Wnt.*

SCLERODERMIA

Moderatori: N. Del Papa (Milano)*, S. Guiducci* (Firenze)

- La terapia del coinvolgimento vascolare nella sclerosi sistemica
  Relatore: *R. De Angelis* (Jesi, AN)

- La terapia immunosoppressiva e il danno d'organo nella sclerosi sistemica
  Relatore: *V. Riccieri* (Roma)

- La gravidanza in pazienti con sclerosi sistemica: analisi retrospettiva di oltre 10 anni di esperienza di un ambulatorio multidisciplinare
  P. Semeraro, M.G. Lazzaroni, C. Nalli, M. Fredi, S. Zatti, A. Lojacono, C. Zanardini, F. Ramazzotto, M. Motta, P. Airò, A. Tincani, F. Franceschini, L. Andreoli (Brescia)

- Il danno d'organo valutato con scleroderma clinical trials consortium damage index (sctc-di) in una coorte di pazienti con sclerosi sistemica con 10 anni di follow-up
  M.G. Lazzaroni, M. Breda, F. Franceschini, P. Airò (Brescia)

- Detection of myocardial fibrosis using advanced echocardiography in patients with systemic sclerosis
  A. Giollo[1], G. Cioffi[2,3], F. Ognibeni[2], D. Rotta[2], R. Bixio[2], I. Gavioli[2], F. Aldegheri[2], E. Bertoldo[2], L. Idolazzi[2], D. Gatti[2], M. Rossini[2], O. Viapiana[2]
  ([1]Padova, [2]Verona, [3]Arco, TN)

LA TERAPIA DEL COINVOLGIMENTO VASCOLARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA

R. DE ANGELIS

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

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia multifattoriale del tessuto connettivo ad eziologia sconosciuta e patogenesi complessa, che vede le cellule endoteliali tra i principali attori in campo, con il contributo fondamentale di fibroblasti e cellule del sistema immunitario (1). L'interazione tra i vari sottotipi cellulari è supportata ed amplificata da mediatori solubili quali le citochine, ed è responsabile della pluralità delle espressioni della malattia sul piano clinico. Accanto al coinvolgimento cutaneo, che si manifesta con progressivo ispessimento e fibrosi, vi è, infatti, l'interessamento del microcircolo, dei vasi di piccolo calibro e degli organi interni (in particolare cuore, polmoni, tratto gastrointestinale e reni) che differisce notevolmente sulla base di variabili definite da studi osservazionali e longitudinali (ad es. sottotipo cutaneo, sesso, profilo auto-anticorpale) o in fase di ulteriore definizione (ad es. genetica, epigenetica, fattori ambientali) (2).

La sequenza di eventi che conduce alla vasculopatia nella SSc è molteplice ed articolata. La cellula endoteliale ha numerose funzioni, prima fra tutte quella di costituire una barriera tra il contenuto intravasale e lo spazio interstiziale. Inoltre, è chiamata a svolgere un ruolo fondamentale nella prevenzione dell'aggregazione piastrinica, nell'inibizione della cascata della coagulazione e nel controllo della contrattilità delle cellule muscolari lisce (tono vasale) attraverso la produzione di numerose molecole che esercitano azioni opposte e la cui attività è regolata a livello locale. Basti pensare al nitrossido (NO), dalla spiccata azione vasodilatante, all'endotelina-1 (ET-1) potente vasocostrittore, alla prostaciclina che ostacola l'aggregazione delle piastrine e l'interazione con il connettivo sub-endoteliale e al trombossano (TXA2) che possiede azione pro-aggregante sulle piastrine (3-5).

L'attivazione delle cellule endoteliali comporta l'incremento di molecole di adesione sulla superficie (vascular cell adhesion molecules-VCAM) in grado di favorire il contatto con i linfociti, a loro volta responsabili del rilascio di citochine, pronte ad attivare nuovamente le cellule endoteliali, dando inizio ad un "loop" che auto-mantiene le alterazioni vascolari (3-5). Il danno endoteliale nella SSc è ben documentato non solo dalla proliferazione intimale, ma anche dall'incremento sierico del fattore VIII di von Willebrand e dell'ET-1. Il danno endoteliale può inoltre determinare aggregazione piastrinica, con formazione di microtrombi. Le piastrine attivate liberano sostanze che richiamano e stimolano i fibroblasti, con sovrabbondante produzione di collagene. In circolo si presentano maggiormente aggregate rispetto al normale e sono dotate di un più elevato contenuto di granuli, con fattori capaci di modificare a loro volta lo stato delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e delle cellule immunocompetenti (β-tromboglobulina, fattore piastrinico-4, trombospondina, transforming growth factor β, platelet derived growth factor) (3-5).

Nell'insieme, sul piano anatomo-patologico, la vasculopatia in corso di SSc può essere considerata sia di carattere destruente (scomparsa di superficie endoteliale e di capillari), che di tipo proliferativo (ipertrofia dell'intima, della media e dell'avventizia dei vasi di piccolo calibro) (3-5), mentre dal punto di vista clinico si caratterizza per la presenza di fenomeno di Raynaud (FR), segno pressoché costante che può precedere la malattia vera e propria anche di molti anni (1, 3). Con il progredire del danno e la conseguente diminuzione del letto vascolare, a livello cutaneo si viene a determinare un'ischemia cronica dei tessuti, con successiva comparsa di ulcere digitali (DUs), necrosi e, nei casi più gravi, gangrena (1, 3-5).

L'attuale standard di intervento farmacologico nella gestione dei pazienti con ischemia digitale in corso

di SSc prevede trattamenti con molecole che massimizzano il flusso sanguigno periferico. Le terapie in uso, dirette principalmente a correggere l'alterata funzione endoteliale, hanno dimostrato un impatto positivo sulla prognosi della malattia (6).
I farmaci suggeriti per il FR secondario a SSc, sulla base delle evidenze della letteratura, includono i calcio-antagonisti (CCB), gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5i), l'iloprost (ILO) per via endovenosa (7, 8). Nella terapia delle DUs, invece, l'ILO è considerato il farmaco più efficace ed è pertanto fortemente raccomandato (8). Tra le molecole in grado di favorire il processo di cicatrizzazione delle DUs figurano gli inibitori della PDE-5 (tadalafil, sildenafil), mentre il bosentan si è dimostrato in grado di prevenire la comparsa di nuove DUs, anche in pazienti in precedenza trattati con PDE-5i o ILO (7, 8).

CALCIO-ANTAGONISTI

Rappresentano il trattamento farmacologico di prima scelta, e in monoterapia si sono dimostrati efficaci nel contrastare e diminuire la frequenza e la severità degli episodi di vasospasmo (9). La nifedipina è la molecola maggiormente utilizzata, ma anche i farmaci di seconda generazione (amlodipina, isradipina, nicardipina, felodipina) si sono rivelati ugualmente efficaci. In alcuni pazienti, l'uso dei CCB può essere limitato da effetti collaterali quali l'ipotensione (7, 8) e, per tal motivo, è bene iniziare la terapia con la più bassa dose possibile, da aumentare gradualmente ogni quattro settimane sulla base della tollerabilità (7, 8).

INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI

I PDE-5i aumentano la disponibilità e l'effetto del nitrossido-NO inibendo la degradazione di guanosina monofosfato ciclico (cGMP); il NO causa rilassamento della muscolatura liscia stimolando la guanilato ciclasi e l'aumento del cGMP. L'uso dei PDE-5i (tadalafil, sildenafil) è consigliato nel FR secondario a SSc come seconda scelta, in caso di intolleranza o refrattarietà ai CCB (7, 8). Studi di meta-analisi hanno documentato che i PDE-5i mostrano benefici in termini di frequenza giornaliera e durata degli episodi di vasospasmo (10). I dati della letteratura suggeriscono, infine, che i PDE-5i possono esercitare un ruolo significativo nella guarigione e nella prevenzione delle DUs (8). Gli eventi avversi sono notevoli ed includono vampate, cefalea, vertigini e, meno comunemente, ipotensione, aritmie e turbe del visus. In considerazione della risposta altamente eterogenea, è necessario un approccio personalizzato nel singolo paziente (11).

ANALOGHI DELLE PROSTACICLINE

Sono raccomandati in pazienti con Raynaud gravemente invalidante che non hanno risposto a precedenti terapie, per la prevenzione del dolore ischemico, delle ulcere acrali e della necrosi digitale (7, 8). L'ILO è tra le molecole più studiate e più utilizzate nella pratica clinica. Viene somministrato per via venosa nel trattamento del FR quando la terapia con CCB è risultata inefficace (8). ILO è indicato, inoltre, nel FR secondario a SSc anche allo scopo di accelerare la cicatrizzazione delle DUs (12, 13). Il protocollo di trattamento generalmente impiegato consiste nell'infusione del farmaco, con velocità compresa tra 0,5 e 2 ng/kg/min, per 3-5 giorni consecutivi (13). A causa dei frequenti effetti collaterali (ipotensione, vampate, nausea, vomito, cefalea) i pazienti di solito richiedono l'ospedalizzazione. Approcci terapeutici con pompe elastomeriche possono essere utilizzati per diminuire incidenza e prevalenza degli eventi avversi ed ottimizzare l'aderenza alla terapia. Sono disponibili, inoltre, dispositivi portatili per l'infusione, che consentono il trattamento ambulatoriale (14).

ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'ET-1

ET-1 non è solo un potente vasocostrittore, ma esercita anche un effetto proliferativo sulle cellule muscolari lisce e sui fibroblasti, agendo attraverso i due recettori ET-A e ET-B. Il bosentan è un farmaco attivo per via orale che antagonizza competitivamente il legame dell'ET con entrambi i recettori (15). La sua efficacia nella prevenzione e nel trattamento delle DUs è stata valutata in due importanti trials denominati RAPIDS (Randomized Placebo-controlled Investigation of Digital Ulcers in Sclerodermia)-1 e RAPIDS-2, come anche in studi osservazionali (16). In aggiunta, il bosentan si è dimostrato capace di diminuire significativamente la durata giornaliera, il numero e la gravità degli attacchi di vasospasmo (16). Ambrisentan (autorizzato nell'ipertensione arteriosa polmonare) è invece un inibitore selettivo del recettore ET-A, e in due studi condotti su un limitato numero di pa-

zienti si è rivelato capace di diminuire la comparsa di nuove DUs (15).

TERAPIA COMBINATA

La terapia combinata con farmaci vasoattivi/vasodilatatori, con dosaggi tagliati su misura nel singolo paziente, e al netto degli effetti collaterali, andrebbe presa in considerazione per il rilevante impatto che può esercitare sulla riduzione degli episodi di vasospasmo e sull'accelerazione della guarigione delle DUs (17, 18). Tuttavia, la percentuale di soggetti trattati con due o più farmaci vasoattivi è generalmente inferiore al 50%, mentre un gran numero di pazienti continua a presentare DUs ricorrenti, secondo i dati forniti da uno studio multicentrico europeo (19). I farmaci più comunemente utilizzati in combinazione sono, nell'ordine, CCB, ILO, bosentan e PDE-5i (19).

MISCELLANEA

Non vi sono evidenze sufficienti in letteratura per raccomandare gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril e quinapril), i bloccanti del recettore dell'angiotensina (losartan), gli α-bloccanti (prazosina) e la pentossifillina nel trattamento della vasculopatia in corso di SSc (7, 8). I vasodilatatori topici (nitrati) vanno prescritti con scrupoloso controllo della posologia. Infatti, la dose dovrebbe essere sufficiente a determinare vasodilatazione locale, ma non abbastanza elevata da provocare un assorbimento sistemico con rischio di eventi avversi (20). Nei pazienti con storia di DUs possono essere usati anche bassi dosaggi di acido acetil-salicilico-ASA (7, 8). Sono stati riportati alcuni effetti positivi della tossina botulinica (BTX), dal significato clinico non ancora del tutto delucidato (7, 8). Il riociguat e l'aminaftone sembrano promettere nuove opportunità di trattamento, ma sono ancora in fase di studio. Il riociguat in dose singola ha dimostrato una buona tollerabilità e sembra apportare un rapido miglioramento del flusso sanguigno digitale in sottogruppi di pazienti con FR secondario (21). L'aminaftone ha dimostrato capacità di incrementare la perfusione sanguigna cutanea e migliorare i sintomi clinici del FR con un'efficacia sostenuta fino a 6 mesi in pazienti con SSc (22). Infine, gli effetti delle statine sulla disfunzione endoteliale e sul FR secondario a SSc sono tuttora oggetto di studio (8).

BIBLIOGRAFIA

1. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. J Scleroderma Relat Disord. 2017; 2: 137-52.
2. Ferri C, Giuggioli D, Guiducci S, et al., on behalf of the Italian Society of Rheumatology (SIR). Systemic sclerosis Progression INvestiGation (SPRING) Italian registry: demographic and clinic-serological features of scleroderma spectrum. Clin Exp Rheumatol, 2020; 38 (Suppl.) 125: 40-7.
3. Kavian N, Batteux F. Macro- and microvascular disease in systemic sclerosis. Vas Pharmaco.l 2015; 71: 16-23.
4. Silveri F, De Angelis R, Poggi A, et al. Relative roles of endothelial cell damage and platelet activation in primary Raynaud's phenomenon (RP) and RP secondary to systemic sclerosis. Scand J Rheumatol, 2001; 30: 290-6.
5. Ramirez GA, Franchini S, Rovere-Querini P, et al. The role of platelets in the pathogenesis of sistemic sclerosis. Front Immunol. 2012; 3: 160.
6. Frech TM, Machin DR, Murtaugh MA, et al. Implications of endothelial shear stress on systemic sclerosis vasculopathy and treatment. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36 (Suppl.) 113: 175-82.
7. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, et al. ESVM guidelines the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. Vasa. 2017; 46: 413-23.
8. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1327-39.
9. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, et al. Calcium-channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 12: CD000467.
10. Herrick AL. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017; 9: 317-29.
11. Roustit M, Giai J, Gaget O, et al. On-demand sildenafil as a treatment for Raynaud's phenomenon. Ann Intern Med. 2018; 169: 694-703.
12. Ingegnoli F, Schioppo T, Allanore Y, et al. Practical suggestions on intravenous iloprost in

Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: systematic literature review and expert consensus. Semin Arthritis Rheum. 2019; 48: 686-93.
13. Negrini S, Magnani O, Matucci-Cerinic M, et al. Iloprost use and medical management of systemic sclerosis-related vasculopathy in Italian tertiary referral centers: results from the PROSIT study. Clin Exp Med. 2019; 19: 357-66.
14. Fraticelli P, Martino GP, Murri M, et al. A novel iloprost administration method with portable syringe pump for the treatment of acral ulcers and Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis patients. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35: 173-8.
15. Dhillon S. Bosentan: a review of its use in the management of digital ulcers associated with systemic sclerosis. Drugs. 2009; 69: 2005-24.
16. Hughes M, Herrick AL. Digital ulcers in systemic sclerosis. Rheumatology. 2017; 56: 14-25.
17. Barsotti S, Di Battista M, Venturini V, Della Rossa A, Mosca M. Management of digital ulcers in systemic sclerosis. Chronic Wound Care Manag Res. 2019; 6: 9-18.
18. Barsotti S, Orlandi M, Codullo V, et al. One year in review 2019: systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 (Suppl.) 119: 3-14.
19. Blagojevic J, Abignano G, Avouac J, et al. Use of vasoactive/vasodilating drugs for systemic sclerosis (SSc)-related digital ulcers (DUs) in expert tertiary centres: results from the analysis of the observational real life DeSScipher study. Clin Rheumatol. 2020; 39: 27-36.
20. Qiu O, Chan T, Luen M et al. Use of nitroglycerine ointment to treat primary and secondary Raynaud's phenomenon: a systematic literature review. Rheumatol Int. 2018; 38: 2209-16.
21. Huntgeburth M, Kiessling J, Weimann G et al. Riociguat for the treatment of Raynaud's phenomenon: a single-dose, double blind, randomized, placebo-controlled cross-over pilot study (DIGIT). Clin Drug Invest. 2018; 38: 1061-9.
22. Ruaro B, Pizzorni C, Paolino S, et al. Aminaphtone efficacy in primary and secondary Raynaud's phenomenon: a feasibility study. Front Pharmacol. 2019; 10: 293.

LA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA E IL DANNO D'ORGANO NELLA SCLEROSI SISTEMICA

V. RICCIERI

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

La Sclerosi Sistemica (ScS) è una malattia rara molto complessa, che può presentarsi con diverse caratteristiche. Proprio in base alle manifestazioni cliniche, l'approccio terapeutico è necessariamente diverso (1, 2). Partendo dalla patogenesi della ScS, definita da aspetti immunologici, vascolari e fibrotici, anche il trattamento va indirizzato verso farmaci che possano interferire con essi. Le linee guida più complete sono quelle della BSR del 2016 e le raccomandazioni EULAR del 2017, che necessitano sicuramente di aggiornamenti e puntualizzazioni, anche sulla base di recenti acquisizioni (3-5) Tralasciando le terapie cosiddette sintomatiche, utilissime peraltro per gestire molti sintomi e segni di malattia (vasodilatatori, antiaggreganti piastrinici, gastroprotettori, ecc.), è importante identificare farmaci definibili come "*disease modyfiing*" o anche "*farmaci di fondo"* che, proprio in base al loro meccanismo d'azione, immunosoppressivo o antifibrotico in particolare, possano prevenire o anche solo rallentare l'evoluzione della malattia e le sue complicanze, intese soprattutto come coinvolgimento di organi e apparati di vitale importanza per il paziente con ScS (6, 7). Tra questi, quelli polmonare (con l'interstiziopatia o l'ipertensione polmonare), renale, cutaneo condizionano la severità della malattia, ed insieme al rischio di progressione del danno definiscono in gran parte le scelte terapeutiche.

Gli immunosoppressori tradizionali, per le loro proprietà citotossiche ed immunomodulatorie, sono tra i principali farmaci utilizzabili per la terapia "*di fondo*" della ScS (1, 6, 8). Tra questi la ciclofosfamide (Cys) (per os o per via e.v.) e il Micofenolato Mofetile (MMF), la cui importanza nel trattamento della ScS è stata evidenziata da importanti studi quali gli "*Scleroderma Lung Study*" 1 e 2 che hanno non solo dimostrato la loro efficacia nei confronti del placebo per il trattamento dell'interstiziopatia polmonare, ma anche evidenziato la non inferiorità del MMF versus la Cys, sottolineandone anche la migliore tollerabilità. Proprio il MMF è attualmente il farmaco immunosoppressore maggiormente considerato nel confronto con le nuove opzioni terapeutiche sperimentali (9-11). Tra le altre ben note terapie *"di fondo*" disponibili e già utilizzate ampiamente per patologie autoimmuni quali il LES e l'AR, vanno ricordati il Metotrexate, soprattutto per le manifestazioni cutanee e articolari, e l'Idrossiclorochina, un farmaco con noti effetti immunomodulatori e antinfiammatori che ne fanno un potenziale valido ausilio anche per la ScS (1, 12).

Ma per la ScS come per le altre malattie autoimmuni, sembrerebbero avere un ruolo anche alcuni farmaci biologici, in particolare sono stati valutati Tocilizumab, Rituximab, e in minor misura Abatacept, attraverso trial clinici di fase II e III che avrebbero evidenziato i loro potenziali effetti soprattutto sul controllo della progressione delle manifestazioni cutanee e polmonari (13-17).

Come già detto, tra le diverse manifestazioni alla base della malattia, è quasi inevitabile nel malato affetto da ScS una progressione verso la fibrosi dei diversi organi e apparati, a volte anche in tempi molto rapidi. Ed è proprio la fibrosi l'alterazione che necessita degli interventi terapeutici più precoci e mirati. Anche in questo caso, oltre a migliorare precocemente la perfusione tissutale con farmaci definibili vascolari, è possibile intervenire con molecole dotate di un meccanismo d'azione complesso. Tra queste ricordiamo l'Iloprost, una prostaciclina di sintesi ampiamente utilizzata per trattare il fenomeno di Raynaud severo e spesso associato a ulcere digitali in questi pazienti, la cui esatta azione a livello vascolare non è completamente chiarita e il cui effetto "*disease modyfiing"* viene da più parti considerato, e il Nintedanib, un inibitore delle tirosin-chinasi dotato di effetti anti-fibrotici ed antinfiammatori (18, 19). È que-

sto un farmaco di recente introduzione utilizzato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica e proposto anche per rallentare la progressione dell'interstiziopatia polmonare nella ScS.
Da un punto di vista legislativo gli unici due farmaci approvati al momento dall'FDA americana per il trattamento del coinvolgimento polmonare nella ScS sono il Nintedanib (che ha anche ottenuto l'approvazione ma non la rimborsabilità di AIFA) e, più di recente, il Tocilizumab (20).
Per il trattamento e la prevenzione del danno d'organo, vanno ricordati anche farmaci in grado di limitare la progressione di manifestazioni potenzialmente letali come l'ipertensione arteriosa polmonare, o fortemente invalidanti come le ulcere digitali e le loro complicanze (necrosi e gangrena). Gli antagonisti recettoriali delll'endotelina (ERA), gli stimolatori della guanilato-ciclasi (SGC) e gli inibitori delle fosfodiesterasi (iPDE) sono tra i trattamenti raccomandati in questi casi, secondo recenti algoritmi aggiornati (1, 3, 4).
Tutte le recenti acquisizioni terapeutiche, supportate dal miglioramento delle nostre conoscenze dei diversi meccanismi patogenetici alla base delle manifestazioni cliniche della ScS, hanno sicuramente migliorato le nostre opzioni per la cura di questi pazienti. Rimangono però molti aspetti ancora da chiarire e soprattutto sono necessari dati più consistenti sulla reale efficacia delle nuove terapie nel riuscire a modificare la progressione del danno. È fondamentale pertanto, una volta raggiunta la diagnosi, identificare precocemente un corretto percorso da seguire per la gestione del malato sclerodermico, che include anche le diverse scelte di trattamento, da inquadrare sempre nel contesto clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernandez-Codina A, et al. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. Arthritis & Rheum. 2018; 70: 1820-8.
2. Roofeh D, et al. Management of systemic sclerosis: the first five years. Curr Op Rheumatol. 2020; 32: 228-37.
3. Denton CP, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. Rheumatology. 2016; 55: 1906-10.
4. Kowal-Bielecka O, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2017.
5. Zhu JL, et al. Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. Faculty Rev. 2021.
6. Campochiaro C, Allanore Y. An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3 years. ART. 2021; 23: 155.
7. Castelino FV, Della Ripa PF. Recent progress in systemic sclerosis-interstitial lung disease. Curr Opin Rheumatol. 2018; 30: 570-5.
8. Adler, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. Arthritis&Research Ther. 2018; 20: 17.
9. Taskin, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II) a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Lancet Resp Med. 2016; 4(9): 708-19.
10. Volkmann E, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. Arthritis & Rheum. 2017.
11. Highland KB, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSCIS trial. Lancet Respir Med. 2021; 9: 96-106.
12. Mena-Vazquez N, et al. Hydroxychloroquine is associated with a lower risk of polyautoimmunity: data from RELESSER registry. Rheumatology (Oxford). 2020; 59: 2043-51.
13. Misrra DP, et al. Is biological therapy in systemic sclerosis the answer? Rheumatol Int. 2019; 40: 679-94.
14. Elhai M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 979-87.
15. Goswami R, et al. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology. 2020.
16. Khanna D, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. Lancet. 2016.
17. Khanna D, et al. Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE-SSc): randomised, doubleblind, place-

bo-controlled multicentre trial. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 618-25.
18. Ingegnoli F, et al. Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus. Sem Arthritis Rheum. 2019; 48: 686-93.
19. Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis– Associated Interstitial Lung Disease. NEJM. 2019; 380: 2518-28.
20. Khanna D, et al. Systemic Sclerosis-associated interstitial lung disease: How to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. Arthritis Rheumatol. 2021.

LA GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI RETROSPETTIVA DI OLTRE 10 ANNI DI ESPERIENZA DI UN AMBULATORIO MULTIDISCIPLINARE

P. SEMERARO [1], M.G. LAZZARONI [1], C. NALLI [1], M. FREDI [1], S. ZATTI [2], A. LOJACONO [2], C. ZANARDINI [2], F. RAMAZZOTTO [2], M. MOTTA [3], P. AIRÒ [1], A. TINCANI [1], F. FRANCESCHINI [1], L. ANDREOLI [1]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia e Università degli Studi di Brescia; [2]U.O. Ginecologia e Ostetricia, ASST Spedali Civili di Brescia; [3]U.O.C. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia sistemica rara con interessamento d'organo e spettro di severità variabili. La gravidanza in pazienti con SSc è un evento relativamente raro ed è caratterizzata da un possibile aumentato rischio di complicanze materno-fetali.
L'obiettivo dello studio è la valutazione retrospettiva dell'outcome di gravidanza in una coorte di pazienti con SSc, prospetticamente seguite in un ambulatorio multidisciplinare.
Materiali e Metodi. Sono state incluse le gravidanze di pazienti con SSc classificate secondo i criteri ACR/EULAR 2013 e seguite nel nostro centro nel periodo 2007-2020 presso un ambulatorio multidisciplinare dedicato (reumatologi, ginecologi e neonatologi).
Risultati. Abbiamo incluso 27 gravidanze in 21 pazienti. Il subset cutaneo e il profilo auto-anticorpale sono illustrati in tabella I. La durata mediana di malattia al concepimento era 45 mesi (IQR:17-87.5) e l'età materna mediana al concepimento 33 anni (IQR:30.5-36). Una gravidanza è stata indotta tramite FIVET. Il 96% delle pazienti al momento del concepimento presentava un quadro clinico stabile ed in buon controllo. Una paziente presentava coinvolgimento polmonare severo (%pDLCO 37, %pFVC 45) ed ha sviluppato scompenso cardiaco acuto durante il puerperio, che ha richiesto ricovero ospedaliero.
In nessuna delle pazienti si è verificato un peggioramento di malattia durante i 3 trimestri. Una gravidanza è stata trattata con terapia immunosoppressiva con Azatioprina per la presenza di interstiziopatia polmonare. In 24 gravidanze (89%) è stato prescritto acido acetilsalicilico a basse dosi (ASA).
L'outcome gestazionale è stato di 23 nati vivi (85%, incluso un parto gemellare), 3 aborti spontanei a <10 settimane di gestazione (SG) (11%, di cui 2 in pazienti che non assumevano ASA) e 1 morte endouterina a 12 SG (4%). È stata osservata una morte perinatale in una paziente con rottu-

Tabella I - Descrizione del profilo auto-anticorpale e del subset di interessamento cutaneo delle 21 pazienti. *aB2GPI lgG/lgM + aCL lgG/tgM. ACA: anticorpi anti-centromero. ANA: anticorpi anti-nucleo. aPL: anticorpi anti-fosfolipidi. Anti-RNAPol3: anticorpi anti-RNA-Pofimerasi-III. Anti-Topol: anticorpi anti-Topoisomerasi-I.

Auto-anticorpi	Interessamento cutaneo			Altri autoanticorpi		
	Diffuso (n=5, 24%)	Limitato (n=12, 57%)	Sine scleroderma (n=4, 19%)	Singola aPL positività (n=2, 10%)	Duplice aPL positività (n=1, 5%)	Anti-Ro/SSA (n=2, 10%)
Anti-Topol (n=9, 43%)	4 (19%)	3 (14%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
ACA (n=8, 38%)	0 (0%)	6 (29%)	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%) *	1 (5%)
Anti-RNAPol3 (n=1, 5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-Th/To (n=1; 5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-U1RNP (n=1, 5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ANA+ senza specificità (n=1; 5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabella II - Descrizione degli outcome matemo-fetafi nelle 27 gravidanze delle 21 pazienti con Ssc, secondo il profilo auto-anticorpale. ABS: aborto spontaneo. ACA: anticorpi anti-centromero. ANA: anticorpi anti-nucleo. Anti-RNAPol3: anticorpi anti-RNA-Polimerasi-III. Anti-Topol: anticorpi anti-Topoisomerasi-I. MEU: morte endouterina. SG: settimana di gestazione.

Auto-anticorpi	ABS <10 SG (n=3)	MEU ≥10 SG (n=1)	Nati vivi (n=23)	Parto Pretermine <37 SG (n=2)	Parto pretermine <34 SG (n=5)	Pre-eclampsia (n=2)
Anti-Topol (n=10)	1 (4%)	0 (0%)	9 (33%)	1 (4%)	2 (9%)	0 (0%)
ACA (n=10)	1 (4%)	0 (0%)	9 (33%)	1 (4%)	3 (13%)	1 (4%)
Anti-RNAPol3 (n=2)	1 (4%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Anti-Th/To (n=2)	0 (0%)	0 (0%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-U1RNP (n=2)	0 (0%)	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ANA+ senza specificità (n=1)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

ra prematura delle membrane e parto pretermine (pPROM) a 24 SG. Dei 23 nati vivi, 2 (9%) erano nati da parti pretermine (<37 SG) e 5 (22%) gravemente pretermine (<34 SG; 3 pPROM, 1 preeclampsia ed 1 decelerazione del battito cardiaco fetale).

La descrizione degli outcome materno-fetali secondo le positività auto-anticorpali illustrati in tabella II.

Conclusioni. L'analisi retrospettiva di una coorte storica di pazienti SSc ha evidenziato l'assenza di peggioramento della malattia materna quando in buon controllo e senza compromissione d'organo prima del concepimento. La quasi totalità delle gravidanze è esitata in un nato vivo, seppur affetto da prematurità in un terzo dei casi. La gestione multidisciplinare della gravidanza in pazienti con SSc consente di offrire un counselling preconcezionale e un management della gravidanza individualizzati, al fine di minimizzare il rischio di complicanze materno-fetali, tra le quali il parto pretermine appare la più frequente.

Gli autori desiderano ringraziare GILS (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) per il supporto a questo progetto.

Keywords: *Sclerosi Sistemica, Gravidanza, Outcome materno-fetali.*

IL DANNO D'ORGANO VALUTATO CON SCLERODERMA CLINICAL TRIALS CONSORTIUM DAMAGE INDEX (SCTC-DI) IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA CON 10 ANNI DI FOLLOW-UP

M.G. LAZZARONI, M. BREDA, F. FRANCESCHINI, P. AIRÒ

[1]*ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia*

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è caratterizzata da un'aumentata mortalità e dalla presenza di danno d'organo. Un indice composito di danno d'organo è stato recentemente sviluppato dallo Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC-Damage Index, SCTC-DI) e identificato come predittore di mortalità in due coorti. L'obiettivo è valutare in una coorte monocentrica di pazienti SSc con 10 anni di follow-up:
1) l'evoluzione del danno d'organo;
2) i fattori associati con presenza di danno d'organo moderato-severo.
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva di pazienti prospetticamente seguiti nel nostro centro (1989-2019). Il danno d'organo è stato valutato con SCTC-DI (scala 0-55: moderato >=5, severo >12) e le comorbidità con Charlson Comorbidity Index (CCI). I pazienti erano inclusi quando era disponibile un follow-up di almeno 10 anni e SCTC-DI era calcolabile alla diagnosi (baseline, T0), 1 anno (T1), 5 anni (T5) e 10 anni dopo la diagnosi.
Risultati. 253 pazienti SSc sono stati inclusi: 93% femmine, 99% Caucasici; età mediana alla diagnosi 52 anni (IQR: 43-60); subset cutaneo diffuso 15%; anti-centromero (ACA)+ 55%; anti-Topoisomerasi I+ 20%; anti-RNA polimerasi III 4%; fumatori (attuali o pregressi) 28%. L'intervallo mediano tra primo sintomo non-Raynaud e diagnosi era 12 mesi (IQR:0-24).
SCTC-DI è progressivamente aumentato dalla diagnosi a T10 ($p<0.0001$; Kruskal-Wallis test). Il danno d'organo moderato (score 5-12) è stato osservato in 22 pazienti a T0 (8.7%), in 30 a

Tabella I - Analisi multivariate (regressione logistica) delle variabili potenzialmente associate a danno moderato-severo (SCTC-D1≥5) a T5 (5 anni di follow-up). SCTC-DI: Scleroderma Clinical Trial Consortium Damage Index; ACA: anticorpi anti-centromero; CCI: Chartson Comorbidity Index.

SCTC-DI≥5 (T5)	p-value	OR	95% CI
Subset diffuso	0.009	4.55	1,46-14.1
ACA+	0.024	0.32	0.12-0.86
Sesso maschile	0.284	0.40	0.07-2.15
CCI (T10)	0.361	1.15	0.85-1.55
SCTC-DI (T0)	0.015	1.34	1.06-1.70
SCTC-DI (T1)	<0.0001	1.65	1.30-2.07

Tabella II - Analisi multivariate (regressione logistica) delle variabili potenzialmente associate a danno moderato-severo (SCTC-D1≥5) a T10 (10 anni di follow-up). SCTC-DI: Scleroderma Clinical Trial Consortium Damage Index; ACA: anticorpi anti-centromero; CCI: Charlson Comorbidity Index.

SCTC-DI≥5 (T10)	p-value	OR	95% CI
Subset diffuso	0.013	4.31	1.36-13.70
ACA+	0.216	0.61	0.28-1.34
Sesso maschile	0.376	0.46	0.08-2.57
CCI (T10)	0.866	1.02	0.83-1.25
SCTC-DI (T0)	0.081	1.18	0.98-1.43
SCTC-DI (T5)	<0.0001	1.67	1.38-2.01

T1 (11.9%), in 45 a T5 (17.7%) ed in 73 a T10 (28.9%). A T1 e T10 nessuno dei pazienti aveva un danno severo (score 13-55), mentre a T5 e T10 era presente rispettivamente in 6 (2.4%) e in 13 pazienti (5.1%).

A T0 non vi erano differenze in SCTC-DI quando venivano comparati sottogruppi secondo sesso, subset cutaneo e auto-anticorpi. A T1, T4 e T10, SCTC-DI era più elevato in pazienti con interessamento diffuso vs. limitato, e in ACA- vs. ACA+ ($p<0.0001$ per entrambi).

L'analisi multivariata (Tabella I e II) ha mostrato che un danno d'organo moderato o severo (SCTC-DI score >=5) era associato con coinvolgimento cutaneo diffuso a 5 e 10 anni di follow-up, e con ACA+ a 5 ma non a 10 anni.

Tra i 253 pazienti, 90 (36%) sono deceduti dopo >10 anni di follow-up; rispetto a quelli sopravvissuti >10 anni, SCTC-DI era significativamente più elevato al baseline (T0) e durante tutto il follow-up ($p<0.0001$ per ogni timepoint).

Conclusioni. A 10 anni di follow-up (T10), 35% dei pazienti nella nostra coorte aveva un danno moderato o severo (SCTC-DI>=5). L'interessamento cutaneo diffuso era associato con SCTC-DI più elevati a diversi timepoints (T5 e T10). Il danno d'organo quantificato con SCTC-DI a diversi timepoints si è confermato come fattore associato alla mortalità in pazienti con >10 anni di follow-up.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferdowsi N, et al. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 807-16.

Keywords: *Danno d'organo, Mortalità, SCTC-DI.*

DETECTION OF MYOCARDIAL FIBROSIS USING ADVANCED ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

A. GIOLLO [1], G. CIOFFI [2,3], F. OGNIBENI [1], D. ROTTA [1], R. BIXIO [1], I. GAVIOLI [1], F. ALDEGHERI [1], E. BERTOLDO [1], L. IDOLAZZI [1], D. GATTI [1], M. ROSSINI [1], O. VIAPIANA [1]

[1]Università di Padova, Dipartimento di Medicina, Divisione di Reumatologia, Padova; [2]Università di Verona, Dipartimento di Medicina, Sezione di Reumatologia, Verona; [3]Ospedale San Pancrazio, Riabilitazione Cardiologica, Arco (TN)

Cardiac involvement is an emerging major organ manifestation of systemic sclerosis (SSc). EULAR recommends echocardiography for routine assessment of SSc. However, standard echocardiography is unable to detect SSc-related myocardial involvement. The aim of this study was to examine whether speckle tracking echocardiography (STE) and scar imaging echocardiography with ultrasound multi-pulse scheme (eSCAR) may detect the presence of subclinical myocardial fibrosis in patients with SSc.

Materials and Methods. In this prospective

Table 1. SSc patients (n=107)	eSCAR -ve (n=56)		eSCAR +ve (n=51)		P-value
CVD risk factors					
Age, years (SD)	61.7	(12.3)	61.7	(11.4)	0.971
Female sex, n (%)	49	(87.5%)	40	(78.4%)	0.210
BMI, kg/m²	24.2	(4.1)	23.4	(3.4)	0.306
Obese, n (%)	6	(10.7%)	4	(7.8%)	0.745
Hypertension, n (%)	9	(16.1%)	8	(15.7%)	0.957
SBP, mmHg	119.0	(16.8)	119.3	(15.6)	0.921
DBP, mmHg	77.6	(6.1)	76.9	(6.3)	0.571
Dyslipidemia, n (%)	11	(27.5%)	10	(25.0%)	0.799
Smoking, n (%)	3/25	(12.0%)	2/25	(8.0%)	0.999
Diabetes mellitus, n (%)	1	(1.0%)	5	(10.2%)	0.102
SSc characteristics					
Disease duration, years	16.6	(7.5)	13.7	(7.7)	0.099
Autoantibodies					
Anti-centromere, n (%)	27	(50.0%)	27	(54.0%)	0.683
Anti-RNA polymerase III, n (%)	4	(7.4%)	5	(10.0%)	0.735
Anti-topoisomerase I, n (%)	19	(35.2%)	11	(22.0%)	0.138
Anti-Pm/Scl, n (%)	1	(1.9%)	5	(10.0%)	0.103
Anti-U3RNP, n (%)	3	(5.6%)	0	(0.0%)	0.244
Major organ involvement					
Cutaneous	56	(100%)	50	(98.0%)	0.999
Pattern					
lcSSc, n (%)	30	(53.6%)	33	(64.7%)	
dcSSc, n (%)	23	(41.1%)	16	(31.4%)	0.563
Sine scleroderma or undefined	3	(5.4%)	2	(3.9%)	
mRSS, n (%)	7.3	(4.5)	7.2	(3.7)	0.904
Calcinosis cutis, n (%)	8	(15.1%)	10	(20.8%)	0.452
Pitting scars, n (%)	16	(29.6%)	14	(29.2%)	0.959
Cardiac	5	(9.3%)	6	(12.2%)	0.624
Gastrointestinal	16	(29.6%)	19	(38.8%)	0.328
Musculoskeletal, n (%)	6	(11.1%)	3	(6.2%)	0.495
Pulmonary, n (%)	21	(38.9%)	18	(37.5%)	0.885
PAH, n (%)	2	(3.7%)	4	(8.3%)	0.416
FVC %	107.8	(25.3)	116.3	(23.6)	0.092
TLC %	94.8	(20.5)	98.4	(17.0)	0.355
DLCO %	72.6	(18.7)	76.2	(18.5)	0.362
Digital vasculopathy	56	(100%)	51	(100%)	0.999
Raynaud's duration, years	21.3	(13.6)	16.0	(9.2)	0.032
Digital ulcers, ever, n (%)	19	(35.8%)	19	(39.6%)	0.699
NFC, n (%)					
Early pattern, n (%)	16/28	(59.3%)	5/21	(22.7%)	0.019
Active or late pattern, n (%)	11/28	(40.7%)	17/21	(77.3%)	
Renal, n (%)	1	(3.8%)	0	(0.0%)	0.999
Treatment					
Vasoactive therapy					
CCBs, n (%)	18	(38.3%)	15	(36.6%)	0.869
ETA, n (%)	8	(15.1%)	6	(12.5%)	0.706
Prostanoid, n (%)	50	(90.8%)	43	(89.6%)	0.999
PDE5i, n (%)	3	(5.6%)	5	(10.4%)	0.470
Immune-modulating therapy, n (%)	11	(42.3%)	11	(45.8%)	0.864
Glucocorticoid, n (%)	8	(17.8%)	7	(16.7%)	0.891
Hydroxychloroquine, n (%)	22	(45.7%)	10	(24.4%)	0.039
Antiplatelet agent, n (%)	20	(42.6%)	21	(48.8%)	0.550
ACEi/ARB, n (%)	8	(17.0%)	14	(34.1%)	0.064
Statin, n (%)	13	(27.7%)	16	(38.1%)	0.294

Table 2. Echocardiography of SSc patients	eSCAR -ve (n=56)		eSCAR +ve (n=51)		P-value
LV end-diastolic volume index, mL/m²	46.8	(7.8)	45.7	(8.5)	0.776
LV end-systolic volume index, mL/m²	14.5	(2.6)	15.0	(4.1)	0.976
LV ejection fraction %	67.6	(5.8)	67.7	(6.9)	0.920
LV cardiac index	2.2	(0.6)	2.2	(0.6)	0.892
LV mass index, g/m²	39.6	(9.1)	44.1	(14.3)	0.373
LA volume index, mL/m²	22.0	6.0	21.3	5.8	0.524
E velocity (cm/s)	70.1	17.9	71.0	20.8	0.815
A velocity (cm/s)	75.2	17.4	76.4	24.0	0.774
E/A ratio	1.0	(0.3)	0.9	(0.2)	0.987
E/E' ratio	6.5	2.3	6.1	2.1	0.374
TAPSE, mm	24.4	(3.6)	24.5	(3.9)	0.887
PAPs, mmHg	33.5	(5.1)	34.6	(7.1)	0.198
S' tricuspid velocity, cm/s	13.8	2.5	14.1	2.8	0.579
Longitudinal strain					
GLS global	21.8	(2.9)	18.1	(2.7)	0.198
GLS 4chamber, %	21.2	(3.2)	18.5	(3.5)	0.130
GLS 2chamber, %	23.8	(3.7)	19.5	(4.9)	0.894
GLS 3chamber, %	20.5	(4.7)	16.3	(3.5)	0.139

eSCAR anterior, n (%)	3	5.9%
eSCAR antero-septal, n (%)	23	54.9%
eSCAR infero-septal, n (%)	34	66.7%
eSCAR inferior, n (%)	39	76.5%
eSCAR infero-lateral, n (%)	1	2.0%
eSCAR antero-lateral, n (%)	5	9.8%

Myocardial segments:

1. Basal Anterior
2. Basal Anteroseptal
3. Basal Inferoseptal
4. Basal Inferior
5. Basal Inferolateral
6. Basal Anterolateral
7. Mid-ventricular Anterior
8. Mid-ventricular Anteroseptal
9. Mid-ventricular Inferoseptal
10. Mid-ventricular Inferior
11. Mid-ventricular Inferolateral
12. Mid-ventricular Anterolateral
13. Apical Anterior
14. Apical Septal
15. Apical Inferior
16. Apical Lateral

Figure. Distribution of myocardial scar by eSCAR technique in 51 SSc patients.

study, we recruited consecutive SSc patients from the scleroderma cohort in Verona between September and December 2020. We excluded patients with prior history of structural heart disease. All participants underwent a complete echocardiography examination, including STE and eSCAR. We also included an evaluation of arterial stiffness by measuring the aortic stiffness index (AoSI) with echocardiography. Nailfold capillaroscopy (NFC) was also performed in 46% of patients.

Results. We enrolled 107 SSc patients (83.3% females, age 61.8±11.8 years, disease duration 15.2±7.7 years). Echocardiography with eSCAR revealed that 51/107 (47.7%) SSc patients were eSCAR +ve. Myocardial fibrosis involved a mean of 4.0±1.6 segments (range 1 to 7) and localised mostly at the inferior or infero-septal wall (Figure). STE analysis confirmed that global longitudinal strain (GLS) was significantly reduced in 20/24 (83.3%) eSCAR +ve compared to 5/28 (17.9%) eSCAR -ve SSc patients ($p<0.00001$). Aortic stiffness was slightly higher in eSCAR +ve patients (AoSI 6.8±8.0% vs 8.2±9.7%; AoSI>6.07% 46.0% vs 29.6%, $p=0.085$). Otherwise, echocardiography was normal in both groups. In contrast with eSCAR -ve patients (Table I), eSCAR +ve patients had significantly shorter Raynaud's duration, but they had more frequently an active or late NFC pattern and less frequently an early NFC pattern than eSCAR -ve patients. Treatment differences between the two groups included significantly less frequent use of hydroxychloroquine and more frequent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers in eSCAR +ve patients. Traditional CVD risk factors did not differ significantly. Left ventricular volumes, mass and standard myocardial function measures were similar between the two groups (Table II).

Conclusion. Advanced echocardiography can detect subclinical myocardial involvement in nearly 50% of SSc patients. Myocardial fibrosis in eSCAR +ve patients was associated with subclinical impairment in myocardial function and vasculopathy.

Keywords: *Echocardiography, Cardiac involvement, Systemic sclerosis.*

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: A. Doria (Padova)*, R. Giacomelli* (Roma)

- Miositi: inquadramento clinico, diagnosi, terapia
  Relatore: *N. Pipitone* (Reggio Emilia)

- La complessità delle manifestazioni extra-ghiandolari non linfoproliferative nella sindrome di Sjögren
  Relatore: *E. Bartoloni Bocci* (Perugia)

- Attivazione dell'autofagia nella sindrome di Sjögren: ruolo nella patogenesi dell'epitelite autoimmune
  S. Colafrancesco[1], C. Barbati[1], R. Priori[1], E. Putro[1], F. Giardina[1], A. Gattamelata[1], T. Colasanti[1], A. Celia[1], O. Berardicurti[2], S. Gandolfo[3], F. Barone[4], R. Giacomelli[1,2], S. De Vita[4], C. Alessandri[1], F. Conti[1] ([1]Roma, [2]L'Aquila, [3]Udine, [4]Birmingham - UK)

- A novel grey scale and power doppler ultrasonographic score for idiopathic inflammatory myopathies
  E. Conticini, P. Falsetti, S.G. Al Khayyat, C. Baldi, F. Bellisai, M. Bardelli, J. Sota, S. Gentileschi, L. Cantarini, B. Frediani (Siena)

- Aumento del rischio di iperuricemia e gotta nelle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII): dati preliminari da una coorte monocentrica
  C. Cardelli, L. Carli, D. Serafin, A. Tripoli, S. Barsotti, M. Mosca (Pisa)

MIOSITI: INQUADRAMENTO CLINICO, DIAGNOSI, TERAPIA

N. PIPITONE [1], C. SALVARANI [1,2]

[1]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia; [2]Università di Modena e Reggio Emilia

Le miositi sono patologie infiammatorie che interessano i muscoli striati degli arti con coinvolgimento variabile di altri organi. Le principali forme di miosite sono la polimiosite e la dermatomiosite, che differiscono tra di loro perché nella dermatomiosite, oltre all'interessamento muscolare, è presente quasi sempre anche un'eruzione cutanea; inoltre la dermatomiosite differisce dalla polimiosite per aspetti patogenetici e per il quadro istologico. La manifestazione clinica fondamentale delle miositi è l'ipostenia. La diagnosi delle miositi si basa sull'anamnesi, l'esame obiettivo della forza muscolare, e alcune indagini di laboratorio e strumentali. Le indagini di laboratorio includono la valutazione degli enzimi muscolari (in particolare della creatinfosfokinasi o CPK) e degli MSA (myositis-specific antibodies, anticorpi specifici per la miosite). Il CPK ha una elevatissima sensibilità per l'attività della polimiosite, mentre gli esami strumentali classici comprendono l'elettromiografia (EMG) e la biopsia muscolare. La EMG ha una sensibilità di circa il 75% per la miosite. La biopsia è l'esame cardine per fare una diagnosi precisa, anche se in alcuni casi si può ovviare alla biopsia se sono presenti alterazioni specifiche (quali l'eritema eliotropo e il segno di Gottron nella dermatomiosite) oppure se sono positivi i MSA. La RMN muscolare, in genere effettuata a livello dei muscoli delle cosce, è un esame utile perché può evidenziare la flogosi (edema muscolare in sequenze STIR) e differenziarla dal danno cronico muscolare (sostituzione adiposa in sequenze T1). La sensibilità della RMN muscolare per l'attività delle miositi è di circa lo 85%.

Altre forme che rientrano tra le miopatie infiammatorie sono la sindrome da anti-sintetasi (caratterizzata in genere da un interessamento polmonare prevalente rispetto a quello muscolare) e la miopatia necrotizzante, caratterizzata da un interessamento muscolare particolarmente aggressivo, che richiede spesso l'uso di terapia combinata con farmaci di fondo (1). I glucocorticoidi sono considerati il cardine del trattamento, ma alcuni pazienti richiedono agenti immunosoppressivi aggiuntivi a causa della risposta insufficiente ai glucocorticoidi, delle riacutizzazioni dopo la riduzione della dose dei glucocorticoidi o degli eventi avversi correlati ai glucocorticoidi.

I farmaci di fondo tradizionali sintetici comprendono l'azatioprina, il micofenolato mofetil, il methotrexate, gli inibitori della calcineurina, e vi sono dati emergenti a favore dei JAK inibitori, mentre tra i farmaci biologici il rituximab è quello che ha più dati a sostegno della efficacia e buona tollerabilità nei pazienti con miosite. Infine, le immunoglobuline endovena (e più di recente quelle sottocute) sono utili nelle forme di miosite particolarmente aggressive, specie all'esordio quando si voglia ottenere una rapida risposta, nonché nelle miositi complicate da disfagia. L'esercizio fisico è consigliabile non solo per mantenere un buon trofismo muscolare, ma anche perché esplica una vera e propria azione anti-infiammatoria a livello muscolare. Nei pazienti con interstiziopatia polmonare infiammatoria va quasi sempre instaurata una terapia con un farmaco di fondo. La scelta della terapia dipende dalla gravità della malattia, dall'eventuale interessamento di organi, nonché dal profilo di rischio conferito dai MSA eventualmente presenti. La diagnosi precoce consente di evitare l'instaurarsi di un danno cronico e quindi di prevenire una disabilità permanente (2).

BIBLIOGRAFIA

1. Idiopathic Inflammatory Myopathies. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Rheum Dis Clin North Am. 2019; 45(4): 569-581.
2. Treatment of inflammatory myopathies. Pipitone N, Salvarani C. Expert Rev Clin Immunol. 2018; 14(7): 607-621.

LA COMPLESSITÀ DELLE MANIFESTAZIONI EXTRA-GHIANDOLARI NON LINFOPROLIFERATIVE NELLA SINDROME DI SJÖGREN

E. BARTOLONI BOCCI, C. PERRICONE, G. CAFARO, V. VALENTINI, I. RICCUCCI, R. BURSI, S. CALVACCHI, R. GERLI

S.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia

Le sempre maggiori evidenze scientifiche acquisite negli ultimi anni identificano la sindrome di Sjögren (SS) primitiva come un interessante modello di autoimmunità sistemica caratterizzato da una espressività clinica altamente proteiforme ed ormai universalmente riconosciuto non essere limitato al solo interessamento ghiandolare. Numerose e differenti manifestazioni cliniche possono infatti caratterizzare l'esordio della malattia anche in assenza di sindrome sicca oculare ed orale e, soprattutto, possono condizionarne il decorso e la prognosi a lungo termine, indipendentemente dal rischio linfoproliferativo che condiziona tali pazienti (1, 2).

La caratterizzazione del fenotipo sistemico della SS è fortemente influenzata da diversi fattori. Una recente analisi di 10.000 pazienti SS inclusi nel Sjögren Big Data Consortium ha evidenziato che una maggiore attività della malattia al momento della diagnosi caratterizza principalmente soggetti di sesso maschile, pazienti con diagnosi effettuata prima dei 35 anni e di razza afroamericana. È interessante notare che anche la frequenza di coinvolgimento di ciascun organo sistemico differiva tra i gruppi etnici, rafforzando così l'importanza dei fattori genetici e ambientali nell'influenzare il fenotipo della malattia (3). In questo contesto, anche il profilo immunologico può influire su alcune caratteristiche della malattia. Una successiva analisi della stessa coorte di pazienti e l'analisi di un'ampia coorte di pazienti arruolati nel Gruppo di Studio Italiano della SS (GRISS) ha dimostrato che pazienti con isolata positività degli anti-La/SSB sono caratterizzati da una maggiore frequenza di attività di malattia (punteggio globale ESSDAI ≥1) nella maggior parte dei domini ESSDAI clinici rispetto ai pazienti sieronegativi o con isolata positività anti-Ro/SSA ma da minore frequenza di attività moderata o alta di malattia (4). Inoltre, nei pazienti con concomitante positività degli anti-Ro/SSA e della biopsia delle ghiandole salivari minori, la presenza di anticorpi anti-La/SSB identifica un sottogruppo di pazienti caratterizzato da maggior rischio di complicanze linfoproliferative (5).

In merito al singolo coinvolgimento d'organo, l'interessamento articolare rappresenta sicuramente la manifestazione extra-ghiandolare più frequentemente riportata, spesso presente alla diagnosi, con un range di prevalenza piuttosto variabile (20%-70%) dipendente in genere dalla definizione e dalla metodica strumentale utilizzata per diagnosticare tale interessamento (6). È interessante l'evidenza che, per quanto frequente, l'interessamento articolare, in genere caratterizzato da una forma di artrite simmetrica simil-reumatoide di mani e polsi, è raramente complicato da danno erosivo, in genere osservabile nei casi di SS associata ad artrite reumatoide, ma si associa ad impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti. Recenti studi volti ad analizzare le caratteristiche di malattia nei pazienti con SS e sinovite articolare hanno infatti dimostrato una maggiore prevalenza di linfoadenomegalia in tali soggetti, indice di una maggiore iper-attivazione B-cellulare, ed un significativo impatto sulla qualità di vita in termini di percezione soggettiva del dolore e della secchezza valutata mediante score ESSPRI, spesso condizionando anche una maggior necessità di introduzione di terapia immunosoppressiva cronica (6-8). L'ultrasonografia articolare rappresenta una metodica di sicuro ausilio nella caratterizzazione della sinovite articolare e dell'interessamento tendineo in tali pazienti (9).

Le manifestazioni legate all'interessamento polmonare rappresentano invece un fattore ancora rilevante nella stratificazione prognostica della malattia a causa del decorso e prognosi variabili. Il coinvolgimento del tratto respiratorio riportato nei differenti studi varia dal 9% al 24% a seconda dei

criteri diagnostici utilizzati. Xerotrachea, tosse secca e sintomi legati al coinvolgimento delle piccole vie aeree sono le manifestazioni cliniche più frequenti ma la malattia polmonare interstiziale (ILD), riportata in circa il 20% dei pazienti, rappresenta ancora la complicanza polmonare più grave, in genere interessante principalmente i pazienti di sesso maschile, di età avanzata, con positività per anti-Ro/ SSA e con durata più lunga di malattia (10, 11). Tuttavia, come recentemente evidenziato, dal 10% al 50% dei pazienti può sviluppare interstiziopatia polmonare anni prima della diagnosi di SS (10). La polmonite interstiziale non usuale (NSIP) è il pattern istopatologico e radiologico più comune, riportato fino al 45% dei pazienti, seguito dalla polmonite interstiziale usuale (UIP) e dalla polmonite organizzata (10). In circa il 40% dei casi si può riscontrare un pattern misto (10, 11). In questo contesto, la polmonite interstiziale linfocitaria (LIP), pur riscontrabile in circa il 4%-9% dei casi, è risultata oggetto di recente interesse scientifico in quanto classicamente legata alla SS sieropositiva e solitamente caratterizzata da insorgenza insidiosa con deficit ventilatorio di tipo ostruttivo (10, 12). L'evidenza, alla TC polmonare ad alta risoluzione (HRTC), di cisti a parete sottile con forma regolare, diffuse nel parenchima polmonare senza evidente gradiente a differenza di altre malattie polmonari cistiche, è altamente suggestiva di una LIP in tali pazienti (10). È inoltre riconosciuta una associazione della LIP con l'amiloidosi e tale associazione deve indurre, in pazienti con SS, il sospetto di una concomitante patologia linfoproliferativa (10). La prognosi nei pazienti con SS ed interstiziopatia polmonare è alquanto variabile poiché nessun trattamento ha dimostrato di influenzare significativamente la mortalità. Si stima che i tassi di sopravvivenza a cinque anni siano compresi tra l'83% e l'89% (10). Recenti studi e revisioni sistematiche della letteratura hanno identificato alcuni fattori, quali un FEV1 e FVC <60%, un punteggio HRCT >13 (classificato secondo il metodo Schurawitzki), un livello più elevato di pCO2 alla emogasanalisi arteriosa, un numero maggiore di reticolazioni alla HRCT e la presenza di aggregati linfoblastici alla biopsia, come elementi significativamente associati a maggior rischio di mortalità nei pazienti con SS ed interstiziopatia polmonare (13, 14). Infine, la sopravvivenza può essere influenzata dall'aumento del rischio di neoplasia polmonare solida, riportato principalmente nei pazienti di sesso maschile, come recentemente emerso in uno studio retrospettivo che ha arruolato più di 6.000 pazienti con SS (15).

Nell'ultimo anno, l'analisi del coinvolgimento del sistema nervoso (SN) è stato oggetto di interesse della ricerca scientifica in quanto, sebbene non comune, presenta delle caratteristiche peculiari e si associa ad una prognosi più sfavorevole a lungo termine, oltre ad avere un impatto negativo sulla qualità della vita del paziente (16). L'esatta prevalenza di tale interessamento d'organo non è nota in quanto numerosi *bias* legati al disegno dei diversi studi, alla ampia variabilità dei sintomi, ai differenti metodi utilizzati per la diagnosi ed alle diverse definizioni delle manifestazioni legate all'interessamento del SN centrale e periferico ostacolano una corretta analisi ed interpretazione dei dati (17, 18). L'interessamento del SN periferico (P) è riportato in genere interessato nel 10%-20% dei pazienti e comprende un ampio *range* di manifestazioni quali la polineuropatia sensitiva dell'assone distale, la neuropatia delle piccole fibre (SFN), la polineuropatia sensitivo-motoria, la mononeurite, la ganglionopatia, le neuropatie dei nervi cranici, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica e la polineuropatia motoria (18). È interessante notare che l'interessamento del SNP può rappresentare il sintomo di esordio della malattia nel 25% dei pazienti e che fino al 93% dei casi di neuropatia associata alla SS aveva manifestazioni cliniche legate a tale interessamento già antecedenti alla comparsa della sindrome sicca o alla evidenza di reperti laboratoristici caratteristici della malattia (18). Una recente analisi retrospettiva di un'ampia coorte Italiana di pazienti affetti da SS primaria ha dimostrato che i soggetti con interessamento del SNP sono caratterizzati da un profilo di malattia più attivo, con maggiore prevalenza di porpora, interessamento di altri organi, ipocomplementemia C4 e crioglobulinemia (19). Tale tipo di manifestazione condizionava, pertanto, un maggior utilizzo di immunosoppressori rispetto ai pazienti senza manifestazioni legate ad interessamento del SNP. Nello stesso studio, il gruppo di pazienti con polineuropatia sensitivo-motoria presentava, rispetto al gruppo senza manifestazioni da coinvolgimento del SNP, una maggiore prevalenza di porpora, più frequente coinvolgimento di altri organi, maggiore utilizzo di glucocorticoidi e farmaci immunosoppressori e maggiore frequenza di alcuni biomarcatori immunologici, come leucopenia, bassi livelli di complemento e crioglobuline, caratterizzanti una malattia più attiva. Di contro, il gruppo di pa-

zienti con neuropatia sensitiva pura erano caratterizzati solo da una maggiore prevalenza di coinvolgimento extra-ghiandolare e maggiore utilizzo di farmaci immunosoppressori rispetto al gruppo senza coinvolgimento del SNP, indicando una possibile differente patogenesi alla base di tali tipi di interessamento neurologico in corso di SS (19).
Tra le differenti manifestazioni legate all'interessamento del SNP, nell'ultimo anno la SFN, per quanto rara essendo riportata nel 3%-9% dei pazienti, è stata oggetto di interesse scientifico in quanto considerata una caratteristica peculiare della malattia. Uno studio recente ha confrontato le caratteristiche cliniche e sierologiche di pazienti con SS con SFN e pazienti con SS con neuropatia delle grandi fibre, come la polineuropatia assonale sensoriale pura e la sensitivo-motoria (20). In tale studio, la prevalenza di anticorpi anti-Ro/SSA era inferiore nel gruppo con SFN e nello stesso gruppo è stata osservata una forte associazione con caratteristiche legate all'interessamento del SN autonomico (20).
La prevalenza delle manifestazioni legate all'interessamento SN centrale (C) è, analogamente, alquanto variabile con un range riportato tra il 2,5% ed il 60% (18). Anche in questo caso, la mancanza di una definizione unitaria per caratterizzare le diverse manifestazioni, l'ampia variabilità del quadro clinico di presentazione e la difficoltà diagnostica mediante le comuni metodiche di *imaging*, che spesso non consentono di caratterizzare in maniera specifica le lesioni asintomatiche, rendono ragione di ciò (18, 20). Sicuramente, l'interessamento del SNC rappresenta una delle manifestazioni associate a prognosi più sfavorevole in tali pazienti. Uno studio con follow-up a 10 anni in un'ampia coorte di pazienti con SS ha evidenziato che, dopo linfoma, il coinvolgimento del SNC rappresenta la manifestazione più grave ed associata a prognosi infausta, essendo riportata una risposta completa al trattamento solo nel 29% dei pazienti (21). Di interesse l'evidenza che anche in questo caso la comparsa dei sintomi legati all'interessamento del SNC può precedere la diagnosi di SS anche di 2 anni nell' 80% dei pazienti e che tali manifestazioni si associano ad una prognosi sfavorevole con una disabilità a lungo termine più invalidante rispetto alle manifestazioni del SNP (18).
Il coinvolgimento renale rappresenta una complicanza extra-ghiandolare abbastanza comune nei pazienti con SS con una prevalenza che varia dal 2% al 40% a seconda delle coorti analizzate e delle metodiche utilizzate per la diagnosi. Inoltre, le manifestazioni legate al coinvolgimento renale sono molto variabili e diversi fattori, come gli anticorpi anti-La/SSB e la malattia ad esordio precoce, sono stati associati a un rischio maggiore di coinvolgimento renale in questi pazienti (22-24). Lo sviluppo di complicanze renali durante il decorso della malattia può influenzare la prognosi del paziente ed è associato a malattia più grave con coinvolgimento sistemico multiorgano. In questo contesto, un recente studio di coorte retrospettivo ha analizzato l'incidenza assoluta ed il rischio relativo di malattia renale cronica ed insufficienza renale terminale in un'ampia coorte di pazienti con SS (25). Sebbene il rischio di insufficienza renale terminale non era aumentato nei pazienti rispetto ai controlli non SS, si è osservato un aumento significativo del rischio di malattia renale cronica a lungo termine nei pazienti, in particolare nei soggetti di sesso femminile. Allo stesso modo, un'analisi retrospettiva di 437 pazienti inclusi nel registro spagnolo Sjögren'ser, ha mostrato che l'insufficienza renale cronica può riscontrarsi in circa il 60% dei pazienti, suggerendo l'importanza di un monitoraggio regolare delle complicanze renali in corso di SS (26).
La complessità della patogenesi della malattia e la sempre maggiore caratterizzazione della SS come patologia sistemica con rilevanti manifestazioni extra-ghiandolari rendono in parte ragione dell'evidenza dell'aumentato rischio di manifestazioni cardiovascolari (CV), in particolare infarto del miocardio ed ictus, in tali pazienti (27-29). I meccanismi patogenetici implicati nel danno aterosclerotico precoce nella SS sono molteplici ed il contributo di ciascuno di questi è ancora in fase di studio. Sicuramente, al pari di quanto dimostrato nelle altre patologie autoimmuni sistemiche, in cui il danno aterosclerotico sembra intervenire già in fasi precoci di malattia, anche nella SS è possibile identificare una stretta compartecipazione di più meccanismi, tra cui i tradizionali fattori di rischio CV, quali l'ipertensione, la disregolazione del sistema immune, lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica (30-35). La malattia, inoltre, sembra essere di per sé stessa un fattore di rischio indipendente di aterosclerosi accelerata anche se rimane ancora da definire quanto ciascuno di questi fattori agisca più o meno precocemente nel corso della malattia e quale sia il peso di ognuno nel determinismo del danno aterosclerotico precoce. In tale contesto, l'utilizzo delle reti neurali artificiali potrebbe trovare applicazione nella stratificazione del

rischio CV nei pazienti con SS e dei fattori specifici della malattia che contribuiscono maggiormente a tale rischio (36).
In conclusione, numerose manifestazioni extraghiandolare possono condizionare la prognosi dei pazienti con SS, oltre alla patologia linfoproliferativa. Sicuramente, una maggiore conoscenza di tali manifestazioni è essenziale nella stratificazione prognostica della malattia, delle comorbidità associate e nella identificazione del fenotipo di malattia più a rischio di tali complicanze, anche allo scopo di individuare il migliore approccio terapeutico specifico per ciascuna manifestazione (37, 38).

BIBLIOGRAFIA

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16047.
2. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2020; 38 (Suppl.) 126: 10-22.
3. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. Rheumatology 2020; 59: 2350-2359.
4. Acar-Denizli N, Horváth IF, Mandl T et al. Systemic phenotype related to primary Sjögren's syndrome in 279 patients carrying isolated anti-La/SSB antibodies. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126: 85-94.
5. Cafaro G, Perricone C, Baldini C et al. Significance of anti-La/SSB antibodies in primary Sjögren's syndrome patients with combined positivity for anti-Ro/SSA and salivary gland biopsy. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126: 53-56.
6. Carubbi F, Alunno A, Conforti A, et al. Characterisation of articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical and imaging features. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126:166-173.
7. Mirouse A, Seror R, Vicaut E, et al. Arthritis in primary Sjögren's syndrome: Characteristics, outcome and treatment from French multicenter retrospective study. Autoimmun Rev. 2019; 18: 9-14.
8. Quartuccio L, Gandolfo S, Zabotti A, et al. Articular and peripheral nervous system involvement are linked to the long-term outcome in primary Sjögren's Syndrome: The relevance of single organ manifestations rather than a composite score as predictors. Front Immunol. 2019; 10: 1527.
9. Guedes LKN, Leon EP, Bocate TS, et al. Characterizing hand and wrist ultrasound pattern in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. Clin Rheumatol. 2020; 39: 1907-1918.
10. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. Clin Exp Rheumatol 2020; 38 (Suppl.) 126: 291-300.
11. He C, Chen Z, Liu S, et al. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2020; 23: 1009-1018.
12. Heus A, Arends S, Van Nimwegen JF, Stel AJ, et al. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome, as measured by the ESSDAI. Scand J Rheumatol. 2020; 49: 38-46.
13. Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, et al. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology. Autoimmun Rev. 2020; 19: 102447.
14. Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, et al. Lung complications of Sjögren syndrome. Eur Respir Rev. 2020; 29: 200021.
15. Kang J, Kim H, Kim J et al. Risk of malignancy in Korean patients with primary Sjögren's syndrome. Int J Rheum Dis. 2020; 23: 1240-1247.
16. Jaskólska M, Chylińska M, Masiak A, et al. Peripheral neuropathy and health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome: a preliminary report. Rheumatol Int. 2020; 40: 1267-1274.
17. Mekinian A, Tennenbaum J, Lahuna C, et al. Primary Sjögren's syndrome: central and peripheral nervous system involvements. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl) 126: 103-109.
18. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, et al. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2019; 37 (Suppl.) 118: 192-198.
19. Cafaro G, Perricone C, Carubbi F et al. Peripheral nervous system involvement in Sjögren's Syndrome: Analysis of a cohort From the Italian Research Group on Sjögren's Syndrome. Front Immunol 2021; 12: 615656.

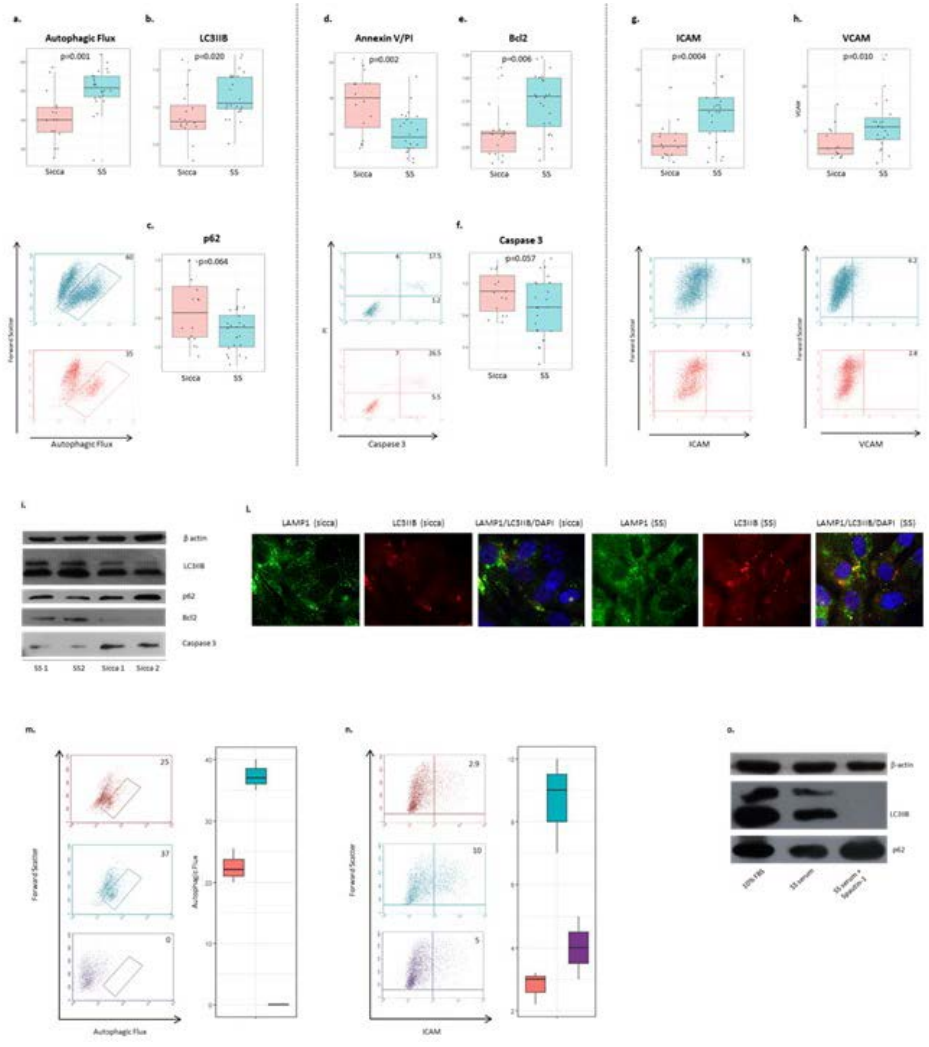
20. Lacout C, Cassereau J, Lozac'h P, et al. Differences in clinical features between small fiber and sensitive large fiber neuropathies in Sjögren's syndrome. Eur J Intern Med. 2020; 79: 58-62.
21. Flores-Chàvez A, Kostov B, Solans R, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). Clin Exp Rheumatol. 2018; 36 (Suppl. 112): S121-9.
22. Ramponi G, Folci M, Badalamenti S, et al. Biomarkers and diagnostic testing for renal disease in Sjögren's Syndrome. Front Immunol. 2020; 11: 562101.
23. Hong R, Xu D, Hsieh E, et al. Factors associated with renal involvement in primary Sjögren's Syndrome: A meta-analysis. Front Med. 2020; 7: 614482.
24. Yayla ME, Karaman Z, Torgutalp M, et al. Early onset primary Sjögren syndrome, clinical and laboratory characteristics. Clin Rheumatol. 2020; 39: 2689-2696.
25. Lin CY, Wu CH, Chen HA, et al. Long-term renal prognosis among patients with primary Sjögren's syndrome and renal involvement: A nationwide matched cohort study. J Autoimmun. 2020; 113: 102483.
26. Narvaez J, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, et al. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome is associated with important morbidity: data from the Spanish Sjögrenser cohort. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 (Suppl.) 126: 116-124.
27. Melissaropoulos K, Bogdanos D, Dimitroulas T, et al. Primary Sjögren's Syndrome and cardiovascular disease. Curr Vasc Pharmaco. 2020; 18: 447-454.
28. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. J Intern Med. 2015; 278: 185-92.
29. Beltai A, Barnetche T, Daien C, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020; 72: 131-139.
30. Bartoloni E, Baldini C, De Vita S, et al. Interplay of anti-SSA/SSB status and hypertension in determining cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome. J Intern Med., 2020; 287: 214-215.
31. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, et al. The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36 (Suppl.) 112: 113-120.
32. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Cardiol. 2018; 15: 33-44.
33. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, et al. Role of inflammatory diseases in hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2017; 24: 353-61.
34. Bartoloni E, Alunno A, Cafaro G, et al. Subclinical atherosclerosis in primary Sjögren's Syndrome: Does inflammation matter? Front Immunol. 2019; 10: 817.
35. Mofors J, Holmqvist M, Westermark L, et al. Concomitant Ro/SSA and La/SSB antibodies are biomarkers for the risk of venous thromboembolism and cerebral infarction in primary Sjögren's syndrome. J Intern Med. 2019; 286: 458-468.
36. Bartoloni E, Baldini C, Ferro F, et al. Application of artificial neural network analysis in the evaluation of cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome: a novel pathogenetic scenario? Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 (Suppl.) 118: 133-139.
37. Pego-Reigosa JM, Restrepo Vélez J, Baldini C, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í. Comorbidities (excluding lymphoma) in Sjögren's syndrome. Rheumatology. 2021; 60: 2075-2084.
38. Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dörner T. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions. Rheumatology (Oxford). 2021; 60: 2066-2074.

ATTIVAZIONE DELL'AUTOFAGIA NELLA SINDROME DI SJÖGREN: RUOLO NELLA PATOGENESI DELL'EPITELITE AUTOIMMUNE

S. COLAFRANCESCO [1], C. BARBATI [1], R. PRIORI [1,2], E. PUTRO [1], F. GIARDINA [1], A. GATTAMELATA [1], T. COLASANTI [1], A. CELIA [1], O. BERARDICURTI [3], S. GANDOLFO [4], F. BARONE [5], R. GIACOMELLI [3,6], S. DE VITA [4], C. ALESSANDRI [1], F. CONTI [1]

[1]Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma; [2]Università Uni Camillus, Roma; [3]Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila; [4]Università degli Studi di Udine; [5]University of Birmingham, United Kingdom, [6]Università Campus Bio-Medico, Roma

Scopo del lavoro. L'attivazione delle cellule epiteliali delle ghiandole salivari (SGECs) ha un ruolo cruciale nella patogenesi della Sindrome di Sjögren (SS). Ciononostante, i meccanismi che sostengono una attivazione protratta dell'epitelio ghiandolare in corso di SS sono ancora sconosciuti. Scopo di questo studio è valutare il possibile contributo patogenetico dell'autofagia nel proces-



so di attivazione epiteliale delle SGECs di pazienti con SS.

Materiali e Metodi. Dopo essere state isolate da ghiandole salivari minori (GSM) di pazienti con SS o sindrome sicca (gruppo di controllo) e messe in coltura, le SGECs sono state analizzate mediante citofluorimetria, western blot ed immunofluorescenza al fine di valutare l'espressione di autofagia (flusso autofagico, LC3IIB, p62 e LC3B+/LAMP1+ staining), apoptosi (Annessina-V/PI, Caspasi-3) e attivazione (ICAM, VCAM). La severità istologica delle biopsie di GSM provenienti dai medesimi pazienti è stata valutata mediante focus score e ricerca di centri germinativi (CG) in immunoistochimica (CD21+/Bcl6+). Una linea cellulare immortalizzata di epitelio ghiandolare (HSG) è stata stimolata in vitro con PBMCs e siero di pazienti con SS in presenza o meno di inibitori dell'autofagia (Spautin-1) per valutare cambiamenti nell'espressione di autofagia e nell' attivazione epiteliale.

Risultati. Rispetto alla sindrome sicca (n=16), le SGECs provenienti da pazienti con SS (n=24) presentano una aumentata attivazione di autofagia (flusso autofagico p=0.001; LC3IIB p=0.02; p62 p=0.064; LC3IIB/LAMP1+ staining) accompagnata da una aumentata espressione di molecole anti apoptotiche (Bcl2 p=0.006) e una ridotta attivazione dell'apoptosi (Annexin V/PI p=0.002, Caspase-3 p=0.057) (Figura 1a-l). L'espressione di autofagia nella SGECs di pazienti con SS correla significativamente con la severità istologica delle GSM. Gli esperimenti in vitro condotti su HSG trattate con siero di pazienti con SS riproducono le alterazioni osservate ex vivo nelle SGECs. Nello specifico, il trattamento con siero di pazienti con SS induce nelle HSG un aumento sia di autofagia che di espressione di molecole di adesione, che si reverte dopo trattamento con inibitori dell'autofagia (Figura 1 m-o).

Conlcusioni. Nelle SGECs dei pazienti con SS, l'infiammazione induce l'attivazione di autofagia e di meccanismi anti apoptotici che promuovono l'attivazione epiteliale e rispecchiano la severità del danno istologico. Tali dati suggeriscono come l'autofagia delle SGECs abbia un ruolo patogenetico nella SS e rappresenti un possibile nuovo target terapeutico.

Keywords: *Cellule epiteliali, Ghiandole salivari, Autofagia.*

A NOVEL GREY SCALE AND POWER DOPPLER ULTRASONOGRAPHIC SCORE FOR IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

E. CONTICINI, P. FALSETTI, S.G. AL KHAYYAT, C. BALDI, F. BELLISAI, M. BARDELLI, J. SOTA, S. GENTILESCHI, L. CANTARINI, B. FREDIANI

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

Purpose of the work. No clear-cut guidelines exist about the use of diagnostic procedures for idiopathic inflammatory myopathies (IIM) and only scanty and conflicting data report the use of ultrasound (US). In this regard, we aimed to assess if grey-scale (GS) and Power Doppler (PD) US, graded with a 0-3-points-scale, may be a reliable tool in a cohort of patients affected by IIM.
Materials and Methods. All patients underwent US examination of both thighs in axial and longitudinal scans. Edema and atrophy, both assessed in GS, and PD, were graded with a 0-3-points-scale. Spearman test was used to identify the correlations between US and clinical and serological variables.
Results. A total of 20 patients was included. Six and 2 of them were evaluated twice and 3 times, respectively. Muscle edema was found to be directly correlated with physician global assessment (PhGA), serum myoglobin and PD and negatively with disease duration. PD score was positively correlated to PhGA and negatively to disease duration. Muscle atrophy directly correlated with Myositis Damage Index, disease duration and patients' age. The single-thigh sub-analysis evidenced a direct correlation between PD score and Manual Muscle Test.
Conclusion. In our cohort, we found that edema and PD are strictly related to early, active myositis, suggesting that an inflamed muscle should appear swollen, thickened and with Doppler signal. Conversely, muscle atrophy reflects the age of the patient and the overall severity of the disease. Such findings shed a new, promising, light in the role of US in diagnosis and monitoring of IIMs.

Keywords: *Ecografia, Risonanza magnetica, Score.*

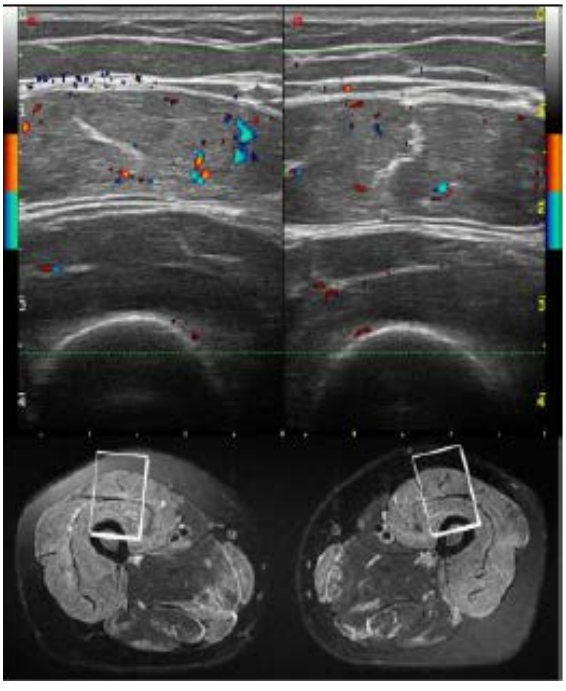


Figure - Ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) of a recently diagnosed dermatomyositis in a 33-year-old female. PD was graded 3 in both thighs, while edema 2 in the light and 3 in the left one. MRI (axial scans, STIR T2) showed diffuse and limited edema of quadriceps and hamstrings, respectively. The boxes within MRI images indicate the areas covered by the sonographic scans.

AUMENTO DEL RISCHIO DI IPERURICEMIA E GOTTA NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE (MII): DATI PRELIMINARI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

C. CARDELLI, L. CARLI, D. SERAFIN, A. TRIPOLI, S. BARSOTTI, M. MOSCA

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

Scopo del lavoro. L'iperuricemia è comunemente definita da valori sierici di acido urico (AU) >6 mg/dl e può essere dovuta a deficit nell'escrezione renale o iperproduzione di urato. Aumentati livelli di AU possono determinare la deposizione di cristalli di urato monosodico causando attacchi di gotta, che possono significativamente compromettere la qualità di vita e la work ability dei pazienti. La prevalenza di iperuricemia e gotta in Italia è rispettivamente del 12% e 0.9% (1). È noto che l'iperuricemia è un fattore di rischio per ipertensione arteriosa, infarto e ictus.

Scopo del nostro studio è:

1) valutare la prevalenza di iperuricemia e gotta in una coorte monocentrica di pazienti con MII;
2) analizzare possibili correlazioni con variabili cliniche associate alla malattia.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti con diagnosi di MII secondo i criteri EULAR/ACR 2017, seguiti presso l'ambulatorio specialistico della nostra clinica. Per ciascun paziente abbiamo raccolto dati epidemiologici e clinici [subset e durata di malattia, impegno d'organo, terapia, livelli di AU ed enzimi muscolari, comorbidità, eventi cardio- e cerebro-vascolari (CV)].

Risultati. Abbiamo arruolato 120 pazienti (64.2% donne), con età media alla diagnosi 57.1±15.0 anni, durata media di malattia 5.95±5.23 anni e le seguenti diagnosi cliniche: 36 polimiosite (30.0%), 35 dermatomiosite (29.2%), 22 sindrome da anticorpi anti-sintetasi (18.3%), 11 dermatomiosite clinicamente amiopatica (9.2%), 10 miosite a corpi inclusi (8.3%), 4 miopatia necrotizzante immunomediata (3.3%) e 2 dermatomiosite giovanile (1.7%). Le manifestazioni cliniche erano: 83.9% miosite, 51.7% disfagia, 44.4% impegno cutaneo, 39.0% interstiziopatia polmonare, 26.3% artrite, 6.7% impegno cardiaco.

Il dosaggio di AU era disponibile per 93/120 pazienti; 45/93 (48.4%) avevano iperuricemia e 3/93 (3.2%) gotta, con storia di attacchi di artrite.

L'iperuricemia correlava con l'impegno muscolare (p=0.05), la dose cumulativa di glucocorticoidi (GC) (p=0.05) e, come atteso, la presenza di ipertensione arteriosa (p=0.01). Soltanto 15/45 pazienti con iperuricemia (33.3%) assumevano terapia ipouricemizzante.

Conclusioni. I nostri dati evidenziano come le MII possano rappresentare un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di iperuricemia, in particolare per quei pazienti con impegno muscolare infiammatorio e trattati con dosi maggiori di GC. Inoltre, come atteso, questi pazienti sembrano avere un maggior rischio di sviluppare gotta con possibili conseguenze sulla work ability e compromissione della qualità di vita. È interessante notare come nella nostra coorte soltanto un terzo dei pazienti con iperuricemia assumesse terapia ipouricemizzante. Sebbene preliminari, questi risultati sottolineano la necessità di sensibilizzare il reumatologo sul monitoraggio dei livelli di AU nei pazienti con MII, nell'ottica di ottimizzarne la terapia e migliorarne la qualità di cura. Ulteriori studi sono necessari per chiarire se l'iperuricemia possa rappresentare un fattore di rischio CV aggiuntivo in questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Trifirò G, et al. Ann Rheum Dis. 2013.

Keywords: *Miositi, Iperuricemia, Gotta.*

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori: B. Frediani (Siena)*, L. Sinigaglia* (Milano)

- Ruolo degli osteoblasti nella patogenesi dell'artrite reumatoide
  Relatore: *F.P. Cantatore* (Foggia)

- Vitamina D e severità di malattia COVID
  Relatore: *D. Gatti* (Verona)

- REMS vs DXA
  Relatore: *A. Giusti* (Genova)

- Gestione del fallimento della terapia anti osteoporosi nel paziente affetto da artrite
  Relatore: *A. Del Puente* (Napoli)

- Efficacia anti-fratturativa dei farmaci anti-riassorbitivi, un'analisi real-life a 2 anni
  I. Gavioli, G. Adami, R. Bixio, D. Gatti, M. Rossini (Verona)

RUOLO DEGLI OSTEOBLASTI NELLA PATOGENESI DELL'ARTRITE REUMATOIDE

F.P. CANTATORE, S. BERARDI

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

L'Artrite Reumatoide (AR) conduce, mediante diversi meccanismi proinfiammatori, ad una persistente attivazione flogistica sinoviale con annesso danno della cartilagine articolare e dell'osso sottostante (1). Il rimodellamento osseo è garantito dal riassorbimento osseo ad opera degli osteoclasti e dalla neoapposizione ossea, caratterizzata dalla produzione di osteoide ad opera degli osteoblasti, seguita dalla sua mineralizzazione per compensare il riassorbimento osseo. Questi due processi sono bilanciati per mantenere l'omeostasi ossea, ma si alterano in corso di patologie infiammatorie reumatologiche, con sbilanciamento verso la perdita ossea nel caso dell'AR (2, 3).

Nell'AR l'alterata omeostasi ossea si esprime attraverso tre livelli, apprezzabili all'imaging: erosioni focali ossee al margine articolare, dove la sinovia infiammata prende diretto contatto con l'osso; perdita ossea periarticolare a livello delle articolazioni coinvolte, verosimilmente causata dai fattori proinfiammatori espressi dalle articolazioni infiammate; perdita ossea generalizzata, probabilmente dovuta al passaggio di questi fattori nel circolo sistemico, influenzando così il metabolismo osseo a livello sistemico (2).

Appurato il ruolo di fattori proinfiammatori come Tumor Necrosis Factor-α (TNFα) e Interleuchina-1 (IL1) nei processi patologici di riassorbimento osseo realizzati dagli osteoclasti attivati in corso di AR (4, 5), l'azione degli osteoblasti nella neoformazione ossea e l'impatto dei fattori proinfiammatori sulla funzione di queste cellule nell'AR (6) sono aspetti meno indagati ma altrettanto importanti, in quanto lo stato infiammatorio non solo rappresenta uno stimolo osteoclastogenico ma potrebbe inibire la differenziazione e la funzione degli osteoblasti, partecipando all'alterazione dell'omeostasi ossea (2). Infatti, in modelli murini di AR, la completa risoluzione dell'infiammazione (con riduzione massimale dell'espressione di IL1 e TNFα) è determinante per favorire la riparazione ossea ad opera degli osteoblasti (7).

Una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti nella disregolazione di attività e funzione osteoblastica contribuirebbe a spiegare la perdita ossea focale articolare e generalizzata rilevata nei pazienti affetti da AR (8) ed a realizzare nuove possibili strategie terapeutiche.

Gli osteoblasti derivano dalle cellule staminali mesenchimali (MSC) del midollo osseo e sono responsabili sia della neoapposizione ossea che della regolazione della differenziazione ed attività osteoclastica. Diversi fattori regolano lo sviluppo della linea osteoblastica a partire dalle MSC, tra cui fattori di trascrizione (Runt related transcription factor 2 - Runx2, Osterix - Osx), fattori di crescita (Transforming Growth Factor β - TGFβ, Fibroblast Growth Factor - FGF), vie di trasduzione del segnale (Bone Morphogenetic Protein - BMP, Wnt system); altri fattori come i microRNA (MiRNAs) potrebbero altresì avere un ruolo (9-12). Gli osteoblasti creano e mantengono l'architettura scheletrica producendo principalmente collagene di tipo I per la matrice ossea e regolano la successiva mineralizzazione della matrice, sintetizzando proteine non collageniche (tra cui sialoproteine, osteopontina, osteocalcina) (9, 13). Gli osteoblasti si differenziano in osteociti, altrettanto importanti per mantenere l'omeostasi ossea, agendo da "meccanosensori" in costante connessione con osteoclasti e osteoblasti (14).

Il pathway BMP (appartenente alla superfamiglia TGFβ) è un importante meccanismo di controllo della crescita e differenziazione osteoblastica. Il legame delle BMP al recettore di membrana induce la fosforilazione ed attivazione di effettori chiamati SMAD 1, 5 e 8, che formano un complesso con il cofattore trascrizionale SMAD 4; tale complesso trasloca nel nucleo per la regolazione genica (15). Ligandi di BMP come BMP2, BMP4, BMP6,

BMP7 sono pro-osteogenici, mentre BMP3 inibisce il pathway BMP (10).
SMAD 6 e SMAD 7 bloccano l'attivazione del complesso recettoriale e le glicoproteine noggin e chordin legano direttamente i ligandi di BMP per stoppare il pathway osteogenico (16, 17). L'espressione di Runx2 e Osterix è upregolata dalla via BMP per promuovere la differenziazione degli osteoblasti (18).
Anche le MiRNAs potrebbero avere un ruolo in tale ambito. Sono molecole di RNA a singolo filamento non codificanti composte da 20-24 nucleotidi. Legano le sequenze complementari nella regione 3' non tradotta degli mRNA, influenzando negativamente l'espressione genica (19). Ad esempio, miR-29a promuove la proliferazione osteoblastica inibendo l'espressione di DKK-1 (20), miR-224 inibisce la differenziazione osteoblastica down regolando SMAD 4 (21). Alcuni MiRNAs regolano espressione ed attività di diversi fattori, come Runx2, BMP2, RANKL, influenzando quindi differenziazione e funzione di osteoblasti ed osteoclasti (22).

OSTEOBLASTI E OMEOSTASI OSSEA

Uno dei sistemi di regolazione più importanti per la differenziazione degli osteoclasti riguarda il Receptor activator of nuclear factor kβ ligand (RANKL), espresso dagli osteoblasti ma anche da altri tipi cellulari (osteociti, linfociti B, cellule dendritiche, cellule Thelper17 produttrici di IL-17) (23). Il legame di RANK, espresso dai precursori delle cellule osteoclastiche, a RANKL promuove la differenziazione in osteoclasti maturi (24, 25).
Gli osteoblasti esprimono anche l'osteoprotegerina (OPG), recettore solubile di RANKL: il legame ad esso, opponendosi all'interazione RANKL/RANK, inibisce l'osteoclastogenesi e l'attività osteoclastica (26, 27). Studi in vitro e in vivo suggeriscono che l'espressione di OPG negli osteoblasti sia regolata positivamente dal sistema Wnt (28, 29), capace di regolare a vari livelli l'attività cellulare tramite le sue due vie di segnale: la canonica e la non canonica, la prima mediata dalla β-catenina, la seconda includente i pathway non mediati da essa. In particolare, la canonical pathway è coinvolta nella differenziazione, funzione e sopravvivenza degli osteoblasti, nello stimolo all'espressione di OPG e nell'inibizione della osteoclastogenesi (30, 31).
Diversi fattori inibiscono il Sistema Wnt: Secreted Fz-related protein (sFRP), le proteine della famiglia Dickoppf (DKK) e la Sclerostina (Sost). DKK-1 stessa può stimolare l'espressione di Sost per inibire ulteriormente la via Wnt (32-34).
Gli osteoblasti esprimono anche diversi altri fattori coinvolti nel processo di osteoclastogenesi (35): macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), TNFα, IL1. M-CSF promuove la proliferazione dei precursori degli osteoclasti e l'espressione di RANK sulla loro superficie. In più, legando il recettore tirosin kinasico c-fms, M-CSF stimola pathway coinvolti nella differenziazione osteoclastica, ERK1/2 and PI3-K/AKT (9).
In vitro e in vivo, TNFα induce osteoclastogenesi e riassorbimento osseo (35). Infatti, esso stimola l'espressione di RANKL tramite produzione di TRAF6, RANK e NF-kB; questi fattori attivano i precursori osteoclastici nelle fasi precoci dell'osteoclastogenesi (36). Anche l'IL1 interviene nella osteoclastogenesi TNFα mediata; in presenza di adeguati livelli di RANKL, l'IL1 attiva p38MAPK (coinvolta nella osteoclastogenesi TNFα mediata) nei precursori degli osteoclasti e nelle cellule stromali midollari (37).

PERDITA OSSEA IN CORSO DI AR

Nell'AR, già dalle fasi precoci, l'alterazione dell'omeostasi ossea è responsabile della perdita ossea netta (3, 14).
I tessuti sinoviali infiammati producono fattori proinfiammatori (principalmente TNFα, IL1, IL6) che interferiscono su attività e sviluppo di osteoblasti e osteoclasti. Nella fase preclinica dell'AR, la perdita di tolleranza produce i tipici autoanticorpi (rheumatoid factor - RF, anti-citrullinated protein antibodies - ACPAs) coinvolti anche nel danneggiamento osseo (10, 14). La presenza di entrambi è associata a una malattia altamente erosiva, pur non essendo chiaro se RF ha effetto additivo in associazione alla ACPA positività (38, 39). Negli ACPA positivi, anche prima dell'esordio clinico di malattia, l'architettura ossea è alterata con prevalente attività erosiva: tali autoanticorpi oltre a stimolare la produzione di TNFα dai macrofagi (favorendo l'osteoclastogenesi), interagiscono direttamente con le proteine citrullinate sulla membrana dei precursori degli osteoclasti, facilitandone la differenziazione (14).

OSTEOBLASTI E AR

Gli osteoblasti giocano un ruolo chiave nella patogenesi della perdita ossea focale a livello articola-

re, in associazione agli osteoclasti, ai macrofagi ed alle cellule sinoviali (8).
È stato dimostrato che la riparazione delle erosioni ossee focali è possibile solo se l'infiammazione è ben controllata; infatti, in pazienti in cui non si verifica tale riparazione, la funzione osteoblastica sarebbe inibita da un persistente stato infiammatorio subclinico nelle articolazioni coinvolte (6). Attraverso modelli murini di AR e istomorfometria dinamica ossea, Walsh et al. hanno mostrato che il tasso di neoformazione ossea, valutato sulla superficie ossea adiacente l'infiammazione, non differisce da quello osservato nell'osso sano, suggerendo che l'incrementata attività osteoclastica in questi siti non è ben compensata da quella osteoblastica. Gli stessi Autori hanno rilevato l'effetto negativo dello stato infiammatorio sulla funzione degli osteoblasti in quanto, nell'osso di pazienti con artrite, si riduce il tasso di neoformazione ossea nelle aree adiacenti a quelle infiammate, risultando, invece, regolare nelle aree ossee prive di flogosi. In aree caratterizzate da erosioni ossee hanno rilevato un considerevole quantitativo di cellule precursori degli osteoblasti ma pochi osteoblasti maturi pronti a riparare il danno (3), mentre questi ultimi erano in numero consistente quando si valutavano le stesse aree di erosione ossea nel momento in cui veniva annientato lo stato infiammatorio (6). Nei pazienti con AR, quindi, le cellule coinvolte nel processo infiammatorio producono fattori inibenti lo sviluppo e l'attività osteoblastica ai siti di erosione focale ossea, come gli inibitori di Wnt, sFRP1 e sFRP2. Questi fattori sono secreti dai tessuti sinoviali infiammati (9) e la loro espressione è inibita quando l'infiammazione è del tutto risolta. In questa situazione l'espressione dell'antagonista di Wnt, Wnt10b, al contrario, è upregolata (2).
A questo proposito, la formazione di un ambiente favorevole alle erosioni è stata riprodotta ponendo gli osteoblasti in coltura con tessuto sinoviale derivante da pazienti con AR, produttore di molecole ad azione infiammatoria (TNFα, IL1), esosomi, MiRNA. Tali fattori inibirebbero la proliferazione degli osteoblasti regolando la via delle MAPK, bloccando in particolare MAPK Jnk e p-38. Questo è uno dei possibili processi che spiega il fenomeno dell'erosione ossea che si verifica nell'AR (40).
L'inibizione della maturazione e attività degli osteoblasti ad opera di citochine come TNFα e IL1 è confermata da studi in vitro (2). Nelle colture di preosteoblasti comprendenti TNFα, si arresta la loro differenziazione (41) e i marcatori della differenziazione osteoblastica (collagene tipo I, fosfatasi alcalina, osteocalcina) sono ridotti (42). TNFα stimola la degradazione del fattore di trascrizione Runx2, implicato nella differenziazione osteoblastica (43) e induce, inoltre, DKK1 negli osteoblasti, antagonista di Wnt, riducendo la neoformazione ossea. DKK1 è rilevabile in concentrazioni significative nel siero e nella sinovia infiammata di pazienti con AR che sovraesprimono TNFα, rispetto ai soggetti sani, ed il blocco di DKK1 con anticorpi specifici protegge dal rimaneggiamento osseo (riducendo il numero degli osteoclasti nelle articolazioni) e dai suoi effetti negativi su osteoblastogenesi ed attività osteoblastica (44). L'esposizione di cellule osteoblast-like al siero di pazienti affetti da AR in terapia con anti TNFα è correlata a una ridotta sintesi di IL6, coinvolta nel danno osseo in corso di artrite (45). L'IL6, riducendo il rapporto OPG/RANKL, promuove la differenziazione osteoclastica mediata dagli osteoblasti, favorendo la perdita ossea (46). Malysheva et al. hanno mostrato in vitro che il knockdown dell'espressione di IL6 protegge in parte la differenziazione degli osteoblasti dagli effetti negativi su di essa operati dal TNFα. IL6, così come TNFα e DKK1, inibisce la via osteogenica Wnt, esprimendo un effetto antiosteoblastico in corso di AR (47).
La differenziazione e funzione osteoblastica dipende anche dal pathway BMP. BMP2, BMP4, BMP7 promuovono la differenziazione osteoblastica dalle MSC, mentre BMP3 la inibisce e potrebbe avere un ruolo nella inibizione dell'azione osteoblastica e di conseguenza nella riparazione del danno osseo in corso di AR. Infatti, TNFα, oltre a bloccare l'azione positiva sull'osso della via BMP, stimola l'espressione di BMP3 negli osteoblasti maturi sul sito di erosione, suggerendo tale meccanismo come possibile spiegazione al fallimento nella riparazione del danno osseo durante l'AR (48).
Altri fattori capaci di influenzare l'attività osteoblastica sono il pH e l'ossigeno: nell'osso artritico, il microambiente è caratterizzato da riduzione del pH e ipossia. Esperimenti in vitro hanno mostrato che basso pH e ipossia riducono la sintesi di fosfatasi alcalina negli osteoblasti, inibendo la mineralizzazione (49). L'ipossia blocca il pathway Wnt nelle cellule osteoblast-like, sia upregolando DKK1 (50) che inibendo l'attività trascrizionale per blocco della β-catenin (51).
Al contrario ricerche in vitro suggeriscono che TNFα potrebbe anche attivare l'osteoblastogenesi se presente a bassa concentrazione o utilizzata per

trattamenti di breve durata, stimolando l'espressione di ALP, Runx2 e osteocalcina (52).
Molti altri fattori e meccanismi sono coinvolti nello sbilanciamento dell'omeostasi ossea presente in AR, ma meno dati sono disponibili sulla loro azione sugli osteoblasti.
Possibili agenti terapeutici potrebbero diventare gli inibitori di NOTCH e gli attivatori di Nrf2. Studi sui topi hanno dimostrato che l'attivazione del segnale NOTCH riduce il numero degli osteoclasti, al contrario la perdita del segnale NOTCH nelle MSC o nei precursori degli osteoblasti conduce a un incremento della massa ossea. Zhang et al. hanno mostrato che nelle MSC di topi affetti da AR, l'espressione di geni codificanti per membri della pathway NOTCH era marcatamente elevata e la persistente attivazione di NOTCH nelle MSC ha contribuito a inibire la differenziazione degli osteoblasti associata ad AR (53). L'attivazione del fattore di trascrizione Nrf2 negli osteoclasti inibisce l'osteoclastogenesi RANKL dipendente (54). Narimiya et al. hanno valutato se l'attivazione di Nrf2 negli osteoblasti riduce la produzione di citochine infiammatorie (in particolare IL6) dimostrando che essa ha un effetto diretto ed indiretto sull'osteoclastogenesi, coinvolgendo sia gli osteoclasti che gli osteoblasti. Un attivatore di Nrf2 potrebbe avere un effetto sul danno osseo nei pazienti con AR (55).
Le cellule immunitarie sono attori chiave per lo sviluppo e mantenimento del processo infiammatorio nell'AR, per cui non sorprende il possibile coinvolgimento di cellule B e cellule mononucleate nei meccanismi che conducono allo sbilanciamento dell'omeostasi ossea. Le cellule B hanno diversi ruoli nell'AR, come la promozione dell'osteoclastogenesi attraverso l'espressione di TNFα e RANKL, ma Sun et al. su due modelli murini di AR (collagen-induced arthritis - CIA - e TNF-transgenic mice) hanno mostrato che le cellule B sono capaci anche di produrre inibitori degli osteoblasti, come chemokine ligand 3 (CCL3) e TNFα, che inibiscono la differenziazione dalle MSC tramite attivazione della via del segnale NF-κB e ERK; la delezione di CCL3 e TNFα migliora questo effetto in vivo. In entrambi i modelli si è verificato un accumulo di cellule B nelle aree del midollo osseo subcondrale ed endostale, specie in prossimità della superficie ossea e adiacente agli osteoblasti "osteocalcina+". Inoltre, nei topi AR, la deplezione di cellule B riduce l'erosione ossea e l'inibizione osteoblastica (56). La migrazione delle cellule mononucleate è uno step importante nell'infiammazione in AR (88) ed alcuni studi suggeriscono di agire su questo meccanismo per combattere il danno osseo. La Monocyte Chemoattractant protein-1 (MCP-1), anche chiamata chemokine ligand 2 (CCL2), è uno dei fattori coinvolti nella chemiotassi monocitaria (57) e sono stati rilevati aumentati livelli nel tessuto e nel liquido sinoviale di pazienti con AR rispetto a controlli sani (58, 59). La componente della matrice extracellulare Cysteine-rich protein 61 (Cyr61/CCN1), coinvolta nella funzionalità delle cellule endoteliali, (60), sembra anche implicata nella patogenesi dell'AR, regolando l'effetto delle citochine proinfiammatorie. Chen et al. hanno mostrato che CCN1 induce upregolazione di CCL2 negli osteoblasti, favorendo la migrazione dei monociti. Inoltre, hanno visto che il knockdown di CCN1 riduce l'erosione ossea e l'infiltrato monocitario nelle articolazioni di topi con CIA, suggerendo CCN1 come target per il trattamento dell'AR (61).
A parte il noto effetto di IL1 e IL6 sul processo infiammatorio e la relativa disfunzione dell'omeostasi ossea, altre interleuchine possono influenzare osteoclasti e osteoblasti. IL35 è una citochina antinfiammatoria che inibisce l'osteoclastogenesi TNFα indotta (62); in più, Li et al. hanno mostrato che tale citochina, attraverso la via del segnale Wnt/β-catenin, potrebbe stimolare la differenziazione osteoblastica, mitigando la perdita ossea in corso di AR (52). IL23 è una citochina ad azione osteoclastogenica in corso di infiammazione (63). Sebbene non siano stati documentati effetti diretti di IL23 sugli osteoblasti (64), questa citochina può avere effetti indiretti tramite attivazione di citochine a valle, tra cui IL17. In condizioni fisiologiche, IL17 è coinvolta nella difesa di epiteli e mucose da batteri e funghi, ma è iperespressa e sembra giocare un ruolo importante nelle patologie infiammatorie come AR e spondiloartriti (SpA). La stimolazione in vitro di osteoblasti con IL17A (isoforma più studiata) stimola sFRP1, un antagonista di Wnt, inibendo la formazione degli osteoblasti (65). Attualmente, gli studi su modelli in vitro sugli effetti di IL17A sugli osteoblasti non sono sempre concordi (66), ma la sua iperespressione in condizioni patologiche è senz'altro deleteria per l'omeostasi ossea.

PROSPETTIVE FUTURE

Ci sono crescenti evidenze sul ruolo degli osteoblasti nell'AR (8), in cui il bilancio tra riassorbimento e apposizione ossea porta ad una perdita ossea. Ol-

tre all'induzione dell'osteoclastogenesi, le cellule coinvolte nel processo infiammatorio producono fattori inibenti la maturazione e l'attività osteoblastica. Infatti, in modelli murini di AR, solo la completa risoluzione dell'infiammazione permette una riparazione del danno osseo, mentre un persistente stato infiammatorio, quandanche subclinico, inibisce maturazione ed attività osteoblastica. Diversi fattori e vie del segnale, precedentemente poco conosciute o considerate irrilevanti ai fini del danno osseo (per esempio l'IL17), si ritengono ora coinvolte nei meccanismi che regolano l'omeostasi ossea durante le artriti. Pur essendo gli osteoclasti i responsabili del rimaneggiamento osseo, il tessuto osseo è estremamente dinamico ed interconnesso, per cui tutti i fattori coinvolti nella differenziazione ed attività delle cellule osteoblastiche ed il loro ruolo nella patogenesi dell'AR sono aspetti da chiarire, anche al fine di reperire nuove possibilità terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010; 376: 1094-108.
2. Baum R, Gravallese EM. Bone as a target organ in rheumatic disease: impact on osteoclasts and osteoblasts. Clin Rev Allergy Immunol. 2016; 51: 1-15.
3. Walsh NC, Reinwald S, Manning CA, et al. Osteoblast function is compromised at sites of focal bone erosion in inflammatory arthritis. J Bone Miner Res. 2009; 24: 1572-85.
4. Zhao B. TNF and bone remodeling. Curr Osteoporos Rep. 2017; 15: 26-134.
5. O'Gradaigh D, Ireland D, Bord S, Compston JE. Joint erosion in rheumatoid arthritis: Interactions between tumour necrosis factor α, interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) regulate osteoclasts. Ann Rheum Dis. 2004; 63: 354-59.
6. Matzelle MM, Gallant MA, Condon KW et al. Resolution of inflammation induces osteoblast function and regulates the Wnt signaling pathway. Arthritis Rheum. 2012; 64: 1540-50.
7. Turner JD, Naylor AJ, Christopher B, Filer A, Tak PP. Fibroblasts and osteoblasts in inflammation and bone damage. Stromal Immunol. 2018; 1060: 37-54.
8. Corrado A, Maruotti N, Cantatore FP. Osteoblast role in rheumatic diseases. Int J Mol Sci. 2017; 18: 1272.
9. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. Cell Tissue Res. 2011; 343: 289-302.
10. Shaw AT, Gravallese EM. Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease. Semin Cell Dev Biol. 2016; 49: 2-10.
11. Wrana JL. Differential effects of transforming growth factor-13 on the synthesis of extracellular matin proteins by normal fetal rat calvarial bone cell populations. J Cell Biol. 1988; 106: 915-24.
12. Globus RK, Patterson-Buckendahl P, Gospodarowicz D. Regulation of bovine bone cell proliferation by fibroblast growth factor and transforming growth. Endocrinology. 1988; 123: 98-105
13. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. Arch Biochem Biophys. 2014; 561: 3-12.
14 Shim JH, Stavre Z, Gravallese EM. Bone loss in rheumatoid arthritis: basic mechanisms and clinical implications. Calcif Tis- sue Int. 2018; 102: 533-546.
15. Lowery JW, Rosen V. The BMP pathway and its inhibi- tors in the skeleton. Physiol Rev. 2018; 98: 2431-52.
16. Gazzerro E, Gangji V, Canalis E. Bone morphogenetic proteins induce the expression of noggin, which limits their activity in cultured rat osteoblasts. J Clin Invest. 1998; 102: 2106-114.
17. Miyazawa K, Miyazono K. Regulation of TGF-β family signaling by inhibitory smads. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017; 9: a022095.
18. Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, et al. BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. J Biol Chem. 2008; 283: 29119-25.
19. Lian JB, Stein GS, van Wijnen AJ, Stein JL, Hassan MQ, Gaur T, Zhang Y. MicroRNA control of bone formation and homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2012; 8: 212-27.
20. Zhang F, Cao K, Du G, et al. miR-29a promotes osteoblast proliferation by downregulating DKK-1 expression and activating Wnt/β-catenin signaling pathway. Adv Clin Exp Med. 2019; 28: 1293-300.
21. Luo Y, Cao X, Chen J, Gu J, et al. MicroRNA-224 suppresses osteoblast differentiation by inhibiting SMAD4. J Cell Physiol. 2018; 233: 6929-37.
22. Zhao H, Lu A, He X. Roles of microRNAs in

bone destruction of rheumatoid arthritris. Front Cell Dev Biol. 2020; 8: 600867.
23. Geusens P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis 2012; 4: 225-33.
24. Nagy V, Penninger M. The RANKL-RANK story. Gerontology. 2015; 61: 534-42.
25. Yavropoulou MP, Yovos JG. Osteoclastogenesis: current knowledge and future perspectives. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2008; 8: 204-16.
26. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL - RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med. 2006; 12: 17-5.
27. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. Endocrinology. 2014; 142: 5050-5.
28. Glass DA, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. Dev Cell. 2005; 8: 751-64.
29. Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. J Bone Miner Metab 2009; 27: 265-71.
30. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling. Int J Mol Sci 2019; 20: 5525.
31. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. Gene. 2004; 341: 19-39.
32. Karner CM, Long F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts. Cell Mol Life Sci. 2017; 74: 1649-57.
33. Johnson ML, Harnish K, Nusse R, Van Hul W. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. J Bone Miner Res. 2004; 19: 1749-57.
34. Heiland GR, Zwerina K, Baum W, et al. Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 2152-9.
35. Cao Y, Jansen IDC, Sprangers S, et al. TNF-α has both stimulatory and inhibitory effects on mouse monocyte-derived osteoclastogenesis. J Cell Physiol. 2017; 232: 3273-85.
36. Maruotti N, Corrado A, Neve A, Cantatore FP. Bisphosphonates: effects on osteoblast. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68: 1013-8.
37. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. J Clin Invest. 2005; 115: 282-90.
38. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect of anti-citrullinated pro-tein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 2151-6.
39. van Steenbergen HW, Ajeganova S, Forslind K, Svensson B, van der Helm-van Mil AH. The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis. Ann Rheum. Dis 2015; 74: e3.
40. Zheng W, Gu X, Hu D, Hao Y. Co-culture with synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis suppress cell proliferation by regulating MAPK pathway in osteoblasts. Am J Transl Res. 2019; 11: 3317-27.
41. Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. Endocrinology. 2000; 141: 3956-64.
42. Wehmeyer C, Pap T, Buckley CD, Naylor AJ. The role of stromal cells in inflammatory bone loss. Clin Exp Immunol 2017; 189: 1-11.
43. Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. J Biol Chem. 2002; 277: 2695-701.
44. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med. 2007; 13: 156-63.
45. Musacchio E, Valvason C, Botsios C, et al. The tumor necrosis factor-{alpha}-blocking agent infliximab inhibits interleukin 1beta (IL-1beta) and IL-6 gene expression in human osteoblastic cells. J Rheumatol. 2009; 36: 1575-9.
46. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. Cross- talk between the interleukin-6 and prostaglandin E(2) signaling systems results in enhancement of osteoclastogenesis through effects on the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-{kappa}B (RANK) ligand/RANK system. Endocrinology. 2005; 146: 1991-8.
47. Malysheva K, de Rooij K, Lowik CW, et al. Interleukin 6/Wnt interactions in rheumatoid arthritis: interleukin 6 inhibits Wnt signaling in synovial fibroblasts and osteoblasts. Croat Med J. 2016; 57: 89-98.
48. Matzelle MM, Shaw AT, Baum R, et al. Inflammation in arthritis induces expression of BMP3, an inhibitor of bone formation. Scand J Rheumatol. 2016; 45: 379-83.

49. Utting JC, Robins SP, Brandao-Burch A, et al. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts. Exp Cell Res. 2006; 312: 1693-702.
50. Colla S, Zhan F, Xiong W, et al. The oxidative stress response regulates DKK1 expression through the JNK signaling cascade in multiple myeloma plasma cells. Blood. 2007; 109: 4470-7.
51. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Oxidative stress antagonizes Wnt signaling in osteo- blast precursors by diverting beta-catenin from T cell factor to forkhead box O-mediated transcription. J Biol Chem. 2007; 282: 27298-305.
52. Li Y, Yuan L, Jiang S, Liu S, et al. Interleukin-35 stimulates tumor necrosis factor-α activated osteoblasts differentiation through Wnt/β-catenin signaling pathway in rheumatoid arthritis. Int Immunopharmacol. 2019; 75: 105810.
53. Zhang H, Hilton MJ, Anolik JH, et al. NOTCH inhibits osteoblast formation in inflammatory arthritis via noncanonical NF-κB. J Clin Invest. 2014; 124: 3200-14.
54. Kanzaki H, Shinohara F, Kajiya M, Kodama T. The Keap1/Nrf2 protein axis plays a role in osteoclast differentiation by regulating intracellular reactive oxygen species signaling. J Biol Chem. 2013; 288: 23009-20.
55. Narimiya T, Kanzaki H, Yamaguchi Y, et al. Nrf2 activation in osteoblasts suppresses osteoclastogenesis via inhibiting IL-6 expression. Bone Rep. 2019; 11: 100228.
56. Sun W, Meednu N, Rosenberg A, et al. B cells inhibit bone formation in rheumatoid arthritis by suppressing osteoblast differentiation. Nat Commun. 2018; 9: 5127.
57. O'Hayre M, Salanga CL, Handel TM, Allen SJ. Chemokines and cancer: migration, intracellular signalling and intercellular communication in the microenvironment. Biochem. J 2008; 409: 635-49.
58. Koch AE, Kunkel SL, Harlow LA, et al. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 1992; 90: 772-9.
59. Akahoshi T, Wada C, Endo H, et al. Expression of monocyte chemotactic and activating factor in rheumatoid arthritis. Regulation of its production in synovial cells by interleukin-1 and tumor necrosis factor. Arthritis Rheum. 1993; 36: 762-71.
60. Lau LF. CCN1/CYR61: the very model of a modern matricellular protein. Cell Mol Life Sci. 2001; 68: 3149-63.
61. Chen CY, Fuh LJ, Huang CC, et al. Enhancement of CCL2 expression and monocyte migration by CCN1 in osteoblasts through inhibiting miR- 518a-5p: implication of rheumatoid arthritis therapy. Sci Rep. 2017; 7: 421.
62. Peng M, Wang Y, Qiang L, Xu Y, et al. Interleukin-35 Inhibits TNF-α-Induced osteoclastogenesis and promotes apoptosis via shifting the activation from TNF Receptor-Associated Death Domain (TRADD)-TRAF2 to TRADD-Fas-associated death domain by JAK1/STAT1. Front Immunol. 2018; 9: 1417.
63. Yuan N, Yu G, Liu D, et al. An emerging role of interleukin-23 in rheumatoid arthritis. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2019; 41: 185-91.
64. Quinn JM, Sims NA, Saleh H, et al. IL-23 inhibits osteoclastogenesis indirectly through lymphocytes and is required for the maintenance of bone mass in mice. J Immunol. 2008; 181: 5720-9.
65. Ginting AR, Hidayat R, Sumariyono S, Koesnoe S. Role of secreted frizzled-related protein 1 and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in bone loss of patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheumatol. 2020; 9149762.
66. Tang M, Lu L, Yu X. Interleukin-17A interweaves the skeletal and immune systems. Front Immunol. 2021; 11: 625034.

VITAMINA D E SEVERITÀ DI MALATTIA COVID

D. GATTI, G. ADAMI, A. FASSIO

U.O.C. Reumatologia, Università di Verona

Come abbiamo purtroppo potuto constatare nella real life il Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2) ha una elevata trasmissibilità in particolare per via aerea o per contatto diretto (Hu et al. 2021). L'infezione può avere un decorso estremamente variabile che va da forme completamente asintomatiche fino a quadri di ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) associati a insufficienza multi organo e alta mortalità (Huang et al 2021).

La gestione clinica delle forme sintomatiche/gravi in mancanza di terapie specifiche antivirali efficaci si basa sul controllo della esagerata risposta infiammatoria e sul supporto respiratorio spesso possibile solo in ambiente ospedaliero. Non sono purtroppo tuttora disponibili informazioni adeguate riguardo eventuali fattori che possano condizionare la suscettibilità alla infezione e la sua severità. A questo proposito diversi sono gli aspetti epidemiologici che fanno sorgere l'ipotesi di un possibile ruolo favorente dell'ipovitaminosi D. Specie nelle fasi iniziali l'infezione è risultata essere più frequente ed aggressiva nei paesi dove la carenza vitaminica D è particolarmente frequente, come ad esempio Italia e Spagna (Manios et al. 2018). In Italia le regioni più colpite sono state quelle del Nord, rispetto alle più soleggiate Regioni Meridionali e, soprattutto, durante il periodo invernale. Le conseguenze più serie sono state registrate negli anziani ed in particolare negli ospiti delle case di riposo dove l'ipovitaminosi D è sostanzialmente endemica. Lo stesso dicasi per i soggetti obesi!

Al di là dei dati epidemiologici non va poi dimenticato che il COVID-19 è una infezione respiratoria; recenti metanalisi hanno più volte confermato il ruolo protettivo della somministrazione (specialmente quotidiana) della vitamina D su questo tipo di infezioni (Martineau et al. 2017; Joliffe et al. 2021). Il ruolo immunomodulatore della vitamina D è ben noto (Buillon et al. 2019): essa da un lato supporta l'immunità innata mediante la produzione di diversi fattori antibatterici (catelicidine, defensivine e IL37) e dall'altro, in termini di immunità adattativa, modula le principali citochine pro-infiammatorie (IL6, TNF-alfa, interferone gamma) e controlla la risposta mediata da Linfociti Th1. Questo effetto regolatore viene verosimilmente a mancare in condizioni di ipovitaminosi D ma potrebbe essere recuperato mediante una adeguata supplementazione.

Esiste quindi un forte razionale supportato anche esperienze cliniche osservazionali che sostengono la possibile azione protettiva della vitamina D nei confronti del COVID-19. Non c'è tuttavia ancora una "evidence" conclusiva riguardo la supplementazione vitaminica D nel paziente COVID-19. I diversi studi osservazionali e i pochi trials clinici disponibili non forniscono risultati univoci anche se, onestamente, nel loro complesso la tendenza a un effetto favorevole sembra emergere da alcune metanalisi. Diversi trials clinici sono in corso ed è quindi possibile che ragionevolmente a breve possa giungere la conferma del colecalciferolo come possibile raggio di sole nella tempesta generata dal SARS-CoV-2".

BIBLIOGRAFIA

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2021 19: 141-54.
2. Huang C, Soleimani J, Herasevich S, Pinevich Y, Pennington KM, Dong Y, et al. Clinical Characteristics, Treatment, and Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19: A Scoping Review. Mayo Clin Proc. 2021; 96: 183-202.
3. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou CP, et

al. A systematic review of vitamin D status in southern European countries. Eur Journal Nutr. 2018; 57: 2001-36.
4. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017; 356: i6583.
5. Joliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 202; 9: 276-92.
6. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocr Rev. 2019; 40: 1109-51.

REMS VS DXA

A. GIUSTI

Genova

Non pervenuto.

GESTIONE DEL FALLIMENTO DELLA TERAPIA ANTI OSTEOPOROSI NEL PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE

A. DEL PUENTE

Reumatologia, Università Federico II, Napoli

Il trattamento dell'osteoporosi (OP) è estremamente efficace, consentendo una significativa riduzione dell'incidenza delle fratture da fragilità. Persiste comunque anche nei soggetti trattati una percentuale di pazienti che va incontro a frattura, con percentuali che nei grandi studi registrativi oscillano tra il 3 e il 18%. La definizione di fallimento del trattamento per OP non è univoca, ma nella maggior parte degli studi viene indicata come l'insorgenza di nuova frattura da fragilità durante trattamento da almeno un anno con o senza una contemporanea riduzione della BMD superiore alla minima variazione significativa.

Per gestire un fallimento terapeutico nel paziente affetto da artrite occorre innanzitutto comprendere i determinanti dell'insuccesso. I dati dei non numerosi studi disponibili ci indicano come fattori di rischio per l'insuccesso un ritardo nell'inizio del trattamento (documentato dalla presenza già al basale di una frattura da fragilità), la comparsa di nuovi elementi clinici che possono incrementare in maniera indipendente il rischio fratturativo (ad es. ipovitaminosi D, nuove comorbidità, ecc.), la non aderenza al trattamento, la presenza di situazioni di immobilità superiore a tre mesi, la persistenza di un DAS28 $\geq$3.2. Fattori non significativi per l'insuccesso della terapia anti OP sono il tipo di trattamento per l'artrite, la dose steroidea, età, IMC.

Un elemento critico da sottolineare in questo contesto è la persistenza di un enorme treatment gap per OP nei pazienti con artrite, con percentuali simili a quelle sottolineate da molta recente Letteratura anche nella popolazione generale. La scarsa consapevolezza del problema anche tra i Reumatologi rappresenta quindi un elemento da non sottovalutare nei programmi di formazione.

L'altro aspetto della questione è adeguare la terapia. La modifica del trattamento dell'artrite o della patologia autoimmune deve avere come obiettivo il raggiungimento (per quanto possibile) della remissione dello stato infiammatorio, a prescindere dalla classe di farmaci utilizzati.

Per adeguare la terapia anti OP occorre invece rivalutare il profilo clinico del paziente in accordo con la Nota 79 e in casi selezionati valutare la opportunità di adottare una terapia di combinazione di farmaci per l'OP.

In tutti i casi di fallimento non sottovalutare mai un simile evento che è così strettamente legato a incremento di disabilità e mortalità.

EFFICACIA ANTI-FRATTURATIVA DEI FARMACI ANTI-RIASSORBITIVI, UN'ANALISI REAL-LIFE A 2 ANNI

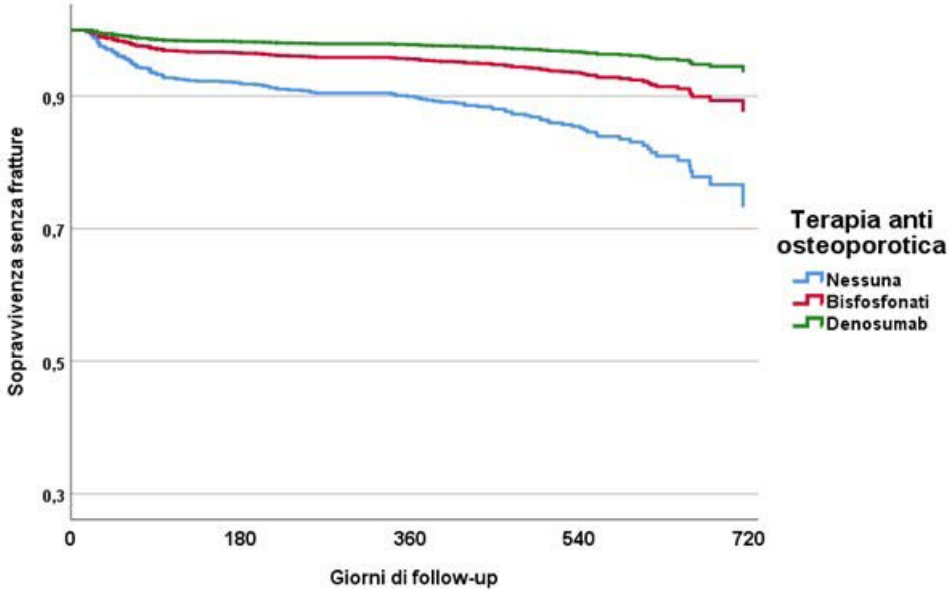
I. GAVIOLI, G. ADAMI, R. BIXIO, D. GATTI, M. ROSSINI

U.O.C. Reumatologia, A.O.U.I., Verona

Scopo del lavoro. Un recente studio di Pendersen et al. ha dimostrato una sovrapponibile efficacia anti-fratturativa dei bisfosfonati (BPs) rispetto al denosumab (DMAB) a 3 anni di terapia. Tuttavia, l'analisi è stata condotta senza tenere conto del rischio fratturativo all'inizio della terapia anti-osteoporotica. L'obiettivo del lavoro è di analizzare l'efficacia real-life dei farmaci anti-riassorbitivi.

Materali e Metodi. Abbiamo analizzato i dati longitudinali del database derivato dal DeFRA calc. Il DeFRA è uno strumento per la valutazione del rischio di fratture maggiori (MOF). Le variabili cliniche e demografiche disponibili nel database DeFRA sono: sesso, età, T score, abitudine tabagica e consumo di alcolici, introito di calcio e supplementazione vitaminica D, pregresse fratture, familiarità per eventi fratturativi maggiori, comorbidità e concomitante terapia con farmaci osteopenizzanti. Sono stati inclusi nello studio pazienti con almeno una rivalutazione entro 730 giorni dalla prima osservazione. Tali pazienti sono stati poi suddivisi in tre gruppi a seconda della terapia prescritta: nessuna, BPs o DMAB. Abbiamo quindi comparato il numero di nuove fratture (femorali, vertabrali o altre) avvenute durante il periodo di follow up nei vari gruppi, correggendo il dato per l'iniziale rischio fratturativo (calcolato con algoritmo DeFRA), attraverso regressione di Cox. L'analisi statistica è stata condotta usando il programma IBM SPSS Statistics versione 26.

Risultati. Sono stati valutati un totale di 37.864 pazienti. Di questi, 1203 avevano una valutazione di follow-up (1013 senza terapia FU 301 gg, 128 in bisfosfonati FU 331 gg e 54 in denosumab FU 362 gg). Il rischio fratturativo medio al basale era notevolmente più elevato nei pazienti in cui veniva utilizzata una terapia anti-riassorbitiva (DeFRA 10 anni MOF 14%, 21% e 44% nei soggetti sen-



za terapia, in cui veniva iniziata terapia con BPs e DMAB rispettivamente). I soggetti senza terapia hanno avuto un calo densitometrico medio di 0.08 punti di T-score (SD 0.6, p<0.001), i soggetti che assumevano BPs non hanno avuto variazioni densitometriche (T-score -0.009 SD 0.42, p NS), i soggetti che assumevano DMAB hanno avuto un aumento densitometrico significativo (T-score +0.3 SD 0.99, p 0.02). Dall'analisi di regressione è emerso che il rischio di frattura, rispetto all'assenza di terapia, è ridotto del 52% dai BPs (aOR 0.48 95% CI 0.27-0.87) e dell'80% dal DMAB (aOR 0.22 95% CI 0.06-0.74). Il confronto tra BPs e DMAB ha mostrato un trend in favore di quest'ultimo (aOR 0.45 95% CI 0.12-1.68). In figura è rappresentata la curva di sopravvivenza libera da fratture.

Conclusioni. La nostra analisi real-life ha ulteriormente dimostrato l'efficacia delle terapie antiriassorbitive nella riduzione del rischio di fratture. Il DMAB è risultato più efficace in termini densitometrici rispetto ai BPs. Dalla nostra analisi è emerso un trend verso la superiorità sul rischio fratturativo del denosumab rispetto ai BPs.

Keywords: *Osteoporosi, Fratture, Bisfosfonati.*

VENERDÌ 26 NOVEMBRE 2021

VASCULITI

Moderatori: C. Salvarani (Modena, Reggio Emilia), F. Schiavon (Padova)

- Immunopatogenesi della arterite di Takayasu
  Relatore: *L. Dagna* (Milano)

- Verso nuove strategie terapeutiche più mirate nella terapia di induzione delle AAV
  Relatore: *A. Berti* (Trento)

- Diagnostica per immagini nelle vasculiti dei grandi vasi
  Relatore: *C. Dejaco* (Brunico, BZ)

IMMUNOPATOGENESI DELLA ARTERITE DI TAKAYASU

L. DAGNA

Milano

Non pervenuto.

VERSO NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE PIÙ MIRATE NELLA TERAPIA DI INDUZIONE DELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE (AAV)

A. BERTI

Ospedale Santa Chiara, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

Le vasculiti ANCA-assciate (AAV) sono un gruppo eterogeneo di malattie primitive rare sistemiche caratterizzate dall'infammazione necrotizzante dei vasi di piccolo calibro, a cui si associa la presenza di anticorpi circolanti diretti contro il citoplasma dei neutrofili (ANCA) in una significativa quota dei pazienti (1, 2). Si dividono in fenotipi clinici chiamati granulomatosi con poliangiote (GPA), poliangioite microscopica (MPA, che include la forma limitata renale), e granulomatosi eosinofila con poliangiote (EGPA).

Come è noto, la terapia farmacologica si divide in una prima fase di induzione di remissione, caratterizzata da un trattamento più intenso basato su alte dosi di corticosteroidi associati ad uno o più agenti immunosoppressivi, a cui segue una seconda fase di mantenimento di remissione della durata di almeno due anni (3, 4). L'obiettivo della terapia di induzione è quello di ottenere la remissione in 3-6 mesi. Remissione tardiva, recidiva precoce o malattia refrattaria sono associata a esiti peggiori (5). Numerosi trials clinici e studi osservazionali si sono susseguiti (Tabella I) permettendo progressivamente un miglioramento della mortalità e morbidità, anche se tuttavia i trattamenti attuali sono ancora gravati da una significantiva tossicità farmacologica, in particolare legata agli alti dosaggi cumulativi dei corticosteroidi che di fatto rimangono un "anchor drug" in questo gruppo di malattie. Generalmente, i trials mirati a testare nuove strategie terapeutiche separano i pazienti con GPA e MPA, con carattersitiche cliniche e prognostiche tra loro più simili, da quelli con EGPA.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE

Dopo aver fatto diagnosi di AAV, la valutazione del singolo paziente dovrebbe guidare la scelta della terapia di induzione di remissione. La attività di malattia ed il danno, quantificate rispettivamente con il Birmingahm Vascultitis Activity Score (BVAS) e il Vasculitis Damage Index (VDI), il fenotipo clinico (GPA, MPA, EGPA) e anticorpale (PR3-ANCA, MPO-ANCA, ANCA-

Tabella 1 - Trials clinici di riferimento per la terapia di induzione di remissione nelle AAV.

Nome del trial	Popolazione	Schema terapeutico	Risultati principali	Altri risultati
CYCLOPS	GPA/MPA di nuova diagnosi, ANCA+ o ANCA- con biopsia non-renale	CYC ev vs orale + CS	CYC ev non inferiore a CYC orale per induzione di remissione; ~50% in meno dose cumulativa con CYC ev	Meno ricadute di malattia con CYC orale
CORTAGE	GPA/MPA/EGPA/PAN di nuova diagnosi, ≥65 anni	Schema CYC ev ridotto (6x500mg, ogni 2-3 settimane) + 9 mesi di CS vs CYC ev standard + 26 mesi CS	Simili proporzioni di pazienti in remissione	Meno eventi avversi severi in schema CYC ridotto

Segue >>>

Continua >>>

Nome del trial	Popolazione	Schema terapeutico	Risultati principali	Altri risultati
RAVE	GPA/MPA, nuova diagnosi o recidivante, ANCA+, escluse forme polmonari o renali severe	RTX + CS vs CYC orale + CS seguiti da AZA	RTX non inferiore a CYC; RTX potenzialmente superiore in pazienti recidivanti	Simili proporzioni di eventi avversi
RITUXIVAS	GPA/MPA di nuova diagnosi, insufficienza renale, ANCA+	2 dosi CYC ev + RTX + CS vs CYC ev + CS seguiti da AZA	Simili proporzioni di pazienti in remissione	Simili proporzioni di ricaduta di malattia
RITAZAREM	GPA/MPA, recidivante, ANCA+	RTX + CS (1 mg/kg o 0.5 mg/kg al giorno)	90% in remissione a 4 mesi	CS 0.5 mg/kg al giorno efficace per induzione di remissione e ~50% in meno di pazienti con ipogamma
MEPEX	GPA/MPA con GN severa (con biopsia), ANCA +/-	PLEX vs mPDN ev add-on a CYC + CS	PLEX meglio su incidenza di dialisi a 3 mesi e sopravvivenza renale a 12 mesi	Outcome simile a lungo termine
PEXIVAS	GPA/MPA di nuova diagnosi o recidivante, forme polmonari o renali severe, ANCA+	PLEX add-on a CYC o RTX + CS Bassa dose CS vs standard CS	PLEX non superiore a standard Bassa dose CS non inferiore a standard per induzione e meno infezioni severe	Effetti simili tra sottogruppi
CLEAR	GPA/MPA renale, nuova diagnosi o recidivante, ANCA+ (fase II)	Avacopan + ridotto CS vs Avacopan + no CS vs solo CS, tutti add-on a RTX o CYC seguito da AZA	Avacopan non inferiore a CS	Con Avacopan riduzione più veloce di proteinuria, migliore HRQoL
ADVOCATE	GPA/MPA, nuova diagnosi o recidivante, ANCA+ (fase III)	Avacopan vs CS, add-on a RTX o CYC seguito da AZA	Avacopan non inferiore a CS a 6 mesi	Avacopan superiore a 12 mesi, meno tossicità da CS
IVIg	GPA/MPA attiva, CYC + CS >2 mesi, ANCA+	CYC + CS vs add-on IVIg (2 g/kg)	IVIg meglio del placebo	Effetto limitato a 3 mesi
NORAM	GPA/MPA nuova diagnosi, malattia non life-threatening	MTX (20-25 mg/ settimana) + CS vs CYC orale + CS	MTX non inferiore per induzione di remissione	MTX meno efficace per malattia polmonare o estesa; ricadute > con MTX
MYCYC	GPA/MPA nuova diagnosi, non ESRD	CYC ev + CS vs MMF (2-3 g/die) + CS	MMF non inferiore per induzione di remissione	Con MMF > ricadute in PR3-ANCA+ in follow-up
MIRRA	EGPA recidivante o refrattaria, trattata per almeno 4 settimane e con dosi stabili di CS	Mepo 300mg al mese add-on a standard vs standard	Con Mepo remissione in proporzioni > di pazienti e più prolungata	Con Mepo riduzione > di dosaggio giornaliero di CS

Abbreviazioni: GPA=granulomatosi con poliangioite; MPA=poliangioite microscopica; EGPA=granulomatosi eosinofila con poliangioite; PAN=pan arterite nodosa; AAV=vasculiti ANCA associate; ESRD=malattia renale termianale; AZA=azatioprina; CS=corticosteroidi; CYC=ciclofosfamide; RTX=rituximab; MMF=micofenolato; MTX=methotrexate; IVIg=immunoglobuline endovena; mPDN=metilprednisolone; Mepo=mepolizumab; ev=endovenoso/a; GN=glomerulonefrite.

negativo), la prognosi e la qualità della vita dei pazienti dovrebbero essere prese in considerazione in questa scelta (6-9). Il trattamento deve essere iniziato non appena posta diagnosi di AAV, in particolare se in presenza di malattia renale e/o polmonare grave. Il trattamento corticosteroideo può essere iniziato anche in assenza di una diagnosi certa (come nei casi in attesa di biopsia), per evitare ritardi diagnostici e prognosi peggiore. Prima di iniziare la terapia, è utile una valutazione del rischio di infezione o di eventuali infezioni concomitanti che includa la presenza di eventuali infezioni virali croniche, possibili immunodeficit e fattori di rischio come diabete mellito, malattie cardiovascolari, osteoporosi e disturbi psichiatrici, che aumentano il rischio di eventi avversi associati ai corticosteroidi (3).

CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi vanno iniziati quando una diagnosi di AAV risulti probabile, ad una dose iniziale di 1 mg/kg al giorno di prednisone (o equivalenti), o in alterantiva con boli endovenosi di metilprednisolone ad una dose di 500-1.000 mg al giorno per 3-5 giorni (3, 4). Non ci sono trials che confrontino il trattamento corticosteroideo con boli endovenosi iniziali versus quello per via orale, il primo preferito in caso di malattia severa ma verosimilmente gravato da un aumentato rischio di complicanze, soprattutto infettive (10).
Il PEXIVAS trial ha dimostrato che un regime di corticosteroidi con un tapering più rapido rispetto al regime tradizionale, ovvero arrivando a dosaggi di prednisone di 20 mg al giorno entro 7 settimane e 5 mg al giorno entro 19 settimane dall'inizio della terapia sono altrettanto efficaci e più sicuri (11). Infatti, i glucocorticoidi sono una causa modificabile di eventi avversi durante l'induzione di remissione e quidi regimi a dosi più basse possono ridurre il rischio di infezioni gravi.
Non c'è consenso per il dosaggio di glucocorticoidi nella malattia non grave (non life-threatening) e dosi iniziali inferiori allo standard sopracitato possono essere utilizzate. Lo studio RITAZAREM ha dimostrato che i pazienti con malattia recidivante possono rispondere a dosi iniziali di corticosteroide più basse, ovvero 0,5 mg/kg al giorno a scalare, indipendentemente dal fatto che abbiano avuto o meno manifestazioni severe di malattia, dimezzando per altro l'incidenza di ipogammaglobulinemia durante il follow up (IgG <5g/L) (12).

FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI

La combinazione di corticosteroidi con ciclofosfamide o rituximab è l'attuale standard-of-care per l'induzione della remissione nella malattia grave, sebbene si stiano accumulando evidenze a favore di rituximab come induzione di scelta in alcuni sottogruppi di pazienti, come pazienti PR3-ANCA$^+$ e pazienti con malattia recidivante, oppure bambini e adulti per i quali è importante preservare la fertilità. Tuttavia, il rituximab è più costoso e non è disponibile a livello globale come invece è la ciclofosfamide.
Come noto, la ciclofosfamide può essere somministrata mediante trattamenti endovenosi in boli o con dose orale giornaliera (trial CYCLOPS) (13). Per quanto riguarda il dosaggio endovenoso (ev; 15 mg/kg), questo viene ridotto all'aumentare dell'età e dell'insufficienza renale. La scelta del dosaggio ev secondo schema CYCLOPS, il più utilizzato in Europa, permette di ridurre del 50% il dosaggio cumulativo di ciclofosfamide rispetto al regime orale giornaliero (2 mg/kg al giorno), con simili tassi di remissione e senza incremento di insufficienza renale terminale, eventi avversi o riduzione della sopravvivenza, ma al prezzo di un incremento del rischio di ricaduta di malattia nel lungo termine. Entrambi i regimi sono di solito interrotti dopo 3-6 mesi all'ottenimento della remissione, con successivo avvio della terapia di mantenimento. È essenziale uno stretto monitoraggio per ridurre al minimo il rischio di mielotossicità durante la terapia e un monitoraggio attivo a lungo termine per il rischio di neoplasia vescicale in caso di dosaggi cumulativi elevati (13, 14).
Già nel 2010 due studi randomizzati hanno dimostrato la non inferiorità di rituximab rispetto alla ciclofosfamide per l'induzione della remissione e in un'analisi *post hoc* dello studio RAVE, la superiorità del primo per pazienti PR3-ANCA+ o con recidiva malattia (15-17). Sebbene questi trials utilizzassero 375 mg/m^2 settimana per un totale di quattro somministrazioni, due sommonistrazini da 1.000 mg a distanza di 2 settimane sono state ampiamente utilizzate in studi osservazionali su AAV, sdoganandone l'uso.
Non sono numerose le evidenze sull'uso di ciclofosfamide versus rituximab in pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare (<20 ml/min/1,73 m^2), ed un regime di associazione basato su rituximab 375 mg/m^2 settimana per 4 settimane

consecutive in aggiunta a 2 infusioni di ciclofosfmide ev 15 mg/kg alla 1ª e alla 3ª infusione di rituximab è un opzione valida in questo subset di pazienti (18). Tuttavia, questa combinazione può conferire un rischio aggiuntivo di infezione (19). Sono attualmente in fase di studio altri agenti diretti contro le cellule B (obinutuzumab).

Nel caso di malattia severa, anche EGPA viene indotta con ciclfosfamide o rituximab, mutuando le strategie terapeutiche sperimentate per GPA/MPA, mentre è attesa la pubblicazione del recente trial REOVAS sull'induzione di remssione con rituximab in EGPA. Ad oggi, il grado di evidenza per l'utilizzo di rituximab nei pazienti con EGPA è inferiore rispetto a GPA/MPA e questo trattamento viene generalmente preferito nei pazienti con evidenza clinica di vasculite (nefrite, porpora, neuropatia con segni di attività, etc.) e/o MPO-ANCA+.

Per la malattia non severa, immunosoppressori alternativi come il metotrexato e il micofenolato mofetile sono equivalenti alla ciclofosfamide in termini di tassi di remissione a 6 mesi, ma sono gravati da tassi di recidiva più alti durante il follow-up, in particolare per i pazienti PR3-ANCA+. Il metotrexato è stato testato per i pazienti con malattia non life-threatening, sebbene gli outcomes a lungo termine siano peggiori rispetto alla ciclofosfamide (20), esitando spesso in un successivo utilizzo di ciclofosfamide o rituximab per il controllo di malattia severa o recidivante. Il trial MYCYC ha dimostrato tassi di induzione simili con micofenolato mofetile e ciclofosfamide, ma si è osservato tuttavia un tasso di ricaduta di malattia dopo induzione maggiore nei pazienti trattati con micofenolato, in particolare nei pazienti PR3-ANCA+ (21). Sebbene il micofenolato sia considerato dalle attuali raccomandazioni un agente da riservare in particolari condizioni per l'induzione di remissione in pazienti con MPA/GPA, la non inferiorità del micofenolato mofetile nella terapia di induzione è stata corroborata da due recenti meta-analisi di trials di fase II e III (22, 23).

PLASMAFERESI, INIBITORE DEL RECETTORE C5 DEL COMPLEMENTO E ALTRI TRATTAMENTI

Benchè sia dimostrato che l'uso della plasmaferesi possa essere associato ad un rischio ridotto di malattia renale terminale (ESRD) per i pazienti con malattia renale severa alla diagnosi (creatinina sierica >500 μmol/L) (24), i risultati dell'ampio studio PEXIVAS su un campione di più di 700 pazienti indicano chiaramente che non è raccomandabile l'uso routininario della plasmaferesi per GPA/MPA con nefrite (eGFR <50 ml/min/1.73 m^2) o emorragia polmonare (11). Studi indipendenti ed analisi *post hoc* del trials sono attualmente in corso per definire quali subset di pazienti potrebbero beneficiare dall'utilizzo della plasmaferesi (come per es. pazienti oligurici o con insufficienza respiratoria grave).

L'uso immunoglobuline endovenose (IVIg) ad alte dosi (2 g/kg totale) hanno dimostrato un miglioramento del controllo della malattia refrattaria alla terapia abituale (25). Questo trattamento potrebbe essere considerato quando gli agenti convenzionali sono controindicati, come come nel contesto di una grave infezione. Recentemente, l'aggiunta di avacopan, inibitore del recettore del fattore C5 del complemento, alla terapia con immunosoppressori convenzionali si è dimostrata in grado ottenere la remissione in assenza di corticosteroidi, aprendo nuovi orizzonti terapeutici.

In EGPA, l'utilizzo di biologici diretti contro il pathway dell'interleuchina 5, come mepolizumab (approvato da EMA in settembre 2021 al dosaggio di 300 mg mese per EGPA) (26) e benralizumab (30 mg/mese, non ancora approvato per EGPA) (27), sta prendendo sempre più piede. Tuttavia, l'utilizzo di questi farmaci in associazione con o in sostituzione della terapia di induzione con ciclofosfamide o rituximab nel caso di evidenza clinica di vasculite severa (nefrite, porpora, neuropatia con segni di attività, etc.) non è stato esplicitamente studiato e non viene correntemente utilizzato nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1-11.
2. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The epidemiology of ANCA associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota (USA): a 20 year population-based study. Arthritis Rheumatol [published online ahead of print: 2017]; doi: 10.1002/art.40313
3. Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-as-

sociated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1583-94.
4. Chung SA, et al. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody - Associated Vasculitis. Arthritis Care Res. 2021; 73.
5. Gopaluni S, et al. Effect of Disease Activity at Three and Six Months After Diagnosis on Long-Term Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody - Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2019; 71.
6. Stone JH, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). Arthritis Rheum. 2001; 44: 912-20.
7. Mukhtyar C, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1827-32.
8. Exley AR, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. Arthritis Rheum. 1997; 40: 371-80.
9. Tomasson G, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (wegener's). Arthritis Care Res. 2012; 64.
10. Chanouzas D, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: A multi-center retrospective cohort study. BMC Nephrol. 2019; 20.
11. Walsh M, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. N. Engl. J. Med. 2020; 382.
12. Smith RM, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. Ann. Rheum. Dis. 2020; 79.
13. de Groot K, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009; 150: 670-680.
14. Harper L, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 955-60.
15. Stone JH, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363(3): 221-32.
16. Specks U, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2013; 369: 417-27.
17. Unizony S, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1166-9.
18. Jones RB, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363: 211-20.
19. Pepper RJ, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford). 2019; 58.
20. De Groot K, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2461-9.
21. Jones RB, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomised, non-inferiority trial. Ann. Rheum. Dis. [published online ahead of print: 2018]; doi:10.1136/annrheumdis-2018-214245
22. Kuzuya K, Morita T, Kumanogoh A. Efficacy of mycophenolate mofetil as a remission induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody: Associated vasculitis - A meta-analysis. RMD Open. 2020; 6.
23. Xiong A, et al. The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. Front. Med. 2021; 8.
24. Jayne DRW, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. [Internet]. J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18: 2180-8.
25. Jayne DRW, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. QJM - Mon. J. Assoc. Physicians. 2000; 93.
26. Wechsler ME, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017; 376: 1921-32.
27. Guntur VP, et al. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021; 9.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLE VASCULITI DEI GRANDI VASI

C. DEJACO

Brunico (BZ)

Le vasculiti dei grossi vasi comprendono due principali entità: l'arterite a cellule giganti (ACG) e l'arterite di Takayasu. La diagnosi di entrambe le malattie si basa sulla presenza di sintomi tipici, indici di flogosi elevati e di un test imaging di conferma positivo, o nel caso della ACG, anche di una conferma bioptica. L'utilizzo dell'imaging come test di prima scelta viene raccomandato anche dalle recenti linee guida dell'EULAR. Per l'ACG, l'ecografia è la metodica supportata da maggiori dati e quindi viene raccomandata come esame di prima scelta, soprattutto nello studio dell'arteria temporale e dell'arteria ascellare. Il principale svantaggio di questa metodica è dato dalla scarsa accessibilità dell'aorta. Per lo studio dei grossi vasi, le metodiche consigliate sono: l'ecografia, la PET, la risonanza magnetica (RM), o la tomografia computerizzata (TAC).

Relativamente all' arterite di Takayasu il test di prima scelta è la RM, mentre PET, TAC ed ecografia sono valide alternative; l'utilizzo dell'angiografia convenzionale per soli fini diagnostici, viene invece esplicitamente sconsigliato.

Il segno ecografico più caratteristico nelle vasculiti dei grossi vasi è l'inspessimento ipoecogeno della parete, noto come "halo sign" nella ACG e "maccheroni sign" nella arterite di Takayasu. L'halo dell'arteria temporale regredisce velocemente una volta instaurata la terapia corticosteroidea; pertanto, lo studio imaging dei vasi dovrebbe essere fatto prima o subito dopo l'inizio del trattamento.

Il risultato dell'imaging va sempre interpretato alla luce della probabilità clinica della diagnosi: nel caso di una probabilità bassa ed un risultato imaging negativo, si può ragionevolmente escludere una ACG, mentre nel caso opposto, quando cioè la probabilità è alta ed il test risulta positivo, la diagnosi viene confermata. In tutte le altre situazioni (p.e. probabilità bassa ed ecografia positiva o viceversa) si dovrà ricorrere ad altri esami (p.e. un altro test di imaging o una biopsia) per confermare o escludere la diagnosi.

In tutti pazienti con ACG, si consiglia di eseguire uno studio dei grossi vasi per valutare l'eventuale impegno extra-craniale, visto che questi pazienti hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con una forma craniale isolata. I pazienti che hanno un interessamento dei grossi vasi vanno più frequentemente incontro a relapse e generalmente questa forma di malattia richiede una dose steroidea cumulativa più alta.

In conclusione, l'imaging, in particolare l'ecografia, è la metodica consigliata come test confermativo in tutti i casi di sospetta ACG, mentre l'angio RM è il test più importante nell'arterite di Takayasu. Ogni test, anche l'imaging, viene interpretato in base alla probabilità clinica di malattia e dovrebbe essere fatto prima o subito dopo l'inizio della terapia corticosteroidea.

ARTRITE REUMATOIDE: GESTIONE DEL PAZIENTE DIFFICILE

Moderatori: F. Conti (Roma), *M. Matucci Cerinic* (Firenze)

- Il paziente plurirefrattario
  Relatore: *R. Caporali* (Milano)

- Dolore residuo infiammatorio e non
  Relatore: *F. Salaffi* (Jesi, AN)

- Complicanze cardiometaboliche
  Relatore: *F. Iannone* (Bari)

IL PAZIENTE PLURIREFRATTARIO

R. CAPORALI

Milano

Non pervenuto.

DOLORE RESIDUO INFIAMMATORIO E NON

F. SALAFFI

Jesi, Ancona

Non pervenuto.

COMPLICANZE CARDIOMETABOLICHE

F. IANNONE, F. CACCIAPAGLIA

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento dell'Emergenza e Trapianti d'Organo - A.O.U.C. Policlinico di Bari, Università degli Studi di Bari

Le comorbidità cardiometaboliche presentano una condizione clinicamente rilevante nella gestione del paziente affetto da artrite reumatoide (AR) (1). In effetti, studi epidemiologici recenti evidenziano come i pazienti affetti da AR hanno un rischio di malattie cardiovascolari (CV) circa doppio rispetto alla popolazione generale (2, 3), con un rischio stimato di infarto del miocardio nei soggetti di età inferiore ai 50 anni che arriva a 6 volte quello dei soggetti sani di pari età (4).

Tale condizione viene spiegata dall'aumentata prevalenza di fattori di rischio tradizionali per malattia CV, come ipertensione, obesità, insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2 e steatosi epatica non alcolica, spesso associati tra di loro a configurare la condizione di sindrome metabolica (SMet), assieme a fattori di rischio "non-tradizionali" per malattia CV (5). Una recente metanalisi ha evidenziato come circa il 30% dei pazienti con AR presenti una condizione di SMet, indipendentemente dai criteri per definirla (WHO, NCEP, ATPIII) (6). È stato stimato inoltre che i pazienti con AR, sia uomini che donne, presentano un rischio per SMet di 30 volte maggiore rispetto ai soggetti sani.

L'infiammazione cronica sistemica gioca un ruolo diretto sull'aumentato rischio CV di questi pazienti. Oltre a danneggiare le articolazioni attraverso l'infiammazione sinoviale con conseguente condizione di ipomobilità e ripercussioni sul profilo metabolico del paziente, la stessa infiammazione determinerebbe direttamente uno stato di insulino-resistenza, l'accumulo di grasso viscerale e dislipidemia per processi di alterato deposito lipidico, che associati all'immunoflogosi sub-endotelaile, rappresentano i meccanismi patogenetici più chiari per spiegare la condizione di "accelerata" aterosclerosi riscontrata nei pazienti con AR (7).

Pertanto, sono importanti strategie di gestione appropriate che considerino l'aumento del rischio di comorbidità cardiometaboliche nei pazienti con AR con particolare attenzione all'impatto delle terapie anti-reumatiche specifiche.

Sebbene spegnere l'infiammazione con qualunque farmaco antireumatico dovrebbe teoricamente abrogare questo processo, non vi sono attualmente chiare evidenze che identifichino quali di questi farmaci possano meglio agire sul processo aterosclerotico. Tuttavia, qualche differenza sembra esserci e capire come questi farmaci influenzino il danno endoteliale e i meccanismi di riparazione vascolare rappresenta la chiave per comprendere questi processi. Indubbiamente i farmaci anti-infiammatori non steroidei e i glucocorticoidi hanno un impatto negativo sul rischio CV e bisognerebbe ridurne al minimo necessario il loro utilizzo (8). Al contrario, i farmaci DMARD convenzionali e a target biologico o sintetico controllando l'infiammazione sembrerebbero ridurre questo rischio, sebbene alcuni di questi farmaci si siano dimostrati agire negativamente su alcuni fattori di rischio tradizionali (assetto lipidico) o un incremento di eventi trombotici. Le estensioni a lungo termine dei trials clinici registrativi e i dati provenienti dai registri Nazionali e Assicurativi non sembrerebbero dimostrare un aumentata incidenza di eventi CV nei pazienti esposti ai diversi farmaci innovativi, anche rispetto all'atteso (9-13). Mentre nuove evidenze di impatto favorevole sul rischio CV e sulle sue componenti cardiometaboliche, come il controllo glicemico, l'obesità e l'assetto lipidico, iniziano ad essere riportate sia per gli anti-IL1, che per gli inibitori del TNF e l'antagonista del CTLA4, nonché per gli anti-IL6 (14).

Comunque, allo stato presente delle conoscenze, l'obiettivo fondamentale per i reumatologi dovrebbe essere il buon controllo della malattia e dell'infiammazione sistemica, in un approccio individualizzato che consideri il farmaco più appropriato per ogni singolo paziente, tenendo conto

dell'efficacia sulle manifestazioni articolari di malattia e sugli effetti cardiovascolari.
Le attuali strategie di gestione del rischio CV nei pazienti con AR, si concentrano sulla previsione del rischio CV e sulla sua gestione attraverso il controllo dell'infiammazione cronica e dei fattori di rischio tradizionali per malattia CV. Sono necessari però studi clinici prospettici che valutino gli effetti a lungo termine dei farmaci innovativi per il trattamento dell'AR sui diversi aspetti cardiometabolici, non solo come safety, ma anche come valutazione diretta dei potenziali effetti benefici.

BIBLIOGRAFIA

1. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. Lancet Rheumatol. 2021; 3(1): e58-e70.
2. Nikiphorou E, de Lusignan S, Mallen CD, et al. Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: a population-based study. Heart. 2020; 106(20): 1566-72.
3. Cacciapaglia F, Spinelli FR, Piga M, et al. Estimated 10-year cardiovascular risk in a large Italian cohort of rheumatoid arthritis patients: Data from the Cardiovascular Obesity and Rheumatic DISease (CORDIS) Study Group. Eur J Intern Med. 2021; 14: S0953-6205(21)00331-9.
4. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2011; 70(6): 929-34.
5. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, et al. American Heart Association Committee on Atherosclerosis Hypertension and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; Council on Epidemiology and Prevention. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(23): 2749-69.
6. Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017; 12(3): e0170361.
7. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11(2): 86-97.
8. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 updateAnnals of the Rheumatic Diseases. 2017; 76: 17-28.
9. Hu S, Lin C, Cai X, et al. The Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and the Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mediators Inflamm. 2021; 2021: 7712587.
10. Kang EH, Jin Y, Brill G, et al. Comparative Cardiovascular Risk of Abatacept and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis With and Without Diabetes Mellitus: A Multidatabase Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2018; 7(3): e007393.
11. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Multi-Database Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(6): 1154-64.
12. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. Semin Arthritis Rheum. 2016; 46(3): 261-71.
13. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. Ann Rheum Dis. 2020; 79(11): 1400-13.
14. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, et al. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2021; 17(5): 270-90.

COMUNICAZIONI ORALI:
VASCULITI [II]

Moderatori: C. Baldini (Pisa)*, M. Sebastiani* (Modena)

FATTORI INFLUENZANTI I "PATIENT-REPORTED OUTCOMES" NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE
S. Monti, P. Delvino, C. Klersy, G. Coppa, A. Milanesi, C. Montecucco
Pavia

RUOLO DEI MECCANISMI NEUTROFILO-MEDIATI NELLA SINDROME DI BEHÇET
A. Bettiol, A. Palermo, I. Mattioli, M. Urban, D. Malandrino, E. Silvestri, G. Emmi
Firenze

L'USO DI ROUTINE DELL'ECOGRAFIA CON COLOR DOPPLER NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELLE RECIDIVE DI ARTERITE GIGANTOCELLULARE AD IMPEGNO CRANIALE
E. Conticini, P. Falsetti, C. Baldi, M. Bardelli, S. Gentileschi, L. Cantarini, B. Frediani
Siena

ATTIVAZIONE MALADATTATIVA DELLA TRAINED IMMUNITY NELLA PATOGENESI DELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE
G. Cavalli[1], R. Molteni[1], E. Cantoni[1], D. Stefanoni[1], M. Panigada[1], V. Giordano[1], A. Tomelleri[1], C. Campochiaro[1], E. Baldissera[1], J. Domìnguez Andrés[2], M. Netea[2], A. D'Alessandro[3], L. Dagna[1]
[1]Milano, [2]Nijmegen (Netherlands), [3]Aurora, CO (United States)

FATTORI INFLUENZANTI I "PATIENT-REPORTED OUTCOMES" NELLE VASCULITI ANCA ASSOCIATE

S. MONTI [1], P. DELVINO [1], C. KLERSY [2], G. COPPA [3], A. MILANESI [1], C. MONTECUCCO [1]

[1]Università di Pavia, Dipartimento di Reumatologia, IRCCS Policlinico S. Matteo Fondazione, Pavia; [2]Biometria e Epidemiologia Clinica, IRCCS Policlinico S. Matteo Fondazione, Pavia; [3]Università di Pavia, Scuola di Medicina e Chirurgia, Pavia

Scopo del lavoro. Valutare la distribuzione del Patient Global Assessment (PtGA) in pazienti con vasculiti ANCA associate (AAV) in remissione stabile, e identificare i correlati del PtGA; valutare la discordanza tra il punteggio PtGA e il Physician Global Assessment (PhGA).

Metodi. Sono stati inclusi pazienti con una diagnosi di AAV [granulomatosi eosinofila con poliangioite, granulomatosi con poliangioite, poliangioite microscopica] in remissione stabile (definita da un BVAS=0) e con un PhGA=0. È stato raccolto un questionario che includeva diversi aspetti della malattia catturati dai PRO. È stato valutato il PtGA su una scala analogica visiva (VAS) da 0 a 100 mm, con punteggi più alti che rappresentano livelli più alti/peggiori di attività della malattia. Allo stesso modo, sono state raccolte le VAS per il dolore, il danno cronico secondo l'opinione del paziente, la salute generale (GH), la "fatigue" e la qualità del sonno. È stato registrato il peggior sintomo secondo l'opinione del paziente condizionante la valutazione complessiva dell'attività della malattia. Il modello Cragg Hurdle è stato utilizzato per valutare i predittori del PtGA.

Risultati. Sono stati inclusi 65 pazienti, 57% donne, età media 61±12 anni. La durata media della malattia all'arruolamento era di 8±6 anni. L'indice di danno della vasculite (VDI) medio era 4,4±2,3, con il 45% dei pazienti con un VDI di almeno 5.

Nonostante fossero stato classificato come in remissione, il PtGA era elevato nel 37% dei pazienti. Abbiamo esplorato diversi correlati del PtGA. Un più alto livello di danno (VDI) non ha influenzato la valutazione del paziente sulla attuale attività della malattia. Allo stesso modo, non abbiamo identificato una correlazione tra l'età più avanzata, il livello di istruzione, il numero di organi coinvolti, il numero di comorbidità, il numero di precedenti recidive maggiori o minori, una maggiore durata della malattia, né il tipo di AAV. Solo il sesso ha correlato significativamente con i punteggi di PtGA: 19 (51%) dei pazienti di sesso femminile hanno riportato un PtGA elevato rispetto a solo 5 (18%) dei maschi (p=0,009). Il PtGA è risultato significativamente correlato con altri PRO (per lo più modificabili) tra cui la VAS dolore, la percezione del livello di accumulo del danno cronico, il GH e la "fatigue". L'accordo tra le valutazioni dei pazienti e dei medici sull'attività della malattia era del 63%. I pazienti hanno riferito che il dolore, seguito dai sintomi respiratori cronici, rappresentavano le manifestazioni in corso più gravi condizionanti la valutazione dell'attività di malattia.

Conclusioni. una percentuale significativa di pazienti con AAV considerati in remissione dal medico dichiara ancora di avere aspetti persistenti di malattia non controllata. Il PtGA è significativamente influenzato dal dolore e dalla "fatigue" persistenti, che dovrebbero ricevere maggiore attenzione nella futura valutazione dei pazienti con AAV.

Keywords: *ANCA, Patient reported outcomes, Vasculiti.*

RUOLO DEI MECCANISMI NEUTROFILO-MEDIATI NELLA SINDROME DI BEHÇET

A. BETTIOL, A. PALERMO, I. MATTIOLI, M. URBAN, D. MALANDRINO, E. SILVESTRI, G. EMMI

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. La sindrome di Behçet (SB) è una vasculite sistemica caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche. L'iperattivazione dei neutrofili e la conseguente produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e di neutrophil extracellular traps (NETs) è direttamente coinvolta nella patogenesi delle manifestazioni vascolari della SB. Il presente studio si pone l'obiettivo di esplorare il possibile ruolo di tali meccanismi patogenetici neutrofilo-mediati nelle manifestazioni non vascolari della SB.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 80 pazienti con diagnosi di SB (46 con manifestazioni non vascolari attive e 34 con malattia in remissione) e 80 controlli sani appaiati per età e sesso. I livelli di NETs e ROS intracellulari sono stati confrontati tra i pazienti con SB attiva, con SB in remissione e i controlli. Inoltre, è stata valutata l'associazione tra i livelli di NETs e ROS dei neutrofili e le diverse manifestazioni non vascolari della SB.

Risultati. I pazienti con SB attiva presentavano livelli di NETs significativamente più elevati [elastasi neutrofila: mediana 21,2 (range interquartile-IQR 18,3-25,9) mU/ml] rispetto ai pazienti con malattia inattiva [16,8 (IQR 13,3-20,2) mU/ml] e ai controlli [7.1 (IQR 5.1-8.7) mU/ml], p<0.001. Anche la produzione intracellulare di ROS risultava incrementata nei pazienti con SB attiva, sebbene senza significatività statistica. Nei pazienti con SB attiva, il rilascio di NETs risultava positivamente correlato alla produzione di ROS dei neutrofili (rho di Spearman 0,563, p<0,001); tale correlazione non veniva invece osservata nei pazienti con malattia inattiva. Focalizzando l'attenzione sui diversi tipi di manifestazioni di malattia, il rilascio di NETs risultava significativamente più elevato nei pazienti con manifestazioni attive mucocutanee (p<0,001), articolari (p=0,004) e gastrointestinali (p=0,006); tale incremento non veniva invece riscontrato per quanto riguarda i livelli di ROS.

Conclusioni. Questi risultati supportano l'ipotesi che i meccanismi di danno mediati dai neutrofili (NETs e ROS) siano direttamente coinvolti anche nella patogenesi delle manifestazioni non vascolari della SB e che i NETs, più delle ROS, medino la patogenesi delle manifestazioni mucose, articolari e intestinali.

Keywords: *Sindrome di Behçet, Neutrofili, Specie reattive dell'ossigeno.*

L'USO DI ROUTINE DELL'ECOGRAFIA CON COLOR DOPPLER NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELLE RECIDIVE DI ARTERITE GIGANTOCELLULARE AD IMPEGNO CRANIALE

E. CONTICINI, P. FALSETTI, C. BALDI, M. BARDELLI, S. GENTILESCHI, L. CANTARINI, B. FREDIANI

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

Scopo del lavoro. L'ecografia con Color Doppler (CDUS) delle arterie temporali ed ascellari è uno strumento essenziale nella diagnosi dell'arterite gigantocellulare (GCA). Tuttavia, permangono incertezze in merito alla necessità di ripetere tale procedura durante il monitoraggio. A tal proposito, scopo del nostro lavoro è stato valutare se la ripetizione routinaria della CDUS possa aiutare nella diagnosi precoce delle recidive di GCA.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente tutti i pazienti con una pregressa (>3 mesi) diagnosi di GCA craniale, valutati presso il nostro ambulatorio vasculiti da giugno 2020 a gennaio 2021. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una visita reumatologica completa, ad esami ematochimici e a CDUS. Il grado di flogosi vascolare è stato quantificato impiegando sia lo "halo count" che lo "halo score" proposto da van der Geest et al. in entrambe le arterie ascellari e nei rami frontale, comune e parietale di entrambe le arterie temporali.

Erano criteri di esclusione dal nostro studio un coinvolgimento isolato dei grandi vasi ed un trattamento in corso con farmaci biologici.

Risultati. Sono stati inclusi 12 pazienti (9 femmine, 3 maschi) con un'età media di 77,58±6,96 mesi ed una lunghezza media di malattia di 55,16±54,61 mesi.

In 6 di loro, l'ecografia ha evidenziato reperti patologici (halo counts >=2 e Halo score>=3) ed è stata pertanto formulata una diagnosi di recidiva di GCA.

All'esame obiettivo, 2 di loro erano asintomatici, uno riportava astenia e gli altri 3 sintomi compatibili con GCA. D'altro canto, al momento della prima diagnosi, tutti i pazienti erano sintomatici ed ognuno di essi presentava almeno un sintomo craniale ed un sintomo sistemico.

Gli indici di flogosi erano nei limiti o lievemente alterati in 2 pazienti, mentre negli altri 4 la proteina C reattiva, benché elevata, era significativamente più bassa ($p<0.0001$) che al momento della prima diagnosi.

Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative quando i pazienti sono stati stratificati in base al dosaggio di steroidi assunto.

Conclusioni. Per quanto noto, il nostro rappresenta il primo tentativo organico di valutare le caratteristiche cliniche, sierologiche ed ecografiche delle recidive di malattia in una coorte di pazienti con lunga durata di malattia e GCA craniale.

Nella nostra piccola coorte, la CDUS ha evidenziato segni di recidiva in 6 pazienti su 12 e, soprattutto, nel contesto di indici di flogosi, segni e sintomi ben diversi che al baseline, suggerendo che le recidive di GCA possono essere notevolmente differenti rispetto all'esordio di malattia, essendo meno severe e talora indolenti o del tutto asintomatiche sia da un punto di vista clinico che laboratoristico. Un monitoraggio periodico dei pazienti impiegando la CDUS sembra in grado di fornire utili informazioni nella diagnosi precoce delle recidive di malattia.

Keywords: *Arterite gigantocellulare, Ecografia, Recidive.*

ATTIVAZIONE MALADATTATIVA DELLA TRAINED IMMUNITY NELLA PATOGENESI DELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE

G. CAVALLI [1], R. MOLTENI [1], E. CANTONI [1], D. STEFANONI [1], M. PANIGADA [2], V. GIORDANO [1], A. TOMELLERI [1], C. CAMPOCHIARO [2], E. BALDISSERA [2], J. DOMÌNGUEZ ANDRÉS [3], M. NETEA [3], A. D'ALESSANDRO [4], L. DAGNA [1]

[1]Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [3]Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands; [4]Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Colorado Denver, Aurora, CO, United States

Scopo del lavoro. Trained immunity (TI) è un programma pro-infiammatorio dei monociti/macrofagi caratterizzato da attivazione immunometabolica (attivazione di glicolisi, glutaminolisi e sintesi di acidi grassi) e modifiche epigenetiche che insieme sostengono un marcato aumento della produzione di citochine infiammatorie. La TI si è evoluta come meccanismo di protezione da infezioni ripetute, ma una sua attivazione maladattativa (i.e. in assenza di infezione) è implicata nello sviluppo di malattie infiammatorie caratterizzate da un'iperattivazione delle cellule mielomonocitiche (1). Scopo di questo studio è determinare l'attivazione della TI nell'arterite gigantocellulare (GCA), una vasculite sistemica caratterizzata dall'infiltrazione delle arterie di grosso calibro da parte di macrofagi attivati con produzione di IL-6, le cui cause rimangono sconosciute.

Materiali e Metodi. La produzione di citochine da parte di monociti provenienti da pazienti con GCA è stata determinata mediante ELISA al basale e dopo stimolazione con LPS. I marker epigenetici associati a TI (i.e. H3K4me3, H3K27Ac) sono stati determinati con ChIP PCR. La presenza di modifiche immunometaboliche è stata valutata in vitro con metabolomica e Seahorse Flux analyzer, e in vivo mediante tomoscintigrafia a emissione di positroni (PET) effettuata a fini di diagnosi o di monitoraggio della malattia. Come controlli sono stati utilizzati monociti di donatori sani (age- and sex-matched) o di pazienti con altre malattie infiammatorie (i.e. malattia di Still dell'adulto).

Risultati. A seguito di stimolazione, i monociti isolati da pazienti con GCA producono livelli di IL-6 significativamente piu elevati rispetto ai monociti di donatori sani. Tale induzione citochinica è specifica per IL-6, e non si verifica per altre citochine di derivazione mielomonocitica. Rispetto ai monociti dei controlli sani, i monociti dei pazienti con GCA mostrano sia i segni di attivazione immunometabolica della TI, che le tipiche alterazioni epigenetiche ad essa correlate (H3K4me3, H3K27Ac) a livello del promotore del gene di IL-6, coerenti con l'aumento della produzione di questa citochina. La PET rivela un marcato uptake di glucosio a livello dei vasi coinvolti, coerente con una marcata attivazione glicolitica dei macrofagi infiltranti le lesioni.

Conclusioni. I monociti dei pazienti con GCA mostrano un aumento della produzione di IL-6 dopo stimolo infiammatorio, e segni immunometabolici e epigenetici di un'attivazione maladattativa della trained immunity. L'intensa captazione di glucosio a livello delle arterie coinvolte evidenziata dalla PET suggerisce la rilevanza di questo meccanismo in vivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Biavasco R, Molteni R, Stefanoni D, et al. Nemkov T, Domínguez-Andrés J, Arts RJ, et al. Oncogene-induced maladaptive activation of Trained Immunity in the pathogenesis and treatment of a human inflammatory myeloid neoplasm, Erdheim-Chester disease. Blood. 2021.

Keywords: *Trained Immunity, Arterite gigantocellulare, Immunità innata.*

COMUNICAZIONI ORALI:
VERSO EULAR [II]

Moderatori: S. Bugatti (Pavia)*, C. Perricone* (Perugia)

INHERITED AND ACQUIRED THROMBOPHILIA IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE FAILURE: A REAL-LIFE EXPERIENCE

S. Ferrigno, P. Triggianese, M. Chimenti, P. Conigliaro, R. Perricone, C. De Carolis
Roma

ASSOCIATION BETWEEN PRECONCEPTION COMPLEMENT LEVELS AND USE OF HYDROXYCHLOROQUINE WITH PREGNANCY OUTCOME IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND CARRIERS OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES: AN INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY

D. Lini[1], C. Nalli[1], L. Andreoli[1], F. Crisafulli[1], M. Fredi[1], M.G. Lazzaroni[1], A. Calligaro[2], V. Canti[3], R. Caporali[3], F. Carubbi[4], C.B. Chighizola[3], P. Conigliaro[2], F. Conti[5], C. De Carolis[5], T. Del Ross[2], M. Favaro[2], M. Gerosa[3], A. Iuliano[5], P.L. Meroni[3], M. Mosca[6], M. Padovan[7], R. Perricone[5], P. Rovere-Querini[3], G.D. Sebastiani[5], C. Tani[6], M. Tonello[2], S. Truglia[3], D. Zucchi[6], F. Franceschini[1], A. Tincani[1]
[1]Brescia, [2]Padova, [3]Milano, [4]L'Aquila, [5]Roma, [6]Pisa, [7]Ferrara

THE PATIENT GLOBAL ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY COLLECTS DIFFERENT INFORMATION IN EARLY COMPARED TO ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS

L. De Stefano[1], S. Bugatti[1], B. D'Onofrio[1], E. Mauric[1], M. Di Lernia[1], E.G. Favalli[2], A. Manzo[1], R. Caporali[2], C. Montecucco[1]
[1]Pavia, [2]Milano

PHENOTYPES OF DRUG-FREE RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE. COMPARATIVE EVALUATION WITH PRE-TREATMENT DISEASE ONSET IN ACPA POSITIVE AND ACPA NEGATIVE DISEASE.

E. Bozzalla Cassione, S. Grignaschi, B. Xoxi, M.I. Greco, T. Luvaro, I. Mazzucchelli, S. Bugatti, C. Montecucco, A. Manzo
Pavia

INHERITED AND ACQUIRED THROMBOPHILIA IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE FAILURE: A REAL-LIFE EXPERIENCE

S. FERRIGNO, P. TRIGGIANESE, M.S. CHIMENTI, P. CONIGLIARO, R. PERRICONE, C. DE CAROLIS

University of Rome Tor Vergata, Roma

Background and Aim. Reproductive failure (RF) is a heterogeneous condition affecting women of reproductive age and includes recurrent spontaneous abortion (RSA). While the causal relationship between RSA and acquired thrombophilia (antiphospolipid antibodies and/or Syndrome - APS) has been largely assessed, the role of inherited thrombophilia is still debated. Identifying fertile women at high risk for RSA thus remains an unsolved issue.

Aim of the present study is to document, in a real-life experience setting, patterns of thrombophilia in RSA women and to explore potential differences in pregnancy outcome between women with inherited and women with acquired thrombophilia.

Materials and Methods. The study was designed as a single-center observational study and included 400 women. Women were divided into two groups according to pregnancy outcome: RSA (n=250, 35.6±6.6 yrs) and no miscarriage (n=150, 36.2±5.7 yrs). We investigated in both groups all thrombophilic factors representing well-established indications for thrombophilia screening.

Inherited thrombophilia comprised: factor V Leiden G1691A mutation (FV), prothrombin G20210A mutation (FII), compound heterozygosity for FV and FII, deficiency of antithrombin (AT), protein C (PC), and protein S (PS). Acquired thrombophilia was investigated by the occurrence of positivity of: Lupus Anticoagulant (LA), IgG/IgM aCL, IgG/IgM anti-ß2GPI, in accordance to international criteria. A diagnosis of a defined APS was done according to the 2006 updated classification criteria. Other risk factors for RF included age, smoking habit, hypertension, obesity, dyslipidemia, history of hormone therapy, as well as the occurrence of autoimmune thyroid disorders and anti-nuclear antibodies (ANA) positivity.

Results. LA single positivity resulted to be more prevalent in RSA women than in controls (P<0.001) as well as the diagnosis of APS (P<0.0001) while no difference in the prevalence of inherited thrombophilic factors occurred between the groups.

Within the RSA group, the number of spontaneous abortions was significatively higher in women with at least one acquired thrombophilic factor compared to women carrying at least one inherited factor (P=0.01). In addition, RSA women with at least one acquired thrombophilic factor showed a higher prevalence of autoimmune thyroid disorders (P=0.01), hypertension (P=0.04), and hormone therapy (P=0.02) than women carrying at least one inherited factor.

Conclusions. Our findings from a large women cohort suggest that acquired thrombophilia seems to be the main risk factor for RSA while the role of inherited thrombophilia with antiphospholipid antibodies in women with RF is not associated with a worse pregnancy outcome.

Keywords: *Reproductive failure, Inherited thrombophilia, Antiphospholipid antibodies.*

ASSOCIATION BETWEEN PRECONCEPTION COMPLEMENT LEVELS AND USE OF HYDROXYCHLOROQUINE WITH PREGNANCY OUTCOME IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND CARRIERS OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES: AN INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY

D. LINI [1], C. NALLI [1], L. ANDREOLI [1], F. CRISAFULLI [1], M. FREDI [1], M.G. LAZZARONI [1], A. CALLIGARO [2], V. CANTI [3], R. CAPORALI [4], F. CARUBBI [5], C.B. CHIGHIZOLA [6], P. CONIGLIARO [7], F. CONTI [8], C. DE CAROLIS [9], T. DEL ROSS [2], M. FAVARO [2], M. GEROSA [10], A. IULIANO [11], P.L. MERONI [12], M. MOSCA [13], M. PADOVAN [14], R. PERRICONE [7], P. ROVERE-QUERINI [3], G.D. SEBASTIANI [11], C. TANI [13], M. TONELLO [15], S. TRUGLIA [8], D. ZUCCHI [16], F. FRANCESCHINI [1], A. TINCANI [1]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili and University of Brescia; [2]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padua; [3]Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan; [4]Division of Clinical Rheumatology, ASST Gaetano Pini-CTO Institute, Milan; [5]Department of Biotechnological and Applied Clinical Science, Rheumatology Unit, University of L'Aquila; [6]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, ASST G. Pini & CTO, Milan; [7]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Rome; [8]Lupus Clinic, Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [9]Polymedical Center for Prevention of Recurrent Spontaneous Abortion, Rome; [10]Division of Rheumatology, Ospedale Gaetano Pini, University of Milan; [11]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Rome; [12]Division of Rheumatology, ASST.G Pini, University of Milan and Istituto Auxologico Italiano, Milan; [13]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; [14]Rheumatology Unit, University of Ferrara and Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara; [15]BSC, Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padua; [16]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa

Purpose. APS is a rare autoimmune disease characterized by thrombotic events and/or pregnancy morbidities in the presence of confirmed positivity for aPL. Complement was demonstrated to be involved in aPL-related pregnancy loss in animal models and human disease. According to some authors, Hydroxychloroquine (HCQ) can control the activation of the complement system, improve pregnancy outcome and reduce aPL title. This study was conducted to verify the effect of HCQ in a multicenter cohort of Primary APS (PAPS) and aPL carriers pregnant women and possible correlation with preconception serum C3/C4 levels.

Methods. Medical records of pregnant women with confirmed positivity for aPL antibodies attending 12 referral centers from January 2010 to December 2020 were retrospectively evaluated. We considered as aPL-related adverse pregnancy outcome (APO): spontaneous abortions (<10 weeks of gestation), fetal loss (>=10 weeks of gestation), neonatal death (death of a formed fetus alive at birth in the first 28 days of life), preterm delivery before 37 weeks of gestation, preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome. The presence of one or more of them were considered for the definition of gestational outcome.

Results. 164 singleton pregnancies (22 aPL carriers - 13%) in 128 patients were evaluated: all the patients were treated with combination therapy (low dose aspirin, LDA + low molecular weight heparin, LMWH), and in 30 HCQ was added. 58 pregnancies (43%) had low levels of preconception C3 and/or C4. A triple aPL positivity was observed in 54 pregnancies (40%), 14 (26%) of them were treated with combination therapy + HCQ. When considering the whole cohort, the addition of HCQ did not significantly improved the gestational outcome (14/30,47% vs 72/134,54%, p=0.317, ns). Further stratification was performed on the basis of complement consumption. In the group of patients with preconception low C3 and/or C4 the addition of HCQ did not significantly improve pregnancy

outcome (7/11,64% vs 15/47,32%, p=0.264, ns). We have lastly evaluated 40 pregnancies that were characterized by a high-risk profile (triple aPL positivity and complement consumption) to assess whether if the administration of HCQ on the top of combination therapy during pregnancy could influence gestational outcome. HCQ significantly improved gestational outcome (7/10,70% vs 7/30,23% p=0.018). This observation could not be confirmed in patients with single or double aPL positivity (p=1, ns).

Conclusion. The study shows that administering HCQ in addition to combination therapy can improve gestational outcome in aPL/APS high-risk patients defined as triple aPL positive, with decreased C3 and /or C4 levels. This observation confirms that HCQ exerts a beneficial effect on aPL pregnancies by complement inhibition as it was shown in animal models. In addition, our results provide the clinicians a useful tool to implement conventional treatment in patients at high risk of pregnancy complication or loss.

Keywords: *Pregnancy, Antiphospholipid antibodies, Hydroxychloroquine.*

THE PATIENT GLOBAL ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY COLLECTS DIFFERENT INFORMATION IN EARLY COMPARED TO ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS

L. DE STEFANO [1], S. BUGATTI [1], B. D'ONOFRIO [1], E. MAURIC [1], M. DI LERNIA [1], E.G. FAVALLI [2], A. MANZO [1], R. CAPORALI [2], C. MONTECUCCO [1]

[1]Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; [2]Department of Rheumatology, ASST Gaetano Pini-CTO Institute, Milano

Aim. The patient global assessment (PGA) is the most widely used patient-reported measure in rheumatoid arthritis (RA), being a component of disease activity scores, treatment response criteria, and definitions of remission. However, at least in established RA, PGA is mostly associated with pain, functional limitation, psychological distress and comorbidities. As such, the inclusion of PGA as a driver of intensification of immunosuppressive therapy is being questioned. Determinants of PGA may however differ in the earliest stages of RA, when pain processing mechanisms and damage accrual have not occurred yet. Aim of this study was to analyze the associations between PGA and disease activity measures across different phases of RA.

Table I - Association of PGA in RA at different time points. Univariable and multivariable analyses.

	0 months		6 months		12 months		24 months	
Early RA								
	r (95% CI)	**p**	**r (95% CI)**	**p**	**r (95% CI)**	**p**	**r (95% CI)**	**p**
VAS pain	0.75 (0.71-0.78)	<0.001	0.86 (0.83-0.88)	<0.001	0.84 (0.80-0.86)	<0.001	0.83 (0.79-0.87)	<0.001
HAQ	0.45 (0.39-0.51)	<0.001	0.60 (0.52-0.67)	<0.001	0.57 (0.50-0.63)	<0.001	0.50 (0.41-0.59)	<0.001
SJC28	0.24 (0.17-0.31)	<0.001	0.27 (0.19-0.34)	<0.001	0.21 (0.12-0.30)	<0.001	0.23 (0.13-0.33)	<0.001
TJC28	0.33 (0.26-0.40)	<0.001	0.43 (0.36-0.50)	<0.001	0.39 (0.30-0.46)	<0.001	0.30 (0.20-0.40)	<0.001
CRP	0.11 (0.03-0.18)	0.005	0.06 (-0.02-0.15)	0.15	0.19 (0.10-0.28)	<0.001	0.03 (0.09-0.14)	0.63
	β stand	**p**	**β stand**	**p**	**β stand**	**p**	**β stand**	**p**
VAS pain	0.66	<0.001	0.87	<0.001	0.74	<0.001	0.80	<0.001
HAQ	0.20	<0.001	0.61	0.004	0.45	0.03	0.42	0.003
SJC28	0.17	0.03	0.26	0.04	0.11	0.04	--	--
TJC28	--	--	--	--	--	--	--	--
CRP	--	--	--	--	--	--		
Established RA								
	r (95% CI)	**p**						
VAS pain	0.74 (0.70-0.77)	<0.001						
HAQ	0.47 (0.41-0.54)	<0.001						
SJC28	0.27 (0.19-0.35)	<0.001						
TJC28	0.34 (0.27-0.41)	<0.001						
CRP	0.08 (0.00-0.17)	0.05						
	β stand	**p**						
VAS pain	0.79	<0.001						
HAQ	0.15	0.004						
SJC28	--	--						
TJC28	0.11	0.04	--	--	--	--	--	--
CRP	--	--	--	--	--	--		

Adjusted for age, gender, erosive disease, comorbidities
VAS = Visual Analogue Scale; HAQ = Health Assessment Questionnaire; SJC28 = Swollen Joint Count on 28 joints; TJC28 = Tender Joint Count on 28 joints; CRP = C-Reactive Protein.

Methods. 1.119 RA patients from two independent cohorts were included:
1) a prospective longitudinal cohort of early RA (<12 months of symptoms) (n=718) with an observation period of 24 months upon initiation of therapy with methotrexate;
2) a cross-sectional cohort of established RA (duration >5 years) (n=401) with inadequate response to methotrexate. Determinants of PGA were assessed by Pearson's correlation coefficients and multivariable linear regression.
Results. In early RA, median (IQR) symptom duration at inclusion was 16 (10-29) weeks, 72.3% of the patients were female, 47% were autoantibody-positive, 37.6% had radiographic evidence of >=1 erosion, and 48% presented with >=1 comorbidity. The mean (SD) 28-joints disease activity score (DAS28) was 4.80 (1.24), and the mean (SD) PGA 56.5 (26.8). The proportion of patients at least in low disease activity (DAS28 <3.2) after 6, 12 and 24 months was 52.2%, 59.4% and 67% respectively. The associations of PGA with pain and functional limitation, as expressed by the health assessment questionnaire (HAQ), were moderate to good (r >0.40) at all time points, and were independent of other co-variates (Table I). Swollen joints (SJC28) were independently and directly associated with PGA at all time points until 12 months, whilst the association become indirect at 24 months (Table I). In ACPA-positive patients, PGA at 6 and 12 months was weakly but still significantly associated with SJC28 even in low disease activity states (adj r 0.15 and 0.13, p<0.05). In patients with established active RA, independent determinants of PGA were pain, HAQ and tender joints, whilst no associations with SJC28 and acute phase reactants were found neither in the overall cohort (Table 1) nor in ACPA-positive patients.
Conclusions. In established RA, PGA appears mostly related to factors outside the core domains of disease activity. In contrast, in the early phases of the disease, PGA may more strictly collect information on inflammatory-related symptoms. Better understanding of the relationship between patient reported outcomes and disease activity in the various phases of RA may thus be needed before introducing definitive changes in the current definitions of disease activity.

Keywords: *Patient reported outcomes, Remissione, Early arthritis.*

PHENOTYPES OF DRUG-FREE RHEUMATOID ARTHRITIS FLARE. COMPARATIVE EVALUATION WITH PRE-TREATMENT DISEASE ONSET IN ACPA POSITIVE AND ACPA NEGATIVE DISEASE.

E. BOZZALLA CASSIONE, S. GRIGNASCHI, B. XOXI, M.I. GRECO, T. LUVARO, I. MAZZUCCHELLI, S. BUGATTI, C. MONTECUCCO, A. MANZO

Division of Rheumatology, Università di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Aims. Characterization of the clinical phenotypes and dynamics of rheumatoid arthritis (RA) flare can provide insights into the primary mechanisms of the disease and help at better defining and recognizing its polymorphism in clinical practice. Here, taking advantage from our cohort of patients followed-up from early pre-treatment stage to stable drug-free remission, we analysed and compared at

TABLE 1	Cohort	
Age at disease onset (years), median (IQR)	57 (43-65)	
Sex, female (%)	34 (64%)	
RF positive , n (%)	32 (60%)	
aCCP positive, n (%)	35 (66)	
	Onset	Flare
VES (mm/h), median (IQR)	20.0 (12.0-38.5)	17 (9.00-27.0)
PCR (mg/dL), median (IQR)	0.640 (0.307-2.11)	0.370 (0.220-1.05)
HAQ, median (IQR)	0.625 (0.375-1.13)	0.438 (0.125-0.875)
VAS GH, median (IQR)	40.0 (26.5-50.0)	40 (30.0-50.0)
VAS PGA, median (IQR)	50.0 (27.0-66.5)	49 (20.0-70.0)
VAS EGA, median (IQR)	38.0 (27.0-60.0)	40 (30.0-60.0)
SJC/28, median (IQR)	6 (2-9)	3 (2.75-5)
TJC/28, median (IQR)	2 (1-7)	3 (1-6)
DAS28-VES, median (IQR)	4.55 (3.29-5.36)	3.98 (3.56-4.61)
DAS28-PCR, median (IQR)	3.98 (3.08-4.88)	3.85 (3.00-4.27)
Morning Stiffness (minutes) , median (IQR)	60.0 (11.3-90.0)	10 (1.00-30.0)
Grey scale Hands (36 points), median (IQR)	5 (3-10)	6 (2-9)
Power Doppler Hands (36 points), median (IQR)	2 (0-5)	3 (0-6)

individual level the natural features of early RA appearance and flare, across the spectrum of the objective and subjective domains of the disease.

Materials and Methods. Fifty-three RA patients, achieving stable drug-free remission after early csDMARDS introduction and displaying clinical flare across 60 months were analysed for their clinical, laboratory and ultrasound characteristics at flare and at the time of referral before treatment. Flare was defined based on DAS28 criteria and medical judgement of treatment requirement. Analyses were performed by T-test, ANOVA and Chi square test.

Results. Cohort characteristics are shown in Table 1. As inferred by paired analyses, no significant differences were observed between early disease appearance and flare concerning composite indices of disease activity (DAS28-VES and DAS28-CRP). Parallel analyses focussed on subjective/semi-objective domains (TJC, GH, PGA, EGA and VAS pain) confirmed comparable values in the two phases. However, flare appeared to be significantly less inflammatory in terms of CRP, VES, SJC, morning stiffness and HAQ ($p<0.05$). These differences remained after adjustment for diagnostic delay including only very early RA patients (VERA, <3 months from symptoms' onset). Despite a trend towards quantitative reproduction of the ACR/EULAR2010 criteria joint domains in the whole cohort, single patient analysis of the arthritis phenotype (symmetry, involvement of upper and/or lower limbs, poly/oligoarticular arthritis) showed that the great majority of patients did undergo anatomic changes at the time of flare (71.7%). This remained true when considering only symmetry and upper/lower limbs involvement (56.6%) and adjusting for VERA (59.25%). The great majority of patients (73.3%) at flare showed objective synovitis of at least one joint district (as defined by ACR/EULAR 1987 criteria) not involved at onset. The number of patients presenting >50% of new joint districts at flare was significantly higher in ACPA positive RA ($p<0.05$) suggesting a more systemic inflammatory process in this group.

Conclusions. RA flare in patients achieving drug-free remission seems to be less severe in terms of inflammatory markers and synovitis recurrence, despite a similar degree of joint tenderness and patients' perception with respect to disease onset. The arthritis phenotype of RA can undergo detectable changes in the majority of patients with involvement of joint districts not affected at onset. New joint districts involvement at flare with respect to onset is significantly higher in aCCP positive patients supporting the existence of pathologic differences in the process of disease reactivation in the two groups.

Keywords: *Drug free remission, Flare, aCCP.*

COMUNICAZIONI ORALI:
MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

Moderatori: L. Cantarini (Siena)*, P. Sfriso* (Padova)

MEDIATORI PRO-RISOLUTORI LIPIDICI E NETWORK INFIAMMATORIO NEI PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 E MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO: RUOLO DELLA PROTECTINA D1 SULLA DISREGOLAZIONE MACROFAGICA

M. Vomero[1], D. Currado[1], A. Marino[1], A. Biaggi[1], S. Di Donato[1], I. Genovali[1], I. Baglivo[1], A. Rigon[1], F. Caso[2], F. Ursini[3], O. Berardicurti[4], P. Ruscitti[4], R. Scarpa[2], R. Meliconi[3], P. Cipriani[4], L. Navarini[1], A. Afeltra[1], R. Giacomelli[1]
[1]Roma, [2]Napoli, [3]Bologna, [4]L'Aquila

PERSISTENZA IN TRATTAMENTO DI ANAKINRA E CANAKINUMAB NELLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE MONOGENICHE: DATI DAL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA

J. Sota[1], D. Rigante[2], R. Cimaz[3], M. Cattalini[4], M. Frassi[4], R. Manna[2], L. Sicignano[2], E. Verrecchia[2], E. Aragona[5], M. Maggio[5], G. Lopalco[6], G. Emmi[7], P. Parronchi[7], A. Cauli[8], E. Wiesik-Scewczyk[9], J. Hernandez-Rodriguez[10], C. Gaggiano[1], M. Tarsia[1], M. Mourabi[1], G. Ragab[11], A. Vitale[1], C. Fabiani[1], B. Frediani[10], V. Lamacchia[1], A. Renier[1], L. Cantarini[1]
[1]Siena, [2]Roma, [3]Milano, [4]Brescia, [5]Palermo, [6]Bari, [7]Firenze, [8]Cagliari, [9]Varsavia (Poland), [10]Barcellona (Spain), [11]Cairo (Egypt),

RETENTION RATE DEGLI AGENTI ANTI-IL1 NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SCHNITZLER: DATI DA UNA COORTE MULTICENTRICA ITALIANA

F. Crisafulli[1], A. Vitale[2], C. Gaggiano[2], L. Dagna[3], G. Cavalli[3], R. Cimaz[3], O. Viapiana[4], F. Iannone[5], G. Lopalco[5], R. Bortolotti[6], M. Abdel Jaber[6], C. Montecucco[7], S. Monti[7], S. Balduzzi[7], G. Emmi[8], P. Airò[1], F. Franceschini[1], L. Cantarini[2], M. Frassi[1]
[1]Brescia, [2]Siena, [3]Milano, [4]Verona, [5]Bari, [6]Trento, [7]Pavia, [8]Firenze

EFFICACIA DI CANAKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI STILL AD ESORDIO IN ETÀ ADULTA: DATI DI REAL LIFE

A. Vitale, V. Berlengiero, J. Sota, A. Pata, C. Gaggiano, M. Tarsia, S. Gentileschi, F. Bellisai, B. Frediani, L. Cantarini
Siena

MEDIATORI PRO-RISOLUTORI LIPIDICI E NETWORK INFIAMMATORIO NEI PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 E MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO: RUOLO DELLA PROTECTINA D1 SULLA DISREGOLAZIONE MACROFAGICA

M. VOMERO [1], D. CURRADO [1], A. MARINO [1], A. BIAGGI [1], S. DI DONATO [1], I. GENOVALI [1], I. BAGLIVO [1], A. RIGON [1], F. CASO [2], F. URSINI [3], O. BERARDICURTI [4], P. RUSCITTI [4], R. SCARPA [2], R. MELICONI [3], P. CIPRIANI [4], L. NAVARINI [1], A. AFELTRA [1], R. GIACOMELLI [1]

[1]Unità di Reumatologia, Immunologia e Medicina Clinica, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma; [2]Unità di ricerca in Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli; [3]Unità di Reumatologia e Medicina, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; [4]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila

Scopo del lavoro. Durante la COVID-19 è stato dimostrato un diretto coinvolgimento dei macrofagi nella massiva produzione citochinica e nell'insorgenza delle complicanze polmonari gravi. L'infezione virale determina la polarizzazione dei macrofagi verso il fenotipo M1, capaci di attivare la risposta infiammatoria. Durante la fase di risoluzione dell'infiammazione, invece, i macrofagi vengono ripolarizzati in direzione M2, assumendo la capacità di eliminare le cellule danneggiate e riparare i tessuti. L'infiammazione sistemica incontrollata è una caratteristica che accumuna la COVID-19 alle patologie autoinfiammatorie come la malattia di Still dell'adulto (AOSD). Inoltre, è noto come le infezioni virali rappresentano uno dei più comuni fattori scatenanti della sindrome da attivazione macrofagica (MAS), una delle complicanze più gravi della AOSD. La risoluzione dell'infiammazione è un processo attivo guidato dalla biosintesi di specifici mediatori lipidici endogeni, di recente scoperta, che prendono il nome di mediatori specializzati pro-risolutivi (SPM). Tra questi la protectina D1 (PD1) sembra svolgere un ruolo principale nella risoluzione delle infezio-

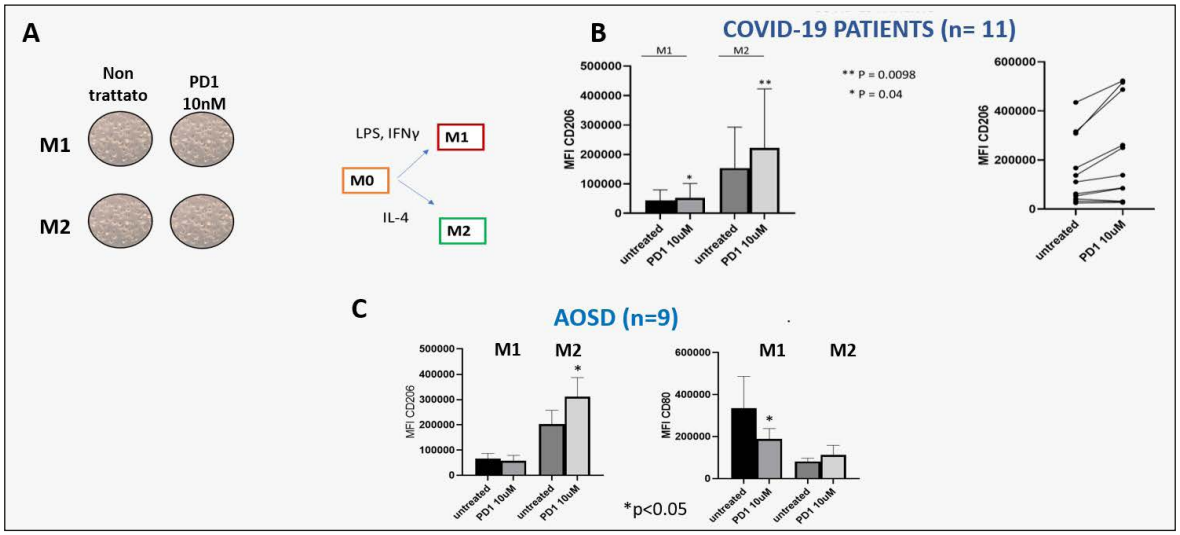


Figura 1 - A. Rappresentazione grafica del "setting sperimentale" utilizzato per il differenziamento dei monociti in macrofagi. B. Livelli di mean fluorescence intensity (MFI) dell'espressione del CD206 (marcatore M2) in macrofagi di pazienti affetti da COVID-19. AOSD trattati o meno con la Protectina D1 (PD1). C. Espressione del CD80 (marcatore M1) e CD206 in macrofagi di pazienti affetti da AOSD dopo trattamento con la PD1.

ni virali. In base a tali considerazioni, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare in vitro l'effetto della PD1 sul differenziamento di macrofagi derivanti da pazienti affetti da AOSD, COVID-19 e controlli, per identificare gli effetti dei mediatori pro-risolutivi in queste forme.

Materiali e Metodi. Le cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti affetti da AOSD, COVID-19, e controlli sono state isolate tramite centrifugazione su gradiente di densità, coltivate su piastre da 6 pozzetti e le cellule aderenti tenute in coltura per 10 giorni in presenza di M-CSF (50 ng/ml), PD-1 (10 nM ogni giorno). Il 50% dei pozzetti è stato trattato con IFN e LPS per indurre un fenotipo M1, l'altro 50% è stato trattato con IL-4 per indurre differenziamento verso il fenotipo M2 (Figura 1A). Dopo due giorni di stimolazione con IFN, LPS/ IL-4, l'espressione di marcatori di superficie dei macrofagi M1 (CD80) e M2 (CD206) è stata valutata mediante citometria a flusso.

Risultati. Sono stati arruolati 11 pazienti affetti da COVID-19s (6 ICU e 5 IC) e 9 pazienti affetti da AOSD cronica; i risultati sono mostrati in figura 1. In COVID-19, il trattamento con la PD1 ha determinato un aumento statisticamente significativo dei livelli di espressione di CD206 nei macrofagi M1 e M2 (Figura 1B). Al contrario, PD1 non era in grado di modulare l'espressione di CD80 in nessun subset. In AOSD, si assiste ad una diminuzione statisticamente significativa dell'espressione del CD80 e ad un aumento dell'espressione del CD206 dopo stimolazione con la PD1 (Figura 1C).

Conclusioni. PD1 è in grado di indurre il differenziamento M2 nei pazienti affetti da AOSD e COVID-19. Ulteriori studi sono in corso per determinare i mediatori pro-risolutivi, la loro presenza e la loro attività in queste malattie, rappresentando un nuovo potenziale target terapeutico.

Keywords: *COVID, Malattia di Still dell'adulto, Protectina D1.*

PERSISTENZA IN TRATTAMENTO DI ANAKINRA E CANAKINUMAB NELLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE MONOGENICHE: DATI DAL REGISTRO INTERNAZIONALE AIDA

J. SOTA [1], D. RIGANTE [2,3], R. CIMAZ [4], M. CATTALINI [5], M. FRASSI [6], R. MANNA [7], L. SICIGNANO [8], E. VERRECCHIA [8], E. ARAGONA [9], M. MAGGIO [10], G. LOPALCO [11], G. EMMI [12], P. PARRONCHI [12], A. CAULI [13], E. WIESIK-SCEWCZYK [14], J. HERNANDEZ-RODRIGUEZ [15], C. GAGGIANO [1,16], M. TARSIA [1,16], M. MOURABI [1], G. RAGAB [17], A. VITALE [1], C. FABIANI [18], B. FREDIANI [19], V. LAMACCHIA [20], A. RENIERI [20], L. CANTARINI [1]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Siena; [2]Department of Life Sciences and Public Health, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]Università Cattolica Sacro Cuore, Roma, [4]ASST G. Pini-CTO, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; [5]Clinica Pediatrica, Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia, [6]Immunologia Clinica e Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Bresia; [7]Istituto di Medicina Interna, Centro delle Febbri Periodiche, Fondazione Policlinico A. Gemelli, UCSC, Roma; [8]U.O.C. Continuità Assistenziale, Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento, Neurologiche, Ortopediche e della Testa-collo, Roma; [9]Divisione di Gastroenterologia, DIBIMIS, Ospedali Riuniti Villa Sofia-Vincenzo Cervello, Palermo; [10]Dipartimento Universitario Pro. S.A.M.I., Università di Palermo; [11]Unità di Reumatologia, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organo (DETO), Università di Bari; [12]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [13]Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari; [14]Department of Internal Medicine, Pulmonology, Allergy and Clinical Immunology, Varsavia, Poland; [15]Vasculitis Research Unit and Autoinflammatory Diseases Clinical Unit, Department of Autoimmune Diseases, Barcellona, Spain; [16]Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di degli Studi di Siena; [17]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Università di Cairo, Egypt; [18]Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena; [19]U.O.C. di Reumatologia, Policlinico Le Scotte, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [20]Genetica Medica, Dipartimento di biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. La quantità di studi che valutano l'effectiveness a lungo-termine degli inibitori dell'interleuchina (IL-1) nelle malattie autoinfiammatorie monogeniche (MAIm) è esigua. Lo scopo di studio era quello di investigare, in un contesto real-life, la persistenza in trattamento degli inibitori dell'IL-1 nelle più frequenti MAIm attraverso il calcolo della drug retention rate (DRR) e di identificare potenziali fattori predittivi di persistenza al trattamento. Le malattie oggetto di questo studio erano la febbre Mediterranea familiare, la malattia da deficit di mevalonato chinasi, la sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale e le criopirinopatie.

Materiali e Metodi. Studio retrospettivo, multicentrico condotto su pazienti arruolati nel registro internazionale AIDA, affetti dalle più comuni MAIm e trattati con anakinra o canakinumab. Gli obiettivi erano quelli di valutare:

1) la complessiva DRR degli inibitori dell'IL-1 nelle MAIm;
2) l'impatto del profilo di sicurezza, della linea biologica di trattamento e della diagnosi molecolare sulla DRR;
3) potenziali fattori predittivi responsabili della sospensione della terapia. L'esplorazione del profilo di sicurezza e dell'effetto risparmiatore di glucocorticoidi costituivano obiettivi ancillari.

Le curve di sopravvivenza sono state analizzate con il metodo di Kaplan-Meier. Il modello Cox-proportional hazard è stato impiegato al fine di individuare fattori responsabili di interruzione della terapia.

Risultati. Sono stati arruolati 78 pazienti per un totale di 102 regimi di trattamento. La durata media del trattamento era pari a 29.59 mesi (mediana ± range interquartile: 24.00±31.25). La DRR degli inibitori dell'IL-1 stimata a 12, 24 e 48 mesi di follow-up risultava pari a 75.8%, 69.7% e 51.1% rispettivamente. Gli eventi avversi impattavano significativamente la DRR (p=0.019). Contrariamente, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata comparando i pazienti

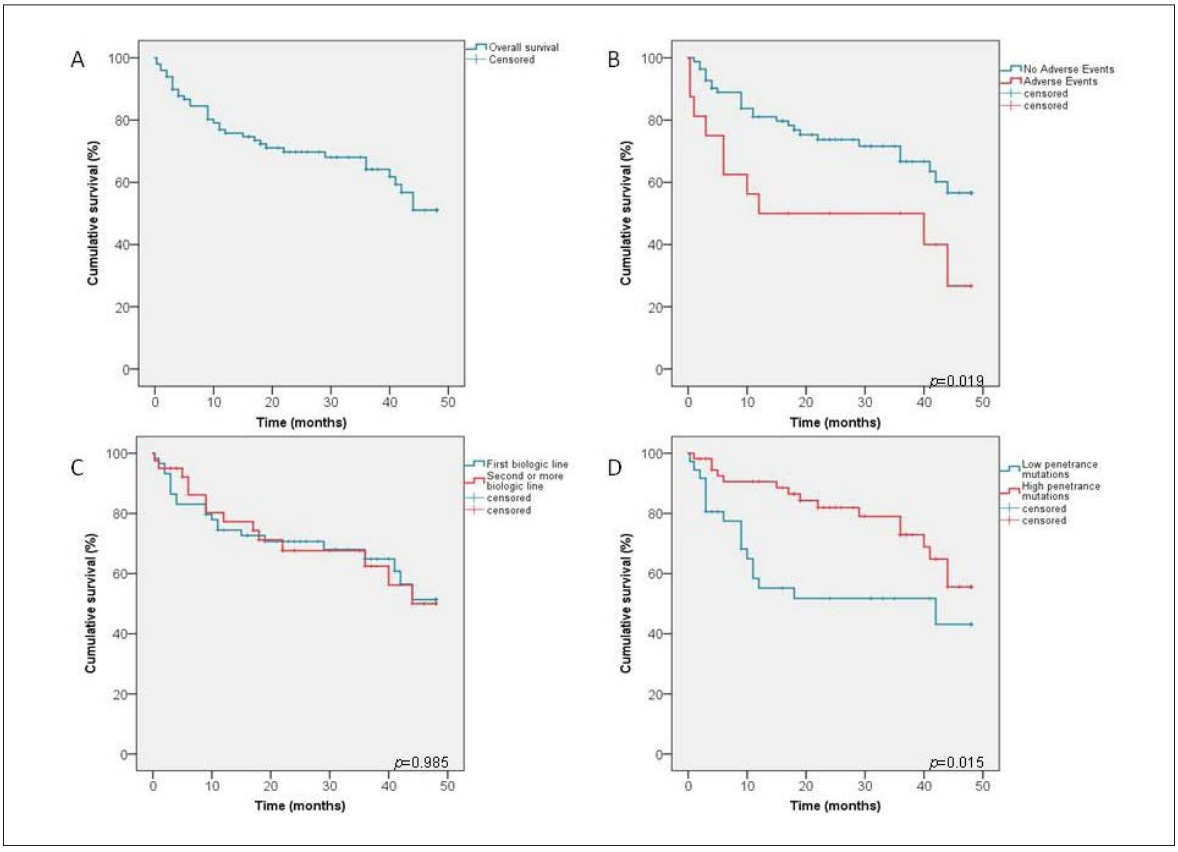


Figura 1 - Le curve di Kaplan-Meir illustrano la persistenza cumulativa degli inibitori dell'interleuchina-1 (A) e le differenze delle *drug survival* sulla base dell'occorrenza degli eventi avversi (B), della linea biologica di trattamento (C), e della penetranza delle mutazioni (D).

precedentemente trattati con farmaci biologici con il sottogruppo naïve a tali terapie (p=0.985). I pazienti portatori di mutazioni alta penetranza presentavano una più alta DRR confrontati con quelli nei quali veniva riscontrata una mutazione a bassa penetranza (p=0.015). All'analisi di regressione, gli eventi avversi rappresentavano l'unica variabile associata con un rischio più alto di interruzione del trattamento (hazard ratio 2.573 [CI: 1.223-5.411], p=0.013). Inoltre, è stato osservato un effetto risparmiatore di glucocorticoidi (p<0.0001).
Conclusioni. Gli inibitori dell'IL-1 mostrano un eccellente efficacia a lungo-termine misurata sotto forma di DRR e la loro persistenza al trattamento non è influenzata dalla linea biologica di trattamento. Inoltre, anakinra e canakinumab mostrano un buon profilo di sicurezza che merita tuttavia uno stretto monitoraggio considerando il suo impatto sulla persistenza al trattamento. Infine, i pazienti portatori di mutazioni a bassa penetranza sono più inclini ad interrompere il trattamento con inibitori dell'IL-1 suggerendo pertanto di prestare un'attenzione particolare alla penetranza delle mutazioni al fine di ottimizzare la terapia.

Keywords: *Malattie autoinfiammatorie, Anakinra, Canakinumab.*

RETENTION RATE DEGLI AGENTI ANTI-IL1 NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SCHNITZLER: DATI DA UNA COORTE MULTICENTRICA ITALIANA

F. CRISAFULLI [1], A. VITALE [2], C. GAGGIANO [2], L. DAGNA [3], G. CAVALLI [3], R. CIMAZ [4], O. VIAPIANA [5], F. IANNONE [6], G. LOPALCO [6], R. BORTOLOTTI [7], M. ABDEL JABER [7], C. MONTECUCCO [8], S. MONTI [8], S. BALDUZZI [8], G. EMMI [9], P. AIRÒ [1], F. FRANCESCHINI [1], L. CANTARINI [2], M. FRASSI [1]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia; [2]U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena; [3]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare IRCCS San Raffaele, Università Vita Salute San Raffaele, Milano; [4]U.O.C. Reumatologia Clinica Pediatrica, ASST-Pini-CTO; Università di Milano; [5]Unità di Reumatologia, Policlinico G.B. Rossi e Università di Verona; [6]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Emergenze e Trapianto d'Organo, Università di Bari Aldo Moro, Bari; [7]Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; [8]Dipartimento di Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo e Università di Pavia; [9]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze

Scopo del lavoro. Valutare la retention rate degli agenti anti-IL1 nei pazienti con sindrome di Schnitzler.

Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva di una coorte italiana multicentrica. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri di Strasburgo. La remissione è stata definita come assenza di febbre, rash e artralgie/artrite con indici infiammatori nella norma.

Risultati. Quindici pazienti (8 femmine, 7 maschi) hanno ricevuto 24 cicli con anti-IL1 (16 anakinra, 8 canakinumab; durata mediana di trattamento: 19 mesi [IQR 9-51], età alla diagnosi: 64 anni [56-73]; follow-up: 5 anni [2-8].

Prima del trattamento con anti-IL1 tutti i pazienti erano stati trattati con corticosteroidi e 11 con almeno un csDMARD.

Quindici pazienti hanno ricevuto 16 cicli con anakinra (durata mediana: 20 mesi [6-58]), in prima linea in 14 casi. In 7 pazienti la terapia è stata proseguita con beneficio; in 7 pazienti è stata sospesa (3 inefficacia secondaria; 3 evento avverso: 2 reazioni cutanee nel sito di iniezione, 1 reazione allergica grave; 1 inefficacia secondaria e leucopenia). Anakinra è stato utilizzato in 2° linea in 1 paziente (dopo tocilizumab). In 1 paziente anakinra è stato riavviato dopo sospensione temporanea e tentativo con infliximab. Una paziente è deceduta per progressione di mieloma multiplo mentre era in trattamento con anakinra.

Sette pazienti hanno ricevuto 8 cicli con canakinumab (150 mg/8 settimane in 5 casi, 150 mg/4 settimane in 3; durata mediana dei cicli 19 mesi

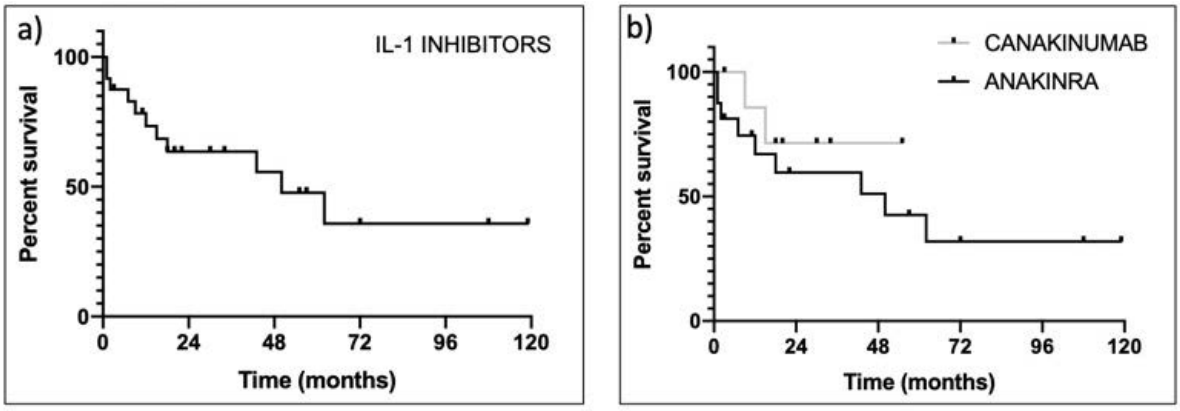


Figura 1 - a) *Retention rate* degli anti-IL1 (24 cicli); b) *Retention rate* di canakinumab (8 cicli) e anakinra (16 cicli).

[14-31]): in 5 casi come 2° linea (dopo anakinra); in 3 come 3° linea (1 dopo tocilizumab e anakinra, 1 dopo anakinra e adalimumab). In 1 paziente canakinumab è stato riavviato dopo temporanea sospensione e tentativo con etanercept. Un paziente è deceduto durante il trattamento per un evento presumibilmente non correlato.
All'ultima valutazione tutti i pazienti erano in terapia con anti-IL1: 7 con anakinra (6: 100 mg/die, 1: 200 mg/die) e 6 con canakinumab (2: 150 mg/8 settimane, 3: 150 mg/4 settimane; 1: 300 mg/4 settimane). 8/13 (62%) pazienti erano in remissione completa. La dose mediana di prednisone si riduceva da 13 mg/die [10-19] all'avvio dell'anti-IL1 a 5 mg/die [0-8] (p= 0.02).
La retention rate degli anti-IL1 era 73.4% [SE 9.4] a 1 anno e 63.6% [SE 10.4] a 2 anni (Figura 1a). Non si sono evidenziate differenze tra la retention rate di anakinra (a 1 anno 67.0% [12.2]; a 2 anni: 59.6% [12.9]) e canakinumab (a 1 anno: 85.7% [13.2]; a 2 anni 71.4% [17.1]) (log-rank test: p=0.41) (Figura 1b).
Conclusioni. In questa coorte multicentrica di pazienti con sindrome di Schnitzler, il trattamento con anti-IL1 in 1°, 2° o 3° linea ha consentito un buon controllo di malattia e la riduzione dello steroide anche in pazienti che non avevano risposto a csDMARD e/o bDMARD. Il dosaggio ottimale degli anti-IL1 è diverso da paziente a paziente.

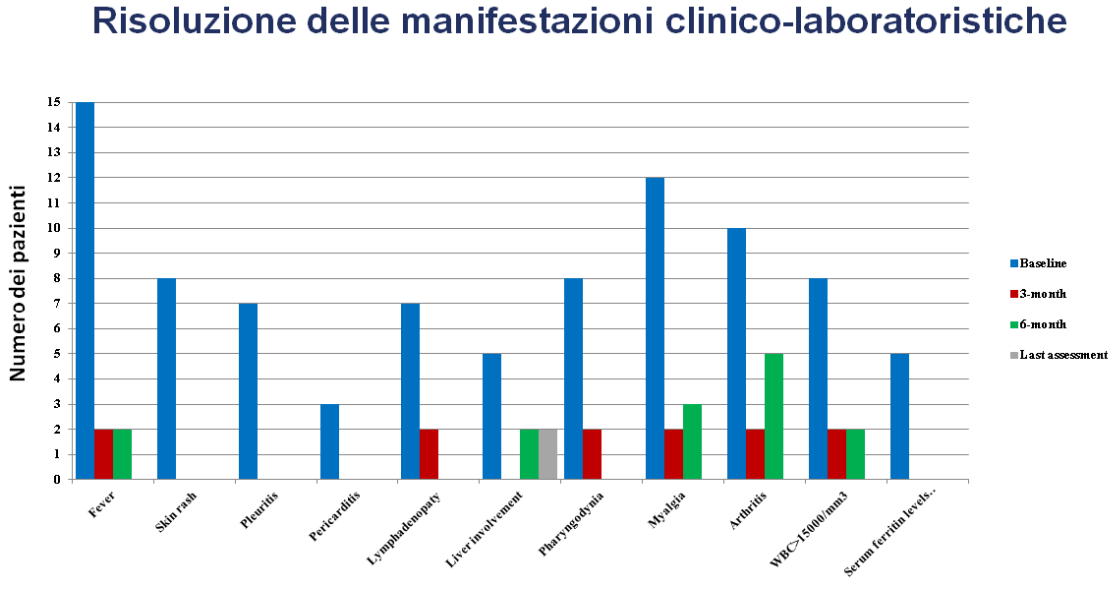
Keywords: *Sidrome di Schintzler, Farmaci Anti IL-1, Retention rate.*

EFFICACIA DI CANAKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI STILL AD ESORDIO IN ETÀ ADULTA: DATI DI REAL LIFE

A. VITALE [1], V. BERLENGIERO [1], J. SOTA [1], A. PATA [1], C. GAGGIANO [2], M. TARSIA [2], S. GENTILESCHI [1], F. BELLISAI [1], B. FREDIANI [1], L. CANTARINI [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Policlinico Le Scotte, Università degli Studi di Siena; [2]Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena

Scopo dello Studio. L'inibizione dell'interleuchina (IL)-1 rappresenta un approccio terapeutico altamente efficace in pazienti affetti da malattia di Still ad esordio in età adulta (AOSD). I dati di real-life attualmente disponibili sono, però, incentrati sull'impiego dell'antagonista recettoriale dell'IL-1 anakinra, mentre i dati su canakinumab, inibitore monoclonale selettivo dell'IL-1beta, sono limitati a poche case series di piccole dimensioni. Lo scopo del presente studio è stato pertanti quello di valutare il ruolo di canakinumab in pazienti affetti da AOSD nel controllare le manifestazioni cliniche e laboratoristiche, nel ridurre lo score sistemico di Pouchot e il dosaggio giornaliero dei corticosteroidi. Si valutava, infine, il profilo di sicurezza di canakinumab. Pazienti e metodi: sono stati arruolati quei pazienti affetti da AOSD sulla base dei criteri di Yamaguchi e trattati con canakinumab durante la loro storia clinica. I dati clinici e terapeutici sono stati raccolti in maniera retrospettiva. Risultati: sono stati arruolati 15 pazienti affetti da AOSD (11 femmine e 4 maschi), trattati con canakinumab per un periodo di 15.00±12.3 mesi. Si assisteva alla risoluzione delle manifesta-



Visita a 3 mesi: due pazienti presentavano ancora febbre, artrite, leucocitosi

Visita a 6 mesi: la esacerbazione dell'artrite richiedeva l'incremento dei corticosteroidi in 3 pazienti e l'introduzione del methotrexate in 2 pazienti

Ultima visita di follow-up: nessuno dei pazienti mostrava manifestazioni di malattia

Mialgia: occorreva alla visita a 6 mesi negli stessi pazienti che soffrivano di artrite

Coinvolgimento epatico: descritto in due pazienti alla visita a 3 e a 6 mesi. Non erano osservate altre manifestazioni cliniche. Trattavasi di evento avverso in corso di Methotrexate o di steatoepatite non alcolica?

zioni cliniche in 13/15 casi entro il terzo mese di terapia; durante il periodo di osservazione si assisteva ad una riduzione statisticamente significativa nel numero di articolazioni dolenti (p=0.009), di articolazioni tumefatte (p=0.027) e del disease activity score su 28 articolazioni - proteina C reattiva (DAS28-PCR) (p=0.044). Lo score sistemico di Pouchot si riduceva in maniera statisticamente significativa a 3 mesi e a 6 mesi di terapia e all'ultima visita di follow-up se confrontato con quanto registrato all'inizio della terapia (rispettivamente, p=0.028, p=0.028 and p=0.018). Il dosaggio dei corticosteroidi sistemici era significativamente ridotto alla visita a 3 mesi di terapia e all'ultimo follow-up (rispettivamente p=0.017 e p=0.018). Nessuno dei pazienti arruolati sperimentava eventi avversi o eventi avversi severi durante la terapia con canakinumab. Conclusioni: canakinumab ha mostrato una rapida e notevole efficacia nel controllare l'attività di malattia della AOSD anche nella real-life, con un significativo effetto risparmiatore dei corticosteroidi e un eccellente profilo di sicurezza.

Keywords: *Biologici, Interleuchina-1, Nuove terapie.*

COMUNICAZIONI ORALI:
VERSO EULAR [III]

Moderatori: P. Cipriani (L'Aquila)*, F.R. Spinelli* (Roma)

COVID-19 PROGNOSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IS NOT DIFFERENT FROM RHEUMATOID ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS: RESULTS FROM THE CONTROL-19 STUDY BY THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

C. Scirocco[1], L. Andreoli[2], M. Fredi[2], C. Lomater[3], L. Moroni[4], M. Mosca[5], B. Raffeiner[6], G. Carrara[4], G. Landolfi[4], D. Rozza[4], A. Zanetti[4], C.A. Scirè[4,7], G.D. Sebastiani[1]
[1]Roma, [2]Brescia, [3]Torino, [4]Milano, [5]Pisa, [6]Bolzano, [7]Ferrara

GENETIC CONTRIBUTION TO CHRONIC DAMAGE DEVELOPMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

G. Olivieri[1], F. Ceccarelli[1], C. Perricone[2], C. Pirone[1], F. Natalucci[1], C. Ciccacci[1], C. Alessandri[1], P. Borgiani[1], F. Conti[1]
[1]Roma, [2]Perugia

ASSOCIATION BETWEEN EXPOSURE TO FINE PARTICULATE MATTER AND OSTEOPOROSIS: A POPULATION-BASED COHORT STUDY

G. Adami, A. Fassio, C. Benini, O. Viapiana, E. Bertoldo, D. Gatti, M. Rossini
Verona

GENE EXPRESSION PROFILING OF CLINICAL REMISSION IN PSA REVEALS C-FOS AND YMER DYSREGULATION

M. Angioni, A. Floris, I. Cangemi, M. Congia, E. Chessa, M. Piga, A. Cauli
Monserrato (Cagliari)

THE SEROPREVALENCE OF SARS-COV-2 INFECTION IN A COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATIC MUSCULOSKELETAL DISEASES: THE MAINSTREAM STUDY

G. Maioli, E.G. Favalli, M. Biggioggero, M. Bombaci, E. Agape, M. Martinovic, E. Pesce, T. Fabbris, A. Favalli, A. Gobbini, E. Zagato, S. Abrignani, R. Grifantini, R. Caporali
Milano

RESULTS FROM THE PROSPECTIVE NATIONWIDE P-RHEUM.IT STUDY (THE ITALIAN REGISTRY OF PREGNANCY IN THE RHEUMATIC DISEASES) PROMOTED BY THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

F. Crisafulli[1], M.C. Gerardi[2], D. Lini[1], D. Rozza[2], A. Zanetti[2], G. Carrara[2], G. Landolfi[2], A. Bortoluzzi[2,3], M.G. Anelli[4], S. Bellando Randone[5], A.L. Brucato[2], V. Canti[2], R. Caporali[2], C.B. Chighizola[2], M.S. Chimenti[6], G. Crepaldi[7], G. Cuomo[8], M. Cutolo[9], M.S. Cutro[10], S. D'Angelo[10], O.M. Epis[2], F. Danzo[10], R. De Lorenzo[2], G. Del Sordo[6], M.C. Ditto[7], E. Fusaro[7], M. Gerosa[2], S. Guiducci[5], M. Govoni[3], F. Iannone[4], A. Iuliano[6], C. Lomater[7], M. Matucci Cerinic[5], M. Mosca[11], M. Muscarà[2], M. Nivuori[2], M. Padovan[3], S. Paolino[11], G. Pazzola[12], S. Peccatori[13], R. Perricone[6], V. Picerno[10], C. Picchi[2], E. Praino[14], V.L. Ramoni[15], P. Rovere-Querini[2], C. Salvarani[12], L. Santo[14], G.D. Sebastiani[6], F. Serale[16], C. Tani[11], S. Tonetta[13], S. Zardini[13], C.A. Scirè[2,3], F. Franceschini[1], L. Andreoli[1], A. Tincani[1]
[1]Brescia, [2]Milano, [3]Ferrara, [4]Bari, [5]Firenze, [6]Roma, [7]Torino, [8]Napoli, [9]Genova, [10]Potenza, [11]Pisa, [12]Reggio Emilia, [13]Trento, [14]Barletta, [15]Pavia, [16]Cuneo

COVID-19 PROGNOSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IS NOT DIFFERENT FROM RHEUMATOID ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS: RESULTS FROM THE CONTROL-19 STUDY BY THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

C. SCIROCCO [1], L. ANDREOLI [2,3], M. FREDI [2], C. LOMATER [4], L. MORONI [5,6], M. MOSCA [7], B. RAFFEINER [8], G. CARRARA [9], G. LANDOLFI [9], D. ROZZA [9], A. ZANETTI [9,10], C.A. SCIRÈ [9,11], G.D. SEBASTIANI [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, A.O. S. Camillo Forlanini, Roma; [2]Dip. Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia; [3]Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili Brescia; [4]U.O.C. Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino; [5]Università Vita Salute San Raffaele, Milano; [6]Unità di Immunologia; Reumatologia e Allergologia, IRCCS Ospedale San Raffaele Milano; [7]Dipartimento di Reumatologia, Università di Pisa; [8]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Ospedale Centrale di Bolzano; [9]Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [10]Dip. di Statistica e Metodi Quantitativi, Divisione di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica Univ. Bicocca, Milano; [11]Unità di Reumatologia, Università di Ferrara e A.O.U. S. Anna, Ferrara

Objective. To investigate disease-related differences in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prognosis of patients affected by autoimmune/inflammatory rheumatic diseases.

Methods. We analyzed the data of the national surveillance study promoted by the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19 database) including patients with RMD and COVID-19

Table I - Demographic and clinical characteristics of patients.

	SLE (N=109)	RA (N=509)	SPA (N=464)	P-value
Age, mean (SD)	49.8 (16.4)	60.6 (13.3)	53.2 (14)	SLE vs RA <0.001, SLE vs SPA 0.012
Comorbidities, median (IQR)	1 (0 - 2)	1 (0 - 3)	1 (1 - 3)	SLE vs SPA 0.044
Lung (COPD)	1 (0.9%)	28 (5.6%)	21 (4.6%)	SLE vs RA 0.043
Lung (interstitial)	3 (2.8%)	19 (3.8%)	2 (0.4%)	ns
Lung (other)	7 (6.5%)	44 (8.8%)	25 (5.5%)	ns
Hypertension	24 (22%)	202 (40.5%)	168 (36.5%)	SLE vs RA <0.001, SLE vs SPA 0.005
Obesity (BMI>30)	8 (7.5%)	70 (14.3%)	76 (16.9%)	SLE vs SPA 0.015
Cardiovascular	18 (16.5%)	87 (17.4%)	50 (10.9%)	ns
Diabetes	4 (3.7%)	56 (11.2%)	47 (10.2%)	SLE vs RA 0.013, SLE vs SPA 0.038
Remission	53 (48.6%)	202 (40.1%)	255 (41.6%)	ns
Low	46 (42.2%)	223 (44.2%)	269 (43.9%)	ns
Moderate	9 (8.3%)	70 (13.9%)	79 (12.9%)	ns
Severe	1 (0.9%)	9 (1.8%)	10 (1.6%)	ns

(molecular diagnosis for SARS-CoV-2) (1). The main objective of the analysis was the combined outcome (CO) death or mechanical ventilation. In this study we tested the hypothesis thatpatients affected by systemic lupus erythematosus (SLE) may have a different outcome from that of rheumatoid arthritis (RA) or spondyloarthritis (SPA). To evaluate the differences between SLE, RA and SPA, categorical variables were analysed using either the Pearson's Chi-squared test or the Fisher's exact test, while quantitative variables were examined using Mann-Whitney test.

Results. We included 109 patients with SLE (87.7% F, mean age 49.8 years, 51.4% active disease), 509 RA (74.4% F, mean age 60.6 years, 59.9% active disease), 464 SPA (57.7% F, mean age 53.2 years, 58.4% active disease) (Tab. I).The risk of CO (death or mechanical ventilation) was not different in the 3 groups (4.5% SLE, 7.2% RA, 3.6% SPA). In SLE (univariate analysis), age >65 years was associated with CO; age >65, hypertension or cardiovascular disease (CV), lung disease, prednisone, were all associated with the risk of hospitalization, whereas hydroxychloroquine was protective. However, only age >65 and hypertension or CV were associated with the risk of hospitalization in the multivariate analysis. In RA (multivariate analysis), male sex, age >65, hypertension or CV, lung disease, active disease, prednisone, were associated with the risk of both CO and hospitalization. In RA, b/tsDMARDs were protective for both CO and hospitalization (univariate analysis only). In SPA (multivariate analysis), male sex, age >65, hypertension or CV, lung disease, diabetes, prednisone, were associated with the risk of both CO and hospitalization.

Conclusions. Our data suggest that SLE patients affected by COVID-19 do not have a different outcome from that of RA and SPA. In addition, such characteristics as male sex, age >65, hypertension or CV, lung disease, prednisone, seem to carry a higher risk of hospitalization, mechanical ventilation, death, in autoimmune rheumatic diseases. Interestingly, hydroxychloroquine and b/tsDMARDs may have a protective role for the consequences of SARS-CoV-2 infection in such patients.

REFERENCE

1. Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: first results from the Italianregistry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). Clin Exp Rheumatol. 2020; 38: 748-753.

Keywords: *COVID-19, Prognosis, Control 19.*

GENETIC CONTRIBUTION TO CHRONIC DAMAGE DEVELOPMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

G. OLIVIERI [1], F. CECCARELLI [1], C. PERRICONE [2], C. PIRONE [1], F. NATALUCCI [1], C. CICCACCI [3], C. ALESSANDRI [1], P. BORGIANI [3], F. CONTI [1]

[1]Lupus Clinic, U.O.C. di Reumatologia, Università La Sapienza Roma; [2]Reumatologia, Università di Perugia; [3]Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Sezione Genetica, Policlinico Tor Vergata, Roma

Background and Object. The genetic background contributing to the development of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) includes genes encoding several proteins involved in immune system pathways. Whereas most studies have looked for an association between genetic variants and SLE susceptibility or disease phenotype, no one has focused on the relationship between these biomarkers and damage development. Moving from these premises, we analyzed previously identified loci associated with SLE or other autoimmune diseases in a cohort of SLE patients to verify their possible contribution to chronic damage development.

Materials and Methods. Caucasian SLE patients, diagnosed according with 1997 ACR criteria, were enrolled, and clinical and laboratory data were collected. Based on literature data, we selected a panel of 22 SNPs of following genes TRAF3IP2, STAT4, IL10, IL23R, IRAK1, PSORS1C1, HCP5, MIR146a, PTPN2, ERAP, ERAP1, ATG16L1, IRGM, ATG5, LOX, CCR5, VRORC1, MIR124, MIR1279, TNFSF4, TRAF4, CD40. Genotyping was performed by allelic discrimination assays. A phenotype-genotype correlation analysis was performed by evaluating specific domains of SLICC Damage Index (SDI).

Results. The present analysis included 175 SLE patients (M/F 15/160, median age at the disease diagnosis 31 years, IQR 18; median disease duration 227 months, IQR 138). Chronic damage (SDI >0) was observed in 105 patients (60%, Figure 1) with a median value of 1.0 (IQR 3.0). The genotype/phenotype correlation analysis showed an association between renal damage, identified in 6.3% of patients, and rs2205960 of TNFSF4 (p=0.001; OR 17.0, CI 2.122-136.769). Moreover, this SNP resulted significantly associated with end

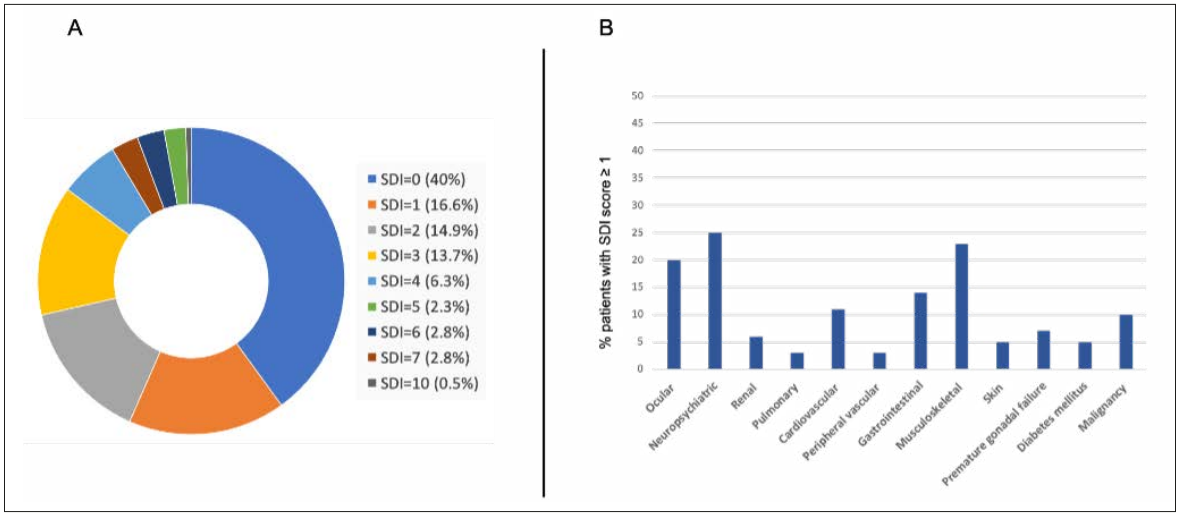


Figure 1 - A) Distribution of SDI score in our SLE cohort. B) Prevalence of organ damage in the SLE cohort according to the SDI domains.

stage renal disease (p= 0.018, OR 9.68, CI 1.136 82.527) and estimated GFR<50% (p=0.025, OR 1.06 CI 1.001 1.139). Furthermore, the rs1463335 SNP, located upstream MIR1279 gene, was associated with the development of neuropsychiatric damage (25.1% of patients; p=0.029; OR 2.783 CI 1.081-7.165). The multivariate logistic regression analysis adjusted for main confounders confirmed the associations between renal damage and rs2205960 of TNFSF4 (p=0.020, r=2.53) and between neuropsychiatric damage and rs1463335 of MIR1279 (p=0.013, r=1.26). Finally, we considered a new domain including all the items of SDI traditionally correlated to glucocorticoid treatment (cataract, osteoporosis, avascular necrosis, and diabetes) founding a significant association with HCP5 locus (rs3099844; p=0.028, OR 2.6 CI 1.091-6.197).

Conclusions. Despite disease activity and drugs have been considered the main driver of chronic damage development in SLE, other factors could contribute to its progression. Our data suggest a possible role of genetic background in determining the development of renal and neuropsychiatric damage, as demonstrated by the association with polymorphisms of TFNSF4 and MIR1279, respectively. These results agree with previous studies suggesting the involvement of TNFSF4 in Lupus nephritis and microRNA in neuroinflammation.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Polimorfismi, Danno cronico.*

ASSOCIATION BETWEEN EXPOSURE TO FINE PARTICULATE MATTER AND OSTEOPOROSIS: A POPULATION-BASED COHORT STUDY

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

Università degli Studi di Verona

Objective. Environmental air pollution has been associated with the disruption of bone health at a molecular level. Particulate matter (PM) exposure can simultaneously stimulate bone resorption and halt bone formation. The primary aim of the present study is to describe the association between long-term exposure to PM and osteoporosis in a large cohort of women at high risk of fracture.

Methods. Clinical, demographic and densitometric data were extracted from the DeFRAcalc79 dataset, which gathers data on women at risk for osteoporosis. Data on the monitoring of PM10 and PM2.5 concentrations were retrieved from the Italian institute of environment protection and research (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale, ISPRA). Generalized linear models with robust estimators were employed to determine the relationship between BMD and PM long-term exposure. We sequentially adjusted for confounders. Model 1 included age, body mass index (BMI), presence of prevalent fragility fractures, family history of vertebral or hip fractures, and menopause. Model 2 was further adjusted for glucocorticoid treatment and comorbidities. Model 3 (main model) added to model 2 the macro-area of residency (stratified as a categorical variable: northern Italy, central Italy and southern Italy).

Results. 59,950 women from 110 Italian provinces were included in the study. We obtained air quality data from 617 air quality stations across 110 Italian provinces. Average exposure to air pollution in the 2013-2019 period in Italy was 16.0 ug/m^3 as

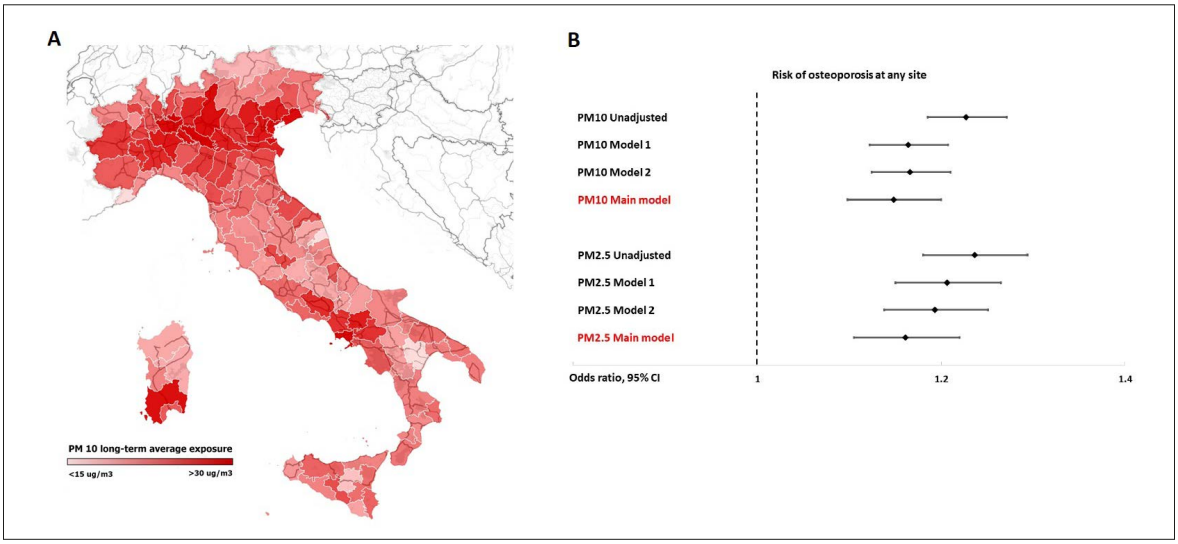


Figure 1 - A) Long-term exposure to PM in Italy (2013-2019 average concentration. B) Risk of osteoporosis at any site in patients chronically exposed to particulate matter (PM) 10 >30 μg/m^3 and PM2.5 >25 μg/m^3, Model 3 (main model) adjusted for age, body mass index (BMI), presence of prevalent fragility fractures, family history of osteoporosis, menopause, glucocorticoid treatment, comorbidities and macro-area of residency (categorized as: northern Italy, central Italy and southern Italy).

regards PM2.5 and 25.0 ug/m^3 as regards PM10. Exposure to PM was higher in the Po Valley and in other flat, industrialized and densely populated provinces across Italy. PM 2,5 exposure was negatively associated with T-score levels at the femoral neck (Beta -0.005, 95 CI -0.007 to -0.003) and lumbar spine (Beta -0.003, 95% CI -0.006 to -0.001). Chronic exposure to PM2.5 above 25 ug/m^3 was associated with a 16% higher risk of having osteoporotic T-score at any site (aOR 1.161, 95% CI 1.105 to 1.220), exposure to PM10 above 30 ug/m^3 was associated with a 15% higher risk of having osteoporotic T-score at any site (aOR 1.148, 95% CI 1.098 to 1.200), Figure 1B.

Conclusion. Long-term exposure to air pollution was associated with a higher risk of osteoporosis. Femoral neck site seemed to be more susceptible to the detrimental effect of PM exposure than lumbar spine site.

Keywords: *Osteoporosis, Air pollution, Fracture risk.*

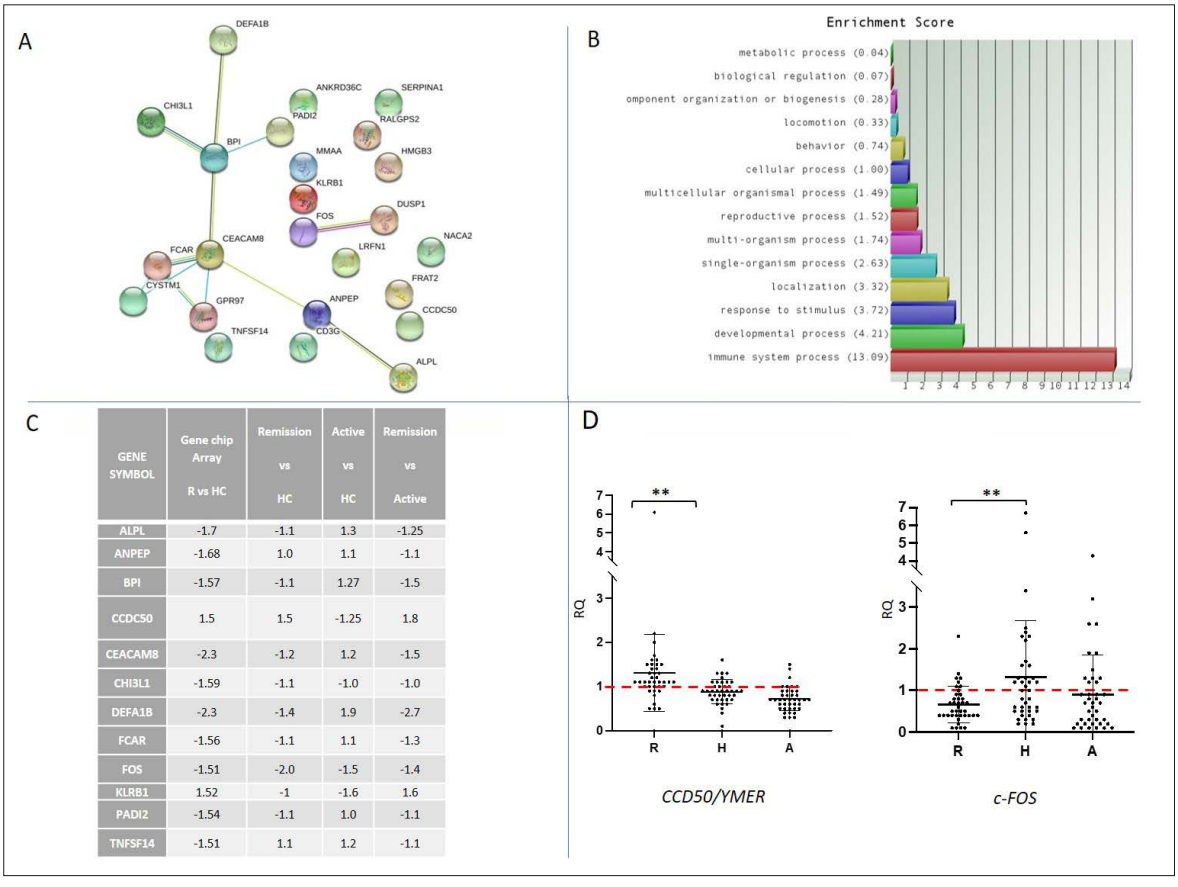
GENE EXPRESSION PROFILING OF CLINICAL REMISSION IN PSA REVEALS C-FOS AND YMER DYSREGULATION

M. ANGIONI, A. FLORIS, I. CANGEMI, M. CONGIA, E. CHESSA, M. PIGA, A. CAULI

Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences and Public Health, A.O.U. and University of Cagliari, Monserrato

Background and Objectives. The most important goal of therapy in psoriatic arthritis (PsA) is to reach the remission state of disease. Nowadays, data on molecular players of clinical remission and comprehensive disease inactivation are scarce: gene expression analysis could highlight markers characteristic of the PsA remission state. The objective of this study is to analyze the gene expression profile of patients with clinically inactive (anti-TNFα induced remission) PsA versus healthy controls and active PsA disease.

Methods. From a cohort of 300 PsA patients according to CASPAR criteria, we selected 40 patients (peripheral arthritis subset) with >1-year remission by antiTNFα assessed by DAPSA <4 (R) and 40 PsA with active disease state by DAPSA >14 score (no bDMARDs ongoing) (A), and 40 healthy controls (HC) matching for mean age and gender ratio. First, each condition has been profiled by biological duplicates of pooled RNAs from peripheral blood (Affymetrix Human GeneChip HTA 2.0). To identify differentially



GENE SYMBOL	Gene chip Array R vs HC	Remission vs HC	Active vs HC	Remission vs Active
ALPL	-1.7	-1.1	1.3	-1.25
ANPEP	-1.68	1.0	1.1	-1.1
BPI	-1.57	-1.1	1.27	-1.5
CCDC50	1.5	1.5	-1.25	1.8
CEACAM8	-2.3	-1.2	1.2	-1.5
CHI3L1	-1.59	-1.1	-1.0	-1.0
DEFA1B	-2.3	-1.4	1.9	-2.7
FCAR	-1.56	-1.1	1.1	-1.3
FOS	-1.51	-2.0	-1.5	-1.4
KLRB1	1.52	-1	-1.6	1.6
PADI2	-1.54	-1.1	1.0	-1.1
TNFSF14	-1.51	1.1	1.2	-1.1

expressed transcripts, a fold change (FC) 1.5 and p-value 0.05 has been set. Then, from the comparative list of differentially expressed genes (DEGs) in R vs HC state, coding mRNAs were selected and interactions analyzed by STRING software, biological functions and annotations by Gene Onthology (GO). Twelve genes were validated in the whole PsA cohort and HCs, by RT-qPCR (TaqMan chemistry, 2-<DELTA><DELTA>Ct method for relative quantification RQ, FC cutoff ±1.5 for RQ differential analysis).

Results. The transcriptomic analysis made 3 comparative lists of mRNAs (R vs HC=125; R vs A=1184; A vs HC=378 transcripts). We focused our investigation on remission state condition (mRNAs list R vs HC). Filtering for coding DEGs, a list of 24 genes further analyzed for functions and interactions was made: STRING analysis created one interactions network and GO highlighted in which biological processes these DEGs are involved (Fig panels A, B). Validations by rt-qPCR in the PsA cohort (R+A) and HCs confirmed the downregulation of c-FOS and the upregulation of CCDC50 (alias YMER) genes in the R vs HC condition (pvalue=0.005, Fig. panel D). The dysregulation of further genes in other comparisons was measured, as shown in Fig. panel C.

Conclusion. Looking for the total amount of DEGs in the R state, is evident that the drug-induced remission is more similar to healthy condition, but not identical. The bioinformatic analysis showed that DEGs in the R vs HC conditions are primarily involved in biological processes related to immune system as well as correlates in an interactions network. The gene expression profiling of clinical remission revealed that disease inactivation appears to be molecularly-driven by two key genes: c-FOS, an essential transcription factor involved in the osteoclastogenesis, and CCD50 (YMER), a negative regulator for the NF-κB signaling pathway.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Remission state, Gene expression.*

THE SEROPREVALENCE OF SARS-CoV-2 INFECTION IN A COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATIC MUSCULOSKELETAL DISEASES: THE MAINSTREAM STUDY

G. MAIOLI [1], E.G. FAVALLI [2], M. BIGGIOGGERO [2], M. BOMBACI [3], E. AGAPE [2], M. MARTINOVIC [3], E. PESCE [3], T. FABBRIS [3], A. FAVALLI [3], A. GOBBINI [3], E. ZAGATO [3], S. ABRIGNANI [3], R. GRIFANTINI [3], R. CAPORALI [1]

[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano; [2]Istituto ASST Gaetano Pini-CTO, Divisione di Reumatologia Clinica, Milano; [3]Istituto Nazionale Genetica Molecolare, Padiglione Romeo ed Enrica Invernizzi, Milano

Objectives. Despite many observational studies have been conducted to assess the burden of COVID-19 epidemic among rheumatic patients, the true prevalence of SARS-CoV-2 infection is still unknown due to the high proportion of subclinical infection. The aim of this study is to estimate the prevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis treated with biologic (b-) or targeted synthetic (ts-) DMARDs, living in a COVID-19 high-endemic area (Lombardy, Italy).

Methods. A seroprevalence study was conducted between 4th May and 16th June 2020, including consecutive patients with RA or SpA treated with b- or tsDMARDs with a follow-up visit scheduled at the outpatient rheumatology clinic. Enrolled patients were tested for anti-SARS-CoV-2 IgG, IgM, and IgA antibodies against nucleoprotein (N) and receptor-binding domain (RBD), using ELISA. Demographical and clinical data were collected and patients were questioned about history of COVID-19 symptoms in order to identify potential factors that correlate with anti-SARS-CoV-2 positivity. Results were compared with those observed in the healthy population in the same period and region.

Table I - Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibody classes and specificities.

Antibodies	Positive cases (n)	Seroprevalence (95% CI)
IgG	29	8.1% (5.4-11.7)
IgG anti-N	28	7.8% (5.2-11.3)
IgG anti-RBD	21	5.9% (3.6-8.9)
IgM	41	11.5% (8.2-15.6)
IgM anti-N	29	8.1% (5.4-11.7)
IgM anti-RBD	27	7.5% (5-11)
IgA	42	11.7% (8.5-16)
IgA anti-N	30	8.4% (5.7-12)
IgA anti-RBD	21	5.9% (3.6-8.9)
Anti-RBD	33	9.2% (6.3-13)
Anti-N	55	15% (11.6-20)
At least 1 (IgG/IgM/IgA)	65	18.2% (14-23.2)

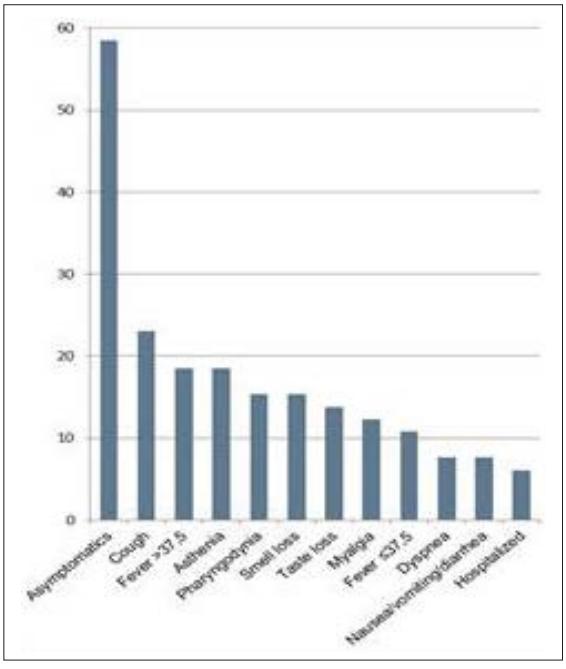


Figure I - Clinical manifestations in seropositive patients.

Table II - IgG Anti-RBD SARS-CoV-2 seroprevalence and associated factors.

	Total	Positive cases (n)	(%)	Negative cases (n)	(%)	OR	95 % CI		P value
	357	**21**	**5,9%**	**336**	**94,1%**				
Age, mean (SD), years	54.2 (13.9)	52,2 (14,8)		52.6 (13.7)					
Age goup									
19-43 (%)	90	6	6,7%	84	93,3%	1,20	0,4511	3,1924	1,2292
44-53 (%)	89	3	3,4%	86	96,6%	0,48	0,1393	1,6853	0,2574
54-63 (%)	89	6	6,7%	83	93,3%	1,22	0,4582	3,2445	0,7045
64-83 (%)	89	6	6,7%	83	93,3%	1,22	0,4582	3,2445	1,2450
Female	230	14	6,1%	216	93,9%	1,11	0,4365	2,8284	0,8363
Diagnosis									
RA	200	15	7,5%	185	92,5%	2,04	0,7729	5,3875	0,1503
SpA	157	6	3,8%	151	96,2%	0,49	0,1856	1,2939	0,1503
RF positive	116	8	6,9%	108	93,1%	1,30	0,5229	3,2275	1,3126
anti-CCP positive	116	6	5,2%	110	94,8%	0,82	0,3104	2,1762	0,7060
Anti-rheumatic treatment									
b/tsDMARDs	**299**	**17**	**5,7%**	**282**	**94,3%**	**0,81**	**0,2636**	**2,5129**	**1,2256**
bDMARDs	**282**	**16**	**5,7%**	**266**	**94,3%**	**0,84**	**0,2982**	**2,3781**	**0,7585**
tsDMARDs	**22**	1	4,5%	21	95,5%	0,75	0,0959	5,8634	1,1798
Without csDMARDs	160	10	6,3%	150	93,8%	1,13	0,4662	2,7259	0,8024
csDMARDs association	139	7	5,0%	132	95,0%	0,77	0,3039	1,9650	0,6004
csDMARDs monotherapy	**58**	**4**	**6,9%**	54	**93,1%**	1,23	0,3979	3,7941	1,2256
MTX	154	7	4,5%	147	95,5%	0,64	0,2530	1,6335	0,3590
MTX with b/tsDMARDs	112	4	3,6%	108	96,4%	0,50	0,1632	1,5118	0,2198
MTX monotherapy	42	3	7,1%	39	92,9%	1,27	0,3575	4,5062	0,7254
PDN (%) – avarage dose	**105 – 4 mg**	8 – 5,25 mg	7,6%	97 –3,8 mg	92,4%	1,52	0,6092	3,7737	0,3709
≤2.5 mg	48	2	4,2%	46	95,8%	0,66	0,1496	2,9442	0,6018
>2.5 mg	57	6	10,5%	51	89,5%	2,24	0,8285	6,0311	0,1121
>10 mg	7	2	28,6%	5	71,4%	6,97	1,2682	38,2898	0,0253
At least 1 symptom	**93**	**15**	**16,1%**	**78**	**83,9%**	8,27	3,1034	22,0343	0,0000
Clinically suspected cases	**38**	**7**	**18,4%**	**31**	**81,6%**	4,92	1,8469	13,1028	0,0015
Contacts with COVID-19 cases	**33**	**8**	**24,2%**	**25**	**75,8%**	7,66	2,9008	20,2031	0,0000
Comorbidities									
At least 1	126	14	11,1%	112	88,9%	4,00	1,5700	10,1912	0,0037
CHD	14	0	0,0%	14	100,0%	0,00			
DM II	11	2	18,2%	9	81,8%	3,82	0,7718	18,9525	0,1002
Hypertension	89	11	12,4%	78	87,6%	3,64	1,4896	8,8872	0,0046
Obesity	32	6	18,8%	26	81,3%	4,77	1,7063	13,3305	0,0029
None	231	7	3,0%	224	97,0%	0,25	0,0981	0,6369	0,0037
Current smokers	79	1	1,3%	78	98,7%	0,17	0,0218	1,2521	0,0811

RA rheumatoid arthritis, SpA spondyloarthritis, RF rheumatoid factor, anti-CCP anti-cydic citrullinated peptidesPDN prednisone, csDMARDs conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, b/tsDMARDs biological/targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, MTX mthotrexate, CVD coronary heart disease, DM II diabetes mellitus type II.

Results. 357 patients (64% females, mean age 54 years) were included, diagnosed with RA (58%) or SpA (42%), receiving csDMARDs alone (16.2%) or b/tsDMARDs (83.8%), alone or in combination with csDMARDs. Four patients (1.1%) referred a prior diagnosis of COVID-19 defined by nasopharyngeal swab. Antibody positivity was evaluated resulting in 8%, 11.5%, and 11.7% positive patients for IgG, IgM, and IgA, respectively, with no significant difference to the healthy population. The overall prevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies was 18.2%. Among seropositive patients 58% were asymptomatic. Most reported symptoms were cough (23%), fever (18.5%), asthenia (18.5%), taste and smell loss (15%). 6% of patients were hospitalized, while no deaths or admission to intensive care units occurred. No differences in seroprevalence were observed according to age, sex, rheumatic diagnosis and treatment with cs- or b/tsDMARDs. Conversely, corticosteroids therapy was associated with an increased risk of seropositivity with a significantly high OR for doses above 10 mg (OR 6.97, 95% CI 1.26-38.2, p 0.02). Relative increased risk was associated with the presence of at least one comorbidity (OR 4; 95%CI 1.57-10.19, p 0.003), especially obesity (OR 4.7, p 0.003) and hypertension (OR 3.6, p 0.004).

Conclusions. This study confirms that, even

in a cohort of rheumatic patients, the spread of SARS-CoV-2 infection is much greater than that observed by capturing only swab-diagnosed COVID-19 cases, but consistent with healthy population. The underlying rheumatic disease and ongoing therapy with b/tsDMARD do not seem to impact SARS-CoV-2 antibody positivity, which conversely seems to be associated with the presence of comorbidities and with corticosteroid therapy. The project was co-financed by Lombardy Region 2014-2020 Regional Operational Programme under the European Regional Development Fund.

Keywords: *COVID-19, Rheumatic diseases, Seroprevalence.*

RESULTS FROM THE PROSPECTIVE NATIONWIDE P-RHEUM.IT STUDY (THE ITALIAN REGISTRY OF PREGNANCY IN THE RHEUMATIC DISEASES) PROMOTED BY THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

F. CRISAFULLI [1], M.C. GERARDI [2], D. LINI [1], D. ROZZA [3], A. ZANETTI [3], G. CARRARA [3], G. LANDOLFI [3], A. BORTOLUZZI [3,4], M.G. ANELLI [5], S. BELLANDO RANDONE [6], A.L. BRUCATO [7], V. CANTI [8], R. CAPORALI [9], C.B. CHIGHIZOLA [10], M.S. CHIMENTI [11], G. CREPALDI [12], G. CUOMO [13], M. CUTOLO [14], M.S. CUTRO [15], S. D'ANGELO [15], O.M. EPIS [2], F. DANZO [13], R. DE LORENZO [8], G. DEL SORDO [16], M.C. DITTO [17], E. FUSARO [17], M. GEROSA [9], S. GUIDUCCI [6], M. GOVONI [4], F. IANNONE [5], A. IULIANO [18], C. LOMATER [12], M. MATUCCI CERINIC [6], M. MOSCA [19], M. MUSCARÀ [2], M. NIVUORI [7], M. PADOVAN [4], S. PAOLINO [14], G. PAZZOLA [20], S. PECCATORI [21], R. PERRICONE [11], V. PICERNO [15], C. PICCHI [7], E. PRAINO [22], V.L. RAMONI [23], P. ROVERE-QUERINI [8], C. SALVARANI [20], L. SANTO [22], G.D. SEBASTIANI [18], F. SERALE [24], C. TANI [19], S. TONETTA [21], S. ZARDINI [21], C.A. SCIRÈ [3,4], F. FRANCESCHINI [1], L. ANDREOLI [1], A. TINCANI [1]

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

Objectives. The P-RHEUM.it study was established to study the course and outcomes of pregnancies in women with rheumatologic diseases (RDs) as well as to increase knowledge about the use and safety of treatments during pregnancy and lactation.

The aim of this study was to describe the maternal-fetal and neonatal outcomes of prospectively-followed pregnancies from the P-RHEUM.it study.

Materials and Methods. The Italian P-RHEUM.it study is designed as a nationwide, web-based longitudinal observational cohort study to collect data on pregnancies in rheumatologic diseases. The course of maternal disease, medications, development of fetus and complications are reported for each trimester. After delivery, maternal health, pregnancy outcome and child development are collected.

Results. From May 2018 to April 2021, 536 pregnancies in 532 patients (median gestational week at enrolment: 11 [IQR 8-15]) were enrolled in 28 Centers (Table I). 44% (199/452) of women received pre-conception counselling and the median time to pregnancy was 3 (0-6) months. In 5.4% of cases, pregnancies were obtained through assisted reproductive technologies.

At enrolment, a good disease control was observed, as evaluated by physician global assessment [IQR] 4/100 [0-19], patient global health [IQR] 80/100 [70-92] and EuroQol [IQR] 1 [0.8-1]. Flare occurred in 32 (6%) pregnancies.

Among 240 pregnancies with complete data on pregnancy course, hypertensive disorders of preg-

Age, median (IQR), years	34 (31-37)
Disease duration, median (IQR)	6 (2-11)
Ethnicity	
Caucasian	87%
Afro-american	2%
Asian	3%
Latin-american	3%
Arabic	4%
Other	1%
Education level	
Primary school	8%
Secondary school	28%
University/master	32%
Unknown	32%
Smoking habit	
Occasionally	7%
Regularly	1%
Past	20%
Rheumatoid arthritis	13%
Spondyloarthritis	15%
Juvenile Idiopathic Arthritis	5%
Systemic Lupus Erythematosus	18%
Undifferentiated Connective Tissue Disease	17%
Other Connective Tissue Diseases	12%
Primary Antiphospholipid Syndrome/ Antiphospholipid antibodies carrier	14%
Systemic Vasculitis	4%
Other	2%
Associated autoimmune diseases	24%
Autoimmune thyroiditis	13%

nancy were registered in 10 cases (8 hypertension, 2 pre-eclampsia), of which 6 occurred in SLE patients; 8 Intra-Uterine Growth Restriction were recorded.

Complete data on pregnancy outcome were available for 302 pregnancies. Live births were 265 (88%; median gestational age at delivery 39, IQR 37-40); 28 miscarriages, 6 fetal death and 3 elective abortions occurred. Two perinatal deaths were recorded. Preterm births were 34/265 (13%) of which 11 occurred before the 34th week. Newborns were male in 49% of cases; 4% was Small for Gestational Age; in 6 cases malformations were recorded.

254 and 101 patients completed the one- and 6-month follow-up; 77% and 49% respectively was breastfeeding. Two months after delivery, 17% of patients had an EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale) at risk for post-partum depression and 6 months after delivery 13/95 (14%). 135 children had a complete 6-months follow-up: 39 received mandatory vaccinations (1 case of complications was recorded).

Conclusions. Data from the P-RHEUM.it study highlight that the course and the outcomes of prospectively-followed pregnancies in women with RDs is overall good. Hypertensive disorders and IUGR were among the most reported complications albeit in a small number of pregnancies.

A high percentage of breastfeeding after delivery and after 6 months was observed and the frequency of post-partum depressive symptoms seems to be similar of that of the general population.

Keywords: *Pregnancy, P-RHEUM.IT, Registry.*

COMUNICAZIONI ORALI:
SARS-CoV-2

Moderatori: P. Ruscitti (L'Aquila)*, C.A. Scirè* (Milano)

INCREMENTO DEL RISCHIO DI MORTALITÀ PER COVID-19 IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATOLOGICHE: RISULTATI DAL REGISTRO ITALIANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA (CONTROL-19)

D. Rozza[1], A. Zanetti[1], G. Carrara[1], G. Landolfi[1], C.B. Chighizola[1], A. Alunno[2], L. Andreoli[3], R. Caporali[1], R. Gerli[2], G.D. Sebastiani[4], G. Valesini[4], L. Sinigaglia[1], C.A. Scirè[1,5]
[1]Milano, [2]Perugia, [3]Brescia, [4]Roma, [5]Ferrara

STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO INERENTE LA VALUTAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI CORRELATI ALLA VACCINAZIONE ANTI-SARS-COV2 IN PAZIENTI CON VASCULITI SISTEMICHE

E. Simoncelli, S. Colafrancesco, F.R. Spinelli, F. Giardina, C. Garufi, A. Gattamelata, S. Truglia, R. Izzo, R. Priori, F. Conti
Roma

IMMUNOGENICITY AND RESPONSE OF BNT162B2 MRNA SARS-CoV-2 VACCINE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS ON TNF INHIBITORS: THE PSAVAX COHORT

V. Venerito, G. Lopalco, P. Stefanizzi, M. Fornaro, F. Cacciapaglia, M. Galeone, S. Tafuri, F. Iannone
Bari

SAFETY OF BNT162B2 MRNA SARS-CoV-2 VACCINE IN RARE RHEUMATIC DISEASES: A MONOCENTRIC COHORT FROM THE RHEUMATOLOGY UNIT OF BARI

A. Abbruzzese, M. Fornaro, S. Colella, M.G. Anelli, F. Cacciapaglia, G. Lopalco, F. Cafarelli, L. Coladonato, D. Renna, M. Giannotta, M. Lavista, V. Venerito, F. Montini, C. Scioscia, D. Mandunzio, A. Capuano, F. Iannone
Bari

IMPATTO DEL COVID-19 IN PAZIENTI CON MALATTIA DA IgG4: STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO EUROPEO

G.A. Ramirez[1], M. Lanzillotta[1], M. Ebbo[2], A. Fernandez-Codina[3], G. Mancuso[1], L. Smith[4], O. Orozco-Galvez[3], F. Martínez Valle[3], N. Schleinitz[2], L. Dagna[1], E. Culver[4], E. Della Torre[1]
[1]Milano, [2]Marseille (France), [3]Barcelona (Spain), [4]Oxford (United Kingdom)

L'IMPATTO DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUSERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO

T. Schioppo[1], L. Argolini[1], S. Sciascia[2], F. Pregnolato[1], F. Tamborini[1], P. Miraglia[2], D. Roccatello[2], R.A. Sinico[3], G. Moroni[1], M. Gerosa[1], R. Caporali[1]
[1]Milano, [2]Torino, [3]Monza

INCREMENTO DEL RISCHIO DI MORTALITÀ PER COVID-19 IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATOLOGICHE: RISULTATI DAL REGISTRO ITALIANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA (CONTROL-19)

D. ROZZA [1], A. ZANETTI [1,2], G. CARRARA [1], G. LANDOLFI [1], C.B. CHIGHIZOLA [3], A. ALUNNO [4], L. ANDREOLI [5], R. CAPORALI [6], R. GERLI [4], G.D. SEBASTIANI [7], G. VALESINI [8], L. SINIGAGLIA [9], C.A. SCIRÈ [10,1]

[1]Epidemiology Research Unit, Italian Society for Rheumatology, Milano; [2]Department of Statistics and Quantitative Methods, University of Milano-Bicocca, Milano; [3]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Pediatric Rheumatology Unit, ASST G. Pini, Milano; [4]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; [5]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili, University of Brescia; [6]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, ASST Pini CTO, Milano; [7]Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; [8]Rheumatology, Department of Internal Medicine and Medical Specialities, Sapienza University of Rome; [9]Past President of the Italian Society for Rheumatology, Milano; [10]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara

Background. L'Italia è stata una delle nazioni maggiormente colpite dalla malattia indotta da SARS-CoV2 (COVID-19) e, per questo motivo, la Società Italiana di Reumatologia ha deciso, già dall' inizio della pandemia, di promuovere un registro (CONTROL-19) che potesse raccogliere dati su pazienti affetti da COVID-19 e con patologia reumatologica (RMD) (1).

Obiettivo. L'obiettivo principale dello studio è quello di stimare la differenza nella mortalità dovuta a COVID-19 tra pazienti con RMD e la popolazione italiana generale.

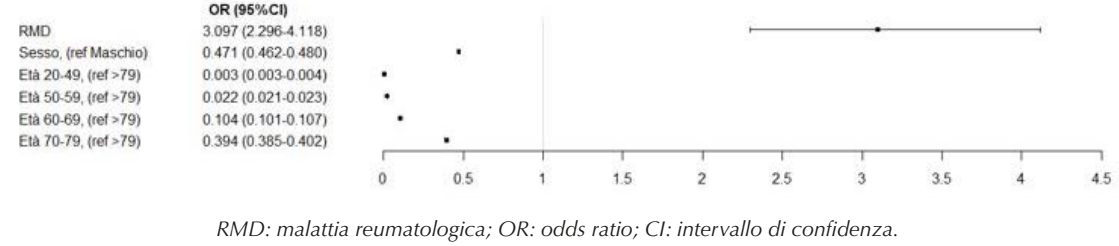
Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato i dati provenienti dal registro CONTROL-19 di pazienti arruolati in un periodo incluso tra il 26 marzo e il 29 novembre 2020, e li abbiamo confrontati con i dati ufficiali (dell'Istituto Superiore di Sanità) relativi a tutta la popolazione italiana affetta da COVID-19 nello stesso periodo.

L'outcome principale in analisi è la mortalità e la relazione tra questa e la presenza di RMD è stata analizzata tramite un modello di regressione logistica, aggiustato per sesso ed età.

Analisi di sensibilità sono state effettuate per confermare la solidità dei risultati.

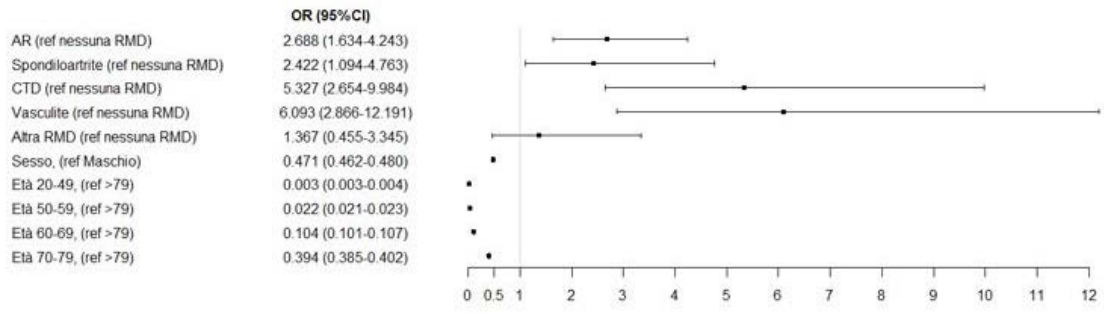
Risultati. La coorte comprende 668 soggetti con RMD (di cui 62.7% con artropatie infiammatorie, 28.6% con malattie sistemiche autoimmuni), l'età media è di 58.4 anni e il 66% è di sesso femminile. Confrontandola con la popolazione generale, i soggetti con RMD mostrano un incremento nella mortalità (OR 3.10 (95% CI 2.29-4.12)), indipendentemente dal sesso e dall'età. I risultati del modello sono mostrati in Figura 1.

Il numero di pazienti affetti da RMD ma non deceduti potrebbe essere stato sottostimato. I soggetti con patologia meno severa potrebbero infatti non essere stati inseriti nel database in quanto non se-



RMD: malattia reumatologica; OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza.

Figura 1 - Associazione tra la presenza di RMDF e rischio di decesso per COVID-19.



AR: Artrite reumatoide; RMD: malattia reumatologica; CTD: connettivite sistemica; OR: odds ratio; CI: intervallo di confidenza.

Figura 2 - Associazione tra la presenza di differenti RMD e rischio di decesso per COVID-19.

gnalati al reumatologo. Un'analisi di sensibilità è stata effettuata per correggere la stima dell'analisi principale per questa potenziale distorsione, ottenendo un OR di 2.08 (95% CI: 1.55-2.73).
Un maggior incremento del rischio di decesso è stato osservato nel sottogruppo di pazienti giovani, in modo particolare nelle donne.
Inoltre, i soggetti con malattia sistemica autoimmune mostrano una maggiore mortalità rispetto ai pazienti con altre RMD. I risultati dell'analisi stratificata per tipologia di RMD sono riportati in Figura 2.
Conclusioni. I pazienti con RMD e COVID-19 hanno mostrato, durante la prima fase della pandemia, un incremento di mortalità rispetto alla popolazione generale. Questi risultati supportano la necessità di una maggiore prevenzione verso l'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti con RMD.

BIBLIOGRAFIA

1. Scirè CA. Clin Exp Rheumatol. 2020 Jul-Aug.

Keywords: *COVID-19, Malattie reumatologiche, Malattie infettive.*

STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO INERENTE LA VALUTAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI CORRELATI ALLA VACCINAZIONE ANTI-SARS-CoV-2 IN PAZIENTI CON VASCULITI SISTEMICHE

E. SIMONCELLI, S. COLAFRANCESCO, F.R. SPINELLI, F. GIARDINA, C. GARUFI, A. GATTAMELATA, S. TRUGLIA, R. IZZO, R. PRIORI, F. CONTI

Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

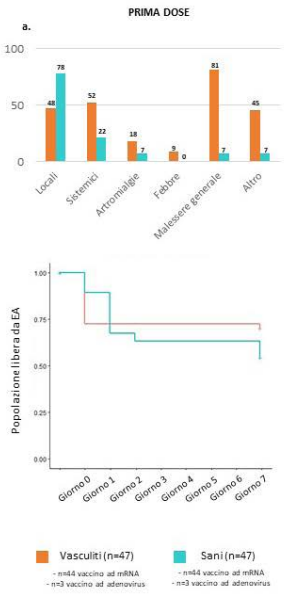
Scopo del lavoro. Dati inerenti l'efficacia e la sicurezza dei vaccini anti SARS-CoV2 nei pazienti affetti da malattie reumatologiche rare, come le vasculiti sistemiche, sono estremamente scarsi. Scopo di questo studio è la valutazione della loro sicurezza ed efficacia in una coorte monocentrica di pazienti affetti da vasculiti sistemiche.

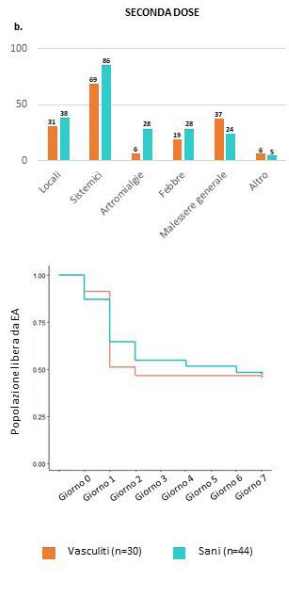
Materiali e Metodi. Sono stati reclutati pazienti affetti da arterite a cellule giganti (ACG) e vasculiti ANCA-associate afferenti presso l'ambulatorio dedicato alle malattie rare della nostra UOC. Come controlli sani è stato arruolato il personale sanitario sottoposto a vaccinazione anti-SARS-CoV2. A pazienti e controlli è stato sottoposto un questionario che indagava i seguenti aspetti:

1) precedente COVID-19;
2) avvenuta vaccinazione;
3) eventi avversi (EA) locali o sistemici post vaccinazione;
4) tempi di insorgenza dell'EA;
5) terapia in corso ed eventuale sospensione in concomitanza del vaccino;
6) flare di malattia post vaccinazione.

Il rischio di EA è stato valutato mediante analisi multivariata tenendo conto dei principali confondenti clinici (età e sesso); il tempo all'EA è stato analizzato mediante curva di Kaplan-Meier.

Risultati. Sono stati reclutati 63 pazienti con vasculite [22 ACG e 41 ANCA-associate (38 F, 25 M, età media 68±11 anni)] e 47 controlli sani (20 M, 27 F, età media 60±8.5 anni). Nei pazienti con vasculite 6 hanno avuto COVID-19 (4 con anda-





c.

Eventi avversi nei pazienti con Vasculite PRIMA DOSE			*Eventi avversi nei pazienti con Vasculite* SECONDA DOSE		
	OR	p		OR	p
ACG	0.68 (0.16, 2.84)	0.598	*ACG*	1.25 (0.20, 1.52)	0.807
ANCA associate	Rif.	-	*ANCA associate*	Rif.	-
Immunosoppressori si	1.67 (0.44, 6.34)	0.447	*Immunosoppressori si*	1.18 (0.23, 6.00)	0.838
Immunosoppressori no	Rif.	-	*Immunosoppressori no*	Rif	-
bDMARDs	1.72 (0.34, 8.5)	0.505	*bDMARDs*	1.47 (1.78, 12.2)	0.717
cDMARDs	2.00 (0.43, 9.2)	0.375	*cDMARDs*	0.65 (0.08, 4.78)	0.676
CCS	0.75 (0.05, 9.81)	0.833	*CCS*	NA	-
Immunosoppressori no	Rif.	-	*Immunosoppressori no*	Rif.	-
bDMARD	0.86 (0.18, 4.07)	0.851	*bDMARD*	2.25 (0.21, 23.9)	0.499
cDMARD	Rif.		*cDMARD*	Rif.	-
Terapia sospesa	0.52 (0.12, 2.18)	0.372	*Terapia sospesa*	0.18 (0.02, 1.29)	0.088
Terapia non sospesa	Rif.	-	*Terapia non sospesa*	Rif.	-

Legenda:
ACG= Arterite a cellule giganti; cDMARDs= Conventional DMARDs in monoterapia (Metotrexate n=10; Azatioprina n=4, micofenolato n=4); bDMARD= biological DMARDs (Rituximab n=12; Tocilizumab n=4) ; CCS= corticosteroidi in monoterapia (n=13); Immunosoppressori= pazienti in terapia con CCS (>7.5 mg die) e/o cDMARDs e/o bDMARDs; Rif. = categoria utilizzata come riferimento nella regressione logistica multivariate avente come predittori "Età" e "Sesso".

mento paucisinotmatico, 2 con necessità di ricovero). Motivi di mancata vaccinazione sono stati: recente somministrazione di Rituximab (n=3), infezione da SARS-CoV-2 recente (n=4) e mancanza di fiducia nel vaccino (n=9). Nessuno dei pazienti con vasculite ha presentato COVID-19 o flare di malattia dopo la seconda vaccinazione (follow-up medio di 3 settimane). Il tipo di vaccino, la prevalenza dei principali EA per ciascun gruppo e i tempi di insorgenza sono riportati in Figura 1a, 1b. Rispetto ai sani gli EA dopo la prima dose sono risultati più elevati nelle vasculiti [OR 2.73 (1.06-7.03), p=0.037)] con una maggiore prevalenza di EA sistemici (OR 5.07, IC 1.17-21.9, p=0.029); non sono emerse differenze negli EA alla seconda dose [OR 0.79 (0.25-2.43), p=0.684]. La prevalenza di EA nelle vasculiti non è risultata associata né al tipo di vasculite, né alla terapia (Figura 1c).
Conclusioni. I dati del nostro studio suggeriscono un'aderenza al piano vaccinale da parte dei pazienti con vasculiti sistemiche migliorabile. Nonostante gli EA siano per lo più moderati, nei pazienti con vasculite sembrerebbe esservi una maggiore prevalenza di EA post vaccino, soprattutto sistemici, che non si riconferma dopo la seconda dose. La prevalenza di tali eventi non sembrerebbe associata né al tipo di vasculite né alla terapia in corso. Un ampliamento del follow-up e della popolazione in studio sono attualmente in corso per validare i dati inerenti la sicurezza e l'efficacia del vaccino anti-SARS-CoV-2 nei pazienti con vasculite.

Keywords: *Vasculiti, Vaccino, COVID-19.*

IMMUNOGENICITY AND RESPONSE OF BNT162B2 MRNA SARS-CoV-2 VACCINE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS ON TNF INHIBITORS: THE PSAVAX COHORT

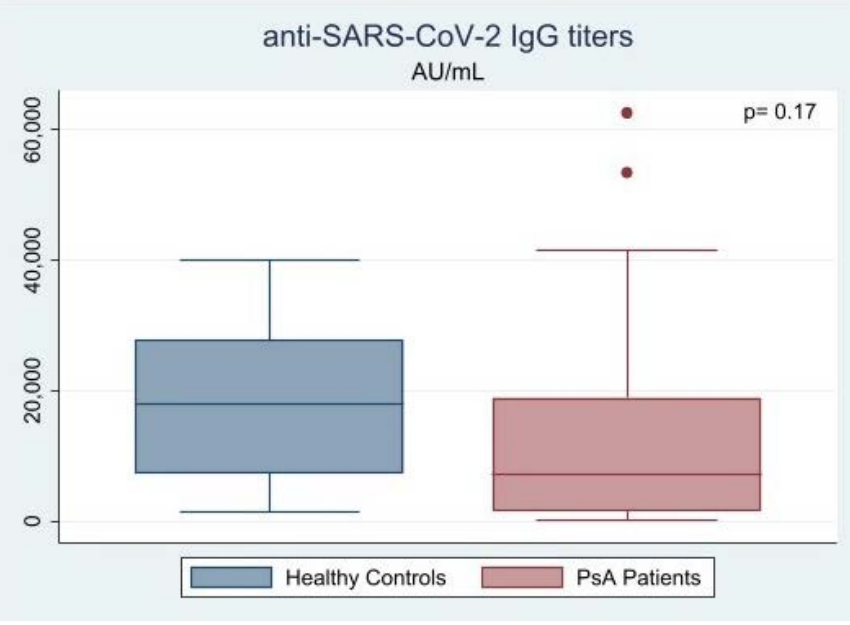
V. VENERITO [1], G. LOPALCO [1], P. STEFANIZZI [2], M. FORNARO [1], F. CACCIAPAGLIA [1], M. GALEONE [1], S. TAFURI [2], F. IANNONE [1]

[1]U.O. Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari; [2]U.O. Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

Aim. While it is known that SARS-CoV-2 vaccination with mRNA compounds is effective in the general population, no robust data on the efficacy and safety of the vaccine in patients with Psoriatic Arthritis on TNF inhibitors (TNFi) currently exist. Our study aim was to investigate the humoral immune response to mRNA vaccination against SARS-CoV-2 in patients with PsA on TNFi compared to healthy controls matched for gender and age.

Methods. Patients with classified PsA according to CASPAR criteria followed at a PsA clinic of our tertiary center were prospectively observed from April 1st to June 1st 2021. Our Institution set up an extensive vaccination campaign in which patients with several rheumatic diseases received two shots of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine (BioNTech/Pfizer) on April 24th and May 15th. Fifteen days after the second shot, all PsA patients underwent anti-SARS-CoV-2 IgG test. Blood samples were all gathered and analyzed at the Hygiene Unit laboratory of the same Institution. TNFi treatment, as well as non-methotrexate (MTX) conventional synthetic disease-modifying anti-rhematic drugs (csDMARDs), were not discontinued throughout the whole period. MTX was held for one week after each vaccine shot.

Demographic and clinical characteristics were recorded at the last visit before vaccination and at sera gathering.



Characteristics at Vaccination	PsA patients, n.40	Healthy Controls, n. 40	p
Gender, n %	25 (62.5%)	22 (55%)	0.49
Age, mean (SD)	52.7 (9.8)	54.6 (10.9)	0.41
Polyarticular, n %	18 (45%)		
Axial Disease, n %	6 (15%)		
DAPSA, mean (SD)	10.7 (7.8)		
PASI, mean (SD)	0.6 (1.1)		
Treatment			
TNFi, n %	40 (100%)		
Etanercept	7 (17.5%)		
Infliximab	11 (27.5%)		
Certolizumab pegol	7 (17.5%)		
Adalimumab	13 (32.5%)		
Golimumab	2 (5%)		
Methotrexate, n %	17 (42.5%)		
Steroids, n %	7 (17.5%)		

Sera from healthcare professionals employed at our Institution, gathered 15 days after the second BioNTech/Pfizer vaccine shot between January 2021 and February 2021, were considered as healthy controls for matching. Proper statistics was carried out to test the difference between groups.

Results. Forty PsA patients (25 female, 62.5%) of mean age (±SD) of 52.7±9.8 years and mean disease duration of 11.5±9.3 years underwent vaccination. All of them were on TNFi treatment, whereas 17/40 (42.5%) were on MTX combo therapy. None of them had a previous infection of SARS-CoV-2. For full patient characteristics and ongoing treatment at vaccination, see Table I.

In the observation period, no case of COVID-19 was recorded as well as any serious adverse event. All patients developed IgG anti-SARS-CoV-2. The mean antibody titer was 13803.8±16088.3 AU/mL. Conversely, the mean IgG titer of 40 healthy controls, matched for age and gender, was 18676.9±11705.7 AU/mL, in the absence of significant difference (p=0.17)

Conclusions. This is the first study systematically assessing the immune response of PsA patients on TNFi to BNT162b2 mRNA vaccine.

Patients in our cohort seemed to respond well to such vaccine, reaching positive anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies. Despite a trend to lower values, IgG titers were not statistically different from healthy controls. Holding MTX for 1 week after each shot seems a good strategy not impairing PsA patients' immune response.

Keywords: *COVID-19, Artrite psoriasica, Vaccinazione.*

SAFETY OF BNT162B2 MRNA SARS-CoV-2 VACCINE IN RARE RHEUMATIC DISEASES: A MONOCENTRIC COHORT FROM THE RHEUMATOLOGY UNIT OF BARI

A. ABBRUZZESE, M. FORNARO, S. COLELLA, M.G. ANELLI, F. CACCIAPAGLIA, G. LOPALCO, F. CAFARELLI, L. COLADONATO, D. RENNA, M.G. GIANNOTTA, M. LAVISTA, V. VENERITO, F. MONTINI, C. SCIOSCIA, D. MANDUNZIO, A. CAPUANO, F. IANNONE

Rheumatology Unit, Department of Emergence and Transplantation (DETO), Bari

Introduction. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and the resulting coronavirus disease 2019 (COVID-19) have afflicted millions of people worldwide. Moreover, COVID-19 in patients affected with rheumatic disease seems to have a worse prognosis, both due to the immunosuppressive therapies and the disease itself. There are few data regarding the safety of vaccines in rheumatological diseases. Therefore, safety data in this patient population are critical, in order to raise awareness among the rheumatic population to vaccinate safely.

Objective. The primary aim of this observational cohort study was to assess the safety of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine in a cohort of patients who received two doses of vaccine during a vaccination campaign carried out in the Rheumatology Unit of Bari including patients affected with rare rheumatic diseases and Lupus erythematosus systemic (LES). The secondary

Table I - Population vaccinated with BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine during the vaccination campaign carried out in the Rheumatology Unit of Bari.

Variables	Populations n.287
Age, mean (SD)	53±14
Female, n. (%)	239 (83.3)
Number of comorbidities, mean (SD)	2.4±2
Patient's VAS of disease activity	3.8±2.5
Physician disease activity, n. (%) High Moderate Low Remission	 2 (0.7) 48 (16.7) 160 (55.7) 75 (26.1)
LES	63
SSc	90
ASS	13
Behcet	39
Vasculitis	27
Idiopathic inflammatory myositis	34
Other CTD (UCTD+ MCTD)	16
Primary anti-phospholipid syndrome	5

Table II - Adverse events recorded after the first and the second dose of BNT132b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine.

First dose of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine Population at first dose, n. 287	
Any adverse event	152 (53)
Headache	45 (15.7)
Fever	11 (3.8)
Pain at the injection site	124 (43.2)
Arthralgias or myalgias	29 (10.1)
Allergic reaction	5 (1.7)
Other AEs	28 (9.7)
Second dose of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine Population at second dose n. 272	
Any adverse event	176 (64.7)
Headache	55 (20.2)
Fever	48 (17.6)
Pain at the injection site	127 (46.7)
Arthralgias or myalgias	76 (27.9)
Allergic reaction	9 (3.3)
Other AEs	66 (24.3)

aim was to assess the rate of disease flare. For this study, all patients who underwent vaccine responded to a survey after the first and second vaccination doses. All possible flare was judged by the clinician as mild, moderate, or severe.

Results. A total of 287 patients underwent a first dose of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine and 272 a second dose after three weeks. Ninety patients were affected with systemic sclerosis, 63 patients had LES, 38 Behcet, 34 idiopathic inflammatory myositis, 27 systemic vasculitis (4 Takayasu, 2 giant-cell arteritis, 1 polyarteritis nodosa, 2 granulomatosis with polyangiitis, 9 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, 1 cryoglobulinemic vasculitis), 13 anti-synthetase syndrome, 5 primary anti-phospholipid syndrome and 16 patients affected with other CTD (Table I). One hundred fifty-two (53%) patients referred at least one adverse event (AE) after the first dose and 127 (46.7%) after the second dose. An overview of AEs after the first and second dose has been reported in table 2. Excluding pain at the injection site, the main AE after the first dose was headache (45 patients, 15.7%), whereas after the second dose we observed an increase in patients who reported fever (from 3.8% to 17.6%), arthralgias/myalgias (from 10.1% to 27.9%), and other AEs (from 9.7% to 24,3%). No patients were hospitalized for AEs. Globally, 6 patients reported a flare after the second dose of vaccine. All the disease flares were classified as mild. Two patients with LES reported a worsening of arthralgias, other 2 patients with LES reported a skin flare, 1 patient with undifferentiated CTD reported an increase in the frequency of Raynaud's phenomenon, while 1 patient with Behcet reported a flare of erythema nodosum.

Conclusions. Vaccine with BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 appears safe in patients affected with rare rheumatic diseases and LES. No major AEs were reported by patients after two doses of vaccine. Finally, disease flares seem to be infrequent and mild.

Keywords: *SARS-CoV-2 vaccine, Safety, Rheumatic diseases.*

IMPATTO DEL COVID-19 IN PAZIENTI CON MALATTIA DA IgG4: STUDIO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO EUROPEO

G.A. RAMIREZ [1], M. LANZILLOTTA [1], M. EBBO [2], A. FERNANDEZ-CODINA [3], G. MANCUSO [1], L. SMITH [5], O. OROZCO-GALVEZ [4], F. MARTÍNEZ VALLE [4], N. SCHLEINITZ [2], L. DAGNA [1], E. CULVER [5], E. DELLA TORRE [1]

[1]IRCCS Ospedale San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]CHU de Marseille Hôpital de la Timone, Département de Médecine Interne e Università di Aix Marseille, Marseille, France; [3]Hospital Clinic I Provincial, Barcelona, Spain; [4]Universitat Autònoma de Barcelona e Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain; [5]Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Hepatology Oxford, United Kingdom

Scopo del lavoro. Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causa una malattia sistemica (COVID-19) gravata da significativa morbilità e mortalità. Studi recenti suggeriscono che i le malattie infiammatorie possano conferire un aumentato rischio di COVID-19 grave, specie se attive, associate a ridotta riserva d'organo per accumulo di danno infiammatorio o comorbidità e in presenza di significativa immunosoppressione. La mortalità da COVID-19 aumenta con l'età e raggiunge una prevalenza del 2,4% nei soggetti di 60-69 anni e del 19,6% nei soggetti con più di 80 anni nella popolazione generale Europea. La malattia da IgG4 (IgG4RD) è una patologia multi-organo più frequente in età avanzata e associata a disabilità cronica. I soggetti con IgG4RD rappresentano pertanto un gruppo potenzialmente più vulnerabile all'infezione da SARS-CoV-2 e alle sue complicanze. Sono tuttavia disponibili dati limitati circa l'associazione tra IgG4RD e COVID-19. Scopo del presente studio è stato quindi quello di studiare l'impatto epidemiologico e clinico della pandemia da COVID-19 in un'ampia coorte di pazienti con IgG4RD.

Materiali e Metodi. Si tratta di uno studio osservazionale basato sull'interrogazione diretta dei pazienti nel corso di visite di routine o attraverso interviste telefoniche, svoltosi in quattro paesi europei (Francia, Italia, Regno unito e Spagna) e focalizzato sull'intervallo temporale Febbraio 2020 - Gennaio 2021. Sono stati raccolti dati demografici, caratteristiche cliniche e terapie della IgG4RD e comorbidità. Sono stati inoltre registrati i casi di COVID-19 confermati da reazione a catena della polimerasi (cCOVID) o presunti sulla base della clinica (pCOVID). L'insieme dei pazienti con storia di COVID-19 (cCOVID+pCOVID) è stato confrontato con quello dei pazienti senza evidenza di infezione.

Risultati. Sono stati analizzati dati di 305 pazienti con IgG4RD (71% uomini, 29% donne), che presentavano un'età mediana (range interquartile) di 64 (54-74) anni. L'interessamento del distretto bilio-pancreatico è risultato il fenotipo più frequente (39% dei casi). La maggior parte dei pazienti (51%) stava assumendo terapia steroidea al reclutamento nello studio; il 30% dei pazienti stava assumendo immunosoppressori convenzionali o biologici. Su 32 casi di COVID-19 (23 cCOVID, nove pCOVID) identificati, 11 (34%) sono stati ospedalizzati e due di essi sono stati trattati in terapia intensiva. Quattro pazienti (13%), di cui tre con età superiore agli 80 anni, sono deceduti a causa del COVID-19. Non sono stati riscontrati fattori di rischio per COVID-19 legati alla malattia o alla terapia in atto o pregressa (incluse terapie B-depletive), mentre è emersa una chiara associazione con la presenza di familiari affetti da COVID-19 (OR=19,9; p<0,001).

Conclusioni. La prevalenza e il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con IgG4RD non sembrano differire da quelli osservati nella popolazione generale con le medesime caratteristiche demografiche, suggerendo la prominente importanza di efficaci misure di salute pubblica per mitigare l'impatto della pandemia di COVID-19.

Keywords: *COVID-19, Malattia da IgG4, Epidemiologia.*

L'IMPATTO DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO

T. SCHIOPPO [1,2], L. ARGOLINI [1], S. SCIASCIA [3], F. PREGNOLATO [2], F. TAMBORINI [4], P. MIRAGLIA [3], D. ROCCATELLO [3], R.A. SINICO [5], G. MORONI [4], M. GEROSA [1,2], R. CAPORALI [1,2]

[1]Lupus Clinic, Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [3]CMID-Unità di Nefrologia e Dialisi (ERK-net member), Centro di Ricerca di Immunopatologia, Torino; [4]Divisione di Nefrologia e Dialisi, Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano; [5]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca e Unità Renale, ASST-Monza

Scopo del lavoro. Dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2) la grande capacità del virus di attivare il sistema immunitario ha destato preoccupazione per i pazienti affetti da malattie autoimmuni. Particolare attenzione è stata posta ai malati con lupus eritematoso sistemico (LES) essendo ben noto il ruolo di alcuni virus nella patogenesi e nelle riacutizzazioni di malattia. Lo scopo di questo studio italiano multicentrico è descrivere gli effetti dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti con LES.

Materiali e Metodi. I pazienti affetti da LES afferenti a 4 centri italiani sono stati monitorati tra febbraio 2020 e marzo 2021. Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con storia di infezione da SARS-CoV-2: le caratteristiche demografiche, di malattia, le terapie (vedi tabella sotto riportata) e i sintomi correlati a SARS-CoV-2 sono stati registrati prima e dopo l'infezione.

Risultati. Tra gli 830 pazienti con LES regolarmente seguiti, 51 (6.14%) hanno contratto SARS-CoV-2 e sono stati inclusi nello studio. Nove (17.6%) hanno manifestato una forma asintomatica. Tra i 42 (82,4%) con forma sintomatica, 5 (9.8%) hanno sviluppato una polmonite interstiziale. La nostra analisi non ha identificato nessun fattore di rischio per polmonite interstiziale tra gli elementi considerati (sesso, età, durata di malattia, coinvolgimento d'organo, sierologia, caratteristiche del LES, terapia immunosoppressiva, SLEDAI-2K prima dell'infezione e comorbidità).

Caratteristiche demografiche	
Età, anni, mediana (1° quartile – 3° quartile)	46.2 (40.5-52.7)
Durata di malattia, anni, mediana (1° quartile – 3° quartile)	16.4 (5.0-22.3)
Sesso femminile, n (%)	47 (92.2)
Sierologia e coinvolgimento d'organo, n (%)	
ANA positività	49 (96.1)
Positività anticorpi anti-dsDNA	45 (88.2)
Consumo del complemento (C3 e/o C4)	27 (52.9)
Positività anticorpi anti-fosfolipidi	16 (31.4)
Artrite	42 (82.4)
Coinvolgimento cutaneo	32 (62.7)
Coinvolgimento renale	31 (60.8)
Coinvolgimento ematologico	18 (35.3)
Sierosite	10 (19.6)
Coinvolgimento polmonare	5 (9.8)
Coinvolgimento neurologico	4 (7.8)
Ipertensione polmonare	1 (2.0)
Terapia, n (%)	
Almeno 1 immunosoppressore	31 (60.8)
Corticosteroidi	32 (62.7)
Idrossiclorochina	45 (88.2)
ACE inibitori	21 (41.2)
Attività di malattia del LES, mediana (1° quartile – 3° quartile)	
SLEDAI-2K prima dell'infezione da SARS-CoV-2	2 (0-2)
SLEDAI-2K dopo l'infezione da SARS-CoV-2	2 (0-4)

La forma asintomatica di infezione da SARS-CoV-2 è risultata associata a storia di un coinvolgimento d'organo maggiore di LES (p-value=0.02), in particolare di tipo renale e a terapia corticosteroidea cronica (p-value<0.05). Il controllo di malattia, misurato tramite indice SLEDAI-2K, prima dell'infezione da SARS-CoV-2 non era statisticamente differente nei 2 gruppi (infezione sintomatica Vs infezione sintomatica).
Tre pazienti a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2 hanno sviluppato una riattivazione della malattia di base: due hanno sviluppato una forma severa di riattivazione mentre uno ha sviluppato una riattivazione lieve.
Conclusioni. I nostri dati sembrano confermare che non vi sia un aumentato rischio di SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da LES rispetto alla popolazione generale. I pazienti con infezioni asintomatiche da SARS-CoV-2 sono stati quelli con un coinvolgimento d'organo maggiore in corso di LES: tale dato potrebbe essere spiegato dalle alte dosi di corticosteroidi e agenti immunosoppressivi utilizzati per il trattamento del LES stesso e che quindi potrebbero aver mitigato gli ormai ben noti effetti del virus. Inoltre, nonostante l'infezione da SARS-CoV-2 abbia determinato una riattivazione di malattia in un numero esiguo di pazienti, è bene prestare attenzione a questa popolazione anche nei mesi che seguono l'infezione da SARS-CoV-2.

Keywords: *SARS-CoV-2, SLEDAI-2K, Lupus eritematoso sistemico.*

COMUNICAZIONI ORALI:
MISCELLANEA

Moderatori: L. Dardani (Reggio Emilia)*, A. De Cata* (Foggia)

INHIBITION OF STAT3 IN PBMCS: CLUES TO UNDERSTAND SELECTIVITY OF JANUS KINASE INHIBITORS

F. Cacciapaglia, R. Bizzoca, D. Natuzzi, S. Stano, N. Lacarpia, M. Fornaro, V. Venerito, F. Iannone
Bari

DEFICIT DI MICRONUTRIENTI NELLE SPONDILOARTRITI: IMPATTO DEL GENERE E DELLE COMORBIDITÀ

P. Triggianese[1], F. Caso[2], A. D'antonio[1], P. Conigliaro[1], S. Ferrigno[1], L. Costa[2], M. Tasso[2], M.S. Chimenti[1], R. Perricone[1]
[1]Roma, [2]Napoli

MENSTRUATION-RELATED DISORDERS IN WOMAN WITH RHEUMATIC DISEASE (RDS): BLEEDING AND PAIN

M. Orlandi, S. Vannuccini, K. El Aoufy, M. Melis, S. Bellando Randone, S. Guiducci, M. Matucci Cerinic, F. Petraglia
Firenze

FIBROMYALGIA SEVERITY ACCORDING TO AGE CATEGORIES: RESULTS OF A CROSS-SECTIONAL STUDY FROM A LARGE NATIONAL DATABASE

M. Di Carlo[1], S. Farah[1], L. Bazzichi[2], F. Atzeni[3], M. Govoni[4], G. Biasi[5], M. Di Franco[6], F. Mozzani[7], E. Gremese[6], L. Dagna[8], A. Batticciotto[9], F. Fischetti[10], R. Giacomelli[6], S. Guiducci[12], G. Guggino[13], M. Bentivegna[14], R. Gerli[15], C. Salvarani[16,17], G.Bajocchi[16], M. Ghini[17], F. Iannone[18], V. Giorgi[8], M. Cirillo[3], S. Bonazza[4], S. Barbagli[5], C. Gioia[6], N.G. Marino[7], A. Capacci[6], G. Cavalli[8], A. Cappelli[8], F. Carubbi[19], F. Nacci[12], I. Riccucci[16], M. Cutolo[20], L. Sinigaglia[8], P. Sarzi-Puttini[8], F. Salaffi[1]
[1]Jesi, AN, [2]Pisa, [3]Messina, [4]Ferrara, [5]Siena, [6]Roma, [7]Parma, [8]Milano, [9]Varese, [10]Trieste, [12]Firenze, [13]Palermo, [14]Ragusa, [15]Perugia, [16]Reggio Emilia, [17]Modena, [18]Bari, [19]L'Aquila, [20]Genova

SAFETY AND EFFICACY OF NON-MEDICAL SWITCH FROM ADALIMUMAB ORIGINATOR TO BIOSIMILAR IN A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

S. Mancuso, C. Castellani, F.R. Spinelli, F. Giardina, G. Sciarra, A. Khan, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Riccieri, A. Sili Scavalli, R. Scrivo, F. Conti
Roma

EFFICACIA DI ADALIMUMAB BIOSIMILARE (SB5) NELL'UVEITE NON-INFETTIVA: DATI REAL-LIFE

J. Sota, S. Gentileschi, A. Vitale, C. Gaggiano, G. Di Bartolo, M. Bianco, B. Frediani, G. Tosi, L. Cantarini, C. Fabiani
Siena

INHIBITION OF STAT3 IN PBMCS: CLUES TO UNDERSTAND SELECTIVITY OF JANUS KINASE INHIBITORS

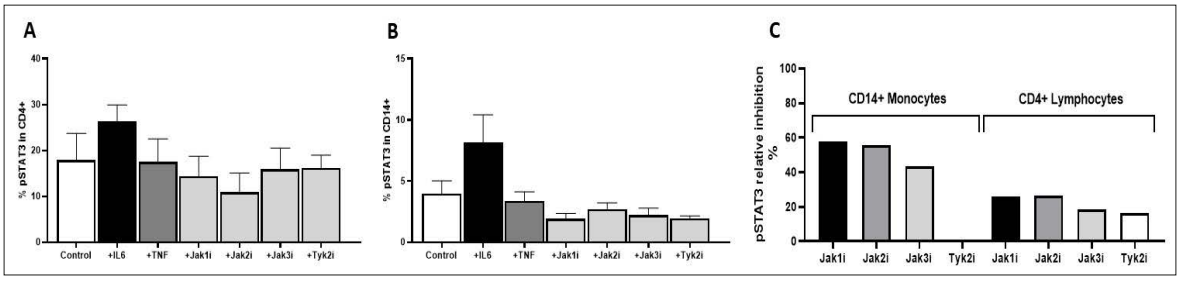
F. CACCIAPAGLIA, R. BIZZOCA, D. NATUZZI, S. STANO, N. LACARPIA, M. FORNARO, V. VENERITO, F. IANNONE

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

Aim of the Study. The Janus kinase (JAK) and signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins represent cellular pathways of immune functioning regulation. There are four JAK isoforms (JAK1, JAK2, JAK3 and TYK2) and their selective inhibition with different targeted therapies has been potentially related to variable response and rates of adverse events in rheumatoid arthritis treatment. Therefore, understand the differences in JAK inhibitors (JAKi) selectivity may provide a mechanistic rationale for better efficacy/safety profile and this study aimed to explore the effect of selective inhibition of JAK-STAT pathway in peripheral blood mononuclear cells (PMBC).

Materials and Methods. In vitro JAK inhibition of the subunit 3 of phosphorylated (p) then activated STAT was measured by flow cytometry in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from healthy blood donors (n.5), following recombinant human 0.1 ng/ml IL-6 or 0.1 ng/ml TNF-alpha (Peprotech - NJ, USA) stimulation. After blood separation, PBMC were incubated overnight with pre-identified IC50 concentrations of selective JAK1-, JAK2-, JAK3- and TYK2-inhibitors (Biovision Inc. - CA, USA) with or without cytokines stimulation. Mean fold-increase of pSTAT3 was then compared in presence of stimulation with different compounds using proper statistical tests.

Results. Mean pSTAT3 expression after overnight incubation was significantly higher in CD4+ (17.9%; 95CI 4.6-21) compared to CD14+ cells (3.9%; 95CI 1.3-6.5) ($p<0.001$). In IL-6 stimulated PBMC a 2-fold increase in pSTAT3 levels was observed, both in CD4+ and CD14+ cells (see A and B in Figure). While as expected no significant changes after TNF-alpha incubation was detectable. In CD4+ lymphocytes only JAK2-inhibition results in a significant pSTAT3 levels reduction compared to baseline, while in CD14+ cells the selective JAK1-, JAK3- or TYK2- inhibition led to a statistically significant halving of pSTAT3 expression (see A and B in Figure). After IL-6 stimulation (see C in Figure), the co-culture with JAK1-, JAK2-, JAK-3 or TYK2- selective inhibitors was able to significantly reduce pSTAT3 levels in CD4+ lymphocytes, by an average of 20%. In CD14+ monocytes JAK1-, JAK2- and JAK3-selective inhibitors were able to reduce pSTAT3 expression by 58%, 56% and 44%, respectively. TYK-2 selective inhibitor did not interfere with STAT3 levels by IL-6 stimulation of CD14+ cells.



The figure shows % STAT3 expression in CD4+ (A) and (B) after overnight incubation with different compounds. (C) Relative inhibition (%) in pSTAT3 expression by selective JAK/STAT pathway inhibitors, after overnight incubation with IL-6 (0.1 ng/ml).

Conclusions. JAK/STAT3 activity of PBMC may be differently modulated by specific inhibitors. Selectivity of JAKi is more relevant in monocytes after IL-6 stimulation. These preliminary findings may explain discrepancies in effectiveness and safety of selective JAKi and pave the way for different choices in clinical practice.

Keywords: *JAK-STAT pathway, Selective JAK-inhibition, PBMCs.*

DEFICIT DI MICRONUTRIENTI NELLE SPONDILOARTRITI: IMPATTO DEL GENERE E DELLE COMORBIDITÀ

P. TRIGGIANESE [1], F. CASO [2], A. D'ANTONIO [1], P. CONIGLIARO [1], S. FERRIGNO [1], L. COSTA [2], M. TASSO [2], M.S. CHIMENTI [1], R. PERRICONE [1]

[1]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma; [2]Rheumatology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Napoli

Scopo del lavoro. Il deficit di micronutrienti è comune nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche e malattie autoimmuni: in tali condizioni questo può essere associato allo status pro-infiammatorio e all'occorrenza di comorbidità. Il presente studio osservazionale ha lo scopo di analizzare per la prima volta la prevalenza di anemia e del deficit di ferritina, vitamina D, vitamina B12, e acido folico in una popolazione di pazienti affetti da Spondiloartrite (SpA); potenziali associazioni tra deficit di micronutrienti e età, genere, attività di malattia e manifestazioni extra-articolari sono state indagate.

Pazienti e Metodi. Sono stati inclusi nello studio 220 pazienti con SpA (137 F, 83 M), di cui 110 con artrite psoriasica e 110 con SpA non psoriasica. Sono stati analizzati i livelli di Hb (anemia, Hb <12 g/dl), ferritina (Fe, deficit Fe<15 ng/dl), vitamina D (25(OH)D, deficit <20 ng/ml), vitamina B12 (VB12, deficit <200 pmol/l), e acido folico (AF, deficit <4 ng/ml), nonché parametri metabolici inclusi BMI e PCR. L'attività di malattia articolare è stata valutata sulla base del DAPSA e ASDAS-PCR, mentre lo stato funzionale con lo score HAQ-S.

Risultati. La prevalenza di anemia si documentava nel 13.6% della popolazione dello studio, quasi totalmente nei pazienti di genere femminile (P=0.004), nei quali inoltre prevalevano significativamente sia il deficit di Fe (P=0.04) che i bassi livelli medi di Fe (P=0.0003) rispetto ai pazienti di genere maschile. Solo nel genere maschile, i livelli di Hb risultavano inversamente correlati all'età e ai valori di PCR (P=0.01 e P=0.008). Il deficit di 25(OH)D era presente nel 23.2% della coorte con una prevalenza maggiore nel genere maschile (P=0.02) nel quale i livelli sierici di 25(OH)D erano anche inversamente correlati con la durata di malattia articolare (P=0.02). Il deficit di VB12 veniva registrato nel 13.2% della popolazione mentre il deficit di AF era presente nel 22% e associato al deficit di VB12 nel 31% dei casi. I pazienti con attività di malattia moderata/severa avevano inferiori livelli di Hb (P=0.02) e Fe (P=0.03) e un maggiore BMI (P=0.04) e HAQ-S (P<0.0001) rispetto ai pazienti in remissione/ bassa attività di malattia. Nei pazienti con manifestazioni extra-articolari, il genere femminile era prevalente (F:M=2) e i livelli di VB12 erano inferiori rispetto ai pazienti senza manifestazioni extra-articolari (P=0.005) nei quali invece si documentavano livelli più bassi di 25(OH)D (P=0.04) e più elevati di BMI e HAQ-S (P=0.036 e P=0.01).

Conclusioni. I nostri dati documentano per la prima volta che il deficit di micronutrienti è una condizione rilevante nei pazienti con SpA e risulta correlata con l'età, il genere e le comorbidità supportando quindi un intervento mirato nella gestione di pazienti nei quali il dismetabolismo è significativamente associato all'infiammazione.

Keywords: *Micronutrienti, Genere, Spondiloartriti.*

MENSTRUATION-RELATED DISORDERS IN WOMAN WITH RHEUMATIC DISEASE (RDS): BLEEDING AND PAIN

M. ORLANDI [1], S. VANNUCCINI [2], K. EL AOUFY [1], M. MELIS [1], S. BELLANDO RANDONE [1], S. GUIDUCCI [1], M. MATUCCI CERINIC [1], F. PETRAGLIA [2]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [2]Dipartimento Materno Infantile, Università di Firenze

Introduction. Gynaecological and reproductive health is an integral part of well-being in women from menarche to menopause and monthly menstruation characterizes women's life. In rheumatic diseases (RDs), gynecological problems are often neglected even if they may therefore have a negative impact on quality of life.

Aim: The aim of this study was to describe gynecological symptoms in premenopausal women with RDs and evaluate their impact on quality of life.

Patients and Methods. A monocentric, cross-sectional observational study was conducted in the Rheumatology Department of Careggi Hospital in Florence. Inclusion criteria were diagnosis of RDs, female gender, and premenopausal age. Gynecological anamnesis was obtained, symptoms were investigated, and all patients filled up a self-administered validated questionnaire. RDs group were also compared to a control group (HC) of 305 age matched health female.

Results. From September 1st, 2020 to February 21 st, 2021, 200 patients were enrolled (mean age 39.1±8.7 years (M±SD)): 58% arthritis, 40% connective tissue disease and 1.5% systemic vasculitides. In family history, heavy menstrual bleeding (HMB), dysmenorrhea, or chronic pelvic pain were reported in 59%, 55 and 7% of patients, respectively. Mostly woman reported menstrual disorders during adolescence (56% experienced dysmenorrhea and 52% HMB). Menstrual disorders and abnormal bleeding were frequently reported also in adulthood: 71% had dysmenorrhea and 47% reported HMB. Moreover, 26% of patients referred non- menstrual pelvic pain, 19% urinary pain and 18% pain during defecation. Vaginal symptoms were frequent: 36% of patients referred vaginal dryness, 29% burning, 19% recurrent vaginal infections and 39% dyspareunia. Uterine fibroma was present in 23% and endometriosis in 10% of patients. Comparing RDs to HC, menstrual disorders were significantly different in the two groups. HMB was more frequent in the RDs group respect to the HC both during adolescence (55.6% and 25.4%, respectively; p=0.0001) and adult age (37.7% and 25.9%, respectively; p=0.0065). In adulthood, also dysmenorrhea was higher in RDs group respect to HC (51.7% and 45.4%, respectively; p=0.1971). RDs patients reported also dyspareunia with higher frequency than HC (17.9% and 8.1%; p=0.0022). Quality of life in RDs patients was lower than in HC women, in both physical and mental domains of SF-12: SF-physical was 41.5±12.4 and 51.2±6.0, respectively, p=0.0001; SF-mental was 44.7±11.2 and 47.6±9.0, respectively, p=0.0014.

Conclusions. Young premenopausal women with RDs frequently reported menstrual disorders (dysmenorrhea and HMB) that were significantly greater in RDs patients than in HC population in both adolescence and adulthood and they may therefore have a negative impact on quality of life. For this reason, RDs patient should be always referred for an accurate evaluation of the gynaecological aspects (menstruation, fertility, maternity, sexuality).

Keywords: *Disturbi mestruali, Dismenorrea, Endometriosi.*

FIBROMYALGIA SEVERITY ACCORDING TO AGE CATEGORIES: RESULTS OF A CROSS-SECTIONAL STUDY FROM A LARGE NATIONAL DATABASE

M. DI CARLO [1], S. FARAH [1], L. BAZZICHI [2], F. ATZENI [3], M. GOVONI [4], G. BIASI [5], M. DI FRANCO [6], F. MOZZANI [7], E. GREMESE [8], L. DAGNA [9], A. BATTICCIOTTO [10], F. FISCHETTI [11], R. GIACOMELLI [12], S. GUIDUCCI [13], G. GUGGINO [14], M. BENTIVEGNA [15], R. GERLI [16], C. SALVARANI [17], G. BAJOCCHI [18], M. GHINI [19], F. IANNONE [20], V. GIORGI [21], M. CIRILLO [3], S. BONAZZA [4], S. BARBAGLI [5], C. GIOIA [6], N.G. MARINO [7], A. CAPACCI [8], G. CAVALLI [9], A. CAPPELLI [10], F. CARUBBI [22], F. NACCI [13], I. RICCUCCI [16], M. CUTOLO [23], L. SINIGAGLIA [24], P. SARZI-PUTTINI [21], F. SALAFFI [1]

[1]Rheumatology Clinic, Department of Clinical and Molecular Sciences, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona; [2]Rheumatology Unit, A.O.U. Pisana, Pisa; [3]Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine, University of Messina; [4]Rheumatology, Department of Medical Sciences, University of Ferrara and Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna di Ferrara; [5]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [6]Department of Internal Medicine, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences Rheumatology Unit, Policlinico Umberto I, Sapienza University of Rome; [7]Internal Medicine and Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; [8]Rheumatology Unit, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli I.R.C.C.S., Rome; [9]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), I.R.C.C.S. San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [10]Rheumatology Unit, Internal Medicine Department, ASST Settelaghi, Ospedale Di Circolo - Fondazione Macchi, Varese; [11]Unit of Rheumatology, A.S.U.G.I. and Clinical University Department of Medical, Surgery and Health Sciences, University of Trieste; [12]University of Rome "Campus Biomedico" - School of Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Roma; [13]Department of Experimental and Clinical Medicine, Divisions of Rheumatology A.O.U.C., University of Florence; [14]Department of Health Promotion Sciences, Maternal and Infant Care, Internal Medicine and Medical Specialties, University of Palermo; [15]Integrated Reference Center of Rheumatology, ASP 7, Scicli Hospital, Ragusa; [16]Rheumatology Unit, Department of Medicine & Surgery, University of Perugia; [17]University of Modena and Reggio Emilia, Azienda U.S.L.-I.R.C.C.S. di Reggio Emilia; [18]Rheumatology Unit, S. Maria Hospital - U.S.L.-I.R.C.C.S. Institute, Reggio Emilia; [19]Rheumatology Unit, Azienda USL di Modena; [20]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantations, University of Bari; [21]Rheumatology Unit, Internal Medicine Department, A.S.S.T. Fatebenefratelli-Sacco, Milan University School of Medicine, Milan; [22]Clinical Unit of Rheumatology, School of Medicine, University of L'Aquila; [23]Research Laboratory and Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa, I.R.C.C.S. San Martino, Genova; [24]Division of Rheumatology, A.S.S.T. Gaetano Pini-CTO, Milano

Objective. The role of age in influencing the severity of fibromyalgia (FM) is still controversial. The aim of this study is to define the contribution of age in the severity of FM from data from a large national database.

Methods. This cross-sectional study included adult patients with FM diagnosed according to the 2010/2011 American College of Rheumatology criteria. Disease severity was assessed with the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) and the modified Fibromyalgia Assessment Status (FAS 2019 mod). Patients were grouped into five age categories (between 18-40 years, between 41-50 years, between 51-60 years, between 61-70 years, and over 71 years). Differences in disease severity between groups were assessed by one-way analysis of variance (ANOVA).

Results. The study included 2889 patients (199 males and 2690 females), mean age of 52.58 (±11.82) years, with a mean FIQR score of 59.22 (±22.98) and a mean FAS 2019 mod of 25.50 (±8.66). Comparing the mean values of the various indices between age categories, there were no statistically significant differences between the groups for FIQR total score and FAS 2019 mod. However, the 60-70 years category showed the lowest scores for both scales. The main difference emerged for the FIQR physical function subscale, where the over 71 years category showed significantly higher scores ($p < 0.05$) compared the 18-40 years category.

Conclusion. The severity of FM has a significant level of stationarity according to age categories. Patients between 60-70 years have a lower disease burden. Physical function is the health domain with the most significant difference between the groups.

Keywords: *Fibromialgia, Severità di malattia, Età.*

SAFETY AND EFFICACY OF NON-MEDICAL SWITCH FROM ADALIMUMAB ORIGINATOR TO BIOSIMILAR IN A MONOCENTRIC COHORT OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

S. MANCUSO, C. CASTELLANI, F.R. SPINELLI, F. GIARDINA, G. SCIARRA, A. KHAN, C. ALESSANDRI, M. DI FRANCO, R. PRIORI, V. RICCIERI, A. SILI SCAVALLI, R. SCRIVO, F. CONTI

Rheumatology Unit, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Universi, Roma

Objective. Adalimumab (ADA) originator - Humira - was the world's best-selling drug in 2020, with full-year revenues exceeding US$20 billion. Biosimilars could be the answer to the economic impact of bDMARDs, ensuring better accessibility. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of the non-medical switch from ADA originator to biosimilar Imraldi, in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD).

Method. We enrolled consecutive rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), ankylosing spondylitis (AS) patients switched to Imraldi from Humira referred to our outpatient clinic. At baseline and after 4 months we assessed the disease activity by composite indexes (DAS28crp, DAPSA, ASDAScrp), patient-reported outcomes [patient global assessment (PGA), visual analogue scale (VAS) pain] and we recorded all adverse events (AE).

Results. We enrolled 110 patients [33 RA, 40 PsA, 37 AS; F:M=49:61; median age 56 years (IQR 17); median BMI 28 (IQR 24)]. At baseline,

Table I - Demographic and clinical data of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.

	RA (n=33)	PsA (n=40)	SA (n=37)	RA-PsA-SA p value	RA-PsA p value	RA-SA p value	PsA-SA p value
Baseline features							
Female sex	23	14	12	-	0.03	0.004	ns
Median age (IQR)	63 (18)	59 (15)	51 (21)	0.01	ns	0.01	0.01
Median BMI (IQR)	26 (27.3)	31 (23.7)	26 (21)	ns			
Median Humira treatment duration months (IQR)	49 (38.5)	64 (46.3)	39 (21.5)	0.01	ns	ns	ns
Remission-low disease activity (n)	39	31	32	-	ns	ns	ns
Features after 4 months from the switch							
Moderate-high disease activity (n)	9	8	4	-	ns	ns	ns
LOE (n)	2	4	2	-	ns	ns	ns
AE (n)	1	0	3	-	ns	ns	ns
Bach-switch (n)	3	4	5	-	ns	ns	ns

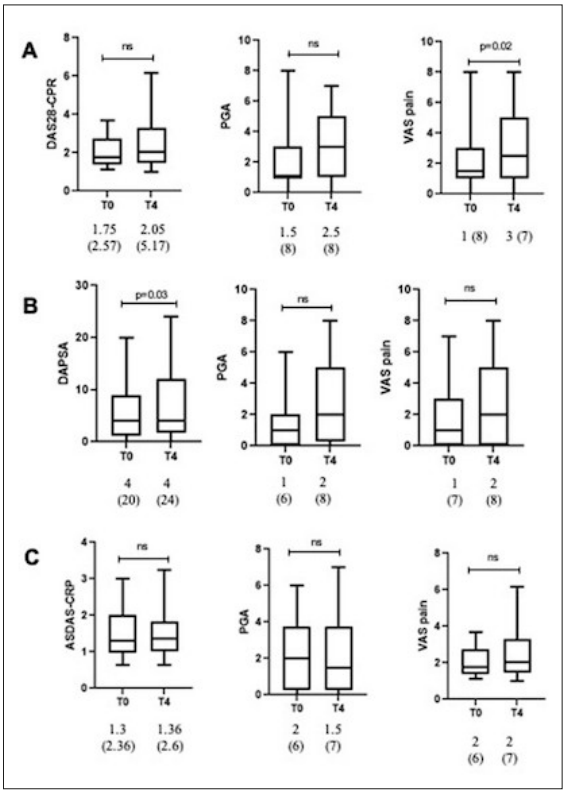


Figure 1 - Disease activity scores, patient global assessment (PGA), visual analogue scale (VAS) pain at baseline and after 4 months from the switch to Imraldi. A rheumatoid arthritis (RA) subgroup. B psoriatic arthritis (PsA) subgroup, C ankylosing spondylitis (AS) subgroup.

AIIRD patients had been treated with Humira for a median of 48 (IQR 40) months; almost all patients were in remission-low disease activity (102/110, 92.7%) (Table I).

After 4 months of Imraldi treatment, we observed a significant reduction of AIIRD patients in remission-low disease activity (89/110, 80.9%) (p=0.009). Therefore, the risk of moderate-high disease activity was significantly higher after the switch [RR 2.6 (95% IC 1.2 to 5.7), p=0.01].

Considering the different diagnosis, after 4 months, RA patients showed increased in VAS pain (p=0.02); PsA patients presented increased in DAPSA and PGA (respectively p=0.03 and p=0.004) and SA patients maintained stable conditions (Figure 1).

Twelve (10.9%) patients switched back to Humira. Back-switch was mainly due to lack of efficacy (7/12, 66.7%); in addition, 2 (16.7%) patients reported uveitis and 4 (33.3%) patients reported AE (diffuse urticarial rash). Fourteen (12.7%) patients, who experienced disease, continued Imraldi and required changes in concomitant drugs.

Conclusion. The results of our study suggest that non-medical switch from ADA originator to Imraldi could increase disease activity mainly in PsA patients.

Keywords: *Non-medical switch, Efficacia, Sicurezza.*

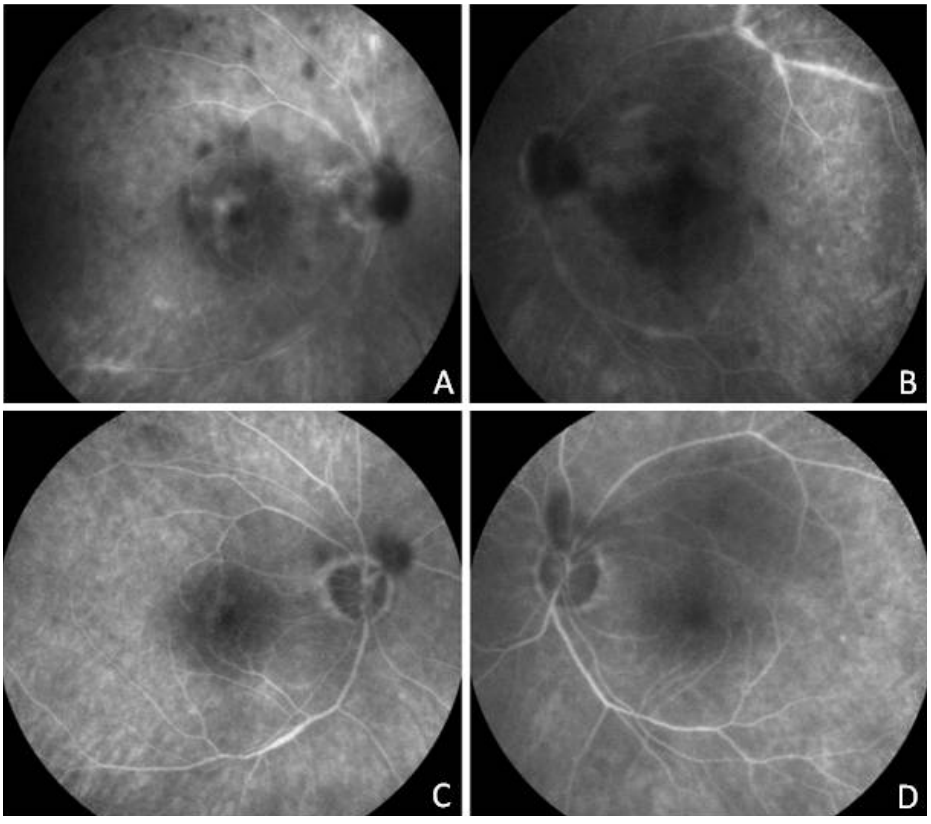
EFFICACIA DI ADALIMUMAB BIOSIMILARE (SB5) NELL'UVEITE NON-INFETTIVA: DATI REAL-LIFE

J. SOTA [1], S. GENTILESCHI [1], A. VITALE [1], C. GAGGIANO [1,2], G. DI BARTOLO [3], M. BIANCO [4], B. FREDIANI [1], G. TOSI [3], L. CANTARINI [1], C. FABIANI [3]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienza mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [2]Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena; [3]Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Scienza Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, University of Siena; [4]Unità di Farmacia Ospedaliera, Università di Siena

Scopo del lavoro. Con l'avvento dei biosimilari, diverse criticità sono emerse in termini di immunogenicità, sicurezza ed efficacia così come nell'estrapolazione su altre condizioni a partire dagli studi condotti sull'artrite reumatoide. Scopo del nostro studio era pertanto quello di valutare l'efficacia di SB5, un biosimilare di adalimumab, nel trattamento dell'uveite non-infettiva (UNI).

Materiali e Metodi. Studio retrospettivo non-randomizzato. Dati provenienti da pazienti affetti da UNI e trattati con SB5 sono stati analizzati al basale, dopo 3 mesi dall'inizio di SB5 e all'ulti-



Reperti fluoroangiografici in un paziente affetto da panuveite bilaterale idiopatica.
Le immagini superiori evidenziano gli angiogrammi in fase tardiva con vasculite retinica del polo posteriore attiva e la presenza di edema maculare nell'occhio destro (A) e la presenza di vasculite retinica a livello del polo posteriore nell'occhio sinistro (B) con le rispettive risoluzioni in (C) e (D) dopo trattamento con SB5 biosimilare somministrato con il regime standard.

ma visita di follow-up in termini di recidive oculari, occorrenza di vasculite retinica, risoluzione dell'edema maculare uveitico, acuità visiva misurata come best-corrected visual acuity (BCVA), ed effetto risparmiatore di glucocorticoidi (GCs). Infine la persistenza al trattamento costituiva un obiettivo ancillare.

Risultati. Sono stati arruolati 26 pazienti (15 di sesso femminile e 11 di sesso maschile) per un totale di 47 occhi. Il numero delle recidive oculari si è ridotto da 121 per 100 pazienti-anno nei 12 mesi precedenti l'introduzione di SB5 a 4 per 100 pazienti-anno nei primi 12 mesi di trattamento (p=0.0004). L'uveite era inattiva in 46 occhi su un totale di 47 al termine dello studio. Il numero degli occhi che presentavano vasculite retinica si è ridotto in maniera statisticamente significativa durante il periodo di osservazione (p<0.0001). Al baseline, in 6 occhi si riscontrava l'edema maculare uveitico, mentre al termine dello studio tale quadro non era presenta in nessuno degli occhi analizzati. La BCVA subiva un incremento da 7.7±3.41 al basale a 8.9±2.46 all'ultima visita di follow-up (p=0.0045). L'assunzione giornaliera media di GCs si riduceva da 18.33±10.33 mg al basale a 5.75±2.29 mg all'ultima visita di follow-up (p=0.018). La retention rate di SB5 risultava pari a 91.8% sia a 12 che 20 mesi di follow-up.

Conclusioni. SB5 si è dimostrato efficacie nel trattamento della UNI attraverso la riduzione considerevole delle recidive oculari e dell'occorrenza della vasculite retinica. Inoltre, tale terapia è stata ingrado di migliorare l'acuità visiva permettendo allo stesso tempo un significativo effetto risparmiatorie di GCs e un'eccellente retention rate.

Keywords: *Uveite non-infettiva, Adalimumab, Biosimilari.*

MALATTIE RARE

Moderatori: M. Cutolo (Genova)*, M. Mosca* (Pisa)

- Pianificazione familiare e gravidanza nelle malattie rare
  Relatore: *C. Tani* (Pisa)

- Novità su terapia e management della sindrome da anticorpi antifosfolipidi
  Relatore: *L. Andreoli* (Brescia)

- Sindrome di Goodpasture: patogenesi, inquadramento e terapia
  Relatore: *R.A. Sinico* (Roma)

- Manifestazioni muscoloscheletriche della sarcoidosi
  Relatore: *C. Montecucco* (Pavia)

- Utility of the “2019 ACR/eular classification criteria” for the management of patients with IgG4-related disease
  E. Della Torre, M. Lanzillotta, T. Germanò, G. Mancuso, G.A. Ramirez, M. Falconi, L. Dagna (Milano)

PIANIFICAZIONE FAMILIARE E GRAVIDANZA NELLE MALATTIE RARE

C. TANI

Pisa

Non pervenuto.

NOVITÀ SU TERAPIA E MANAGEMENT DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

L. ANDREOLI, C. NALLI, F. ANGELI, E. PEDRETTI

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

INTRODUZIONE

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da manifestazioni cliniche di natura vascolare e/o ostetrica, in associazione al riscontro di una positività persistente per gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) (1).
Dal punto di vista patogenetico tre sono i principali pathways responsabili del quadro clinico dell'APS: protrombotico, proinfiammatorio e angiogenico, suggerendo quindi la necessità di intervenire da un punto di vista farmacologico a più livelli per controllare lo stato di malattia (2).
Vista la vastità dello spettro di manifestazioni cliniche e dei profili laboratoristici associati alla sindrome da anticorpi antifosfolipidi, il management dei pazienti affetti da tale condizione è spesso complesso e gravato dalla scarsa disponibilità di dati derivanti da trials clinici randomizzati controllati; ciò sia a causa della rarità del quadro che della difficoltà a costruire gruppi di controllo adeguati (3).
L'identificazione di fattori associati ad un aumento del rischio di andare incontro ad eventi trombotici e/o ostetrici in soggetti con una persistente positività per gli anticorpi aPL è il primo step per un corretto approccio terapeutico. In particolare per la stratificazione in diverse classi di rischio si deve tenere conto della presenza di: un profilo anticorpale ad alto rischio (positività anticorpale multipla, Lupus Anticoagulant - LAC, positivo o titolo anticorpale persistentemente alto, isotipo IgG), una anamnesi positiva per eventi trombotici e/o ostetrici legati alla positività aPL, una concomitante patologia sistemica autoimmune (in particolare modo il Lupus Eritematoso Sistemico - LES), tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (1).
Durante il 16th Congresso Internazionale sugli aPL tenutosi a Manchester nel 2019, in continuità con il lavoro svolto durante il 14th e il 15th Congresso, si è discusso circa lo sviluppo di un insieme di raccomandazioni che, applicate nella pratica clinica, guidino l'approccio profilattico e terapeutico alla APS, con l'obiettivo di implementare l'outcome e la qualità di vita dei pazienti (1).
In questi anni, una continua ricerca volta a meglio definire e comprendere i meccanismi eziopatogenetici alla base della APS e la possibilità di riuscire a disegnare studi clinici con un campione numericamente adeguato e specchio dell'eterogeneità clinica e laboratoristica della sindrome, sarà fondamentale per l'identificazione di nuove strategie terapeutiche mirate e caratterizzate da un fine equilibrio tra l'impiego di farmaci ad azione immunomodulante e ad azione anticoagulante/antiaggregante (1, 2).

APS TROMBOTICA

Nella prevenzione primaria degli eventi trombotici è necessario fare una attenta valutazione del rischio per decidere di iniziare un trattamento. L'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio (LDASA) è raccomandato se è presente un profilo anticorpale ad alto rischio, indipendentemente dalla presenza di ulteriori fattori di rischio trombotici (1). LDASA trova indicazione nella prevenzione primaria delle trombosi anche nelle pazienti con APS ostetrica ma senza storia trombotica, decisione che deve sempre essere supportata da un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.
Il trattamento dei pazienti con storia di trombosi e positività persistente degli aPL a titolo significativo deve tener conto del fatto che la trombosi sia avvenuta nel distretto venoso o arterioso. Nella prima, le linee guida EULAR (1) raccomandano l'uso di anticoagulanti orali con farmaci antagonisti della vitamina K (VKA) al fine di mantenere un INR (International Normalized Ratio) tra 2 e 3. Nel caso di trombosi venosa senza un evento

causale, questa terapia deve essere protratta a lungo termine. Solo in alcuni casi selezionati, ovvero quando sia identificabile in modo chiaro il fattore scatenante e il paziente abbia un profilo autoanticorpale a basso rischio (singola positività a titolo medio/basso), allora si può valutare la durata del trattamento anticoagulante secondo le indicazioni delle linee guida per i pazienti senza APS.
Nei casi di precedente trombosi arteriosa invece la scelta della terapia è meno chiara; la prima linea di trattamento raccomandata rimane l'anticoagulazione orale con antagonisti della vitamina K (2), che è da preferire alla terapia con acido acetilsalicilico a basso dosaggio in singola terapia.
Tuttavia su quale debba essere l'INR target non ci sono evidenze univoche; un INR target di 2-3 sembrerebbe avere la stessa efficacia preventiva di una anticoagulazione maggiore (target tra 3 e 4), tuttavia qualche autore preferisce questa seconda opzione (1). Nella decisione dell'obiettivo terapeutico deve essere valutato, da una parte, il rischio trombotico (profilo autoanticorpale e altri fattori di rischio tromboembolico) e dall'altra il rischio emorragico. Un'ulteriore opzione terapeutica che può essere considerata è l'associazione tra dicumarolici con INR tra 2 e 3 e LDASA, anche se con scarsa evidenza a supporto di tale scelta.
In caso di trombosi recidivanti (siano esse venose o arteriose) in corso di terapia con VKA e INR target 2-3 raggiunto, le strategie terapeutiche consigliate, seppure con un numero limitato di studi a supporto, sono:
a) aumento dell'INR target a 3-4;
b) l'aggiunta di LDASA;
c) passaggio all'eparina a basso peso molecolare come anticoagulante a dosaggio terapeutico.

L'uso degli anticoagulanti orali diretti (DOACs) nel caso della APS risulta complesso. Rivaroxaban è controindicato nei pazienti con APS che hanno avuto eventi trombotici (venosi o arteriosi) e triplice positività per aPL a causa di un aumentato rischio di ricorrenza delle trombosi (2). Infatti il trial clinico TRAPS ha dimostrato una minor efficacia del rivaroxaban rispetto al warfarin nel prevenire la ricorrenza di eventi trombotici, soprattutto arteriosi (4). Tuttavia, secondo le linee guida EULAR, i DOACs non sono controindicati in assoluto nell'APS; infatti in casi selezionati possono essere usati nei pazienti con precedenti trombosi venose, in particolare in caso di:
a) mancato raggiungimento dell'INR target nonostante corretta assunzione della terapia;
b) controindicazioni ai VKA come allergia o intolleranza. Discorso diverso nei pazienti che abbiano avuto trombosi arteriose, in cui le raccomandazioni, seppure senza forti evidenze, sconsigliano l'uso dei DOACs.

Nei casi refrattari, le linee guida EULAR suggeriscono come la possibilità di aggiungere l'idrossiclorochina alla terapia potrebbe essere d'aiuto. Non esistono invece al momento dati circa l'utilità di aggiungere statine e/o vitamina D alla terapia anticoagulante nell'APS (2).
L'uso di rituximab è riportato in vari case reports e case series e potrebbe avere un ruolo nei casi refrattari di APS e nei pazienti con manifestazioni non criterio (es. piastrinopenia) (2). L'efficacia di farmaci quali il belimumab o l'eculizumab necessitano di un numero maggiore di dati e studi circa il loro ruolo potenziale nella APS.

APS OSTETRICA

La gestione dell'APS ostetrica rappresenta una sfida per il clinico: nelle donne con riscontro di una positività persistente per aPL in primo luogo è necessario, tramite un counseling pregravidico, informare la paziente sui rischi materno-fetali legati alla gestazione; qualora si dovesse poi verificare una gravidanza, l'obiettivo dovrà invece essere quello di evitare il verificarsi di eventi avversi (5).
La scelta del tipo di trattamento deve tenere conto del profilo di rischio individuale della paziente (1).
Nelle donne con un profilo laboratoristico ad alto rischio, ma un'anamnesi negativa per eventi trombotici e/o ostetrici, si deve considerare durante la gravidanza la somministrazione di acido acetilsalicilico a basse dosi (LDASA) (75-100 mg/die) (1).
Nelle donne con anamnesi negativa per eventi trombotici, ma pregressa storia di tre o più aborti spontanei consecutivi da causa sconosciuta prima della 10ª settimana di gestazione o di una o più morti endouterine alla o oltre la 10ª settimana di gestazione, durante la gravidanza è raccomandato il trattamento con LDASA in associazione ad eparina a dosaggio profilattico. In particolare la somministrazione di LDASA dovrebbe essere intrapresa prima del concepimento e quella dell'eparina il prima possibile dalla conferma della gravidanza tramite rialzo di beta coriogonadotropina ("test positivo") oppure valutazione ecografica (1).
Tale raccomandazione deriva dai dati emersi da studi randomizzati controllati e da studi osservazionali, che, confrontando gruppi di donne trattate

con LDASA ed eparina oppure soltanto con LDASA, hanno messo in luce un migliore outcome embrio-fetale nelle donne che assumevano la terapia di associazione (6-11). Tuttavia le prove dell'effettiva efficacia di tale approccio terapeutico dovranno essere confermate da ulteriori studi, in cui il campione sia omogeneo per quanto riguarda numero e tipologia di eventi ostetrici avversi e profilo anticorpale (5).

Nelle donne con anamnesi negativa per eventi trombotici, ma pregressa storia di uno o più parti alla o prima della 34ª settimana di gestazione a causa di preeclampsia/eclampsia o insufficienza placentare, il trattamento con LDASA in associazione ad eparina a dosaggio profilattico deve essere valutato sulla base del profilo di rischio della singola paziente. I dati derivanti da due studi non mettono in luce differenze tra il numero di nati vivi nel gruppo trattato con LDASA più eparina rispetto al gruppo trattato soltanto con LDASA (12), (13); perciò la scelta di una o dell'altra strategia terapeutica andrà definita tenendo conto della stratificazione individuale del rischio (1).

Nelle donne con anamnesi negativa per eventi trombotici, ma presentanti manifestazioni cliniche non criterio per APS ostetrica, il trattamento con LDASA da sola o in associazione a eparina deve essere valutato sulla base del profilo di rischio della singola paziente (1).

Nelle donne con APS ostetrica trattate durante la gravidanza con eparina a dosaggio profilattico, si deve valutare il mantenimento del trattamento anticoagulante per 6 settimane dopo il parto, in relazione all'aumento rischio trombotico che si verifica durante il puerperio. Ad oggi non sono stati condotti studi che hanno dimostrato l'effettiva efficacia di tale approccio terapeutico, quindi la decisione va presa per singolo caso, tenendo conto anche della presenza di altri fattori di rischio (1).

Nelle donne con APS ostetrica che, nonostante il trattamento con LDASA e eparina a dosaggio profilattico, continuino a presentare eventi avversi ostetrici (20-30% dei casi) (2), si devono considerare: l'aumento del dosaggio di eparina a dose terapeutica o l'aggiunta di idrossiclorochina (HCQ) o di una bassa dose di prednisolone durante il primo trimestre di gestazione (1).

Quest'ultima raccomandazione deriva da studi osservazionali i cui dati hanno evidenziato un migliore outcome materno-fetale in seguito all'aggiunta in terapia di HCQ (14), (15), i quali tuttavia avevano il limite di non presentare un campione uniforme in termini di dosaggio di eparina e LDASA (5).

Recentemente uno studio multicentrico internazionale ha evidenziato come la somministrazione, in donne con APS ostetrica refrattarie al trattamento con LDASA ed eparina, di HCQ 400 mg/die prima della gravidanza si associ ad aumento del numero di nati vivi, rispetto alla somministrazione di HCQ 200 mg/die durante la gravidanza (16).

Ulteriori studi dovranno quindi essere condotti per meglio definire il ruolo dell'HCQ nell'APS ostetrica (5).

L'utilizzo di immunoglobuline endovena (IVIG) in donne con APS ostetrica refrattaria è ad oggi controverso e va preso in considerazione soltanto in pochi casi selezionati, in cui le altre strategie terapeutiche hanno fallito (1).

Nelle donne con una storia di APS trombotica, durante la gravidanza è raccomandata la somministrazione di LDA in associazione a eparina a dosaggio terapeutico. In queste pazienti lo switch da farmaci antagonisti della vitamina K (VKA) all'eparina è raccomandato non appena la gravidanza sia confermata o comunque entro la sesta settimana di gestazione, visti gli effetti teratogeni dei VKA (1).

Una questione aperta circa la gestione dell'APS ostetrica riguarda la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di statine in gravidanza in donne, che nonostante trattamento con LDASA ed eparina, manifestino preeclampsia (1), (2).

Una revisione sistematica non ha mostrato un'associazione tra l'uso di statine in gravidanza e l'insorgenza di anomalie fetali (17), mentre uno studio non randomizzato ha evidenziato come donne con APS ostetrica presentanti early preeclampsia o intrauterine growth restriction (IUGR) trattate con statine in aggiunta a LDASA ed eparina avessero un migliore outcome rispetto a donne trattate solo con LDA ed eparina (18).

Ad oggi tuttavia l'FDA classifica le statine come farmaci controindicati in gravidanza, quindi ulteriori studi andranno condotti per chiarirne l'effettiva possibilità di utilizzo e gli eventuali vantaggi in questa coorte di pazienti (2).

CAPS

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi catastrofica (CAPS) è una forma grave della APS, descritta come una sindrome trombotica dei piccoli vasi in grado di determinare un'insufficienza multiorgano

nell'arco di pochi giorni (19). È una forma rara di presentazione dell'APS (meno dell'1% dei casi) e può manifestarsi come complicanza della stessa. Vista la rarità della condizione, la maggior parte degli studi presenti in letteratura sono di tipo prospettico e le linee guida si basano per lo più su poche evidenze o opinioni di esperti. Per cercare di raccogliere più casi possibili e ottenere più informazioni su questa grave sindrome, è stato istituito il "CAPS Registry", un database gestito via web da cui sono stati tratti la maggior parte dei dati ad oggi disponibili (20).

La CAPS si presenta più frequentemente nelle donne (70% dei casi), mediamente nella quarta decade di vita (21). Le alterazioni di tipo microtrombotico (con manifestazioni a carico soprattutto di reni, polmoni e sistema nervoso centrale) e a livello ematologico (come anemia emolitica e piastrinopenia) possono mimare altre microangiopatie trombotiche, rendendo difficoltosa la diagnosi nelle fasi iniziale. Utile a tale scopo per il clinico è l'utilizzo dei Criteri Preliminari per la Classificazione della Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Catastrofica, seppur in alcuni casi il paziente possa presentarsi con un quadro sintomatologico che non soddisfa questi criteri, pur avendo una CAPS [16th]. Inoltre al momento non esistono dei test specifici che permettano di distinguere la CAPS da altre microangiopatie trombotiche (21).

Due terzi dei pazienti con CAPS riconoscono un evento scatenante, per lo più infezioni, neoplasie maligne o interventi chirurgici. La ricerca delle cause che possono aver scatenato la CAPS e la loro correzione sono raccomandate dalle linee guida; in particolare la diagnosi e il trattamento di eventuali infezioni presenti deve essere effettuato tempestivamente (1). Un altro possibile evento precipitante, in pazienti con storia di APS trombotica e in terapia anticoagulante, è la sospensione della terapia. È pertanto raccomandabile evitare o ridurre al minimo, in questi pazienti ad alto rischio, i periodi di sospensione della terapia anticoagulante o la riduzione dell'INR a valori ai limiti inferiori del range di riferimento, con particolare attenzione ai periodi peri-operatori.

Le linee guida per il trattamento della CAPS si basano su scarse evidenze cliniche, poche delle quali derivanti da studi prospettici (21). Le attuali raccomandazioni indicano come prima linea terapeutica una triplice terapia che si basa su:

a) eparina endovena a dosaggio terapeutico;
b) glucocorticoidi endovena (0,5 mg/kg);
c) plasmaferesi o immunoglobuline endovena (19).

È possibile utilizzare farmaci anti aggreganti in prima linea, se non già in atto, sia come terapia aggiuntiva alla terapia anticoagulante oppure come terapia sostitutiva in caso di controindicazioni all'uso degli anticoagulanti. In tutti i casi è raccomandata dagli esperti la terapia di combinazione rispetto alle monoterapie).

In caso di mancata risposta è possibile inoltre considerare l'uso di farmaci immunosoppressori. Tra questi gli anti-CD20 (es. rituximab, il cui utilizzo in prima linea in monoterapia è sconsigliato, data la mancanza di dati circa l'efficacia e sicurezza anche a lungo termine) o la ciclofosfamide (20, 22), e gli inibitori del complemento (es. eculizumab). Una miglior comprensione dei meccanismi patogenetici della CAPS potrà consentire un miglior inquadramento diagnostico e l'utilizzo farmaci immunosoppressori in modo più mirato al contesto clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019; 78(10): 1296-304.
2. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. Lupus. 2020; 29(12): 1571-93.
3. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Levy RA, Erkan D. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on clinical manifestations of antiphospholipid syndrome. Lupus. 2021; 30(8): 1314-26.
4. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018; 132(13): 1365-71.
5. de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, Sciascia S, Branch DW. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. Lupus. 2020; 29(12): 1601-15.
6. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody–associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior

to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 1996; 174(5): 1584-9.
7. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ. 1997; 314(7076): 253-3.
8. Rai R. Antiphospholipid syndrome in pregnancy A randomized, controlled trial of treatment. Obstet Gynecol. 2002; 100(6): 1354.
9. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. J Rheumatol. 2009; 36(2): 279-87.
10. Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2006; 12(3): CR132-136.
11. Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipd antibody syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2012; 285(3): 641-7.
12. Muñoz-Rodríguez FJ, Font J, Cervera R, Reverter JC, Tàssies D, Espinosa G, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients withthe antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum. 1999; 29(3): 182-90.
13. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JIP. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 197: 168-73.
14. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214(2): 273.e1-273.e8.
15. Seo MR, Chae J, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, et al. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. Lupus. 2019; 28(6): 722-30.
16. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado M, Latino J, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. Thromb Haemost. 2018; 47(04): 639-46.
17. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. J Clin Lipidol. 2016; 10(5): 1081-90.
18. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. J Clin Invest. 2016; 126(8): 2933-40.
19. Limper M, Scirè CA, Talarico R, Amoura Z, Avcin T, Basile M, et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open. 2018; 4 (Suppl. 1): e000785.
20. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. J Autoimmun. 2018; 92: 1-11.
21. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Legault K, Erkan D. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Lupus. 2020; 29(12): 1594-600.
22. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost JTH. 2018.

SINDROME DI GOODPASTURE: PATOGENESI, INQUADRAMENTO E TERAPIA

R.A. SINICO, M. UZZO, G.D. BONELLI, F. PIERUZZI

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo, Monza

INTRODUZIONE

La malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (AA-MBG) è una rara vasculite dei piccoli vasi causata da immuno-complessi; interessa i capillari glomerulari e polmonari ed è caratterizzata dalla presenza di anticorpi (AC) sierici diretti contro gli antigeni (AG) della membrana basale (MB). Clinicamente si presenta con emorragia alveolare e glomerulonefrite crescentica rapidamente progressiva (GCRP) (1). Il termine Malattia di Goodpasture fu riportato per la prima volta da Stanton e Tange nel 1958 in onore di Ernest Goodpasture, che l'aveva descritta per la prima volta nel 1919, scambiandola per un caso atipico di influenza (2, 3). Fino al 1964 la malattia ha avuto una diagnosi prettamente clinica; in seguito, con l'avvento delle tecniche di immunofluorescenza, Scherr e Grossman e Wilson e Dickson hanno descritto rispettivamente la deposizione lineare delle IgG a livello delle MBG e la glomerulonefrite (GN) da AA-MBG in toto (4, 5). L'eponimo "Malattia di Goodpasture" è rimasto di uso comune per identificare l'interessamento renale e polmonare in pazienti in cui si è dimostrata la presenza di AA-MBG. Tuttavia l'assenza degli AC specifici non esclude la presenza di una forma atipica di malattia, caratterizzata da AG (es. laminina-521 (LM521), perossidasina), epitopi o sottoclassi IgG atipici, quindi rilevati dai kit di laboratorio attualmente disponibili in commercio (6, 7).

EPIDEMIOLOGIA

È una malattia rara, con un'incidenza minore di 1 su 1.000.000 per anno nelle popolazioni europee e rappresenta il 1-2% di tutte le GN ed il 10-15% di tutte le GCRP. La distribuzione per età è di tipo bimodale (terza e sesta decade), con picco di incidenza nella terza decade e lieve prevalenza maschile. La presentazione renale e polmonare possono essere concomitanti nella terza decade, mentre negli anziani è più comune l'interessamento renale isolato (8-12).

Nel 21-47% dei pazienti è possibile riscontrare positività per anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) con prevalenza per gli anti-mieloperossidasi (MPO) (6, 9, 13-19).

Inoltre, fattori ambientali quali fumo di sigaretta ed inalazione di idrocarburi possono contribuire allo sviluppo di sintomatologia polmonare: l'infiammazione locale indotta dall'inalazione delle tossine andrebbe ad alterare la permeabilità capillare e la struttura quaternaria della MB alveolare, esponendo AG sequestrati agli autoanticorpi (AuA) (8, 20-24).

EZIOLOGIA E PATOGENESI

È dovuta ad una reazione autoimmune ai danni di componenti della MB polmonare e glomerulare. Nella sua forma più comune, la risposta autoimmunitaria è data dalla produzione di AC specifici diretti contro "l'antigene Goodpasture", ovvero gli epitopi E_A ed E_B del dominio non-collagenosico (NC1) della catena $\alpha 3$ del collagene IV, normalmente sequestrato all'interno della struttura quaternaria; tuttavia, nel siero dei pazienti possono essere presenti con un titolo inferiore AC diretti contro altre catene del collagene, forse prodotti secondariamente alla risposta primaria contro la catena $\alpha 3$) (6, 8, 25-27).

Nei pazienti con doppia positività AA-MBG e ANCA sembrerebbe che gli ANCA inducano infiammazione a livello glomerulare, predisponendo l'esposizione degli epitopi del collagene e stimolando la produzione di AC specifici (8, 28). Tuttavia, nuovi studi hanno dimostrato che pazienti con positività per AA-MBG possono presentare anche AC anti-perossidasina (una perossidasi extracellulare che contribuisce alla creazione dei cross-link

sulfiliminici che stabilizzano gli NC1 opposti nella molecola del collagene) o anti-LM521 (un componente della MB matura) (6, 29).
Dal punto di vista genetico, il fattore HLA di tipo II DRB*1501 è stato identificato come fattore predisponente: l'esposizione a fattori scatenanti (fumo di sigaretta, inalazione di idrocarburi, litotrissia, vasculite ANCA-associata (VAA), infezione da SARS-COV2) può più facilmente indurre in questi pazienti modifiche conformazionali della struttura della MB, con conseguente slatentizzazione della malattia (6, 8, 30). Così come evidenziato in alcuni recenti case reports, sebbene l'associazione causale sia solo speculativa, l'infezione da SARS-COV2 potrebbe stimolare una risposta immunitaria aberrante che si renderebbe evidente a settimane dalla risoluzione dell'infezione acuta, sviluppando una AA-MBG (31-33).
Inoltre, parallelamente alla risposta umorale, anche le cellule T hanno un ruolo diretto nella patogenesi (come dimostrato dalla presenza di infiltrato infiammatorio mononucleare nei reperti bioptici), forse per una autoreattività determinata da multipli fattori (non sono stati ad oggi identificati epitopi patogeni delle cellule T nell'uomo), che favorisce lo sviluppo di autoimmunità per alterazione della MB e conseguente esposizione degli epitopi chiave (8, 34-40).

PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI

Malattia da AA-MBG tipica

Nel 90% dei casi la malattia si presenterà con una GCRP, caratterizzata da sedimento urinario attivo, proteinuria subnefrosica e oligo-anuria, spesso accompagnata (40-60%) da emorragia alveolare. Nel 10% dei casi la presentazione è atipica, con titolo anticorpale anti-MBG variabile, prevalenza di coinvolgimento polmonare più o meno grave, e minimo o nessun interessamento renale. La presenza di emorragia alveolare può essere determinata clinicamente, radiologicamente o tramite broncoscopia, con riscontro al lavaggio broncoalveolare di depositi macrofagici di emosiderina.
La diagnosi di malattia da AA-MBG è posta sulla base della presenza di AA-MBG sierici (prevalentemente IgG1 e IgG3); in caso di coinvolgimento renale, il gold-standard è la biopsia renale, caratterizzata da positività all'immunofluorescenza diretta per AA-MBG con pattern lineare. Alla microscopia ottica, la lesione cardine è costituita da semilune floride, spesso associate a necrosi fibrinoide, presenti nel 95% dei pazienti nel 90-100% dei glomeruli. La microscopia elettronica invece ha scarsa utilità, se non per determinare la presenza di eventuali concomitanti glomerulopatie (7, 8).

Varianti della Malattia da AA-MBG

Nel 10% dei casi, la malattia da AA-MBG ha una presentazione clinico-laboratoristica atipica. La letteratura ne è ricca: vi sono casi di positività ad AA-MBG di classe IgG4, non rilevati dai kit convenzionali, associati a manifestazione cliniche severe ma quasi esclusivamente renali e vi sono casi con AA-MBG sierici negativi, immunofluorescenza su preparato renale positiva in assenza di semilune alla microscopia ottica e manifestazioni cliniche modeste sia da punto di vista renale che polmonare (7, 8, 41, 42).
Sono descritti inoltre casi in cui coesiste una nefropatia membranosa (NM) anti-fosfolipasi A_2 negativa o una positività per ANCA (GN associata a doppia positività ANCA/anti-MBG). Nel primo caso, i pazienti presentavano una malattia da AA-MBG meno aggressiva, ma con proteinuria più elevata, quadro istologico renale con caratteristiche di NM ed un numero inferiore di semilune (7, 43).
Il 21-47% di pazienti con malattia da AA-MBG presenta ANCA-positività (70% ANCA-MPO, 27% ANCA-PR3, 3% ANCA-MPO/PR3), mentre solo il 10% dei pazienti con VAA presenta positività per AA-MBG. Non è certo quale sia il meccanismo che porti alla doppia positività, ma è stato dimostrato che la positività degli ANCA precede quella degli AA-MBG, suggerendo che sia il processo infiammatorio a livello glomerulare ad indurre lo sviluppo della malattia da AA-MBG. La prognosi di questi pazienti è peggiore rispetto a quelli con positività esclusiva ad AA-MBG, in termini di recidive a distanza (di solito assenti nel Goodpasture), paragonabili ai pazienti con VAA. Per questo motivo, necessitano di un follow-up più stretto e di una terapia (TP) immunosoppressiva di mantenimento (6-8, 13-19).

Malattia da AA-MBG post-trapianto

In caso di malattia renale terminale, si può ricorrere al trapianto con buona sopravvivenza. Tuttavia, se effettuato in presenza di AA-MBG, nel 50% dei casi si assiste a recidiva di malattia sul graft. Per questo motivo è raccomandata la persistenza di siero-negatività per almeno 6 mesi prima di essere sottoposti a trapianto renale (7, 8, 44, 45).

Malattia da AA-MBG post-trapianto nella Sindrome di Alport

La Sindrome di Alport è dovuta a mutazione di geni che codificano le catene tessuto specifiche del collagene di tipo IV, prevalentemente α5. Dopo il trapianto renale, l'esposizione degli AG presenti sulla GBM del graft e precedentemente sconosciuti al sistema immunitario dell'host, può comportare lo sviluppo di AA-MBG. Contrariamente a quanto succede per la malattia da AA-MBG classica, non vi è una risposta agli epitopi EA ed EB della catena α3, ma ad epitopi specifici della catena α5. Per questo motivo, gli AA-MBG non sono sempre dosabili nel siero dei pazienti (solo nel 5-10%) e anche la clinica, probabilmente a causa della TP anti-rigetto, è raramente grave. Quando si sviluppa è molto precoce e spesso porta a fallimento del graft (7, 8).

TRATTAMENTO

Il trattamento consiste in sedute di plasmaferesi (PEX) per rimuovere rapidamente gli AC (specialmente in caso di severo coinvolgimento polmonare) in associazione a ciclofosfamide (CYC) e corticosteroidi (CS) sia per controllare l'infiammazione, sia a scopo immunosoppressivo per bloccare la produzione anticorpale (Tabella I) (8, 45, 46).

Il vantaggio di un rapido avvio della PEX, e la conseguente rapida riduzione del titolo degli AC (circa 60-65% per seduta), ha un impatto sulla prognosi sia renale che del paziente (8, 12, 47).

Un'alternativa alla PEX è l'immunoadsorbimento (IA), una tecnica extracorporea che, a seconda del sistema utilizzato, consente la rimozione del 71-86% degli AuA per sessione, con l'ulteriore vantaggio di minimizzare le reazioni allergiche poiché non necessità di sostitutivi proteici (albumina) o accessi venosi centrali (47, 48).

OUTCOME E TERAPIA DI MANTENIMENTO

Dati presenti in letteratura concordano su una sopravvivenza ad un anno pari all'80-90%, con sopravvivenza renale strettamente dipendente dal grado di alterazione della funzione renale alla diagnosi, preservazione della diuresi e necessità di emodialisi in corso di malattia (7).

Le recidive sono piuttosto rare (intorno al 3%) e spesso associate alla continua esposizione ad irritanti polmonari (es. fumo, idrocarburi). In questi casi non esistono indicazioni precise nelle linee guida, per cui si opta per l'immunosoppressione con steroidi e citotossici; negli ultimi anni si sono avuti buoni risultati con il rituximab (RTX) (8, 12, 45, 49-53).

In assenza di recidive, a meno di malattie concomitanti (es. doppia positività con ANCA, specialmente PR3, NM), la TP di mantenimento generalmente non è necessaria oltre i 6 mesi richiesti per il decalage dello steroide (6-8, 45, 53).

NUOVI RISVOLTI DI UNA MALATTIA ANTICA

Nuovi autoantigeni: laminina-521

Il repertorio di autoantigeni coinvolti nella malattia da AA-MBG è in espansione: la laminina è una glicoproteina di membrana, uno dei maggiori costituenti della MB. Ne esistono almeno 16 isoforme tessuto-specifiche, con una struttura trimerica

Tabella I - Terapia della malattia da AA-MBG (6-8, 45, 47, 48).

GC	CYC	PEX/ IA
Dose iniziale: Prednisone 1 mg/kg per os (max 60 mg) o Metilprednisolone ev 1g/die per 3 giorni consecutivi e poi per os	Dose iniziale: 2-3 mg/kg per os Adeguare per funzione renale Max 2 mg/kg se età >55 anni Se leucopenia 75% della dose	PEX: 1-1.5 di volume plasmatico (massimo 4000 ml) or 60 ml/kg, ad albumina o plasma fresco congelato. Giornalmente fino alla scomparsa/titolo non significativo degli AuA
- Riduzione a 20 mg/die entro 6 settimane - Sospensione entro 6 mesi	Da proseguire per 3 mesi Non ci sono dati sufficienti sulla somministrazione in bolo	IA: Pazienti allergici a emoderivati Peso corporeo superiore a 80/90 Kg (con la PEX non possono essere raggiunti i volumi ideali)

assemblata da un repertorio di 5 catene α, 4 β e 3 γ (54).
La laminina, nelle sue diverse isoforme, riveste il ruolo di autoantigene in diverse malattie autoimmuni (es. pemfigoide mucoso, pemfigoide anti-p200 lupus eritematosus cutaneo, pancreatite autoimmune) (55, 56).
La laminina-521 (LM521, α5β2γ1) è l'isoforma maggiormente rappresentata nella MBG matura e si trova in relativa abbondanza anche nella MB alveolare. Il suo ruolo patogenetico è stato indagato inizialmente in modelli animali per poi essere confermato anche nell'uomo (57).
In uno studio retrospettivo che ha coinvolto 101 pazienti con malattia da AA-MBG e 85 controllli, AC anti-LM521 (prevalentemente IgG1 e IgG4) sono stati individuati nel 33% dei pazienti con AA-MBG ma in nessun controllo sano, né con altra malattia glomerulare. In particolare, gli anticorpi sono stati rilevati nel 51,5% dei pazienti con coinvolgimento di malattia sia renale che polmonare, contro un 33% dei pazienti con coinvolgimento esclusivamente renale (58). In conclusione, gli anticorpi anti- LM521 hanno un ruolo patogenetico nella malattia da anti-GBM, in particolare potrebbero contribuire al coinvolgimento polmonare (29).

Nuove terapie per la clearance anticorpale

Rituximab

Recentemente il RTX è diventato un farmaco di largo impiego nel campo delle GN, in particolare nelle AAV, nella nefrite lupica e nella nefropatia membranosa (59, 60, 61).
Negli ultimi anni numerosi case-report e reviews hanno indagato l'uso del RTX nella TP della malattia da AA-MBG, in associazione alla TP classica ed in sostituzione della CYC. Il RTX è un'opzione terapeutica teoricamente valida: il ruolo patogenetico degli AA-MBG è stato precedentemente dimostrato su modelli animali ed in studi clinici (8, 62) e la TP si basa sulla rapida eliminazione degli anticorpi patogenetici. Inoltre, l'interazione B-T cellulare precede e stimola lo sviluppo anticorpale: cellule B e T sono state riscontrate a livello renale (63).
Il RTX è un anticorpo monoclonale chimerico anti-CD20: il CD20 è un antigene di membrana specifico dei linfociti B e coinvolto sia nella differenziazione B cellulare e produzione anticorpale, che nella stimolazione B-T cellulare.
Secondo alcuni case-reports presenti in letteratura, l'uso del RTX nelle forme refrattarie alla TP classica o recidivanti ha comportato una rilevante riduzione dei livelli di AA-MBG circolanti con risoluzione della sintomatologia associata, senza tuttavia permettere la sospensione della TP dialitica dove iniziata; inoltre, se utilizzato come regime primario in sostituzione della CYC, il RTX sembrerebbe facilitare la rapida riduzione dei livelli anticorpali circolanti, senza però preservare necessariamente la funzione renale. La dose di RTX utilizzata è variabile nei diversi studi: 375 mg/m^2 per 2-6 settimane o 1000 mg 1 o 2 dosi a 2 settimane. Inoltre, la PLEX rimuove dal plasma circa il 65% del farmaco, che deve quindi essere somministrato dopo la seduta e almeno 48 ore prima dalla seduta successiva (52, 64).
Data la rarità e severità della patologia, non esistono attualmente in letteratura RCTs che confrontino RTX con la TP standard, né esiste evidenza sulla TP delle forme di malattia refrattarie o recidivanti. Sulla base dei dati a disposizione, il RTX può essere ragionevolmente utilizzato nei casi di malattia refrattaria alla TP standard con persistenza di anti-GBM o essere un'alternativa alla TP standard nei casi questa non fosse consigliata (es. nei pazienti giovani al posto della CYC per preservare la fertilità) (52).

Imlifidase (IdeS)

Nell'ottica di ottenere un rapido ed efficace cleavage anticorpale, fra le nuove terapie in studio si annovera l'endopeptidasi IdeS (Immunoglobulin G degrading enzyme of Streptococcus pyogenes), comunemente conosciuta con il nome di Imlifidase. L'IdeS cliva le IgG in un sito specifico a livello della regione cerniera, generando frammenti $F(ab')_2$ e Fc ed inibendo la citotossicità complemento mediata ed il richiamo di neutrofili (65).
Scoperta da Bjork nel 2008, ha mostrato risultati promettenti in diversi modelli animali di malattie autoimmuni (es. porpora trombotica trombocitopenica, malattia di Guillan Barrè e GN) causando una rapida e specifica clearance delle IgG circolanti, senza riscontro di effetti avversi (66, 67) ed una desensibilizzazione efficace in pazienti in attesa di trapianto di rene HLA incompatibile (68).
L'IdeS è stata introdotta nella gestione della malattia da AA-MBG come TP vicariante PLEX/IA nelle forme non responsive. In pregressi modelli animali, il pretrattamento con IdeS aveva permesso una riduzione sia dei livelli di IgG circolanti, che dei depositi lineari di IgG su biopsia renale

(90% in meno rispetto ai controlli), rimuovendo la porzione Fc degli anticorpi legati alla MBG e prevenendo il danno indotto da complemento e neutrofili (69).
Nel 2019 Soveri et al. hanno trattato con IdeS 3 pazienti con GN da anti-MBG refrattaria alla terapia, sottoposti a dialisi e senza coinvolgimento polmonare. La percentuale di semilune glomerulari alla biopsia renale, direttamente proporzionale alla prognosi di malattia, era compresa fra l'84 ed il 100%. Una singola dose di Ides (0,25 mg/kg) ha comportato una completa clearance degli anticorpi circolanti in tutti i pazienti entro 2 ore (una seduta di PLEX rimuove circa il 60% delle IgG totali, necessitando diversi giorni per una riduzione sotto i livelli di tossicità; una seduta di IA rimuove circa l'80% delle IgG totali), in assenza tuttavia di un correlato clinico, ovvero un miglioramento della funzione renale. L'IdeS ha un effetto transitorio sulle IgG: in tutti i pazienti si è verificato un rebound anticorpale dopo 6-13 giorni, necessitante nuovamente l'uso della PLEX.
Ad una analisi istopatologica, il segmento Fc è risultato assente in tutti i casi: Ides agisce quindi anche a livello dei depositi anticorpali renali. In 2 pazienti su 3 è stata riscontrata una positività lineare del segmento Fab' lungo la MBG, il cui ruolo patogenetico in assenza del frammento Fc è ancora discusso (70).
In uno studio di fase IIa recentemente concluso sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di una singola dose di Imlifidase nella TP della malattia da AA-MBG in 15 pazienti con severo danno renale acuto o refrattari alla TP. Una singola dose di Ides (0,25 mg/kg) ha comportato una completa clearance degli anticorpi circolanti in tutti i pazienti entro 6 ore; tuttavia, nel giro di 7 giorni in media, 10 pazienti hanno necessitato TP con PLEX per un nuovo aumento dei livelli di IgG. (GOOD-IDES01, NCT03157037).
Per il suo effetto rapido, efficace ma transitorio sulle IgG, l'IdeS può essere utilizzato come sostituto dell'aferesi, se associato a TP immunosoppressiva che inibisca la produzione anticorpale e riduca l'entità del noto rebound anticorpale. Una seconda dose di IdeS per scongiurare l'effetto rebound non è attualmente indicata: lo sviluppo di una risposta anticorpale anti-farmaco potrebbe scatenare una risposta da ipersensibilità e ridurre l'efficacia del farmaco stesso. PLEX ed IA restano quindi terapie fondamentali per la gestione della malattia da anti-GBM.
Un maggior livello di evidenza è necessario per stabilire l'utilità clinica di questa nuova opzione terapeutica stabilendone eventualmente la dose e lo schema adeguato (6, 65).

CONCLUSIONI

Nell'era della medicina personalizzata, una profonda conoscenza dei meccanismi patogenetici alla base dell'anti-GBM è necessaria per un'appropriatezza diagnostico terapeutica sempre maggiore, soprattutto nel campo delle malattie rare. Nuovi studi sono necessari per identificare nuovi target terapeutici ed indicatori clinici e patologici che possano meglio predire la risposta al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1-11.
2. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). Australas Ann Med. 1958; 7: 132-44.
3. Goodpasture E. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. Am J Med Sci. 1919; 158: 863-70.
4. Scheer RL, Grossman MA. Immune aspects of the glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. Ann Inter Med. 1964; 60: 1009-21.
5. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. Kidney Int. 1973; 3: 74-89.
6. Shin JI, Geetha D, Szpirt WM, et al. Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture disease): From pathogenesis to plasma exchange to IdeS. Ther Apher Dial. 2021.
7. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. Nephrol Dial Transplant. 2019; 34: 1826-32.
8. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12: 1162-72.
9. Marques C, Carvelli J, Biard L, et al. Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multicenter Study of 119 Patients. Front Immunol. 2019; 10: 1665.

10. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 292: 301-4.
11. Fischer EG, Lager DJ. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: A morphologic study of 80 cases. Am J Clin Pathol. 2006; 125: 445-50.
12. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med. 2001; 134: 1033-42.
13. DE Zoysa J, Taylor D, Thein H, Yehia M. Incidence and features of dual anti-GBM-positive and ANCA-positive patients. Nephrology. 2011; 16: 725-9.
14. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int. 1990; 37: 965-70.
15. Verburgh CA, Bruijn JA, Daha MR, van Es LA. Sequential development of anti-GBM nephritis and ANCA-associated Pauci-immune glomerulonephritis. Am. J. Kidney Dis. 1999; 34: 344-8.
16. Hellmark T, Niles JL, Collins AB, et al. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. J Am Soc Nephrol. 1997; 8: 376-85.
17. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. Kidney Int. 2017; 92: 693-702.
18. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. Kidney Int. 2004; 66: 1535-40.
19. Bosch X, Mirapeix E, Font J, et al. Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. Clin Nephrol. 1991; 36: 107-13.
20. PerezGO, Bjornsson S, Ross AH, et al. A miniepidemic of Goodpasture's syndrome clinical and immunological studies. Nephron. 1974; 13: 161-73.
21. Wilson CB, Smith RC. Goodpasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection. Ann Intern Med. 1972; 76: 91-94.
22. Gu QH, Xie LJ, Jia XY, et al. Fever and prodromal infections in anti-glomerular basement membrane disease Nephrology (Carlton). doi: 10.1111/nep.13040.
23. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. Lancet. 1983; 2: 1390-3.
24. Bombassei GJ, Kaplan AA. The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). Am J Ind Med. 1992; 21: 141-53.
25. Saus J, Wieslander J, Langeveld J, et al. Identification of the Goodpasture antigen as the a3(IV) chain of collagen IV. J Biol Chem. 1988; 263: 13374-80.
26. Turner N, Mason PJ, Brown R, et al. Molecular cloning of the human Goodpasture antigen demonstrates it to be the alpha 3 chain of type IV collagen. J Clin Invest. 1992; 89: 592-601.
27. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. N Engl J Med. 2010; 363: 343-54.
28. Olson SW, Arbogast CB, Baker TP, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. J Am Soc Nephrol. 2011; 22: 1946-52.
29. Shen CR, Jia XY, Luo W, et al. Laminin-521 is a Novel Target of Autoantibodies Associated with Lung Hemorrhage in Anti-GBM Disease. J Am Soc Nephrol. 2021; 32, 1887-97.
30. Fisher M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ. Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. Kidney Int. 1997; 51: 222-9.
31. Nahhal S, Halawi A, Basma H, et al. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease as a Potential Complication of COVID-19: A Case Report and Review of Literature. Cureus. 2020; 12: e12089.
32. Winkler A, Zitt E, Sprenger-Mähr H, et al. SARS-CoV-2 infection and recurrence of anti-glomerular basement disease: a case report. BMC Nephrol 2021; 22: 75.
33. Prendecki M, Clarke C, Cairns T, et al. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic. Kidney Int. 2020; 98: 780-1.
34. Dean EG, Wilson GR, Li M, et al. Experi-

mental autoimmune Goodpasture's disease: A pathogenetic role for both effector cells and antibody in injury. Kidney Int. 2005; 67: 566-75,
35. Wu J, Hicks J, Borillo J, et al. CD4(1) T cells specific to a glomerular basement membrane antigen mediate glomerulonephritis. J Clin Invest. 2002; 109: 517-24.
36. Bolton WK, Innes DJ Jr, Sturgill BC, Kaiser DL. T-cells and macrophages in rapidly progressive glomerulonephritis: Clinicopathologic correlations. Kidney Int. 1987; 32: 869-76.
37. Nolasco FE, Cameron JS, Hartley B, et al. Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: Study with monoclonal antibodies. Kidney Int. 1987; 31: 1160-6.
38. Derry CJ, Ross CN, Lombardi G, et al. Analysis of T cell responses to the autoantigen in Goodpasture's disease. Clin Exp Immunol. 1995; 100: 262-8.
39. Zou J, Hannier S, Cairns LS, et al. Healthy individuals have Goodpasture autoantigenreactive T cells. J Am Soc Nephrol. 2008; 19: 396-404.
40. Salama AD, Chaudhry AN, Ryan JJ, et al. In Goodpasture's disease, CD4(1) T cells escape thymic deletion and are reactive with the autoantigen alpha3(IV)NC1. J Am Soc Nephrol. 2001; 12: 1908-15.
41. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. Kidney Int. 2016; 89: 897-908.
42. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease. Am J Kidney Dis. 2014; 63: 289-93.
43. Jia X-Y, Hu S-Y, Chen J-L, et al. The clinical and immunological features of patients with combined anti-glomerular basement membrane disease and membranous nephropathy. Kidney Int. 2014; 85: 945-52.
44. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. Am J Transplant. 2006; 6: 2535-42.
45. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012; (Suppl. 2): 139-274.
46. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, et al. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. Lancet. 1976; 1: 711-5.
47. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, et al. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. Am J Nephrol. 1982; 2: 301-11.
48. Biesenbach P, Kain R, Derfler K, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. PLoS One. 2014; 9: e103568.
49. Kaplan AA, Appel GB, Pusey CE, et al. Treatment of anti-GBM antibody (Goodpasture's disease) In (vol. 2020), UpToDate, UpToDate, 2017.
50. Liu P, Waheed S, Boujelbane L, Maursetter LJ. Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: Can the laboratory be trusted? Clin Kidney J. 2016; 9: 657-60.
51. Gu B, Magil AB, Barbour SJ. Frequently relapsing antiglomerular basement membrane antibody disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. Clin Kidney J. 2016; 9: 661-4.
52. Jain R, Dgheim H, Bomback AS. Rituximab for anti-glomerular basement membrane disease. Kidney Int Rep. 2018; 4: 614-8.
53. Gulati K, McAdoo SP, Anti-glomerular basement membrane disease. Rhem Dis Clin North Am. 2018; 44: 651-73.
54. Fox MA, Sanes JR, Borza, et al. Distinct target-derived signals organize formation, maturation, and maintenance of motor nerve terminals. Cell. 2007; 129: 179-93.
55. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med. 2018; 10 (453).
56. Florea F, Koch M, Hashimoto T, Sitaru C. Autoimmunity against laminins. Clin Immunol. 2016; 170: 39-52.
57. Abrahamson DR, Steenhard BM, Stroganova L, et al. Maternal alloimmune IgG causes anti-glomerular basement membrane disease in perinatal transgenic mice that express human laminin α5. Kidney Int. 2019; 96: 1320-31.
58. Wondimu Z, Gorfu G, Kawataki T, et al. Characterization of commercial laminin preparations from human placenta in comparison to recombinant laminins 2 (alpha2beta1gamma1), 8 (alpha4beta1gamma1), 10 (alpha5beta1gamma1). Matrix Biol. 2006; 25: 89-93.

59. Fiorentino M, Tondolo F, Bruno F, et al. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. Clin Kidney J. 2016; 9: 788-93.
60. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363: 211-20.
61. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363: 221-32.
62. Lerner RA, Glassock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. J Exp Med. 1967; 126: 989-1004.
63. Uematsu-Uchida M, Ohira T, Tomita S, et al. Rituximab in treatment of anti-GBM antibody glomerulonephritis: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2019; 98: e17801.
64. Hildebrand AM, Huang SH, Clark WF. Plasma exchange for kidney disease: what is the best evidence? Adv Chronic Kidney Dis. 2014; 21: 217-27.
65. Rafat C, Luque Y. IdeS in anti-glomerular basement membrane disease: Is this the new deal? Kidney Int. 2019: 96: 1068-70.
66. Johansson BP, Shannon O, Björck L, IdeS: a bacterial proteolytic enzyme with therapeutic potential. PLoS One. 2008; 3: e1692.
67. Collin M, Björck L. Toward Clinical use of the IgG Specific Enzymes IdeS and EndoS against Antibody-Mediated Diseases. Methods Mol Biol. 2017; 1535: 339-51.
68. Jordan SC, Lorant T, Choi J. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. N Engl J Med. 2017; 377: 1693-4.
69. Yang R, Otten MA, Hellmark T, et al. Successful treatment of experimental glomerulonephritis with IdeS and EndoS, IgG-degrading streptococcal enzymes. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 2479-86.
70. Soveri I, Mölne J, Uhlin F, et al. The IgG-degrading enzyme of Streptococcus pyogenes causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. Kidney Int. 2019; 96: 1234-8.

MANIFESTAZIONI MUSCOLOSCHELETRICHE DELLA SARCOIDOSI

C. MONTECUCCO

Pavia

Non pervenuto.

UTILITY OF THE "2019 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA" FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH IgG4-RELATED DISEASE

E. DELLA TORRE [1], M. LANZILLOTTA [1], T. GERMANÒ [1], G. MANCUSO [1], G.A. RAMIREZ [1], M. FALCONI [2], L. DAGNA [1]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy, and Rare Diseases, Milan; [2]Unit of Pancreatic Surgery, Milan

Aim of the Study. The 2019 ACR/EULAR Classification Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) represent a fundamental tool for patient enrollment in research studies and in clinical trials but their usefulness in daily clinical practice remains unknown. To validate the 2019 ACR/EULAR Classification Criteria for IgG4-RD in a real-life setting and to anticipate their utility for orienting disease diagnosis and patient management.

Methods. Four experts were asked to classify 200 patients diagnosed with IgG4-RD according to the 2019 ACR/EULAR Classification Criteria for IgG4-RD. Agreement between experts was calculated and the Classification score of each patient was correlated with the following variables and outcomes: serum IgG4 and IgE; inflammatory markers; eosinophils; plasmablasts; IgG4-RD responder index; diabetes, osteoporosis, relapses; and use of rituximab.

Results. Among the 157/200 cases equally rated by at least three experts, 94 (59.9%) achieved IgG4-RD classification and 63 (40.1%) did not. Strong agreement among IgG4-RD experts was observed in classifying patients (k=0.711, p<0.0001). Clinical presentations not included in the classification algorithm and lack of informative histology were the most common reasons for not achieving classification. In patients achieving classification, the Classification score did not correlate with variables of disease activity and was not associated with specific outcomes.

Conclusions. The ACR/EULAR Classification Criteria represent a replicable instrument for classifying patients and a useful framework for orienting diagnosis but are of limited utility for assessing IgG4-RD activity, for predicting disease outcomes, and for defining personalized therapeutic approaches.

Keywords: *Classification criteria, IgG4-related disease, Prognosis.*

CASI DIFFICILI

Moderatori: L. Cavagna (Pavia)*, G.L. Erre* (Sassari)

- Una rara manifestazione della malattia di Behçet
  Relatore: *F. Atzeni* (Messina)

- Il "discernimento" diagnostico-terapeutico: lupus o non lupus?
  Relatore: *C. Nalli* (Brescia)

- Sindrome VEXAS: sfide ed opportunità
  Relatore: *D. Mauro* (Napoli)

- Fibrosclerosi multifocale in una paziente con infezione da HIV trattata con rituximab
  S. Scriffignano, D. Mauro, M. Raimondi, F. Ciccia, R. Tirri (Napoli)

- Granulomatosi eosinofila con poliangioite: un caso di esordio con insufficienza renale in paziente in terapia con benralizumab
  V. Marino, S. Fasano, E. Gaggiano, D. Viggiano, R. Pollastro, F. Ciccia, R. Tirri (Napoli)

- Sindrome di Hughes-Stovin: case report di una rara manifestazione di vasculite autoimmune
  A. D'Antonio, P. Triggianese, B. Kroegler, A. Ascoli Marchetti, L. Belvivere, D. Morosetti, F. Sabuzi, A. Ippoliti, R. Argirò, R. Perricone (Roma)

UNA RARA MANIFESTAZIONE DELLA MALATTIA DI BEHÇET

F. ATZENI

Messina

Non pervenuto.

IL "DISCERNIMENTO" DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO: LUPUS O NON LUPUS?

S. PANARO [1], C. NALLI [2]

[1]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; [2]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia

CASO CLINICO

Presentiamo il caso clinico di una paziente affetta da Lupus Eritematoso Sistemico, complicato da Tubercolosi miliare atipica, ponendo in luce gli aspetti di interpretazione di diagnostica differenziale che si pongono nella real-life del Reumatologo.

La Signora L. D., nata nel 1978 a Milano, giungeva alla nostra attenzione nel 2002, all'età di 24 anni, per la comparsa di febbre di origine sconosciuta, poliartrite alle mani, calo ponderale, fenomeno di Raynaud, sindrome sicca. In anamnesi si segnalava soltanto familiarità per rettocolite ulcerosa (madre). Gli esami di laboratorio mostravano ANA+ con pattern omogeneo, anticorpi Anti-dsDNA positivo (175 UI, v.n. <7 UI), anti-ENA Ro/SSA, consumo complementare: C3 78 mg/dL (vn 80-160 mg/dL), C4 10 mg/dL (vn 10-40 mg/dL), anticorpi anticardiolipina IgG ad alto titolo, leucopenia, aumento di VES e PCR. Veniva posta pertanto diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico ed intrapresa terapia con Idrossiclorochina (HCQ) 5 mg/kg, Metilprednisolone (MPDN) 8 mg/die, cardioaspirina 100 mg/die. Nel mese di Gennaio 2003 la paziente veniva ricoverata nel reparto di Medicina Interna del nostro Centro per febbre persistente, che in assenza di altra spiegazione, veniva interpretata come manifestazione di malattia attiva. Pertanto si impostava terapia con Prednisone (PDN) 1 mg/kg die a scalare, mantenendo Idrossiclorochina e acido acetilsalicilico invariati. Alla nostra valutazione di Settembre 2003 persisteva un quadro di febbricola, che si riesacerbava durante il decalage della terapia con prednisone, che rimaneva a 20 mg die alternato a 25 mg die. Agli esami: Anticorpi anti-dsDNA 8.8 UI (<7), C3 126 mg/dL (vn 80-160 mg/dL), C4 12 mg/dL (vn 10-40 mg/dL), ipergammaglobulinemia (21%), aCL IgG confermati. All'esame obiettivo si confermava un'artrite al polso dx e artralgie; all'ecografia si documentava una vistosa tenosinovite dei tendini flessori. Si impostava pertanto terapia con Methotrexate 10 mg/settimana, nell'ottica di ridurre la posologia dello steroide. Tuttavia dopo un mese di terapia, per persistenza di artrite attiva al polso dx con comparsa di neoformazione cistica sulla superficie volare di 4 cm di diametro e rialzo degli indici di flogosi, la paziente veniva ricoverata presso la divisione di Ortopedia del nostro Centro. Veniva pertanto sospesa la terapia con Methotrexate ed iniziata terapia antibiotica ad ampio spettro. Veniva eseguita escissione chirurgica della lesione al polso dx, che si complicava con perdita cutanea necessitante skin graft. Gli esami colturali sul materiale chirurgico erano negativi per batteri/funghi. Il quadro febbrile si risolveva dopo l'intervento chirurgico. A novembre 2003 la paziente veniva nuovamente ricoverata per ripresa di febbre con necrosi dello skin graft con secrezione purulenta. Dal colturale della lesione veniva isolato il bacillo di Koch. Gli esami mostravano un quadro di Tubercolosi Miliare, caratterizzata da infiltrati multipli polmonari al lobo superiore sn, adenopatie diffuse, multipli ascessi agli arti inferiori, ascesso al polso dx. veniva pertanto sospesa la terapia steroidea e iniziata terapia con Rifampicina, Etambutolo, Pirazinamide, Levofloxacina, essendo l'isolato resistente ad isoniazide. Ad Ottobre 2004 si assisteva alla risoluzione completa del quadro infettivo dopo 10 mesi di terapia. Pochi mesi dopo si manifestava nuovamente artrite simmetrica delle IFP, con febbre >38°C e tendiniti. Agli esami Anti-dsDNA 100 UI, C3 98 mg/dL, C4 8.6 mg/dL, PCR 52 mg/L (vn <5), VES 90 mm/h, ipergammaglobulinemia (37%). Dopo discussione con i Colleghi infettivologi veniva proposta terapia con Immunoglobuline per via endovenosa e prednisone 5 mg/die. Per mancata risposta si sospendeva la terapia

con Immunoglobuline e si impostava terapia con Methotrexate 10 mg sc e prednisone 10 mg, mantenendo monitoraggio con TC total body ed esami colturali a cadenza periodica. I colleghi sospendevano monitoraggio clinico strumentale dopo 6 mesi. Il quadro reumatologico si manteneva in discreto controllo clinico, fino al 2006, quando la paziente veniva ricoverata per comparsa di febbre, poliartrite, sierologia compatibile con Lupus attivo. Nel corso degli anni sono state tentate numerose altre terapie: dapprima si aumentava la posologia del methotrexate a 20 mg/settimana, con controllo insoddisfacente; successivamente è stata introdotta terapia con ciclosporina A 3 mg/kg/die. Per desiderio di gravidanza nel 2009 veniva impostata terapia con azatioprina, sospendendo il methotrexate. Dopo la seconda gravidanza, nel 2011, la paziente esperiva una riacutizzazione di malattia artritica poliarticolare, per cui si sceglieva terapia con leflunomide 20 mg die, sospendendo azatioprina e ciclosporina, considerando anche che la paziente non aveva ulteriore desiderio di gravidanza. Attualmente la paziente è in terapia con Leflunomide20 mg die, Idrossiclorochina 300 mg die, prednisone 5 mg die ed è in remissione clinica.

DISCUSSIONE

Il caso presentato dimostra le difficoltà che si pongono durante l'iter diagnostico-terapeutico delle connettiviti in un'epoca pre-farmaci biotecnologici. In particolare, in questo caso nessun elemento anamnestico orientava verso una diagnosi di tubercolosi. Non vi erano state pregresse esposizioni al bacillo di Koch, sintomatologia polmonare o sintomi sospetti, neanche nei conviventi. L'infezione multisistemica si è sviluppata anche sulla base dei molteplici fattori di rischio della paziente, quali linfopenia, terapia steroidea cronica, terapie immunosoppressive combinate. I fattori di rischio per tubercolosi in pazienti affetti da Lupus non sono comunque ben standardizzati. Fattori come il consumo del complemento e l'aumento degli anticorpi anti ds-DNA possono orientare verso la riacutizzazione di Lupus; nel nostro caso, infatti, la diagnosi di Tubercolosi veniva posta in un momento in cui la paziente mostrava normo-complementemia. Secondo alcuni studi, alcuni polimorfismi di geni chiave nella risposta immune possono conferire un aumentato rischio di tubercolosi nei pazienti affetti da Lupus.

È comunque vero che i pazienti affetti da Lupus hanno maggior rischio di contrarre l'infezione da Tubercolosi. Sottolineiamo alcune criticità: la terapia antitubercolare può indurre un Lupus da farmaci (soprattutto per quando riguarda l'isoniazide). Spesso inoltre nel Lupus il quantiferon è indeterminato, ponendo un'ulteriore sfida diagnostica. Ad oggi i trattamenti biologici impiegati per il Lupus non sembrano conferire rischi aggiuntivi di contrarre la tubercolosi.

Per ciò che attiene alla questione della gravidanza in corso di Lupus, sottolineiamo come solo nel puerperio della seconda gravidanza si sia manifestata una riacutizzazione articolare, ben trattata con la terapia con leflunomide. Ciò dimostra che intraprendere un percorso di gravidanza partendo da un basso stato di attività di malattia porta più probabilmente ad un esito positivo la gravidanza sia per la madre che per il feto.

Altri aspetti che considereremo nel follow-up a lungo termine riguardano i rischi della malattia cronica, nonché della dose cumulativa di steroide assunta dalla paziente: dovremo infatti prevenire le complicanze di un'eventuale osteoporosi, dell'aterosclerosi accelerata, mantenendo la remissione di malattia, considerando anche la diatesi infettiva particolare della paziente.

In conclusione, la sfida del reumatologo nella diagnosi differenziale tra riacutizzazione dei processi di base noti e delle infezioni opportunistiche rimane ancora aperta, mancando anche biomarcatori specifici che possano indirizzare il clinico. Un alto indice di sospetto è necessario in quei casi dubbi o che non abbiano risposto alla terapia come previsto, oltre che la condivisione del caso con un team multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

1. Lao M, Chen D, Wu X, et al. Active tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus from Southern China: a retrospective study. Clinical rheumatology. 2019; 38(2): 535-543.
2. Gonzalez-Naranjo LA, Coral-Enriquez JA, Restrepo-Escobar M, et al. Factors associated with active tuberculosis in Colombian patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. Clinical rheumatology. 2021; 40(1): 181-191.
3. Juarez V, Quintana R, Crespo ME, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in an Argentinean indigenous

Wichi community. Clinical rheumatology. 2021; 40(1): 75-83.
4 WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. Doaty S, et al. Infection and Lupus: Which Causes Which? Curr Rheumatol Rep. 2016; 18(3): 13.
6 Balbi GGM, et al. The interplay between tuberculosis and systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2018; 30(4): 395-402.
7. Pasoto SG, et al. Update on infections and vaccinations in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2014; 26(5): 528-37.
8. Cheng CF, et al. Prednisolone dose during treatment of tuberculosis might be a risk factor for mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a hospital-based cohort study. Lupus. 2019; 28(14): 1699-1704.
9. Sakai R, et al. The risk of hospitalized infection in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. Lupus. 2020; 29(13): 1712-1718.
10. Danza A, et al. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. Lupus 2013; 22: 1286-1294.
11. Prata AR, et al. Antimalarial treatment and minimizing prednisolone are associated with lower risk of infection in SLE: a 24-month prospective cohort study. Clin Rheumatol. 2021 Nov 16.
12. Barber C, et al. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. Curr Opin Rheumatol. 2011; 23: 358-365.
13. Li S, Wang X, Zhao Y, Yang J, Cui T, Zhao ZJ, Chen Y, Zheng Z. Association of *PTPN22*-C1858T Polymorphism With Susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* Infection: A Meta-Analysis. Front Immunol. 2021; 12: 592841.

SINDROME VEXAS: SFIDE ED OPPORTUNITÀ

D. MAURO [1], A. DELICATO [2], A. CIANCIO [1], V. CALABRÒ [2], F. CICCIA [1], R. TIRRI [1]

[1]Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli;
[2]Dipartimento di Biologia, Università di Napoli Federico II, Complesso Universitario Monte Sant'Angelo, Napoli

INTRODUZIONE

Le sindromi mielodisplastiche (MDS) possono associarsi a patologie autoimmune ed auto-infiammatorie tra cui la policondrite ricorrente (RP) la cui patogenesi rimane ignota (1)the distribution of MDS subtypes and the international or CMML-specific prognostic scoring systems have been similar between MDS/CMML patients. Moreover, various SIADs have been described in association with MDS, ranging from limited clinical manifestations to systemic diseases affecting multiple organs. Defined clinical entities including systemic vasculitis, connective tissue diseases, inflammatory arthritis and neutrophilic diseases are frequently reported; however, unclassified or isolated organ impairment can also be seen. Although the presence of SIADs does not impact the overall survival nor disease progression to acute myeloid leukemia, they can help with avoiding steroid dependence and make associated adverse events of immunosuppressive drugs challenging. While therapies using steroids and immunosuppressive treatment remain the backbone of first-line treatment, increasing evidence suggests that MDS specific therapy (hypomethylating agents. Il nesso causale esistente tra le MDS e le manifestazioni infiammatorie sistemiche è rimasto per lungo tempo non noto; tuttavia, Beck è colleghi hanno identificato una nuova entità clinica associata a mielodisplasia, VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, antiinflammatory, somatic) syndrome, una sindrome auto-infiammatoria dell'adulto causata dalla mutazione somatica X-linked del gene *UBA1* (2). 1477 pazienti affetti da febbre di origine sconosciuta o infiammazione sistemica sono stati sottoposti a "*genome-sequencing"* identificando la mutazione di *UBA1* a livello di p.Met41 (2). Nei 25 pazienti inizialmente identificati la diagnosi clinica di policondrite ricorrente è stata la più frequente (60%). Le manifestazioni cliniche più comunemente osservate ed assortite in vario modo sono state il coinvolgimento polmonare con infiltrato polmonare e versamento pleurico, vasculite delle arterie bronchiali di medio calibro, alveolite neutrofila, dermatosi neutrofila, condrite nasale e auricolare, febbre e citopenia (2). All'esame del midollo osseo è tipica la presenza di vacuolizzazione nei precursori mieloidi ed eritroidi. L'analisi trascrittomica del sangue periferico ha evidenziato l'attivazione di multipli pathways dell'immunità innata. Successivamente dati di registro e studi osservazionali hanno confermato l'associazione tra sindrome mielodisplastica, mutazione di *UBA1* e quadri infiammatori sistemici in multiple coorti (3-5). La sindrome VEXAS si è rilevata resistente alla terapia con corticosteoridi ad ante dosi e l'efficacia di *steroid sparing* agents resta aneddotica a causa dell'assenza studi clinici controllati. Bourbon et al. analizzando retrospettivamente la storia clinica di 11 pazienti con VEXAS hanno dimostrato come la risposta al trattamento è nella maggior parte dei casi transitoria con una mediana di persistenza in trattamento di 3.4 mesi per adalimumab, 3.9 per i corticosteroidi, 7.4 per il metotrexate e 8 mesi per tocilizumab. I Janus Kinase Inibitors, al contrario sembrano aver mantenuto la loro efficacia nella riduzione dell'infiammazione sistemica e nella riduzione del quadro cutaneo per tutta la durate del periodo di osservazione (6). Riportiamo qui un caso di VEXAS con una buona risposta alla terapia con Upadacitinib.

CASO CLINICO

Un uomo di 67 anni è giunto alla nostra osservazione profonda astenia, calo ponderale, condrite delle cartilagini nasali e auricolari. Al quadro clinico si associava anche MDS con anemia macrocitica in trattamento con emotrasfusioni ed eri-

tropoietina e biopsia osteomidollare che mostrava iperplasia della serie eritroblastica, diseritropoiesi, ritardo maturativo e note displastiche nella serie granulocitaria.
A Novembre 2019 durante il ricovero per sospetta RP le analisi di laboratorio mostravano: anemia macrocitica (Hb 9,8 g/dl, MCV 105,4 fL) rialzo di VES 106 mm/h, PCR 18,1 mg/dL, ferritinemia >2000 ng/mL e fibrinogeno 806 mg/dL, negatività per ANA, ANCA, antifosfolipidi, fattore reumatoide e ACPA. L'ecografia dell'addome ha evidenziava splenomegalia (DL 15 cm), la 18FDG-PET-TC marcato accumulo del tracciante in tutto il compatimento midollare e la TC ispessimenti pleurici calcifici ed enfisema centrolobulare. Veniva posta pertanto diagnosi di RP associata a mielodisplasia e iniziata terapia con terapia con Prednisone 25 mg/die ridotta gradualmente fino a 15 mg/die con drammatico miglioramento della sintomatologia clinica. A Febbraio 2021, per la persistenza di elevati indici di flogosi (VES 59 mm/h, PCR 6,30 mg/dl e ferritina 1208 ng/mL) veniva aggiunta terapia con Tocilizumab. Dopo tre mesi si osservava ulteriore miglioramento delle condizioni cliniche generali, ferritina 850.33 ng/mL, VES 44 mm/h, PCR 4.66 mg/dl e stabilizzazione dei valori di Hb senza necessità di trasfusioni. Tuttavia, nonostante la terapia con Prednisone e Tocilizumab, a Maggio 2021 il controllo TC evidenziava falda di versamento pleurico e addensamento polmonare verosimilmente flogistico, ferritina 1189,69 ng/ml, VES 59 mm/h e PCR 6.07 mg/dl. Contestualmente, nel sospetto di sindrome VEXAS veniva effettuata amplificazione mediante PCR del gene *UBA1* e next-generation sequencing che evidenziava la presenza di mutazione M41T in eterozigosi con arricchimento della variante patogenetica nella frazione granulocitaria rispetto a quella linfomonocitaria. Veniva posta diagnosi di sindrome VEXAS, sospesa la terapia con Tocilizumab e iniziato trattamento con l'inibitore dell'enzima JAK1 Upadacitinib. Dopo solo dieci giorni di trattamento è stata osservata una drammatica risposta consistente nella riduzione dei valori di ferritinemia 890.9 ng/mL e normalizzazione degli indici di flogosi (VES 16 mm/h e PCR 0,06 mg/dL), stabilità dei valori di emoglobina e scomparsa di segni e sintomi di condrite.

CONCLUSIONI

La caratterizzazione eziologica di una significativa proporzione di pazienti affetti da sindrome mielodisplastica e patologia infiammatoria sistemica apre nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche. Studi preclinici e trials multicentrici sono necessari per identificate farmaci efficaci nel trattamento della sindrome VEXAS. Upadacitinib potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica nel trattamento di sindrome di condrite associata a sindrome VEXAS.

BIBLIOGRAFIA

1. Jachiet V, Fenaux P, Sevoyan A, Hakobyan Y, Ades L, Fain O, et al. Inflammatory and Immune Disorders Associated with Myelodysplastic Syndromes. Hemato. 2021; 2: 329-46.
2. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. N. Engl. J. Med. 2020; 383: 2628-38.
3. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E, et al. Further characterization of clinical and laboratory features occurring in VEXAS syndrome in a large-scale analysis of multicenter case-series of 116 French patients. Br. J. Dermatol. 2021.
4. Muratore F, Marvisi C, Castrignanò P, Nicoli D, Farnetti E, Bonanno O, et al. VEXAS syndrome: a case series from a single-center cohort of Italian patients with vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2021.
5. van der Made CI, Potjewijd J, Hoogstins A, Willems HPJ, Kwakernaak AJ, de Sevaux RGL, et al. Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. J. Allergy Clin. Immunol. 2021.
6. Bourbon E, Heiblig M, Gerfaud Valentin M, Barba T, Durel C-A, Lega JC, et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. Blood. 2021; 137: 3682-4.

FIBROSCLEROSI MULTIFOCALE IN UNA PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV TRATTATA CON RITUXIMAB

S. SCRIFFIGNANO, D. MAURO, M. RAIMONDI, F. CICCIA, R. TIRRI

Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

INTRODUZIONE

La fibrosclerosi multifocale (MFS) è una malattia cronica caratterizzata da lesioni fibrotiche che possono coinvolgere diverse sedi anatomiche (1). Descriviamo il primo caso di MFS in una paziente affetta da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

CASO CLINICO

A luglio 2020 viene alla nostra osservazione, paziente (F) di anni 63, con pregressa diagnosi di MFS e ripetuti episodi di iperglicemia. Nel 2011, all'età di 54 anni, la paziente aveva ricevuto diagnosi di infezione da HIV, e aveva iniziato terapia antiretrovirale, con remissione sostenuta. A novembre 2015, per dolore addominale ricorrente, ittero e iperglicemia, eseguiva risonanza magnetica (RMN) addominale, che mostrava tessuto eteroplastico infiltrante pancreas e retroperitoneo, stenosi del Wirsung e del coledoco, sub-stenosi dei dotti biliari intraepatici e rene destro di dimensioni ridotte. Successivamente, una biopsia pancreatica evidenziava fibrosi e infiltrato peri-duttale linfoplasmocitico. Nel sospetto di una malattia da IgG4, venivano ricercate le IgG4 sieriche, che però risultavano nel range di normalità. Veniva posta quindi diagnosi di probabile MFS e prescritta terapia steroidea (Prednisone per os, 40 mg/die) con buona risposta clinica (Figura 1). Alla fine del 2016, la paziente interrompeva autonomamente la terapia. All'ammissione presso la nostra Unità di Reumatologia erano presenti: iper-eosinofilia

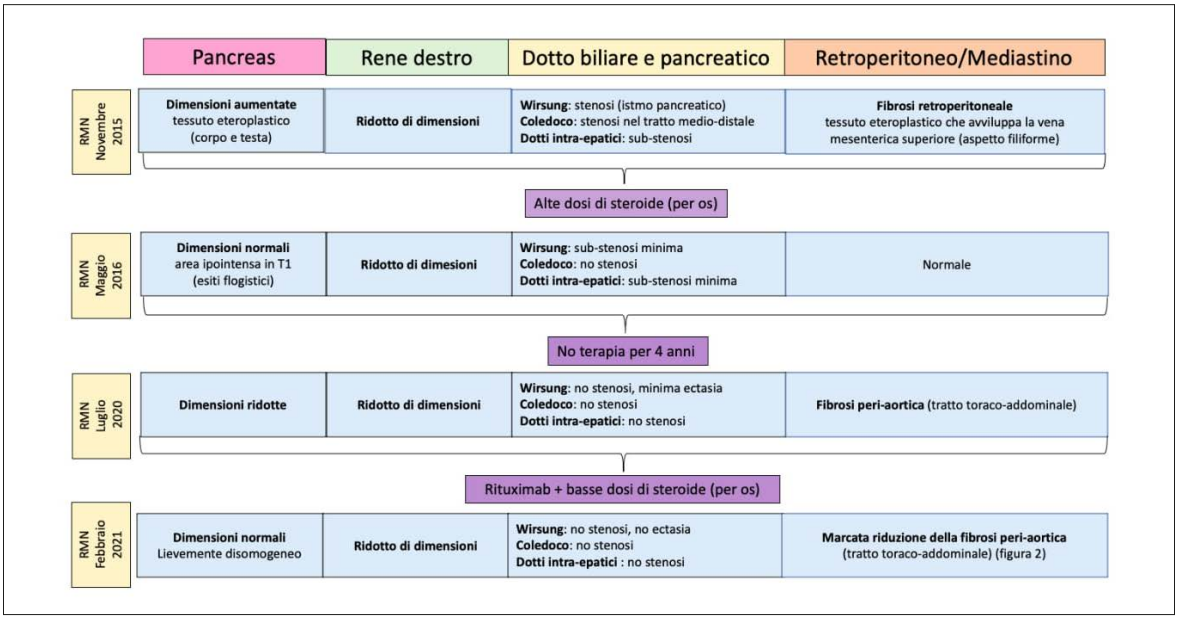


Figura 1 - Rappresentazione alla risonanza magnetica nucleare (RMN) del coinvolgimeto di organi nel tempo, rispetto alla terapia.

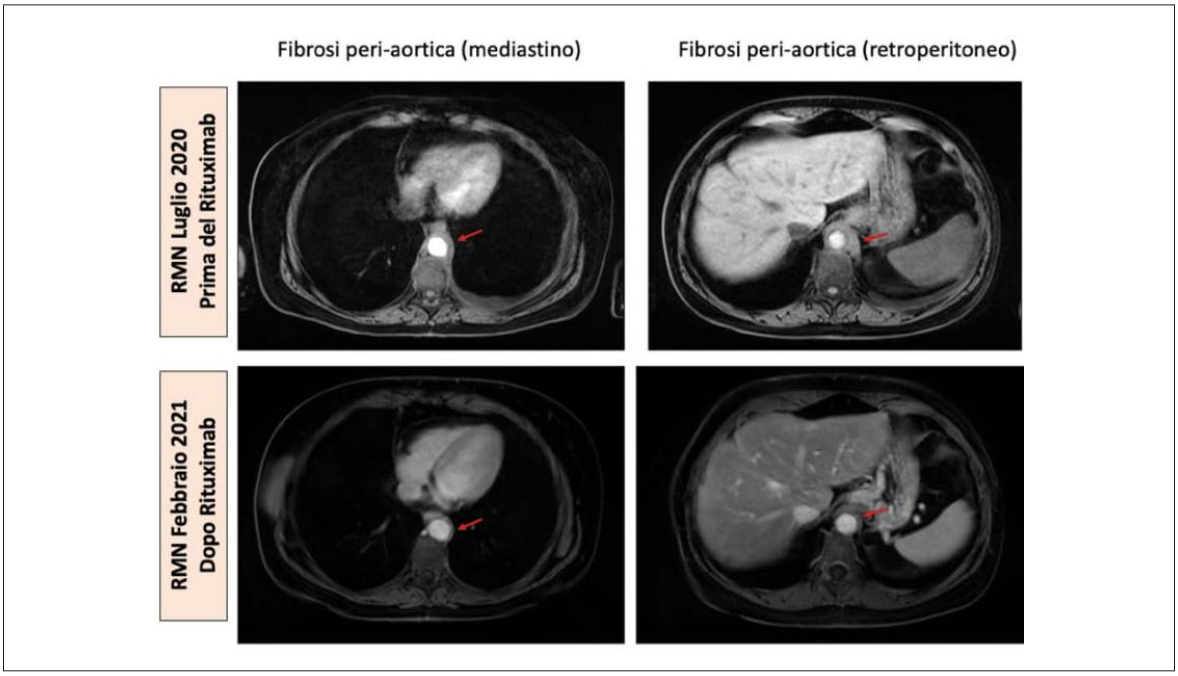


Figura 2 - Scansioni di risonanza magnetica nucleare (RMN) del tratto toracico (a sinistra) e addominale (a destra) che evidenziano la riduzione della fibrosi peri-aortica dopo sei mesi dall'introduzione della terapia con Deflazacort e Rituxirnab.

(900/ul), iperglicemia (407 mg/dl), aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) (98 mm/h) e della proteina C reattiva (PCR) (7.2 mg/dl); la bilirubina totale, le transaminasi e le sottoclassi delle IgG sieriche erano nel range di normalità. La rivalutazione istopatologica del tessuto pancreatico bioptizzato nel 2015 evidenziava un infiltrato contenente solo 2 plasmacellule IgG4+/campo e un rapporto IgG4+/IgG<40%. La RMN addominale mostrava nuovo tessuto solido che si estendeva intorno al tratto toraco-addominale aortico. L'HIV1-RNA risultava non rilevabile, i linfociti T-CD4+ e CD20+ erano rispettivamente 653/mm^3 e 264/mm^3. Veniva confermata la diagnosi di MFS ed introdotta terapia con Deflazacort 6 mg/die e Rituximab (RTX) 1000 mg al tempo 0 e dopo 14 giorni. La scelta di introdurre RTX è stata motivata dalla sua efficacia nella malattia da IgG4 (2) e dalla iper-espressione del CD20 nelle cellule reservoir dell'HIV (3). Dopo quattro settimane, emocromo, glicemia, VES e PCR si erano normalizzati e l'HIV1-RNA non era rilevabile. La RMN addominale praticata a febbraio 2021 evidenziava miglioramento significativo della fibrosi peri-aortica, sia nel tratto toracico che addominale (Figura 1 e 2), senza riattivazione clinica/laboratoristica dell'infezione da HIV (RNA: non rilevabile, T-CD4+: 857/mm^3).

Conclusioni. Il caso descritto è il primo caso clinico di MFS in una paziente con infezione da HIV, in cui la terapia con RTX si è mostrata una valida alternativa terapeutica sia sul piano clinico che sul profilo di sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Comings DE, et al. Ann Intern Med. 1967; 66: 884-92.
2. Carruthers MN, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1171-7.
3. Serra-Peinado C, et al. Nat Commun. 2019; 10: 3705.

Keywords: *Fibrosclerosi multifocale, Rituximab, HIV.*

GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE: UN CASO DI ESORDIO CON INSUFFICIENZA RENALE IN PAZIENTE IN TERAPIA CON BENRALIZUMAB

V. MARINO [1], S. FASANO [1], E. GAGGIANO [1], D. VIGGIANO [2], R. POLLASTRO [2], F. CICCIA [1], R. TIRRI [1]

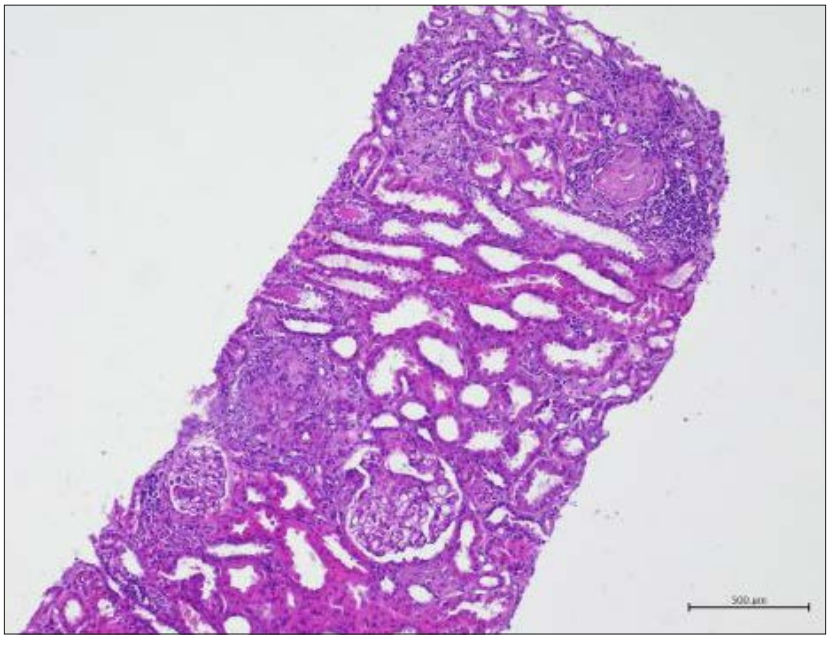
[1]Unità di Reumatologia Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]U.O.C. di Nefrologia e Dialisi Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

INTRODUZIONE

La Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) si manifesta con asma, ipereosinofilia e vasculite sistemica; il coinvolgimento renale si presenta in meno del 25% dei casi. È stata riportata l'efficacia del Benralizumab, un anticorpo monoclonale contro l'interleuchina 5 (IL-5) già utilizzato nel trattamento dell'asma allergico refrattario, come agente steroid-sparing nei pazienti con EGPA. Di seguito descriviamo un caso di EGPA esordito con insufficienza renale in paziente trattato con Benralizumab in monoterapia per asma grave. Altri tre casi simili sono descritti in letteratura, nessuno documenta esordio con coinvolgimento renale.

CASO CLINICO

Nel Gennaio 2021 un uomo di 62 anni iperteso e diabetico con anamnesi di asma allergico da 30 anni, trattato con Benralizumab in monoterapia dal 2019, accedeva al pronto soccorso per epigastralgia e dolori addominali esacerbati dall'assunzione dei pasti, riferendo perdita di peso di 8 k g in un mese; all'esame obiettivo si rilevava presenza di edemi declivi bilaterali. Gli esami di laboratorio mostravano rialzo della creatinina (3.8 mg/dL, eGFR 20.0 mL/min) ipereosinofilia (9.2x103 µL), PCR 17.9 mg/dL e pANCA 709 UI/mL (v.n. <5). Nel sospetto di una vasculite ANCA associata, veniva trasferito presso la nostra Unità di Reumatologia. All'ammissione persisteva epigastralgia e in-



tenso dolore agli arti inferiori con limitazione nella deambulazione. Non vi era evidenza di lesioni cutanee. Proteine urinarie 1518,4 mg/24 h. L'ecografia dell'addome mostrava ispessimento delle pareti del colon e versamento periepatico. L'elettroneurografia riportava un danno assonale bilaterale. La TC torace evidenziava versamento pleurico a destra e la valutazione otorinolaringoiatrica mostrava poliposi nasale e sinusite cronica. La biopsia renale mostrava un quadro di glomerulonefrite con lesioni focali sclerosanti segmentarie e lesioni membrano-proliferative segmentarie. Veniva posta diagnosi di EGPA; il Benralizumab veniva sospeso e veniva intrapresa terapia con boli di Metilprednisolone 1000 mg seguiti da Prednisone orale (0.75 mg/kg) e Ciclofosfamide 1000 mg. Alla dimissione gli esami di laboratorio mostravano assenza di ipereosinofilia; creatinina 2.16 mg/dL (eGFR 36.6 ml/min), proteine urinarie 1771,7 mg/24 h, PCR 0.60 mg/dL. Il paziente riacquisiva deambulazione autonoma a seguito di terapia riabilitativa e a cinque mesi non riferiva nuovi attacchi di asma.

CONCLUSIONI

Descriviamo il primo caso in cui il coinvolgimento renale rappresenta la manifestazione di esordio di EGPA in un paziente trattato con Benralizumab in monoterapia per asma grave. Il Benralizumab si è dimostrato inefficace nel controllo della vasculite sistemica nonostante intervenga su una via importante della patogenesi. Tale evidenza sostiene l'ipotesi di impiego di Benralizumab a un dosaggio diverso nel trattamento dell'EGPA rispetto a quello utilizzato nell'asma.

BIBLIOGRAFIA

Hocevar A. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020; 8: 2448-2449.
Caminati M. Rheumatology, 2021: 2, e59-e60.
De Groot K. Ann Intern Med. 2009; 150: 670-80.

Keywords: *EGPA, Benralizumab, Insufficienza renale.*

SINDROME DI HUGHES-STOVIN: CASE REPORT DI UNA RARA MANIFESTAZIONE DI VASCULITE AUTOIMMUNE

A. D'ANTONIO, P. TRIGGIANESE, B. KROEGLER, A. ASCOLI MARCHETTI, L. BELVIVERE, D. MOROSETTI, F. SABUZI, A. IPPOLITI, R. ARGIRÒ, R. PERRICONE

Policlinico Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. La sindrome di Hughes-Stovin (HSS) è una condizione estremamente rara, considerata una variante clinica della malattia di Behçet, e caratterizzata dall'associazione di multipli aneurismi delle arterie polmonari e trombosi venosa profonda periferica. È una condizione potenzialmente fatale, con una mortalità fino al 25%; pertanto un precoce inquadramento diagnostico e terapeutico è essenziali per la prognosi quoad valetudinem/vitam. Descriviamo un caso di HSS trattato con successo grazie ad una terapia precoce e combinata endovascolare e immunosoppressiva. **Materiali e Metodi.** Paziente caucasico di sesso maschile, nato nel 1987, giungeva presso il Pronto Soccorso del nostro nosocomio per comparsa di emottisi associata a dispnea intensa e dolore toracico, afebbrile e ipoteso (P.A. 90/50 mmHg); in anamnesi, ulcere ricorrenti genitali e orali da circa due anni. Le analisi di laboratorio mostravano Hb<11 g/dl, leucocitosi neutrofila, aumento

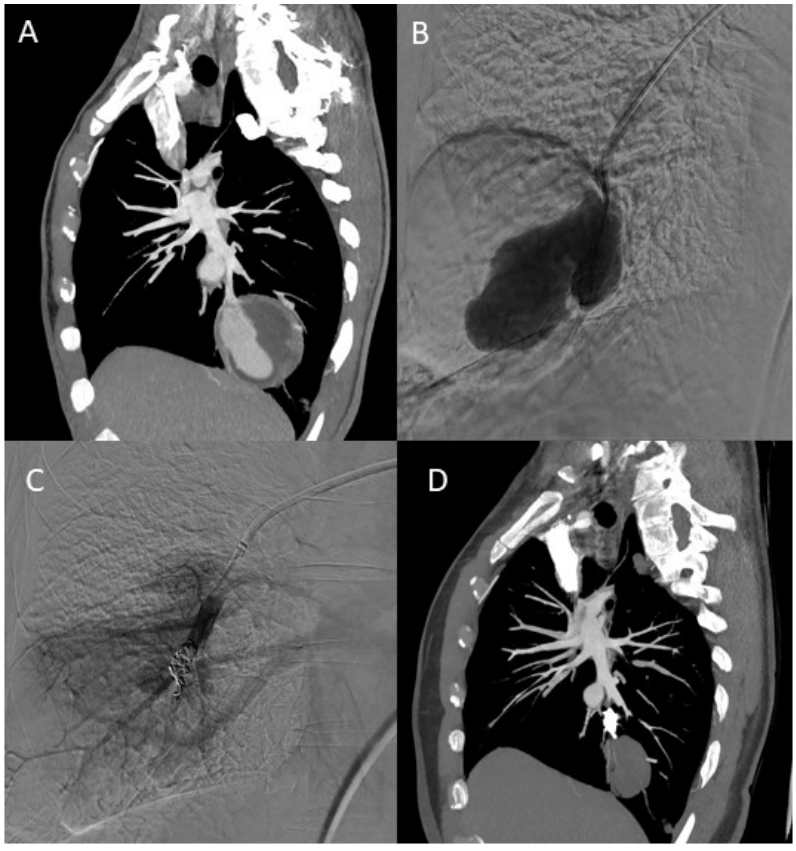


Figura 1

A. Aneurisma, parzialmente trombizzato, dell'arteria polmonare destra e aneurismi di minori dimensioni

B-C. Aneurisma dell'arteria polmonare destra nel lobo inferiore, prima e dopo l'embolizzazione endovascolare.

D. TC effettuata tre mesi dopo l'embolizzazione

della proteina C reattiva (77 mg/L) e del D-dimero (2740 ng/mL). L'ecocolorodoppler degli arti inferiori documentava una trombosi della vena femorale sinistra e l'esame angio-TC evidenziava dilatazioni aneurismatiche multiple nel circolo polmonare (Figura 1A). La sierologia per infezioni e le indagini bioumorali di autoimmunità davano esito negativo. La tipizzazione genetica documentava la presenza di HLA-B51.

Risultati. Veniva posta diagnosi di HSS con aneurismi polmonari multipli e positività HLAB51. Il paziente veniva immediatamente sottoposto a posizionamento di filtro cavale e a successiva embolizzazione endovascolare dell'aneurisma polmonare di dimensioni critiche (Figura 1B-C). Veniva somministrata quindi EBPM (6000 UI/die) in associazione a metilprednisolone (1 mg/kg/die ev) per tre giorni, seguito da prednisone (1 mg/kg/die per os) in combinazione con ciclofosfamide (100 mg/die). Allo stretto follow-up (1 mese e 3 mesi dopo), non vi erano recidive di ulcere genitali/ orali e di trombosi vascolare e gli indici di flogosi risultavano nella norma. L'angio-TC effettuata a 3 mesi documentava una completa esclusione dell'aneurisma trattato e una riduzione delle dimensioni dei restanti aneurismi (Figura 1D).

Conclusione. Il presente case report è di grande interesse in considerazione della estrema rarità della patologia che, riconosciuta precocemente, ha consentito un approccio terapeutico adeguato e multidisciplinare (radiologico, vascolare e reumatologico). La terapia con EBPM è risultata utile nella profilassi dell'embolia polmonare, nonostante l'uso degli anticoagulanti rimane ancora dibattuto nella HSS. Inoltre, l'embolizzazione endovascolare ha permesso un approccio meno invasivo rispetto al trattamento chirurgico. Per la prima volta, inoltre, abbiamo documentato l'efficacia della ciclofosfamide per via orale, come terapia di prima linea in caso di giovane paziente critico con HSS e HLA-B51.

Keywords: *Vasculitis, Autoimmune, Multidisciplinary.*

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

Relatore: R. Bortolotti (Trento)*, G. Provenzano* (Palermo)

- Inquadramento e diagnosi differenziale delle artriti da microcristalli
  Relatore: *R. Ramonda* (Padova)

- DISH: inquadramento clinico e ruolo dell'imaging
  Relatore: *S. D'Angelo* (Potenza)

- Novità in tema di patogenesi dell'artrosi
  Relatore: *F.M. Perrotta* (Campobasso)

- Definizione di uno scoring ecografico per la valutazione dell'estensione della deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio nella cppd: risultati del DELPHI del gruppo OMERACT US working group - CPPD subgroup
  S. Sirotti[1], A. Adinolfi[1], F. Becce[2], T. Cazenave[3], S. Christiansen[4], E. Cipolletta[1], A. Delle Sedie[1], M. Diaz Cortes[5], F. Figus[1], E. Filippucci[1], P. Mandl[6], D. MacCarter[7], I. Moller[8], M. Mortada[9], G. Mouterde[10], M. Naredo Sanchez[8], C. Pineda[11], F. Porta[1], W. Schmidt[12], T. Serban[1], L. Terslev[4], F. Vreju[13], R. Wakefield[14], P. Zufferey[2], P. Sarzi-Puttini[1], M.A. D'Agostino[1], N. Damjanov[15], A. Iagnocco[1], H. Keen[11], G. Filippou[1] (OMERACT US Working Group, CPPD subgroup [1]Italy, [2]Switzerland, [3]Argentina, [4]Denmark, [5]Colombia, [6]Austria, [7]USA, [8]Spain, [9]Egypt, [10]France, [11]Mexico, [12]Germany, [13]Poland, [14]UK, [15]Serbia)

INQUADRAMENTO E DIAGNOSI DIFFERENZIALI DELLE ARTRITI DA MICROCRISTALLI

R. RAMONDA MD, PHD

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Il deposito di microcristalli (MCC) nei tessuti articolari e peri-articolari è causa di manifestazioni acute e croniche nell'ambito delle malattie reumatiche. Solitamente, tali forme di artrite si manifestano acutamente, con tumefazione, dolore intenso, danno tessutale, degenerazione articolare e disabilità. I MCC sono responsabili di alcune fra le artropatie più gravi e complesse, caratterizzate da reazioni infiammatorie iperacute (1-3).

La diagnosi, a volte, può rivelarsi complessa poiché, esclusi pochi quadri clinici specifici, le patologie da MCC si presentano spesso in maniera aspecifica e possono mimare altre patologie articolari; frequentemente possano coesistere con altre forme reumatiche (4). I principali MCC patogeni sono di urato monosodico (UMS), di pirofosfato di calcio diidrato (CPP) e di fosfato basico di calcio (BCP) (5, 6). I cristalli di UMS sono responsabili della gotta, tale artrite è caratterizzata da varie entità cliniche, ridefinite dalla "Gout, Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network" (G-CAN) in acuta, cronica e tofacea oltre alla fase di iperuricemia asintomatica (7). I cristalli di CPP sono responsabili di artropatie a loro volta definite acute e croniche e al riscontro radiografico di condrocalcinosi. Le linee guida European League Against Rheumatism (EULAR) consigliano di evitare il prefisso *pseudo* per le numerose varietà di espressione clinica dell'artropatie da CPP, accettando al limite solo quello di "pseudogotta", perché particolarmente evocativa. Il termine "condrocalcinosi", invece, viene riservato solo all'espressione radiografica, non sintomatica, della deposizione di calcio a livello cartilagineo (8). Infine, i cristalli di BCP che possono ritrovarsi nelle forme più gravi di artrosi (OA), sono responsabili di periartriti calcifica o artropatie degenerative/distruttive (9-11).

I meccanismi che portano alla precipitazione dei cristalli nelle articolazioni non sono ancora ben chiari, ma è stato dimostrato che numerose sostanze endogene e condizioni fisico-chimiche particolari influenzano la loro precipitazione, la loro crescita e la dissoluzione, inoltre, sono responsabili del loro metabolismo e della loro attività infiammatoria. L'iperuricemia, definita come una concentrazione di acido urico (metabolita finale delle purine) nel siero superiore alla soglia di saturazione di 7.0 mg/dl, è il prerequisito fondamentale per la formazione dei cristalli di UMS. Una variazione del pH e della temperatura, e/o la presenza di particolari molecole nel liquido sinoviale (LS) favoriscono la formazione e la precipitazione dei cristalli nell'ambiente articolare (12). A differenza dei cristalli di UMS, che si formano in soluzioni supersature, i cristalli di calcio si formano quasi certamente all'interno della cartilagine e di altri tessuti connettivi, e vengono presumibilmente rilasciati nello spazio sinoviale da un processo di "shedding" (13). Variazioni nella concentrazione di pirofosfato inorganico (PPi) sembrano svolgere un ruolo cruciale nella loro produzione. Si ritiene che un aumento della degradazione dell'adenosina trifosfato (ATP), che provoca un aumento dei livelli di PPi nelle articolazioni, sia uno dei motivi per cui i cristalli di CPP possono formarsi. D'altra parte, l'eccessiva generazione di PPi fornisce la fonte per una maggiore generazione extracellulare di fosfato (Pi) tramite idrolisi di PPi e può favorire il deposito di cristalli di BCP (14). Sembra che il rapporto iniziale Pi/PPi sia la condizione discriminante per la formazione di un tipo di cristallo o dell'altro (15).

Dal punto di vista epidemiologico, la gotta e le artriti da CPP sembrano siano patologie tipiche dell'età adulta e avanzata, in quanto la prevalenza di iperuricemia e di depositi di CPP, anche asintomatici, aumentano con l'età (16, 17). Inoltre, il riscontro di iperuricemia è significativamente più frequente nel sesso maschile, nei soggetti dismetabolici, nefropatici cronici, ematologici, neopla-

stici e psoriasici (17). Invece, la deposizione di CPP, può osservarsi anche in soggetti più giovani soprattutto con disturbi del metabolismo del magnesio, del fosfato e del ferro sia come danno congenito che acquisito/iatrogeno che devono sempre essere indagati se la malattia si presenta in età giovanile (17, 18).

Le artriti acute da MCC sono caratterizzate da un'intensa reazione infiammatoria scatenata dall'attivazione delle cellule residenti nell'articolazione. Questo processo induce il rilascio locale di citochine, chemochine, specie reattive dell'ossigeno ed enzimi proteolitici e il reclutamento imponente di leucociti nell'articolazione (2, 12). Infatti, un afflusso massivo di leucociti, soprattutto neutrofili, e alti livelli di citochine come IL-1β, IL-6, IL-8 e TNF-α sono stati rilevati nei LS di pazienti con gotta (19). In particolare il rilascio di IL-1β, a seguito dell'attivazione dell'inflammasoma NACHT-LRRPYD-containing protein-3 (NLRP3) (20-23), sembra essere uno dei meccanismi chiave nell'infiammazione indotta da tutti i tipi di cristalli. L'attivazione dell'inflammasoma è considerata oggi uno dei target più interessanti per lo sviluppo di nuovi farmaci.

ASPETTI CLINICI DELLE MALATTIE MICROCRISTALLINE

Tra le artriti MCC, la gotta ne rappresenta il capostipite, è sostenuta da un disordine metabolico, l'iperuricemia (acido urico >390 mmol/L o 7 mg/dL) che porta alla formazione e al deposito di cristalli di UMS in vari tessuti dell'apparato muscolo-scheletrico e coinvolgimento anche di organi ed apparati. Il tipico attacco è caratterizzato da dolore intenso, violento, ingravescente che dura alcuni giorni con tendenza alla risoluzione spontanea (24). La storia naturale della malattia è verso la forma cronica tofacea. Il riscontro di tofi, in sedi articolari affette da OA, rende talvolta difficile l'inquadramento diagnostico. L'aumentata prevalenza del sesso femminile, la frequente compromissione della funzionalità renale o l'assunzione di farmaci che riducono l'escrezione renale di urati, come i diuretici, rappresentano condizioni predisponenti alla cronicizzazione della gotta ponendo difficoltà diagnostiche e di inquadramento terapeutico. Difficoltà diagnostiche possono essere dovute anche all'insorgenza di un dolore intenso vertebrale accompagnato da segni neurologici, pa-

Tabella I - Principali aspetti clinici delle artriti MCC.

Aspetti clinici		**UMS**	**CPP**	**BCP**
Esordio		acuto, subacuto, cronico	acuto, cronico	acuto, cronico
Genere		>maschio adulto	femmina	femmina
Picco d'insorgenza (anni)		40-50	>65	~40
Sintomi	dolore	violento, grave, ingravescente	sordo, continuo, grave	sordo, grave
	tumefazione	tessuti molli	tessuti molli	tessuti molli, borse
	functio laesa	frequente,	frequente	raramente
	febbre	frequente con brivido	comune nell'acuto	possibile nell'acuto
Segni	dolorabilità	persistente	persistente	persistente
	arrossamento	intenso	intenso nell'acuto	meno intenso
	calore	intenso	intenso nell'acuto	meno intenso
Ricorrenza		notturno, stagionale (primavera, autunno)	indipendente	dubbia
Risoluzione		1 settimana	1-3 settimane	lenta
Muscoloscheletrico	monoarticolare	I MTF, caviglia, ginocchio, borsa olecranica, tendine d'Achille	ginocchio, polso, spalla, gomito, caviglia, mano	spalla, ginocchio
	poliarticolare	donne e anziani	frequente	frequente
	sedi rare	articolazioni assiali, tendini	C1-C2* "sindrome del dente incoronato"	
Altri tessuti		possibile	raro	raro

restesie e talvolta paraplegia, espressione talvolta di un coinvolgimento del rachide, con riscontro di depositi calcifici di MCC documentabili attraverso l'*imaging*, che possono determinare compressione spinale e/o delle radici nervose con compromissione del sistema neurologico (25, 26). Talvolta si può osservare il riscontro simultaneo, di MCC di UMS e di CPP nel LS di pazienti con differenti patologie articolari (18, 27, 28). I MCC di CPP si ritrovano più frequentemente rispetto ai cristalli di UMS, la più alta prevalenza è stata riscontrata nell'OA, seguita dall'artrite reumatoide e dall'artrite psoriasica (29, 30). I pazienti affetti da OA con positività di MCC di CPP nel LS, hanno solitamente una durata di malattia più lunga (30-32). I MCC, invece, di BCP sono frequentemente presenti nel LS di pazienti affetti da OA, anche in fase precoce di malattia, per cui sono in corso numerosi studi per stabilire il loro preciso ruolo nella fisiopatologia del dolore cronico dell'OA. Il riscontro di MCC di BCP nel LS di OA è comunque suggestivo per un'OA più grave con dolore cronico e frequente disabilità (33). L'artropatia da BCP, se acuta presenta caratteristiche cliniche molto simili all'attacco di gotta e si definisce "sindrome di Milwaukee knee o shoulder", è un'artropatia distruttiva, con dolore intenso, tumefazione e perdita completa della funzione articolare con danno cartilagineo e subcondrale, rottura della cuffia dei rotatori, con distruzione dei capi ossei articolari. Invece, la forma cronica da MCC di BCP può essere tipicamente espressione di OA.

La diagnosi differenziale delle caratteristiche del dolore nelle artriti da MCC è riportata in tabella I. La diagnosi di artropatie da MCC è prettamente clinica, nello specifico il sospetto si basa su: insorgenza rapida di artrite, più frequentemente monoarticolare, sede colpita (tipico la I metatarsofalangea (MTF) o della caviglia nella gotta, del polso per l'artrite da CPP, ma è necessario ricordare che la tipicità della sede è rispettata soprattutto nei primi attacchi e la risoluzione spontanea, che è estremamente peculiare e contraddistingue le forme da MCC dalle artriti infiammatorie croniche (27, 28). Sono stati identificati numerosi fattori che sembrano essere coinvolti nella fase di spegnimento, come il TGF-β1, le HDL e antagonista del recettore dell'IL-1 (IL-1Ra) (34).

Nonostante la diagnosi sia prettamente clinica, il gold standard per la conferma diagnostica rimane l'identificazione dei cristalli patogeni nel LS prelevato dall'articolazione colpita (8). A supporto della diagnosi clinica, sono disponibili anche metodiche non invasive come la radiografia e l'ecografia, l'utilizzo di tomografia computerizzata (TC), di risonanza magnetica (RM) e in casi particolari la Dual CT. In particolare, per quanto riguarda la valutazione tramite ultrasuoni, permette facilmente di identificare la presenza di depositi di MCC nelle articolazioni. Alterazioni radiografiche in corso di gotta possono, tuttavia, manifestarsi durante il decorso della malattia, la quale determina la comparsa di un'artropatia erosiva non demineralizzante caratterizzata da ben definite erosioni juxta-articolari "ad alabarda" o erosioni intra-articolari con margini sclerotici. Infine, nelle fasi più tardive la radiografia permette di rilevare la presenza di tofi, che caratterizzano le forme croniche (35, 36).

L'ecografia, comunque, sembra lo strumento diagnostico non invasivo più promettente perché in grado di distinguere, secondo alcuni aspetti rilevabili attraverso lo studio ecografico, i vari tipi di MCC e di identificare la presenza o meno di uno stato infiammatorio attraverso il power-doppler (37). Da segnalare, però, che se per la gotta l'ecografia presenta una buona accuratezza diagnostica e un'alta specificità (>90%) (38), per la CPP si sta ancora definendo una condivisa e affidabile valutazione ecografica per l'identificazione dei depositi dei cristalli, in quanto la definizione OMERACT si è dimostrata affidabile a livello del polso e dell'articolazione acromionclaveare, ma non altrettanto in altre sedi (39).

Per quanto riguarda altre tecniche di imaging, come TC o MR, il loro uso nella pratica clinica delle artropatie da MCC è ancora incerto, anche se possono essere utili in caso di presentazione atipica in sedi difficilmente raggiungibili con l'ecografia es. colonna, soprattutto in quelle situazioni in cui l'artrocentesi non è praticabile (36).

La TC è molto utile in caso di presentazione da artrite da CPP a carico dell'articolazione atlanto-epistrofea, che causa un vivo e acuto dolore a livello cervicale con rigidità del collo tale da mimare patologie cerebrali come la meningite, anche per i sintomi e i segni di accompagnamento, visto che le forme acute sono caratterizzate da rialzo degli indici di flogosi e sintomi sistemici. Tale quadro è detto "sindrome del dente incoronato" e la TC del rachide cervicale può aiutare nella diagnosi differenziale, identificando le tipiche calcificazioni a livello del legamento trasverso dell'atlante e degli altri tessuti molli circondanti il dente dell'epistrofeo (40). Peculiare è stato il riscontro di MCC da

CPP a carico della sinfisi pubica in un quadro di addome acuto, il prelievo di LS è stato dirimente per la diagnosi anche nei confronti di patologie gastrointestinali e genito-urinarie (41).
Per la gotta è stato descritto il coinvolgimento di sedi meno frequenti come il rachide, la radice del naso, l'articolazione temporo-mandibolare. La diagnosi richiede a volte l'esecuzione della biopsia per il riscontro di depositi di MCC di UMS con reazione infiammatoria granulomatosa (42), o l'esame del LS ove possibile (43).
Concludendo: Le artropatie da MCC sono tra le più frequenti patologie reumatiche riscontrabili nella popolazione, frequenti causa di disabilità e ridotta qualità della vita, soprattutto se diagnosticate tardivamente e non adeguatamente curate, anche per la ridotta compliance dei pazienti. La diagnosi è prevalentemente clinica, talora complessa, soprattutto se interessate sedi atipiche, coinvolgimento poli-articolare, in soggetti considerati a basso rischio o in concomitanza di altre patologie reumatiche. Dal punto di vista diagnostico, l'utilità dell'*imaging* è indiscussa, in particolare dell'ecografia che sembra essere promettente nell'identificazione dei depositi di cristalli, ma la metodica richiede ancora un'opportuna standardizzazione. Pertanto l'analisi del LS rimane insostituibile per una diagnosi di certezza.

BIBLIOGRAFIA

1. So A. New knowledge on the pathophysiology and therapy of gout. Z Rheumatol. 2007; 66: 562-7.
2. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. Arthritis Res Ther. 2010; 12: 206.
3. Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: New mechanisms for more appropriated treatment targets. Autoimmun Rev. 2012; 12: 66-71.
4. Gerster JC, Varisco PA, Kern J, et al. CPPD crystal deposition disease in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2006; 25: 468-9.
5. Pascual E, Jovaní V. Synovial fluid analysis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005; 19: 371-86.
6. Schumacher HR, Reginato AJ. Atlas of Synovial Fluid Analysis and Crystal Identification. Philadelphia: Lea and Febiger. 1991.
7. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Hyperuricemia, and Crystal-Associated Disease Network Consensus Statement Regarding Labels and Definitions for Disease Elements in Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019; 71: 427-34.
8. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 571-5.
9. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crysta in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation. Clin Rheumatol. 2018; 37: 2847-53.
10. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W. MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. Clin Exp Rheumatol. 2005; 23: 819-28.
11. Yoo Y, Seo YJ, Huh M, et al. Gout and coexisting pseudogout in the knee joint. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011; 19: 553-5.
12. Oliviero F, Scanu A, Punzi L. Metabolism of crystals within the joint. Reumatismo. 2012; 63: 221-9.
13. Caswell A, Guilland-Cumming DF, Hearn PR, et al. Pathogenesis of chondrocalcinosis and pseudogout. Metabolism of inorganic pyrophosphate and production of calcium pyrophosphate dihydrate crystals. Ann Rheum Dis. 1983; 42 (Suppl. 1): 27-37.
14. Terkeltaub RA. Inorganic pyrophosphate generation and disposition in pathophysiology. Am J Physiol Cell Physiol. 2001; 281: C1-C11.
15. Thouverey C, Bechkoff G, Pikula S, Buchet R. Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. Osteoarthritis Cartilage. 2009; 17: 64-72.
16. Musacchio E, Ramonda R, Perissinotto E, et al. The impact of knee and hip chondrocalcinosis on disability in older people: the ProVA Study from northeastern Italy. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1937-43.
17. Ciancio G, Bortoluzzi A, Govoni M. Epidemiology of gout and chondrocalcinosis. Reumatismo. 2012; 63: 207-20.
18. Joshi A, Siva C. Magnesium disorders can cause calcium pyrophosphate deposition disease: A case report and literature review. Eur J Rheumatol. 2018; 5: 53-7.
19. Scanu A, Oliviero F, Ramonda R, et al. Cy-

tokine levels in human synovial fluid during the different stages of acute gout: role of transforming growth factor β1 in the resolution phase. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 621-4.
20. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006; 440: 237-41.
21. Joosten LA, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. Arthritis Rheum. 2010; 62: 3237-48.
22. Scanu A, Oliviero F, Gruaz L, et al. Synovial fluid proteins are required for the induction of interleukin-1β production by monosodium urate crystals. Scand J Rheumatol. 2016; 45: 384-93.
23. Ramonda R, Oliviero F, Galozzi P, et al. mechanisms of pain in crystal-induced arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015; 29: 98-110.
24. Ughi N, Prevete I, Ramonda R, Cavagna L, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout. Reumatismo. 2019; 71 (S1): 50-79.
25. Adenwalla HN, O'Connor CR. Catastrophic axial gout causing paraplegia in a patient with glycogen storage disease. J Clin Rheumatol. 2011; 17: 387-8.
26. Rodríguez Leal CM, Almodóvar R, Zarco P, et al. Intrabony tibial tophi in chronic gout. Reumatol Clin. 2012; 8: 294-7.
27. Galozzi P, Oliviero F, Frallonardo P, et al. The prevalence of monosodium urate and calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid from wrist and finger joints. Rheumatol Int. 2016; 36: 443-6.
28. Todesco S, GambarI PFG. Malattie reumatiche. McGraw-Hill. 2007.
29. Oliviero F, Scanu A, Galozzi P, et al. Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases. Joint Bone Spine. 2013; 80: 287-90.
30. Nalbant S, Martinez JA, Kitumnuaypong T, et al. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. Osteoarthritis Cartilage. 2003; 11: 50-4.
31. Punzi L, Oliviero F, Ramonda R, et al. Laboratory investigations in osteoarthritis. Aging Clin Exp Res. 2003; 15: 373-9.
32. Punzi L, Oliviero F, Ramonda R. Transforming growth factor-β levels in synovial fluid of osteoarthritis with or without calcium pyrophosphate dihydrate crystals. J Rheumatol. 2003; 30: 420-1.
33. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2009; 60: 2694-703.
34. Oliviero F, Scanu A. How Factors Involved in the Resolution of Crystal-Induced Inflammation Target IL-1β. Front Pharmacol. 2017; 8: 164.
35. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Urresola A, et al. Gout. Imaging of gout: findings and utility. Arthritis Res Ther. 2009; 11: 232.
36. Davies J, Riede P, van Langevelde K, Teh J Recent developments in advanced imaging in gout. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2019; 11: 1759720X19844429.
37. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. "Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. Semin Arthritis Rheum. 2006; 36: 197-202.
38. Lee YH, Song GG. Diagnostic accuracy of ultrasound in patients with gout: A meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018; 47: 703-9.
39. Filippou G, Scirè CA, Adinolfi A, et al. Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints-an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1194-9.
40. Inoue A, Kohno K, Ninomiya S, et al. Usefulness of cervical computed tomography and magnetic resonance imaging for rapid diagnosis of crowned dens syndrome: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 2017; 30: 50-54.
41. Ramonda R, Cristiani B, Oliviero F, et al. Severe Abdominal Pain as a Manifestation of Pseudogout in Pubic Symphysis. J Clin Rheumatol. 2018; 5.
42. Zhou S, Xiao Y, Liu X, Zhong Y, Yang H. Gout involved the cervical disc and adjacent vertebral endplates misdiagnosed infectious spondylodiscitis on imaging: case report and literature review. BMC Musculoskelet Disord. 2019; 20: 425.
43. Deferm JT, Barkhuysen R, de Rooy J, et al. (Gout in the temporomandibular joint). Ned Tijdschr Tandheelkd. 2016; 123: 291-3.

DISH: INQUADRAMENTO CLINICO E RUOLO DELL'IMAGING

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

[1]Dipartimento Regionale di Reumatologia, AOR San Carlo di Potenza, Potenza;
[2]Dottorato di Ricerca in Medicina Clinica e Traslazionale, Dipartimento di Medicina e Scienze per la Salute, Università del Molise, Campobasso

L'iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis) è una patologia degenerativa sistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata dalla neoapposizione ossea in corrispondenza nelle entesi (siti di inserzione di legamenti, tendini, delle capsule articolari e dischi intervertebrali).
Inizialmente era considerata una peculiare forma di artrosi e solamente nel 1950 Forestier e Rotès-Querol (1) ne hanno riconosciuto l'autonomia nosologica, identificandola come iperostosi anchilosante del rachide. Nel 1975 Resnick et al. (2), con lo scopo di puntualizzare il non esclusivo impegno assiale ma la natura generalizzata del processo morboso, introdussero il termine di DISH.
La DISH è una malattia che colpisce maggiormente soggetti adulti, in prevalenza maschi (rapporto maschi/femmine 2:1), e che aumenta di frequenza con l'età (età media di insorgenza intorno ai 65 anni). Circa il 10% dei maschi e l'8% delle femmine di età superiore ai 65 anni è affetto dalla malattia con una frequenza che risulta ancora più elevata nei soggetti con intolleranza glucidica, diabete, dislipidemia, iperuricemia. Va specificato che la netta prevalenza della DISH nell'età avanzata non indica che la patologia sia esclusiva dell'anziano ma che è necessario un lungo periodo di latenza affinché le alterazioni osservabili radiograficamente a livello del rachide siano tali da soddisfare i criteri classificativi.
L'eziopatogenesi non è nota ma un ruolo importante sembra essere svolto dal microtraumatismo cronico e dalla presenza di fattori dismetabolici e costituzionali predisponenti. Le tipiche alterazioni della malattia sono poi determinate da un processo di ossificazione che interessa le entesi.
La sintomatologia clinica è generalmente di entità minima e spesso la diagnosi rappresenta un reperto occasionale di un esame radiologico del torace. A livello del rachide, solitamente, il dolore è di grado lieve ad andamento episodico, a volte accompagnato da contrattura muscolare riflessa. Con il progredire dell'ossificazione, compare una rigidità con limitazione funzionale (3). A livello cervicale, oltre alla rigidità, in rari casi, la presenza di becchi iperostotici può causare difficoltà nella deglutizione. Raramente il restringimento del canale vertebrale, indotto dalle ossificazioni che interessano il legamento longitudinale posteriore, i legamenti gialli e le strutture capsulo-legamentose articolari posteriori, può determinare delle complicanze neurologiche (mielopatia/radicolopatie con sindromi parestetiche o deficit motori).
Anche l'entesopatia ossificante periferica è frequentemente asintomatica. Tuttavia, alcune localizzazioni possono essere particolarmente invalidanti, in particolare al piede (talalgia), alla spalla (conflitto sotto-acromiale) e all'anca (ossificazione del margine dell'acetabolo senza segni di degenerazione cartilaginea).
La diagnosi della DISH è prettamente radiologica. Le sedi più colpite sono i corpi vertebrali a livello toracico principalmente nel loro versante antero-laterale destro. La lesione caratteristica è rappresentata dall'ossificazione lungo il margine vertebrale con sviluppo di entesofiti e/o pseudosindesmofiti fino alla formazione, negli stadi più avanzati, di una colata ossea. Occasionalmente, si può riscontrare una banda radiolucente tra l'ossificazione e il corpo vertebrale. Caratteristica è l'assenza di patologia discale degenerativa e di segni radiografici tipici della spondilite anchilosante (sindesmofiti, alterazioni a carico delle faccette articolari vertebrali) (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Forestier J, Rotes-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine. Ann Rheum Dis 1950; 9: 321-30.

2. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations. Radiology. 1975; 115: 513-24.
3. Olivieri I, D'Angelo S, Cutro MS, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis may give the typical postural abnormalities of advanced ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1709-11.
4. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: differentiation from ankylosing spondylitis. Curr Rheumatol Rep. 2009; 11: 321-8.

NOVITÀ IN TEMA DI PATOGENESI DELL'ARTROSI

F.M. PERROTTA

Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "Vincenzo Tiberio", Università degli Studi del Molise, Campobasso

L'artrosi od osteoartrosi (OA) è una patologia cronica e complessa caratterizzata da una degenerazione della cartilagine articolare ialina delle articolazioni diartrodiali ed accompagnata da una risposta maladattativa dell'osso subcondrale, aumentato stress e degradazione della matrice extracellulare ed infiammazione sinoviale. Fattori genetici, ambientali (alimentazione, micro e macro-traumatismo, instabilità articolare, microbiota intestinale) ed immunologici contribuiscono attivamente alla patogenesi della malattia.

L'OA si accompagna frequentemente a diverse comorbidità e ad alterazioni delle strutture periarticolari (muscolari, tendinee e ligamentose) che contribuiscono ad aumentare il carico della patologia sul soggetto affetto (1).

Inoltre, l'incidenza e la prevalenza dell'OA rendono tale patologia una delle più diffuse malattie croniche in Europa e negli Stati Uniti, soprattutto nel sesso femminile ed in soggetti con età maggiore di 50 anni. In aggiunta, recenti evidenze pongono l'OA nel contesto delle patologie da mismatch evolutivo, nelle quali vi potrebbe essere una risposta inadeguata evolutiva alle moderne condizioni ambientali.

Dal punto di vista clinico l'OA si manifesta con una serie di fenotipi caratterizzati da dolore cronico, di tipo prevalentemente meccanico, a carico delle articolazioni coinvolte, da una progressiva perdita della funzione articolare e da un importante impatto sulla qualità di vita nonché da costi sociali elevati (1, 2).

Secondo la società internazionale per la ricerca sull'OA il trattamento farmacologico dell'OA è in gran parte rappresentato dall'utilizzo di farmaci sintomatici per il controllo del dolore, quali anti-infiammatori non steroidei ed analgesici e dall'utilizzo di tecniche legate all'educazione del paziente e all'esercizio fisico. Tuttavia, in termini di prevenzione primaria o in termini di prevenzione del danno radiografico e della disabilità, non vi sono chiare evidenze dell'efficacia degli attuali interventi conservativi.

In questo contesto, la maggiore comprensione dei meccanismi patogenetici alla base dell'OA assume una notevole importanza per condurre, in futuro, allo sviluppo di interventi terapeutici più efficaci e mirati alla regolazione di molecole chiave nella omeostasi cartilaginea, riducendo la progressione del danno articolare.

In particolare, lo studio dei fattori genetici, ambientali e delle pathways coinvolte nello sviluppo del danno cartilagineo ha subito una importante accelerazione negli ultimi anni.

Nell'ambito dei fattori di rischio genetici, diversi studi hanno confermato un contributo della genetica nella patogenesi dell'OA stimato tra il 40% e l'80%, maggiore nell'OA della mano e dell'anca rispetto all'OA del ginocchio. Studi GWAS hanno dimostrato la presenza di più di 100 polimorfismi associati allo sviluppo dell'OA in geni che codificano per proteine chiave nella regolazione del metabolismo cartilagineo e che comprendono geni che controllano la segnalazione extracellulare (GDF5, TGFB1), la regolazione extracellulare del calcio (MGP), fattori di trascrizione, microRNA e proteine del citoscheletro. Nonostante la complessità biologica, la comprensione della genetica che sottende al rischio di sviluppare l'OA può condurre allo sviluppo di marcatori prognostici e terapie mirate. In effetti, diversi farmaci per l'OA modificanti la malattia (DMOADs) che sono attualmente in studi clinici, tra cui TGF-b intra-articolare, fattori di crescita ed inibitori di Wnt79, sono mirati a proteine i cui geni sono stati evidenziati da analisi GWAS (3, 4).

Recenti evidenze hanno inoltre dimostrato un ruolo importante delle proteine della famiglia WNT nella patogenesi della OA. La maggiore espressione di queste molecole è stata infatti asso-

ciata ad un aumentato spessore corticale e a danno cartilagineo nei modelli murini. La fine regolazione del segnale intracellulare mediato dal legame delle proteine WNT ai recettori di membrana appare essere uno dei meccanismi chiave nella patogenesi dell'OA insieme all'azione di un'altra molecole chiave quale il TGF-beta, la cui regolazione sembra essere alla base dei meccanismi che conducono al danno cartilagineo.

Dal punto di vista patogenetico, tra i fattori ambientali, lo stress articolare, macro e microtraumatismi e l'instabilità articolare sono stati associati allo sviluppo dell'OA e alla sua progressione. In termini di nuove evidenze patogenetiche, il link tra danno meccanico ed infiammazione è stato dimostrato attraverso lo studio sui mediatori infiammatori sinoviali e pathway condrocitarie. In particolare, TGF-beta, IL-1beta, IL-6 ed altri mediatori sono coinvolti nei meccanismi che conducono alla degradazione della matrice extracellulare, al danno tissutale e alla infiammazione sinoviale. Il danno meccanico promuove infatti l'attivazione della TGFbeta-activated kinase1 (TAK1), che media l'attivazione intracellulare di NF-kB e la trascrizione di geni pro-infiammatori (5, 6).

Tra i fattori ambientali, recenti evidenze hanno dimostrato un ruolo importante per il microbiota intestinale nella patogenesi della OA ed in particolare sulla possibilità di un cross-talk tra articolazioni ed intestino. Il microbiota intestinale ha la capacità di produrre un'ampia gamma di molecole, compresi, enzimi, grassi a catena corta acidi (SCFA) e metaboliti. Di conseguenza, queste molecole prodotte dai batteri intestinali tra le quali metaboliti pro-infiammatori, come lipopolisaccaride (LPS), possono raggiungere la circolazione sistemica e indurre infiammazione. A causa dell'elevazione dei livelli di LPS in associazione con l'obesità e sindrome metabolica, che sono fattori di rischio altamente rilevanti per l'OA, è facile speculare il coinvolgimento del microbiota nell'OA. L'aumento dei livelli di LPS e della proteina legante l'LPS (LBP) sono stati associati alla gravità e al numero di osteofiti del ginocchio e alla presenza di macrofagi attivati nella sinovia. Inoltre, il monitoraggio delle concentrazioni circolanti di LPS potrebbe fornire un nuovo mezzo per diagnosticare e trattare fenotipi specifici di OA. Un recente interessante studio ha identificato una particolare impronta genetica microbica, la cui alterazione è associata con lo sviluppo e la progressione dell'OA umana. Inoltre, sono stati descritti cambiamenti nelle specie microbiche residenti nei pazienti affetti da OA rispetto ai controlli sani. Le evidenze a favore di un coinvolgimento del microbiota intestinale nella patogenesi della OA sono ancora scarse, tuttavia la possibilità di manipolare il microbiota attraverso la dieta e l'utilizzo di nutraceutici amplierà in futuro l'attività di ricerca su questo aspetto (7, 8).

In conclusione, la patogenesi dell'OA è complessa e coinvolge fattori genetici ed ambientali. Tuttavia, la comprensione di nuovi meccanismi patogenetici che conducono a diversi fenotipi clinici, insieme alla scoperta di molecole, citochine e pathways chiave nel determinare la sintomatologia clinica e le alterazioni anatomiche a carico delle strutture articolari e periarticolari ha contribuito alla sperimentazione di nuovi farmaci potenzialmente in grado di colmare il gap terapeutico tutt'oggi presente nella gestione dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

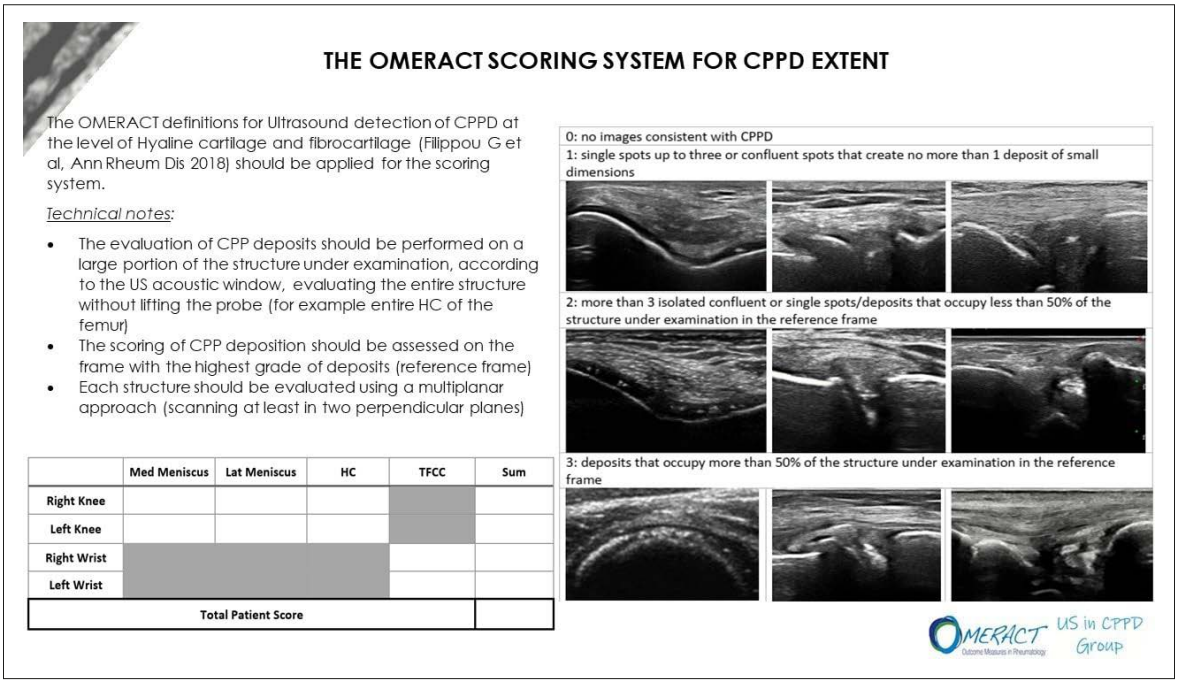
1. Hunter D, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. Lancet. 2019; 393: 1745-59.
2. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 1.
3. Berenbaum F, Wallace I, Lieberman D, Felson D. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. Nature Reviews Rheumatology. 2018; 14: 674-81.
4. Aubourg G, Rice SJ, Bruce-Wootton P, Loughlin J. Genetics of osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 2020. Epub ahead of print.
5. Vincent T. Mechanoflammation in osteoarthritis pathogenesis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2019; 49: 36-8.
6. Cherifi C, Monteagudo S, Lories R. Promising targets for therapy of osteoarthritis: a review on the Wnt and TGF-β signalling pathwaysTher Adv Musculoskel Dis. 2021; 13: 1-7.
7. Hao X, et al. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? Arthritis Research & Therapy. 2021; 23: 42.
8. Silvestre MP, et al. Cross-Talk between Diet-Associated Dysbiosis and Hand Osteoarthritis. Nutrients. 2020; 12.

DEFINIZIONE DI UNO SCORING ECOGRAFICO PER LA VALUTAZIONE DELL'ESTENSIONE DELLA DEPOSIZIONE DI CRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO NELLA CPPD: RISULTATI DEL DELPHI DEL GRUPPO OMERACT US WORKING GROUP – CPPD SUBGROUP

S. SIROTTI [1], A. ADINOLFI [1], F. BECCE [2], T. CAZENAVE [3], S.N. CHRISTIANSEN [4], E. CIPOLLETTA [1], A. DELLE SEDIE [1], M.E. DIAZ CORTES [5], F. FIGUS [1], E. FILIPPUCCI [1], P. MANDL [6], D. MACCARTER [7], I. MOLLER [8], M. MORTADA [9], G. MOUTERDE [10], E. NAREDO SANCHEZ [8], C. PINEDA [11], F. PORTA [1], W. SCHMIDT [12], T. SERBAN [1], L. TERSLEV [4], F. VREJU [13], R. WAKEFIELD [14], P. ZUFFEREY [2], P. SARZI-PUTTINI [1], M.A. D'AGOSTINO [1], N. DAMJANOV [15], A. IAGNOCCO [1], H. KEEN [16], G. FILIPPOU [1]

OMERACT US Working Group, CPPD subgroup;
[1]Italy; [2]Switzerland; [3]Argentina; [4]Denmark, [5]Colombia; [6]Austria, [7]USA; [8]Spain; [9]Egypt; [10]France; [11]Mexico; [12]Germany; [13]Poland; [14]United Kingdom; [15]Serbia; [16]Mexico

Scopo del lavoro. L'ecografia ha dimostrato di essere una tecnica eccellente per la valutazione della deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio (CPP), tuttavia non esiste ancora un sistema di scoring che permetta un'adeguata quantificazione dell'estensione dei depositi di CPP. Un unico tentativo è stato fatto nel 2013 da Filippou et al., ma la classificazione presentata non è mai stata validata. L'obiettivo dello studio è di creare uno scoring ecografico per la valutazione dell'estensione della deposizione di CPP nei pazienti affetti da CPPD.



Materiali e Metodi. Seguendo la metodologia del gruppo OMERACT è stata condotta una SLR con l'obiettivo di quantificare la prevalenza della deposizione di cristalli di CPP nelle articolazioni periferiche tramite imaging, per poter identificare le principali articolazioni da monitorare nel sistema di scoring. Contestualmente, è stata condotta un'indagine preliminare tra i membri del gruppo OMERACT US in CCPD al fine di raccogliere vari suggerimenti derivanti dall'esperienza clinica sugli elementi da includere nello scoring. Successivamente è stata effettuata una survey secondo il metodo Delphi, includendo definizioni che rendevano conto sia dei risultati della SLR sia dei risultati dell'indagine preliminare. In totale sono stati identificati 32 statement riguardanti il tipo di scoring per singola struttura, le sedi da includere, la tecnica di scanning ecografico e lo scoring finale del paziente. Ai partecipanti è stato chiesto di rispondere ad ogni statement mediante una scala Likert, l'approvazione veniva raggiunta quando i gradi 4 e 5 della scala Likert raggiungevano almeno il 75% di concordanza. In caso di disaccordo, un nuovo statement veniva proposto alla luce dei suggerimenti dei partecipanti, e votato al round successivo.

Risultati. Sono stati necessari 3 round del processo Delphi per raggiungere un accordo su tutti gli elementi del sistema di scoring. 32 partecipanti di 41 membri totali hanno risposto al primo round, 26/32 al secondo e 25/26 al terzo. 20 statement sono stati approvati al primo round, 3 al secondo e 3 al terzo. Gli statement in alcuni casi sono stati raggruppati (ad esempio quale scala usare per il sistema di scoring), per cui quando veniva raggiunta l'approvazione per un elemento, gli altri non venivano riproposti. Gli esperti hanno deciso di includere nello scoring finale solo il ginocchio, con i menischi e la cartilagine ialina e il polso con il complesso della fibrocartilagine triangolare; utilizzando uno score semiquantitativo su 4 gradi (da 0 a 3). Nella Figura 1 è rappresentato il sistema di scoring finale con le relative note tecniche.

Conclusioni. Questo è il primo tentativo di creare uno scoring ecografico per la valutazione dell'estensione della deposizione di cristalli di CPP nei pazienti affetti da CPPD. Nel prossimo futuro verrà valutata l'affidabilità dello scoring, sperando di poterlo utilizzare presto nella pratica clinica e nella ricerca.

Keywords: *CPPD, OMERACT, Ecografia.*

SABATO 27 NOVEMBRE 2021

REVIEW COURSE

Moderatori: A. Giusti (Genova)*, F. Ciccia* (Napoli)

- Manifestazioni reumatologiche dei farmaci inibitori del check point
  Relatore: *E.G. Favalli* (Milano)

- Le osteomalacie ipofosforemiche
  Relatore: *M. Rossini* (Verona)

- Malattia di Kawasaki in epoca COVID-19
  Relatore: *R. Cimaz* (Milano)

- Vaccini anti-Covid e malattie reumatologiche
  Relatore: *F. Conti* (Roma)

MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE DEI FARMACI INIBITORI DEL CHECK POINT

E.G. FAVALLI

Milano

Non pervenuto.

LE OSTEOMALACIE IPOFOSFOREMICHE

M. ROSSINI, A. FASSIO

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Le osteomalacie ipofosforemiche o meglio ipofosfatemiche sono un gruppo eterogeneo di malattie, caratterizzate da perdita renale di fosfati cui consegue un difetto della mineralizzazione scheletrica (osteomalacia). Da un punto di vista clinico, devono essere sospettate qualora in presenza di astenia, debolezza muscolare e dolori o fratture ossee vi sia un rilievo biochimico costante di ipofosfatemia.
Il fosforo è un elemento fondamentale per numerose funzioni dell'organismo. La sua concentrazione nei liquidi extracellulari è determinata dalla dieta, da almeno 3 ormoni (fattore di crescita dei fibroblasti 23, FGF23; di-idrossivitamina D, 1, 25(OH)2D; ormone paratiroideo, PTH), dal pH, dalle variazioni nella funzione renale e intestinale e dal rimodellamento scheletrico. I valori normali negli adulti sono compresi fra 2,7 e 4,4 mg/dl (0,87-1,41 mmol/l).
I sintomi legati all'ipofosfatemia sono spesso sfumati o comunque talmente aspecifici (ad esempio: astenia, dolori osteoarticolari) da non essere ricondotti facilmente a tale disturbo elettrolitico La debolezza lamentata dai pazienti ipofosfatemici è da ricondurre alla compromissione cellulare secondaria alla riduzione del contenuto di ATP; tuttavia, ha un ruolo importante anche l'ipossia tissutale causata dalle ridotte concentrazioni di 2,3 difosfoglicerato, che incrementano l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno.
A parte la possibile ridistribuzione del fosforo dai liquidi extra- a quelli intracellulari (ciò che ha luogo in corso di trattamento della chetoacidosi diabetica, nella sindrome dell'osso affamato, nella sepsi e così via), due sono i meccanismi fisiopatologici che conducono a una riduzione dei livelli di fosforo nel sangue:
1. un ridotto assorbimento intestinale;
2. oppure un'aumentata perdita renale.

Ne deriva pertanto che una volta confermata l'ipofosfatemia, raccolta una dettagliata storia clinica ed effettuato un esame obiettivo accurato, il successivo passo è quello di valutare l'escrezione renale di fosfati sulle urine del mattino raccolte dopo dodici ore di digiuno. In pazienti ipofosfatemici, un'escrezione frazionata di fosfati maggiore del 5% indica una perdita renale. Infatti, in condizioni di ridotti livelli di fosforo circolanti, vengono messi in atto numerosi *feed-back* di compenso per trattenere tutto il fosforo dell'organismo. L'escrezione frazionata dei fosfati può essere
valutata mediante la seguente formula: (fosforo urinario×creatinina plasmatica ×100*)/*fosforo plasmatico×creatinina urinaria*.* Esiste anche un nomogramma per calcolare il Tm dei fosfati direttamente (1) e una versione *on line*.
L'ipofosfatemia determina a livello scheletrico un difetto di mineralizzazione, istologicamente documentabile come osteomalacia. Di seguito le forme più frequenti di osteomalacia ipofosfatemica.

L'osteomalacia oncogenica (OO) è una sindrome paraneoplastica acquisita; essa è caratterizzata da un punto di vista biochimico da ipofosfatemia conseguente a perdita renale di fosfati, simulando pertanto le forme genetiche di rachitismo ipofosfatemico quali, per esempio, il rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X (XLHR) oppure il rachitismo ipofosfatemico autosomico-dominante (ADHR). La sindrome è stata descritta per la prima volta alla fine degli anni '40 grazie alla dimostrazione che alcuni tipi di tumore erano in grado di secernere sostanze capaci di determinare sia le anomalie biochimiche che quelle scheletriche tipiche della malattia. L'osteomalacia oncogenica è generalmente diagnosticata in età adulta. La sintomatologia lamentata dai pazienti adulti è caratterizzata da dolore cronico e progressivo a livello muscolare e osseo, mentre nei bambini affetti da OO è possibile rilevare le anomalie tipiche del rachitismo quali i disturbi del cammino, il ritardo

di crescita e le deformità scheletriche. La diagnosi viene posta con difficoltà; l'intervallo di tempo tra la comparsa dei primi sintomi e la corretta diagnosi è dell'ordine di diversi anni. Durante questo lungo periodo, i malati vanno incontro a numerose fratture da fragilità, scambiate spesso con fratture osteoporotiche, senza che il rilievo biochimico dell'ipofosfatemia fosse stato tenuto in debita considerazione. Vale la pena di ricordare che l'osteoporosi è caratterizzata, da un punto di vista biochimico, dalla normalità di tutti i parametri riguardanti il metabolismo del calcio, con l'eccezione di possibili lievi aumenti della fosfatasi alcalina e della calciuria. Qualora non venga individuato il tumore responsabile, e non essendo pertanto certi della diagnosi, devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale le altre malattie e/o sindromi che determinano una perdita renale di fosfati. Il rilievo di precedenti valori normali di fosfato sierico è a favore della diagnosi di osteomalacia oncogenica, sebbene siano stati riportati rari casi di rachitismo ipofosfatemico autosomico-dominante ad insorgenza tardiva. Nei casi in cui devono essere escluse le forme ereditarie di rachitismo ipofosfatemico è indicata l'analisi genetica per la ricerca delle mutazioni dei geni interessati (PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1). Da un punto di vista biochimico, l'OO è caratterizzata da ipofosfatemia, iperfosfaturia (secondarie al ridotto riassorbimento di fosforo a livello del tubulo contorto prossimale) e da livelli inappropriatamente ridotti o normali di calcitriolo (1,25(OH)2D3) se considerati in rapporto all'ipofosfatemia. Concomitano valori elevati di fosfatasi alcalina e più specificamente dell'isoenzima osseo; i livelli circolanti di calcio e PTH risultano generalmente nella norma. Qualora il paziente venga sottoposto a biopsia ossea, è possibile documentare un'osteomalacia grave con deficit di mineralizzazione associato ad aumentato ritardo del tempo di mineralizzazione ed eccesso di matrice osteoide. I tumori che determinano questa sindrome paraneoplastica sono in genere piccole neoplasie polimorfe a lenta crescita di derivazione mesenchimale, accomunate dalla capacità di produrre sostanze in grado di ridurre il riassorbimento tubulare prossimale dei fosfati (*Phosphaturic Mesenchimal Tumor Mixed Connective Tissue variant*, PMTMCT). Istologicamente, tali tumori si caratterizzano per la coesistenza di cellule fusiformi, cellule giganti similosteoclasti, vasi sanguigni dilatati e congesti, matrice similcartilaginea e tessuto osseo metaplastico. Possono localizzarsi indifferentemente nei tessuti molli e nel tessuto osseo. Si tratta di neoplasie benigne, anche se raramente sono state descritte varianti maligne di PMTMCT. I tumori mesenchimali responsabili della sindrome esprimono e secernono ectopicamente FGF23 e altre proteine in grado di determinare un'aumentata escrezione di fosfati. L'FGF23 è un fattore di crescita fibroblastico prodotto principalmente da osteociti e osteoblasti, di cui attualmente sono note due funzioni principali. Esso è in grado di promuovere l'internalizzazione dei co-trasportatori NaPi-IIa e NaPi-IIc attraverso l'orletto a spazzola sulla membrana apicale del tubulo contorto prossimale renale, riducendo il riassorbimento di fosforo con conseguente iperfosfaturia e ipofosfatemia. In secondo luogo, esso riduce l'espressione dell'enzima 1-α-idrossilasi renale deputato alla conversione della 25(OH)D, nella sua forma attiva di-idrossilata (1,25(OH)2D), aumentando nel contempo l'attività della 24-idrossilasi, che genera la 24-25(OH)2D ritenuta per buona parte un metabolita inattivo. Ciò implica la perdita del meccanismo di *feedback* che fisiologicamente tenta di compensare l'ipofosfatemia con un aumento della forma attiva della vitamina D (1,25(OH)2D). I livelli circolanti di FGF23 risultano elevati nella maggior parte dei pazienti con OO e si riducono dopo resezione chirurgica del tumore primitivo. Altre proteine, come la *matrix extracellular phosphoglycoprotein* (MEPE), il *fibroblast growth factor 7* (FGF7) e la *secreted frizzled related protein 4* (sFRP4) risultano altamente espresse dai tumori mesenchimali associati all'OO; tuttavia, il loro ruolo non risulta ancora completamente chiarito (2). I tumori mesenchimali che causano questa sindrome sono generalmente di piccole dimensioni e a lenta crescita; possono localizzarsi in distretti diversi, fra cui le ossa lunghe, le estremità distali, il naso-faringe, i seni paranasali e l'inguine. Poiché questi tumori sono stati raramente riscontrati anche a livello del tessuto sottocutaneo, è necessario effettuare un approfondito esame obiettivo al fine di rilevare eventuali masse palpabili. Le dimensioni estremamente ridotte e le localizzazioni estremamente variabili rendono conto della difficile identificazione della neoplasia con le tecniche radiologiche convenzionali. Diversi studi *in vitro* hanno dimostrato che queste neoplasie mesenchimali possono esprimere i recettori della somatostatina; pertanto la scintigrafia con octreotide marcato, analogo della somatostatina (o meglio ancora l'Octreo-SPECT/

CT) viene utilizzata per la possibile localizzazione preoperatoria. Altre tecniche che possono essere utilizzate successivamente a questa, o in aggiunta, sono rappresentate dalla TC e/o RM *total body* e dalla FDG-PET/TC. Considerata la localizzazione a volte "periferica" della neoplasia, è bene che queste indagini siano estese a tutto il corpo, comprendendo anche le estremità. In centri specializzati viene utilizzato anche un campionamento selettivo venoso per la determinazione dell'FGF23, al fine di confermare o escludere la presenza della neoplasia (3). La cura definitiva dell'OO è rappresentata dall'exeresi completa del tumore; ciò determina una rapida correzione delle anomalie biochimiche e favorisce la rimineralizzazione della matrice osteoide (4). Tuttavia in alcuni casi, anche se la diagnosi è stata posta correttamente, non è possibile localizzare la neoplasia e pertanto guarire definitivamente; in tale evenienza, è necessario trattare il malato con terapia medica. Questa si basa sulla supplementazione con fosforo (15-60 mg di fosforo elementare per chilogrammo di peso corporeo, meglio se somministrati in 4–6 dosi giornaliere al fine di evitare gli effetti collaterali gastrointestinali) e calcitriolo (15-60 ng per chilogrammo di peso corporeo; generalmente sono sufficienti 1,5 μg/die). L'obiettivo terapeutico è rappresentato dal miglioramento della sintomatologia clinica e dalla normalizzazione dei livelli di fosfatasi alcalina. Talvolta la somministrazione della sola vitamina D attiva può normalizzare le anomalie biochimiche e guarire l'osteomalacia. È essenziale un attento monitoraggio clinico e laboratoristico per cogliere le eventuali complicanze associate alla terapia quali l'ipercalcemia, la nefrocalcinosi e la nefrolitiasi. Inoltre, in pazienti trattati a lungo termine con fosfati vi è la possibilità che si manifesti un iperparatiroidismo secondario che può poi rendersi funzionalmente autonomo. È quindi consigliabile la determinazione del calcio nel sangue, nelle urine e la valutazione della funzione renale e paratiroidea una volta al mese all'inizio del trattamento e ogni 3 mesi, nei pazienti in terapia cronica. In letteratura, sono riportati studi che impiegano cinacalcet nei pazienti che non tollerano la terapia medica con fosforo e calcitriolo; l'utilizzo del calcio-mimetico permetterebbe di ridurre la dose giornaliera di fosforo. Oggi vi è la possibilità teorica di utilizzare anticorpi diretti contro l'FGF23 (es. burosumab) nei pazienti in cui non si sia riusciti a localizzare il tumore (5).

Il *rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X* (XLHR) (6) è sicuramente la malattia pediatrica da perdita di fosfati di più frequente riscontro. Le basi genetiche di questa malattia sono da ricondurre a mutazioni del gene *phosphateregulating gene with homologies to endopeptidase on the chromosome X* (PHEX). La malattia è caratterizzata da ritardo della crescita, alterazioni scheletriche di tipo rachitico e manifestazioni dentali che vanno dall'ascesso fino al taurodontismo. Si manifesta nella sua totalità una volta che il bambino inizia a camminare, con progressivo incurvamento delle estremità inferiori e conseguenti dolori ossei e articolari. Il quadro biochimico è sovrapponibile a quello dell'OO. Numerose evidenze sembrano avvalorare un ruolo patogenetico importante dell'FGF23, anche se non si comprendono appieno le correlazioni esistenti tra PHEX e FGF23. Sta di fatto che nei pazienti con XLHR, i livelli circolanti di FGF23 sono normali o inappropriatamente elevati nonostante i ridotti valori di fosfati nel sangue. La diagnosi si basa sull'anamnesi familiare (soprattutto se è possibile documentare la malattia in più generazioni o sporadicamente), sull'esame obiettivo e sui valori biochimici. Attualmente è possibile eseguire l'analisi mutazionale del gene PHEX. Analogamente all'OO, il trattamento si basa sulla somministrazione di fosfati e calcitriolo, con tutte le accortezze derivanti dalla età e peso di questi pazienti. Oggi nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni con evidenza radiografica di malattia ossea si può ricorrere anche al burosumab, anticorpo monoclonale ricombinante umano contro l'FGF23.

Il *rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante* (ADHR) (6). è caratterizzato da manifestazioni cliniche sovrapponibili a quelle rilevate in pazienti affetti da XLHR, con l'ovvia eccezione di quei casi a manifestazione tardiva; ciò in rapporto al fatto che nei pazienti adulti le cartilagini di coniugazione sono già fuse. Questa malattia rappresenta un importante modello da un punto di vista fisiopatologico. Essa è infatti da ricondurre a una mutazione in uno dei due residui di arginina (in posizione, rispettivamente, 176 o 179) del gene FGF23; la mutazione in questa particolare regione rende l'FGF23 resistente alla degradazione. In conseguenza di ciò vi è una prolungata o esaltata azione a livello dell'organo bersaglio principale, costituito dal rene.

La *displasia fibrosa* (DF) (6) è una malattia su base genetica, determinata da mutazioni post-zigotiche di GNAS, un gene che codifica numerosi trascritti, tra cui quello della subunità α della proteina G stimolatoria. La DF ha un'espressione clinica eterogenea, potendosi manifestare come disordine scheletrico isolato o associato ad alterazioni extrascheletriche, quali la sindrome di McCune-Albright (in associazione a pubertà precoce e discromie cutanee tipo *café au lait*) e la sindrome di Mazabraud (in associazione a mixomi muscolari). L'osso fibrodisplastico è caratterizzato da un deficit di mineralizzazione a volte grave, almeno in parte riconducibile a iperproduzione di FGF23. Una parte dei pazienti con displasia fibrosa è biochimicamente caratterizzata da valori elevati di FGF23, con iperfosfaturia e ipofosfatemia direttamente proporzionali all'estensione della malattia.

La *sindrome di Fanconi* (7) è un'alterazione funzionale generalizzata del tubulo prossimale che determina una perdita di soluti come i fosfati, oltre ad acido urico, glucosio, aminoacidi, proteine di basso peso molecolare e bicarbonati. Le cause genetiche di tale sindrome possono essere primitive o secondarie nel corso di altre malattie su base genetica (cistinosi, S. di Alport, S. di Wilson e altre patologie). La Sindrome di Fanconi primitiva è causata da una mutazione missenso nel co-trasportatore NaPi-II a livello della membrana apicale del tubulo prossimale. Le cause acquisite comprendono quelle rilevabili in corso di amiloidosi, mieloma multiplo, farmaci antiretrovirali, ciclofosfamide, etc.

BIBLIOGRAFIA

1. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Lancet. 19; 75 2: 309-10.
2. Bian A, Xing C, Hu M. Alpha klotho and phosphate homeostasis. J Endocrinol Invest. 2014; 45: 1691-8.
3. Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, et al. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. J Bone Miner Res. 2013; 28: 1386-9.
4. Piemonte S, Romagnoli E, Cipriani C, et al. Six-year follow-up of a characteristic osteolytic lesion in a patient with tumor-induced osteomalacia. Eur J Endocrinol. 2013; 170: K1-4.
5. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linke hypophosphatemia. J Clin Inves. 2014; 124: 1587-97.
6. Ruppe MD, Jan de Beur SM. Disorders of phosphate metabolism In: Rosen CJ (ed) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 8th edn. Wiley-Blackwell, New York 2013.
7. Haque S, Ariceta G, Battle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27: 4273-8.7.

MALATTIA DI KAWASAKI IN EPOCA COVID-19

S. COSTI [1], R. CIMAZ [1,2]

[1]Università degli Studi di Milano; [2]ASST G. Pini-CTO, Milano

INTRODUZIONE

La malattia di Kawasaki (MK) è una vasculite delle arterie di medio calibro che può colpire le arterie coronarie in circa il 20% dei pazienti non trattati. Nei paesi industrializzati, la MK rappresenta la prima causa di cardiopatia acquisita dell'infanzia. L'80% dei pazienti ha un età inferiore a 5 anni (picco a 18-24 mesi) avendo una predilezione per il sesso maschile (con un rapporto M:F di 1,5:1). I casi tra adolescenti, adulti e neonati sono rari. La prevalenza di malattia varia in funzione dell'etnia ed ha un'incidenza aumentata nella popolazione giapponese e asiatica rispetto alla popolazione europea. L'eziologia della KD è sconosciuta ma verosimilmente numerosi agenti, in particolare di natura infettiva, possono indurre una risposta infiammatoria inappropriata in soggetti geneticamente predisposti. Anche i dati epidemiologici di stagionalità (maggiori in primavera e inverno) supportano l'ipotesi di una malattia infettiva come trigger della patologia. Sono state riportate concentrazioni di casi in comunità, senza chiara evidenza di diffusione da persona a persona. Circa il 2% dei pazienti ha recidive, tipicamente nei mesi o anni successivi e non esiste prevenzione conosciuta (1, 2).

In seguito alla diffusione mondiale dell'infezione da SARS-CoV-2 è stato riportato un aumento di incidenza di KD. Nell'aprile 2020, Verdoni et al. descrivevano un'incidenza 30 volte aumentata di "Kawasaki like-disease" in una clinica pediatrica a Bergamo, Italia (3). Successivamente, altri casi analoghi sono stati descritti in Francia, Inghilterra e negli Stati Uniti (4-8).

Questa nuova sindrome, caratterizzata da un'aberrante risposta infiammatoria, condivideva delle caratteristiche sovrapponibili alla sindrome di Kawasaki, pur presentando altre peculiarità; pertanto, è stata successivamente riconosciuta come entità clinica a sé stante con il nome di sindrome infiammatoria multisistemica (Multisystem Inflammatory syndrome in children, MIS-C) (9, 10).

SINDROME INFIAMMATORIA MULTISISTEMICA: CLINICA E DIFFERENZE CON LA MALATTIA DI KAWASAKI

Diverse terminologie sono state usate per descrivere questa nuova condizione tra cui sindrome simil-Kawasaki, sindrome iperinfiammatoria Kawasaki-simile indotta da SARS-CoV-2 e Kawa-COVID-19 (5, 11). Successivamente il Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie (Center of Disease Control and Prevention, CDC) ha coniato la definizione di "sindrome infiammatoria multisistemica in children" (MIS-C), mentre il Royal College of Pediatrics and Child Health ha utilizzato il concetto di "sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica temporaneamente associata all'infezione da SARS-CoV-2" (PIMS-TS) (10,12). In questo articolo, faremo riferimento a questa condizione come MIS-C. Le varie definizioni e i rispettivi criteri diagnostici sono riassunti nella tabella I.

MIS-C e MK differiscono per diverse caratteristiche cliniche ed epidemiologiche. Per quanto riguarda la MK l'incidenza è maggiore nei paesi Asiatici, mentre la MIS-C sembra colpire in maggior misura i pazienti di origine africana, ispanica o latina (13). Anche la fascia di età colpita risulta essere differente, infatti, la MIS-C colpisce bambini più grandi (età media 7-10 anni) (3, 5, 7, 8, 14, 15) rispetto alla KD classica (età <5 anni)(10). Al contrario della MK, nella MIS-C non è stata osservata una prevalenza del genere maschile. L'intervallo tra esposizione al virus SARS-CoV-2 e lo sviluppo della MIS-C varia da 2 a 4 settimane a seconda delle casistiche.

La MIS-C si presenta come uno stato iperinfiammatorio ad interessamento multisistemico, con frequente coinvolgimento miocardico e/o gastrointestinale. L'instabilità emodinamica è presente nel 60-80% dei pazienti (5, 7, 14, 16) e spesso richiede un supporto vasoattivo e il ricovero in terapia intensiva. Le manifestazioni gastrointestinali sono molto comuni e comprendono dolori addominali, diarrea e vomito. Sono stati, inoltre, descritte alterazioni neurologiche quali cefalea, irritazione meningea e alterazioni del sensorio. Una delle coorti più grandi è stata descritta negli Stati Uniti (n=186; età media 8,3 anni) (7). La manifestazione clinica più frequente era la febbre e il 90% dei pazienti è stato febbrile per un periodo maggiore di 4 giorni. Le caratteristiche sistemiche includevano interessamento gastrointestinale (92%), cardiovascolare (80%), ematologico (76%), mucocutaneo (74%) e respiratorio (70%). Circa il 50% ha richiesto un supporto vasomotorio. La maggior parte dei pazienti (71%) di questa coorte aveva coinvolgimento di quattro o più apparati.

In una coorte inglese di 58 pazienti (14) (età media di 9 anni) sono stati identificati tre fenotipi principali di pazienti che soddisfavano i criteri per la diagnosi di PIMS-TS. Il primo tipo era costituito da pazienti con febbre persistente e indici di flogosi aumentati in assenza di disfunzione d'organo. Il secondo gruppo era composto da pazienti con febbre e disfunzione cardiocircolatoria, ed infine,

Tabella I - Definizione secondo Royal College, CDC e WHO.

	World Health Organization (36)	Center of Disease Control and Prevention (USA) (10)	Royal College of Pediatrics and Child Health (UK) (12)
Definizione	Multisystem inflammatory disorder in children	Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)	Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)
Età	0-19 anni	<21 anni	Bambini (età non definite)
Febbre	Febbre ≥3 giorni	Febbre ≥38.0°C per ≥24 h	Febbre persistente ≥38.5°C
Clinica	Almeno 2 dei seguenti: 1. Eruzione cutanea, congiuntivite e segni mucocutanei 2. Ipotensione o shock 3. Coinvolgimento cardiaco 4. Coagulopatia 5. Sintomi gastrointestinali acuti	Entrambi i seguenti: 1. Malattia severa che richiede ospedalizzazione 2. Coinvolgimento di 2 o più organi	Entrambi i seguenti: 1. Almeno una disfunzione d'organo 2. Caratteristiche aggiuntive
Laboratorio	Aumento degli indici di flogosi tra VES, PCR o procalcitonina	Una delle seguenti: 1. Aumento PCR 2. Aumento VES 3. Aumento fibrinogeno 4. Aumento procalcitonina 5. Aumento D-dimero 6. Aumento ferritina 7. Aumento LDH 8. Aumento IL-6 9. Neutrofilia 10. Linfopenia 11. Ipoalbuminemia	Tutte le seguenti: 1. Neutrofilia 2. Aumento PCR 3. Linfopenia
Infezione da SARS-CoV-2	Almeno 1 dei seguenti: 1. Tampone molecolare (PCR) positivo 2. Test antigenico positivo 3. Sierologia positiva 4. Probabile contatto COVID-19	Almeno 1 dei seguenti: 1. Tampone molecolare (PCR) positivo 2. Test antigenico positivo 3. Sierologia positiva 4. Contatto COVID-19 nelle 4 settimane prima	Tampone molecolare (PCR) può essere positivo o negativo

pazienti con presentazione simil-Kawasaki o Kawasaki shock syndrome.
Le complicanze cardiovascolari risultano essere le più significative. La miocardite sintomatica, con rialzo degli indici di necrosi cardiaca, in base alle varie casistiche presenta un'incidenza del 40-80% nei pazienti con MIS-C (3, 5-7, 16, 17). Secondo vari autori, il 50-80% dei pazienti hanno necessitato di cure intensive e supporto cardiocircolatorio, con un rischio maggiore all'aumentare dell'età (5-7). Il coinvolgimento delle arterie coronarie è stato riportato anche nei pazienti affetti da MIS-C ma con un'incidenza decisamente inferiore rispetto alla malattia di Kawasaki classica, in forma di ectasie o piccole dilatazioni (7, 14, 16, 18, 19). Sono stati descritti anche casi di pericardite, versamento pericardico e rigurgiti valvolari (5, 7, 20, 21). La principale differenza con la malattia di Kawasaki è la minore frequenza di trombocitosi in seguito allo stato febbrile e il minor interessamento delle arterie coronarie. Al contrario, l'interessamento predominante sembra essere quello miocardico, con rialzo della troponina e del pro-BNP associato a segni di disfunzione ventricolare sinistra con riduzione della frazione di eiezione che può condurre ad insufficienza cardiaca acuta e collasso cardiocircolatorio. Per quanto riguarda l'outcome cardiologico, Belhadjer et al. descrivono una completa risoluzione della disfunzione ventricolare sinistra in 25 su 35 pazienti con insufficienza cardiaca acuta alla dimissione dalla terapia intensiva in seguito a trattamento con immunoglobuline endovena (16).

Un'altra complicanza clinica della MIS-C è la possibilità di evoluzione in sindrome da attivazione macrofagica (5, 22) verosimilmente scatenata dall'iperattivazione del sistema immunitario. Pouletty et al. hanno individuato come fattori di rischio l'età più avanzata e il valore di ferritina sierica (5, 23).
Il tasso di mortalità dell'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione pediatrica è molto basso ma esiste un picco derivato dalla coorte statunitense al 2% per quanto riguarda la MIS-C, un dato minore rispetto alla malattia severa da SARS-CoV-2 degli adulti (7). L'unico fattore di comorbidità che sembrerebbe correlato ad un aumento della mortalità nella popolazione pediatrica è l'obesità (5, 24-26).
Le principali caratteristiche clinico-demografiche e le principali differenze tra MIS-C e MK sono riassunte nella tabella II.

RISPOSTA IMMUNITARIA NELLA MIS-C

A seconda dei vari reports, il tempo intercorso tra il contatto con il virus e lo sviluppo della MIS-C varia da 2 a 4 settimane. Nell'adulto, la malattia severa da COVID-19 caratterizzata da uno storm citochinico si manifesta generalmente entro 2 settimane dal contatto col virus. Inoltre, nei pazienti con diagnosi di MIS-C la prevalenza di sierologia positiva risulta essere maggiore rispetto alla positività del tampone molecolare. Queste osservazioni suggeriscono che la MIS-C sia principalmente determinata dall'immunità adattativa, al contrario della malattia severa da COVID-19 che sembre-

Tabella II - Differenze tra MIS-C e malattia di Kawasaki.

	MIS-C	**MK**
Età	7-10 anni	<5 anni
Genere	F=M	M>F
Interessamento coronarico	+	+++
Congiuntivite	+++	+++
Linfadenopatie	++	+++
Alterazioni muco-cutanee	++	+++
Miocardite	+++	+
Interessamento GI	+++	+
Shock	+++	+
Febbre	+++	+++
MAS	+++	+

MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children; MK: malattia di Kawasaki; MAS: sindrome da attivazione macrofagica.

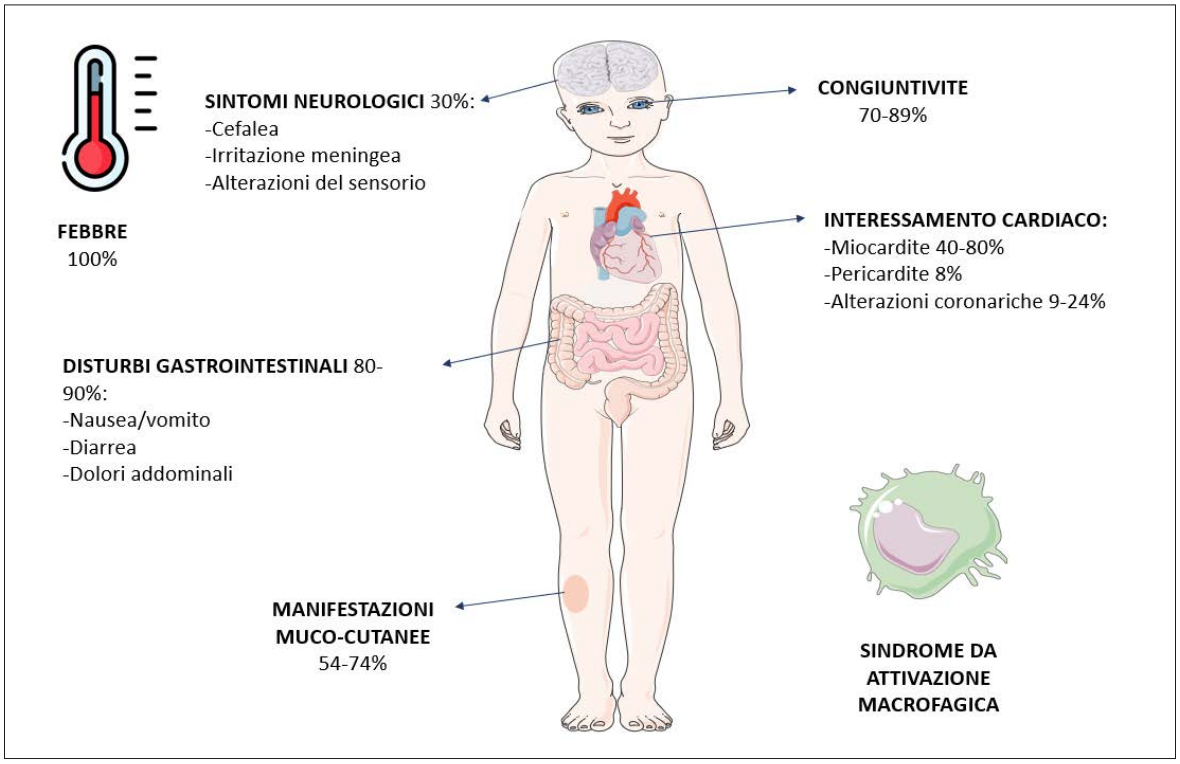


Figura 1 - Manifestazioni cliniche della MIS-C.

rebbe maggiormente influenzata dall'immunità innata (storm citochinico a partenza dai neutrofili e dalle cellule macrofagiche) (27).
Consiglio et al. hanno valutato la differenza di espressione cellulare e citochinica in pazienti con MK, MIS-C e pazienti pediatrici con infezione da SARS-CoV-2. Nella MK IL-6, IL-17 e CXCL10 erano maggiormente espressi rispetto ai pazienti con infezioni da SARS-CoV-2 o MIS-C. Anticorpi contro l'endoglina (markers di danno endoteliale) sono stati riscontrati sia nei pazienti con MIS-C che nei pazienti con KD. D'altra parte, i pazienti con MK presentavano valori maggiori di markers di danno vascolare(28). L'analisi proteomica suggerisce che la MIS-C e la MK abbiano differenti pathway di attivazione e differenti strutture bersaglio (endotelio vs. cardiomiociti), nonostante la presenza di autoanticorpi sembra svolgere un ruolo principale in entrambe le condizioni.

DIAGNOSI

La diagnosi di MIS-C dovrebbe essere presa in considerazione nei bambini che presentano febbre alta inspiegabile che dura di più di 4 giorni. Occorre non sottovalutare i sintomi in quanto le condizioni cliniche dei pazienti affetti da MIS-C possono peggiorare rapidamente con comparsa di insufficienza multiorgano e collasso cardiocircolatorio.
A livello laboratoristico la maggior parte dei pazienti con MIS-C presenta un quadro flogistico acuto con leucocitosi neutrofila, aumento significativo dei reattanti di fase acuta (PCR e VES), aumento della procalcitonina, iponatriemia, ipertrigliceridemia, iperferritinemia e aumento del D-dimero. Anche la piastrinopenia e la linfopenia sono state descritte. I markers di danno miocardico, inclusi troponina e pro-BNP, devono essere prontamente richiesti in caso di sospetta MIS-C per escludere un eventuale evoluzione in miocardite.
Per l'identificazione dell'infezione da SARS-CoV-2 si raccomanda di eseguire sia il test sierologico (prima dell'eventuale utilizzo di immunoglobuline endovena) che il tampone molecolare (20, 29, 30). Rostad et al. hanno valutato la risposta sierologica nei bambini con diagnosi di MIS-C confrontandola coi bambini con diagnosi di MK e nei bambini che avevano contratto l'infezione da

SARS-CoV-2. I pazienti con MIS-C presentavano livelli più elevati di IgG anti spike, inoltre, sembrerebbe che titoli più alti siano associati ad un decorso più serio di malattia (31). Approssimativamente il 70% dei pazienti con MIS-C ha presentato una sieroconversione, mentre il tampone molecolare risultava essere positivo nel 60% dei pazienti(7,32). La maggioranza dei pazienti sieronegativi e con tampone negativo avevano in anamnesi una storia di contatto con il virus.

TRATTAMENTO

In considerazione delle somiglianze cliniche con la MK le opzioni terapeutiche che sono state utilizzate derivano dalle linee guida per il trattamento di quest'ultima condizione. Recentemente, l'American College of Rheumatology (ACR) ha pubblicato le linee guida per il trattamento della MIS-C (33). In caso di sospetta MIS-C le linee guida raccomandano l'ospedalizzazione e un atteggiamento rapido e aggressivo in quanto le condizioni cliniche del paziente possono peggiorare rapidamente. I bambini ricoverati con MIS-C dovrebbero essere gestiti da un team multidisciplinare che includa il reumatologo pediatra, il cardiologo e l'ematologo. Oltre agli esami di routine, è fondamentale richiedere i livelli di troponina T e pro-BNP per escludere un interessamento miocardico. L'elettrocardiogramma andrebbe eseguito ogni 48 ore ed in caso di anomalie di conduzione occorre posizionare la telemetria in continuo. L'ecocardiogramma deve essere richiesto al baseline e durante il follow-up clinico a 7-14 giorni e successivamente a 4-6 settimane. In caso di disfunzione ventricolare sinistra o di aneurismi delle arterie coronarie l'ecocardiogramma deve essere eseguito con maggior frequenza. In caso di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <50%), generalmente transitoria, una risonanza magnetica cardiaca a 2-6 mesi dall'attacco acuto potrebbe essere indicata. La TAC coronarica è indicata in caso di sospetto aneurisma distale delle arterie coronariche non visualizzabile in ecocardiografia.

La prima linea di trattamento si basa sull'uso delle immunoglobuline endovena (IVIG) ad un dosaggio di 2 gr/kg. In caso di segni di shock o di disfunzione d'organo si rende necessaria l'associazione con metilprednisolone endovena 1-2 mg/kg/die. In caso di malattia refrattaria alla prima linea si raccomanda un'intensificazione del trattamento utilizzando metilprednisolone 10-30 mg/kg/die per 3-7 giorni seguiti da una graduale riduzione o anakinra ad alti dosaggi (>4 mg/kg/die). In caso di segni di sindrome da attivazione macrofagica è indicato l'utilizzo in prima linea di immunosoppressori di seconda linea (livello di consenso moderato). Sulla base delle varie casistiche, il 30-80% dei pazienti non risponde alla sola terapia con immunoglobuline (5, 7, 15, 19, 20, 34) e richiede l'utilizzo di farmaci immunosoppressori di seconda linea, particolarità che distingue la MIS-C dalla malattia di Kawasaki, nella quale la resistenza alle immunoglobuline è stimata essere intorno al 15% dei pazienti (35).

L'aspirina a basso dosaggio (3-5 mg/kg/die; massimo 81 mg/die) deve essere utilizzata nei pazienti con MIS-C e continuata fino a conta piastrinica normalizzata e a conferma di normalità delle arterie coronariche a 4 settimane dalla diagnosi. Il trattamento antiaggregante è sconsigliato in quei pazienti con sanguinamento attivo o conta piastrinica <80.000/µl. I pazienti con aneurismi con z-score massimo di 2,5-10,0 devono essere trattati con aspirina a basso dosaggio. Pazienti con z-score ≥10,0 devono associare aspirina a basso dosaggio e terapia anticoagulante con enoxaparina o warfarin (da proseguire per un periodo indeterminato).

I pazienti con trombosi documentata devono proseguire la terapia anticoagulante per almeno due settimane dopo la dimissione.

BIBLIOGRAFIA

1. Jindal AK, Pilania RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15: 1089-104.
2. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. Arch Dis Child. 2015; 100: 1084-8.
3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet Lond Engl. 2020; 395: 1771-8.
4. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, Blachier A, Bonacorsi S, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. Lancet Child Adolesc Health. 2020; 4: 662-8.
5. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris

M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 999-1006.
6. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. Eurosurveillance. 2020; 25: 2001010.
7. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 2020; NEJMoa2021680.
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet Lond Engl. 2020; 395: 1607-8.
9. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. J Pediatr. 2020; 226: 45-54.e1.
10. CDC, CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) (Internet). Cent. Dis. Control Prev. 2021 (cited 2021 Aug 10). Available from: https://www.cdc.gov/mis/index.html
11. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. Pediatrics. 2020; 146: e20201711.
12. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians (Internet). RCPCH. (cited 2021 Aug 10). Available from: https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance
13. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatol Int. 2021; 41: 19-32.
14. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA. 2020; 324: 259-69.
15. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ. 2020; 369: m2094.
16. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. Circulation. 2020; 142: 429-36.
17. Minocha PK, Phoon CKL, Verma S, Singh RK. Cardiac Findings in Pediatric Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19. Clin Pediatr (Phila). 2021; 60: 119-26.
18. Dhanalakshmi K, Venkataraman A, Balasubramanian S, Madhusudan M, Amperayani S, Putilibai S, et al. Epidemiological and Clinical Profile of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in Indian Children. Indian Pediatr. 2020; 57: 1010-4.
19. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. Pediatr Cardiol. 2020; 41: 1391-401.
20. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. Child Basel Switz. 2020; 7: E69.
21. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2020; ciaa1042.
22. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory

syndrome in children. J Clin Invest. 2020; 130: 5942-50.
23. Nasir A, Al Tatari H, Hamdan MA. Very high serum ferritin levels in three newborns with Kawasaki-like illness. Paediatr Child Health. 2012; 17: 201-4.
24. Wang Y, Zhu F, Wang C, Wu J, Liu J, Chen X, et al. Children Hospitalized With Severe COVID-19 in Wuhan. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39: e91-4.
25. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020; 382: 1663-5.
26. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randanne PC, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. Pediatrics. 2021; 147: e2020024554.
27. Gruber C, Patel R, Trachman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). MedRxiv Prepr Serv Health Sci. 2020; 2020.07.04.20142752.
28. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. Cell. 2020; 183: 968-981.e7.
29. Bhat CS, Gupta L, Balasubramanian S, Singh S, Ramanan AV. Hyperinflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19: Need for Awareness. Indian Pediatr. 2020; 57: 929-35.
30. Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Kanthimathinathan HK, Allen JD, et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. medRxiv. 2020; 2020.06.05.20123117.
31. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, Macoy L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). Pediatrics. 2020; 146: e2020018242.
32. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. N Engl J Med. 2020; 383: 347-58.
33. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2021; 73: e13-29.
34. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. JAMA. 2020; 324: 294-6.
35. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. Curr Rheumatol Rep. 2020; 22: 75.
36. Multisystem infammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (2020) Scientifc brief: World Health Organisation. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

VACCINI ANTI-COVID E MALATTIE REUMATOLOGICHE

F. CONTI

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

Nel dicembre del 2019 a Wuhan sono stati registrati numerosi casi di polmonite da causa sconosciuta, successivamente attribuiti a un nuovo coronavirus - Nuovo CoronaVirus 2019 (2019-nCoV) - (1), l'11 febbraio del 2020 è stato ridenominato Coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) e la patologia definita "Malattia da CoronaVirus 2019" (COVID-19). L'infezione da SARS-CoV-2 si è rapidamente diffusa in tutto il mondo, pertanto, l'11 marzo la WHO ha dichiarato lo stato di pandemia (2).

Secondo i dati aggiornati al 6 settembre 2021, i casi accertati nel mondo erano 220.748.184 e il bilancio delle vittime 4.569.193 (3). Attualmente non è ancora disponibile un trattamento efficace per il COVID-19, pertanto l'approvazione dei primi vaccini anti-SARS-CoV-2, a distanza di soli 8 mesi dalla dichiarazione dello stato pandemico, ha rappresentato una svolta decisiva nel contenimento dell'infezione.

Il 21 dicembre 2020 la Commissione Europea ha autorizzato il primo vaccino contro il COVID-19, mRNA BNT162b2 (Comirnaty), prodotto da Pfizer e BioNTech, in seguito ai risultati dell'RTC pubblicato il 10 dicembre 2020 (4). Il 22 dicembre 2020, l'AIFA ne ha autorizzato l'immissione in commercio per le persone di età pari o superiore a 16 anni. Pochi giorni dopo, il 6 gennaio 2021, successivamente alla pubblicazione dei risultati sul vaccino mRNA-1273 (Spikevax) (5), prodotto dalla società Moderna, l'EMA ne ha raccomandato la commercializzazione e il giorno successivo l'AIFA l'ha autorizzato per le persone di età pari o superiore a 18 anni. L'approvazione per la dispensazione di Comirnaty e Spikevax è stata estesa ai soggetti d'età pari o superiore ai 12 anni, rispettivamente il 28 maggio e il 23 luglio 2021.

Tutti i vaccini approvati per il COVID-19 dirigono la risposta immunitaria contro la proteina spike, necessaria per l'ingresso del virus nelle cellule delle alte via respiratorie tramite il recettore ACE2.

Entrambi i vaccini Comirnaty e Spikevax sono capaci di prevenire i casi di COVID-19 nel 95% e 94,5%, rispettivamente. L'ipotesi che gli mRNA potessero essere utilizzati a scopo terapeutico risale al 1980 e i primi studi per l'applicazione in ambito vaccinale sono del 1993 (6). Ad oggi numerosi trial sono in corso su vaccini a mRNA diretti contro vari patogeni (Zika virus, cytomegalovirus, virus influenzale e parainfluenzale, metapneumovirus), ma anche sull'utilizzo della tecnologia dell'mRNA per altre applicazioni, in particolare in ambito oncologico (7).

Le aziende Pfizer e BioNTech collaborano dal 2018 allo studio di vaccini a mRNA (anti-influenzale), mentre Moderna, società fondata nel 2010, è dedita allo studio e sviluppo di terapie basate sull'mRNA, infatti il nome originario era ModeRNA. Entrambi i vaccini sono costituiti da una lipo-nucleoproteina che riveste, protegge e veicola l'RNA messaggero alla cellula muscolare, qui viene sintetizzata la proteina spike del SARS-CoV-2 e rilasciata nello spazio extracellulare con conseguente internalizzazione e esposizione sull'MHC di II classe delle APC con successiva attivazione della risposta T cellulo-mediata e B anticorpale (6).

Inoltre, sono stati approvati due vaccini a vettori virali Vaxzevria, sviluppato dall'Università di Oxford in collaborazione con AstraZeneca, e Ad26.CoV2.S dall'azienda farmaceutica Janssen (del gruppo Johnson & Johnson). Il vaccino Vaxzevria è risultato capace nel prevenire i casi di COVID-19 con un'efficacia del 70,4% (8). Il vaccino Janssen protegge dalle forme moderate-gravi di COVID-19 con una efficacia del 66,1% dopo 28 giorni dalla somministrazione, l'efficacia sale al 76,7% nel prevenire le forme gravi-critiche (9).

I vaccini Vaxzevria e Janssen sono stati raccomandati dall'EMA, rispettivamente, il 29 gennaio

2021 e l'11 marzo 2021, il giorno successivo al parere dell'EMA, l'AIFA ha approvato i vaccini per persone di età pari o superiore a 18 anni. Dall'11 giugno 2021 e dal 21 aprile 2021, rispettivamente per Vaxzevria e Janssen, l'indicazione è stata modificata, i vaccini possono essere somministrati solo a persone di età uguale o superiore ai 60 anni. Tali modifiche sono state attuate in seguito alla registrazione di eventi tromboembolici associati alla vaccinazione, in particolare in soggetti giovani, tenuto conto che il rischio di tali eventi è raro e che i benefici superano i rischi Vaxzevria e Janssen sono autorizzati in soggetti di età pari o superiore ai 60 anni.

La possibilità della vaccinazione ha tuttavia suscitato anche molte domande, soprattutto per i pazienti con malattie immuno-reumatologiche, pazienti spesso trattati con farmaci che interferiscono col sistema immunitario. Il timore dei possibili effetti collaterali e l'esitazione dei pazienti stessi ad effettuare la vaccinazione potrebbe tuttavia limitarne l'impiego. Una survey effettuata ad inizio della campagna vaccinale, a febbraio 2021, su 626 pazienti affetti da malattie reumatologiche e 370 controlli sani ha confermato che i pazienti presentano meno desiderio di effettuare la vaccinazione rispetto ai controlli, che tuttavia, se adeguatamente informati dal personale medico, presentano una maggiore propensione a riconsiderare la vaccinazione rispetto ai controlli (10).

La maggior parte delle conoscenze sulla sicurezza del vaccino per COVID-19 deriva da studi osservazionali, in quanto i principali trial clinici hanno escluso i pazienti immunosoppressi. Il trial di fase III per BNT162b2 ha tuttavia incluso 118 pazienti con malattie reumatologiche, sebbene non vi siano nel trial sufficienti informazioni sulla diagnosi e sulla terapia dei pazienti, considerando anche che la terapia immunosoppressiva era criterio di esclusione per la partecipazione al trial (4). Uno studio osservazionale indiano su 724 pazienti con malattie reumatologiche che avevano ricevuto almeno una dose del vaccino ChAdOx1 oppure del vaccino utilizzato in India BBV152 (a vettore virale) sono stati esaminati per la presenza di eventi avversi o riattivazioni di malattia nei 7 giorni successivi alla vaccinazione. I *flare* sono stati definiti dalla necessità di terapia anti-infiammatoria aggiuntiva o di modifiche della terapia con glucocorticoidi o immunosoppressori in pazienti con dosi stazionarie nei due mesi precedenti la vaccinazione. Dallo studio non è emerso alcun aumento dell'incidenza di eventi avversi nella popolazione affetta da malattie autoimmuni reumatologiche. Inoltre, 4 *flare* sono stati riscontrati che hanno richiesto solamente terapia aggiuntiva con FANS (11). In uno studio multicentrico condotto in centri accademici in Israele, Regno Unito e Stati Uniti, Watad et al. hanno raccolto 17 riacutizzazioni di malattie immuno-mediate dopo vaccinazione SARS-CoV-2, consistenti principalmente in riacutizzazioni articolari o muco-cutanee lievi-moderate, di cui 9 casi di riacutizzazioni articolari in pazienti affetti da artrite. Infine, un piccolo studio che ha valutato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino mRNA per SARS-CoV-2 in 26 pazienti con malattie infiammatorie croniche non ha mostrato riattivazione della malattia o necessità di aggiustamento del trattamento nelle 6 settimane successive alla vaccinazione (12). La nostra esperienza, maturata in collaborazione con il gruppo della reumatologia del Gaetano Pini, ha messo in luce, su una coorte di 126 pazienti, un tasso di incidenza di *flare* della malattia reumatologica di base pari a 0,007 persone/mese, constatando 3 *flare* in un follow-up mediano di 15 settimane dalla vaccinazione con vaccino a mRNA. Inoltre, l'incidenza di eventi avversi post-vaccinazione è risultata del tutto sovrapponibile nei pazienti *vs* il gruppo di controllo costituito da 85 soggetti non affetti da patologia reumatologica (*submitted*).

Preoccupazioni in merito alla possibilità che i pazienti con malattie reumatologiche sottoposti a vaccinazione possano non raggiungere una protezione non adeguata erano già state sollevate, infatti nel 2019 è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura su immunogenicità, efficacia e sicurezza delle vaccinazioni attualmente disponibili per la popolazione generale nei pazienti con patologie reumatologiche (13). Tale revisione sollevava la possibilità che i livelli di anticorpi anti-influenza e anti-pneumococco indotti dai vaccini potessero essere inferiori nei pazienti in trattamento con Methotrexate (MTX), Rituximab (RTX) e Abatacept (ABA), seppure nei pazienti reumatologici in generale le vaccinazioni determinino una buona risposta immunitaria (13). Sebbene questi risultati non possano essere traslati ai vaccini anti-SARS-CoV-2, un ampio dibattito ha animato la comunità scientifica e negli ultimi mesi sono stati pubblicati numerosi studi sull'immunogenicità e l'efficacia dei vaccini anti-SARS-CoV-2 nei pazienti con malattie reumatologiche.

A giugno 2021, Victoria Furer et al. hanno reso

disponibili i risultati di uno studio multicentrico condotto su 686 pazienti affetti da malattie reumatologiche e 121 controlli vaccinati con vaccino Comirnaty. Il tasso di sieropositività post-vaccino era significativamente inferiore nei pazienti reumatologici rispetto ai controlli (86% vs 100% p<0,0001), così come i livelli di anticorpi anti-proteina spike erano inferiori nei pazienti (132,9±91,7 *vs* 218,6±82,06 BAU/mL, p<0,0001). Tra i pazienti reumatologici non è stato registrato nessun caso di COVID-19 nel follow-up di 2 mesi successivi alla vaccinazione e la patologia di base è rimasta stabile. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, questo è risultato buono, gli eventi maggiori registrati erano 2 morti, varie settimane dopo la seconda dose, 6 casi di Herpes Zoster non disseminato, 2 pericarditi e 1 uveite. All'analisi multivariata l'età superiore a 65 anni, la terapia con glucocorticoidi, il Micofenolato Mofetile (MMF), il RTX e l'ABA sono risultati fattori di rischio indipendenti per una ridotta immunogenicità. In particolare il RTX era la principale causa di mancata risposta (14). Risultati simili sono stati ottenuti in 227 pazienti reumatologici vaccinati con Comirnaty, l'86% ha raggiunto livelli adeguati di anticorpi anti-proteina spike. Dei 37 risultati negativi, 22 erano in terapia con RTX. Anche in questo studio non sono stati registrati casi di riacutizzazione della patologia reumatologica (15).

Un altro aspetto da considerare è che la patologia di per sé possa influenzare la risposta al vaccino, infatti in uno studio tedesco è stata riscontrata una minore sieroconversione tra i pazienti reumatologici rispetto ai controlli sani (94% *vs* 100%, p=0,003), con sviluppo di anticorpi neutralizzanti significativamente inferiore tra i malati (90,5% *vs* 99,5%, p=0,0008), ma quando è stata confrontata la risposta al vaccino tra i trattati con bDMARDs/tsDMARDs e csDMARDs o i non trattati non sono state riscontrate differenze significative. Pertanto, sembrerebbe che la ridotta risposta al vaccino sia da attribuire alla patologia reumatologica piuttosto che alla terapia concomitante (16).

I suddetti studi hanno valutato esclusivamente la risposta anticorpale, ma considerata l'evoluzione clinica favorevole riportata in pazienti affetti da agammaglobulinemia X-linked che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 (17, 18), è bene ipotizzare che la risposta citotossica dei linfociti CD8+ possa essere efficace. Pertanto sono stati condotti studi volti a valutare anche la risposta cellulo-mediata in pazienti con malattie reumatologiche in terapia con farmaci immunosoppressori. In particolare, abbiamo disponibili i risultati di un interessante studio su 140 pazienti affetti da patologia reumatologica o glomerulonefrite, in terapia con farmaco immunosoppressore, vaccinati con Comirnaty o Vaxzevria nei quali è stata valutata sia la risposta anticorpale che la risposta T cellulare (19). La risposta immune alla prima dose di Comirnaty o Vaxzevria è risultata scarsa nei pazienti in terapia con immunosoppressori, infatti solo il 28,6% (34/119) dei pazienti che non avevano contratto l'infezione prima della vaccinazione ha sviluppato livelli di anticorpi adeguati e solo il 26% (13/50) ha montato una risposta T cellulare *in vitro*. Tali tassi sono incrementati dopo la seconda dose, infatti la risposta anticorpale è stata ottenuta nel 59,4% (54/91) dei pazienti e la risposta T cellulare nell'82,6% (38/46), solo l'8,7% dei pazienti non aveva una risposta né B né T cellulare dopo la seconda dose. All'analisi multivariata la deplezione delle cellule B al momento della vaccinazione è risultata associata alla mancata sieroconversione (OR=0,32 p=0,04). Solo 8 su 46 (17%) pazienti non hanno montato una risposta T cellulare dopo la seconda dose, inoltre l'entità di tale risposta era significativamente inferiore tra i trattati con Tacrolimus (TCR) (SFU/10^6 PBMC mediana 53 e 152, rispettivamente tra i trattati con TCR e non, p=0,01). In particolare, nel sottogruppo di pazienti trattati con RTX, la vaccinazione entro i 6 mesi dalla somministrazione della terapia era significativamente associata alla mancata sieroconversione (40,1% *vs* 71%, p=0,02). Per quanto riguarda i pazienti che avevano contratto il virus, tutti hanno sviluppato alti livelli di anticorpi, indipendentemente dalla terapia immunosoppressiva (19).

Considerati i risultati dei lavori citati, sembrerebbe che il RTX influenzi negativamente la risposta anticorpale al vaccino anti-SARS-CoV-2. Dati di efficacia della risposta T cellulare in pazienti in terapia con RTX vengono da un recente studio su 74 pazienti reumatologici trattati con RTX e 15 controlli sani, seppure la sieroconversione sia stata descritta nel solo 39% dei casi, una risposta T specifica per SARS-CoV-2 è stata rilevata nel 58% dei casi, indipendentemente dalla risposta umorale (20). Pertanto, la terapia con RTX non dovrebbe precludere la vaccinazione, infatti una robusta risposta T cellulare può essere montata persino in assenza di cellule B circolanti. Inoltre, la percentuale di cellule B periferiche contribuisce in modo significativo alla sieroconversione (OR

2,4, IC 95% 1,63-4,15). Quindi, qualora possibile, è giustificabile ritardare la somministrazione di RTX al fine di favorire la ripopolazione periferica delle cellule B (20).

Per far fronte ai numerosi quesiti, diverse società scientifiche hanno rilasciato delle indicazioni sulla tematica della vaccinazione per SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da malattie reumatologiche. L'EULAR (European League Against Rheumatism), a partire dal Dicembre 2020, ha fornito i suoi "punti di vista", ovvero la necessità per tutti i soggetti, affetti da malattie reumatologiche e non, di essere vaccinati contro la malattia da COVID-19; la sicurezza, anche in pazienti immunodepressi, del vaccino per SARS-CoV-2 (senza distinzione di composizione) in quanto vaccino non vivo-attenuato; la tempistica della vaccinazione, da somministrare preferibilmente in fase di quiescenza della malattia o prima di iniziare la terapia immunosoppressiva (21). Analogamente, la società americana ACR (American College of Rheumatology), ha stilato delle indicazioni, di cui l'ultima versione di Agosto 2021, rafforzando il ruolo del reumatologo come riferimento nella discussione della tematica della vaccinazione, momento chiave per la miglior gestione del paziente. Inoltre, ha ribadito la raccomandazione di vaccinare i pazienti affetti da malattie reumatologiche, che hanno un rischio maggiore di ospedalizzazione a causa del COVID-19, indicando come unica controindicazione la presenza di eventuale allergia a componenti del vaccino. Infine, con un grado di consenso moderato della task force, non viene consigliata la modifica del dosaggio dei farmaci in corso (sia csDMARDs, sia bDMARDs), ad eccezione del rituximab, nel quale caso si consiglia la vaccinazione 4 settimane prima della somministrazione programmata del farmaco e, in caso di somministrazione semestrale, a partire dal quinto mese dall'ultima somministrazione (22).

La società Italiana di Reumatologia (SIR) ha ribadito, nel documento aggiornato il 13 marzo 2021, che i pazienti con malattie reumatologiche "possono e devono essere vaccinati nei tempi più brevi possibili", concordando sull'attenzione alla tempistica di somministrazione rispetto al rituximab e con riguardo rispetto ai glucocorticoidi ad alto dosaggio (23).

In conclusione, tutti i pazienti reumatologici dovrebbero essere vaccinati contro SARS-CoV-2, considerando che i benefici della vaccinazione superano nettamente i rischi e che ad oggi questa rappresenta lo strumento più efficace per il contenimento dell'infezione.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382: 727-33.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 (https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020).
3. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. 2020.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020; 383: 2603-15.
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021; 384: 403-16.
6. Park JW, Lagniton PNP, Liu Y, Xu RH. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. Int J Biol Sci. 2021; 17: 1446-60.
7. Wadhwa A, Aljabbari A, Lokras A, Foged C, Thakur A. Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-based Vaccines. Pharmaceutics. 2020; 12: 102.
8. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK [published correction appears in Lancet. Lancet. 2021; 397: 99-111.
9. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384: 2187-201.
10. Priori R, Pellegrino G, Colafrancesco S, et al. SARS-CoV-2 vaccine hesitancy among patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a message for rheumatologists. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 953-4.
11. Cherian S, Paul A, Ahmed S, et al. Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vac-

cines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey. Rheumatol Int. 2021; 41: 1441-5.
12. Watad A, De Marco G, Mahajna H, et al. Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. Vaccines (Basel). 2021; 9: 435.
13. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. RMD Open. 2019; 5: e001035.
14. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. Ann Rheum Dis. 2021 Jun 14: annrheumdis-2021-220647.
15. Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2021 Jun 18]. Ann Rheum Dis. 2021; annrheumdis-2021-220503.
16. Simon D, Tascilar K, Fagni F, et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis. 2021 May 6: annrheumdis-2021-220461.
17. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146: 211-3.
18. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31: 565-9.
19. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. Ann Rheum Dis. 2021 Aug 6: annrheumdis-2021-220626.
20. Mrak D, Tobudic S, Koblischke M, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity [published online ahead of print, 2021 Jul 20]. Ann Rheum Dis. 2021; annrheumdis-2021-220781.
21. EULAR View-points on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs: Update December 2020; https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm
22. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3 [published online ahead of print, 2021 Aug 4]. Arthritis Rheumatol. 2021; 10.1002/art.41928.
23. Società Italiana di Reumatologia (SIR): A proposito della vaccinazione anti SARS-COV2 nei pazienti reumatologici III documento, 13 marzo 2021.

PROGETTO YouRlab:
GIOVANI REUMATOLOGI E DESIGNERS A CONFRONTO

Moderatori: R. Caporali (Milano)*, M. Todoerti* (Alessandria)

- Progetto YouRlab: Introduzione
  Relatore: E. Bassi (Milano)

I progetti: prototipazione
- smARt: La refertazione intelligente
- REcheck: l'app per il self-management
- Hey, SIR: il tuo assistente virtuale

Presentazione in modalità head-to-head Reumatologo - Designer
E. Bassi (Milano)*, C.B. Chighizola* (Milano)*, M. Giulianelli* (Milano)

PROGETTO YOURLAB: GIOVANI REUMATOLOGI E DESIGNERS A CONFRONTO

C.B. CHIGHIZOLA [1,2], M. GIULIANELLI [3], E. BASSI [3]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano;
[2]U.O. Reumatologia Pediatrica, ASST Gaetano Pini – CTO, Milano;
[3]OpenDot srl, Milano

"YouRlab" è il percorso di co-design che ha visto coinvolta SIRyoung, la commissione di Soci under 40 della Società Italiana di Reumatologia. Questo percorso è stato svolto in collaborazione con OpenDot, un hub di ricerca e open innovation che propone corsi di formazione e percorsi di co-progettazione con medici e pazienti per concretizzare idee in grado di generare innovazione.
Guidati dal team multidisciplinare di OpenDot, 13 specialisti in Reumatologia under 40 provenienti da tutta Italia si sono focalizzati sulle criticità incontrate durante il processo di visita e cura di persone affette da artrite reumatoide, con l'obiettivo di identificare i bisogni insoddisfatti e delineare soluzioni innovative in grado di facilitare il loro lavoro quotidiano con i pazienti.
Il percorso, svolto in modalità ibrida tra incontri in presenza e momenti di confronto a distanza, è stato facilitato dall'utilizzo di strumenti appositamente studiati per permettere ai medici di familiarizzare con linguaggi e approcci di ricerca, strumenti di analisi e progettazione propri del design. Questo approccio ha aiutato i medici a raccogliere criticità e bisogni su base quotidiana grazie ad una "need agenda", a definire in modo corretto ed esaustivo il brief per la progettazione, e infine a mappare i momenti di relazione con i pazienti.
Il percorso, durato 5 mesi, si è svolto in 3 fasi:

1. Introduzione al metodo di co-design e definizione dei need;
2. Creazione dei concept di progetto a partire dai bisogni emersi;
3. Sviluppo di 3 prototipi.

Medici e designer, divisi in 3 team, a fronte di oltre 30 bisogni individuati, hanno realizzato 3 prototipi che afferiscono a macro-tematiche con 3 obiettivi concreti:

1. Comunicazione universale tra medico e paziente per rendere la terapia più efficace: "smARt – Il referto a misura di paziente"
smARt è un sistema di refertazione che vuole ottimizzare la comprensione del paziente delle terapie da seguire, degli accertamenti da programmare e nella creazione di documenti cartacei utili ai pazienti. Lo strumento cartaceo generato da smARt, pensato per essere consegnato ad ogni visita, fornisce al paziente un riassunto delle terapie assegnate, informazioni relative ai farmaci e una check list delle cose da fare e da portare alla visita successiva. Il tutto reso semplice grazie ad un linguaggio iconografico, caratteri grandi, ben leggibili e la possibilità di traduzione automatica in altre lingue. Le informazioni raccolte rendono inoltre più comprensibile ed efficace la modalità di assunzione e posologia dei farmaci assegnati al paziente, grazie anche ad una calendarizzazione automatica. Attraverso un QR code univoco il paziente ha accesso allo strumento digitale, grazie al quale è possibile ascoltare le informazioni, programmare promemoria e sveglie direttamente connesse al proprio calendario personale.

2. Comunicazione tra medico e paziente al di fuori della visita per facilitare l'autogestione del paziente: "REcheck - L'app per il self-management"
REcheck è un'applicazione il cui scopo è quello di accompagnare i pazienti a cui è stata recentemente diagnosticata l'artrite reumatoide a prendere confidenza con la malattia e il proprio corpo. Tramite l'app è possibile fare dei "check-in" fotografando le proprie mani e segnando la conta articolare, il dolore percepito, lo stato dell'umore e della rigidità mattutina. Ogni due settimane l'app notifica al paziente la necessità di un nuovo "check-in", ma il

paziente è libero di farli anche con una frequenza maggiore. La raccolta di informazioni permette al paziente di osservare l'evolversi della malattia nel tempo, facilitando l'autovalutazione e il confronto con il medico nel monitorare l'impatto delle terapie. Una sezione dell'app è appositamente dedicata a tutorial sul riconoscimento di sintomi e "red flag" a cui prestare attenzione. REcheck permette inoltre di consultare i propri dati passati tramite semplici visualizzazioni di dati, e di condividere al proprio medico un riassunto semestrale del proprio stato di salute.

3. L'autovalutazione innovativa del paziente per efficientare la comunicazione fuori visita: "Hey SIR! - Il tuo assistente virtuale"

Hey SIR! è un assistente virtuale intuitivo e accessibile a supporto della comunicazione medico-paziente, facilmente integrabile nel sistema informatico dell'ente che decide di usufruirne oppure consultabile come pagina web a sé stante. Lo strumento digitale è un percorso guidato da seguire quando il paziente ha bisogno di contattare il proprio medico, la struttura ospedaliera o il reparto di riferimento. Il paziente si troverà ad interagire con Hey SIR!, rispondendo ad alcune semplici domande. Al termine del percorso verranno fornite informazioni utili sufficienti a chiarire i dubbi più comuni e semplici, oppure verrà organizzata una richiesta concisa e precisa inviata automaticamente al medico di riferimento. Lo smistamento automatico, le informazioni fornite nel processo, la creazione automatica di un'indicazione d'urgenza e la formattazione standard dell'email inviata contribuiscono a ridurre il tempo necessario alla comunicazione con i pazienti.

PO:01:01 - PO:01:55 SESSIONE POSTER 1

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

CARDIOVASCULAR RISK AND AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: ROLE OF A PERSISTENT INCREASED LEVELS OF CRP

PO:01:01

D. Currado [1], A. Marino [1], A. Biaggi [1], S. Di Donato [1], M. Vomero [1], L. Kun [1], P. Dinoi [1], A. Rigon [1], F. Caso [2], L. Costa [2], M. Tasso [2], P. Ruscitti [3], V. Pavlych [3], A. Ciancio [4], I. Pantano [4], F. Camarda [5], M.S. Chimenti [6], A. Corrado [7], F.P. Cantatore [7], G. Guggino [5], F. Ciccia [4], R. Perricone [6], R. Scarpa [2], P. Cipriani [3], L. Navarini [1], A. Afeltra [1], R. Giacomelli [1]

[1]Rheumatology, Immunology and Clinical Medicine Unit, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma; [2]Rheumatology Research Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples; [3]Rheumatology Unit, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [4]Department of Precision Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples; [5]Rheumatology Section, Department of Health Promotion, Mother and Child Care, Internal Medicine and Medical Specialties, Palermo; [6]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Systems Medicine, University of Rome Tor Vergata, Roma; [7]Department of Medical and Surgical Sciences Rheumatology Unit, University of Foggia

Aims. Cardiovascular disease (CVD) represents an important cause of morbidity and mortality among patients with Axial Spondyloarthritis (AxSpA). An accurate prediction of CV risk in these patients is a strong unmet need in order to identify patients at higher risk, but traditional and EULAR-adapted CV risk algorithms poorly perform in these populations. We recently published data suggesting that baseline CRP levels, among many traditional and disease-related CV risk factors, consistently contributes to the CVD risk in patients with Ankylosing Spondylitis.

The aim of this study is to understand whether the increased baseline CRP levels, and their persistence during follow-up, may be considered the strongest predictor of CV events, independently to other traditional risk factors, to select patients at higher CV risk among the whole population.

Materials and Methods. A retrospective analysis of prospectively collected data from AxSpA cohort of six Italian Rheumatology Units was performed. At baseline, 295 patients fullfilling the 2009 ASAS Criteria, without a personal history of CVD, were consecutively included in this study. Although unequal follow-up time was allowed, two visits/year had to be done. The primary outcome was the first CV event (fatal and non-fatal) occurred: sudden cardiac death, coronary artery diseases (CAD) (stable and unstable angina, myocardial infarction), cerebral vascular accident (CVA), transient ischemic attack (TIA), peripheral artery disease (PAD), and heart failure (HF). Chi2 test has been used for analysis of contingency tables, while Mann-Whitney test has been used to compare ranks; to evaluate the relationship between CV events and time duration of increased CRP levels during the follow-up (namely, percentage of follow up visits with CPR levels >5 mg/L) univariable and multivariable Cox Proportional Hazard Models have been performed.

Results. Data from 295 Caucasian AxSpA patients were analyzed. During follow-up, 23 patients had a CV event: ten cases of myocardial infarction, four cases of stable angina, three cases of stroke, three cases of TIA, two cases of HF; one fatal

Table I - Patient's characteristics at baseline.

	AxSpA tot (n=295)	*AxSpA without CV event*	*AxSpA with CV event*	*P*
HLA b27(%)	38.4	39.8	22.7	Ns
Male (%)	65.4	65.4	65.2	Ns
Age (years)	47 (40-56)	46 (39-55.5)	58 (52-66)	< 0.0001
CVD family history (%)	21	19	38.1	0.042
Smokers (%)	31.4	32.8	13.6	Ns
Atrial fibrillation (%)	1.4	1.1	31.3	Ns
Diabetes (%)	6.4	5.5	17.4	0.026
Stage 3–5 of chronic kidney disease (%)	1.4	1.1	4.4	Ns
Migraine (%)	13.2	13.2	13	0.09
Total cholesterol (mg/dl)	189 (168-212)	187 (166-212)	193 (170-211)	Ns
HDL cholesterol (mg/dl)	53 (45-63)	53 (45-62.5)	58 (42.5-70.5)	Ns
LDL cholesterol (mg/dl)	110 (92-130)	110.5 (92-130)	107 (90.5-128.5)	Ns
Systolic blood pressure (mmHg)	120 (120-130)	120 (120-130)	125 (120-140)	Ns
Diastolic blood pressure (mmHg)	80 (80-85)	80 (80-85)	82.5 (80-87.5)	0.049
Antihypertensive treatment (%)	25.4	22.4	60.9	< 0.0001
BMI, median	25.7 (23.4-30.9)	25.6 (23.2-30.5)	28.3 (24.8-37.3)	Ns
Treatment with cardioASA (%)	6.5	3.7	39.1	< 0.0001
Treatment with statins (%)	6.8	5.5	21.7	0.003
CRP (mg/l)	3.04 (1-6.09)	3 (1-5.09)	7.6 (5.04-13)	< 0.0001
ESR (mm/h)	14 (6-29)	13 (6-28)	24 (10-40)	Ns
BASDAI	4.04 (2.1-6)	4 (2-6)	5.9 (4-6.8)	0.01
ASDAS	2.1 (1.3-3)	2.1 (1.1-3)	3.2 (3-3.7)	0.0004
Peripheral disease ever (%)	53.6	52.6	65.2	Ns
Enthesitis ever (%)	19.7	18.4	36.4	0.04
Dactylitis ever(%)	7.8	7.7	8.7	Ns
IBD ever (%)	74.2/25.8	73.4/26.6	82.6/17.4	Ns
Uveitis ever (%)	83.3/16.7	84.1/15.9	73.9/26.1	Ns

Table II - Multivariable analysis.

	HR	95% CI		p
Model 1				
Age	1.055826	1.011468	1.102129	0.013
Sex	1.241753	.5036662	3.061454	0.638
Time percentage of elevated CRP (>5 mg/l)	1.029634	1.014593	1.044897	<0.001
Diabetes	2.248873	.6961844	7.264497	0.176
Multivariable analysis				
Model 2				
Sex	1.128525	.4632886	2.748976	0.790
Age	1.06232	1.018932	1.107555	0.004
Time percentage of elevated CRP (>5 mg/l)	1.02789	1.013487	1.042497	<0.001
Multivariable analysis				
Model 3				
Age	1.03423	.9876219	1.083037	0.153
Time percentage of elevated CRP (>5 mg/l)	1.026973	1.012317	1.04184	<0.001
CardioASA	4.661629	1.415267	15.35455	0.011
Statints	.7646336	.2218971	2.634846	0.671
Multivariable analysis				
Model 4				
Age	1.043636	.9955853	1.094006	0.076
Time percentage of elevated CRP (>5 mg/l)	1.027173	1.012493	1.042066	<0.001
Antihypertensive treatment	2.342654	.8306077	6.607241	0.108
Multivariable analysis				
Model 5				
Age	1.07798	1.013344	1.040309	0.002
Time percentage of elevated CRP (>5 mg/l)	1.026738	1.013344	1.040309	<0.001
Enthesitis at baseline	2.746403	1.094273	6.892916	0.031
Dactylitis at baseline	8.543178	2.130937	34.25062	0.002
Multivariable analysis				
Model 6				
Time percentage of elevated CRP (>5 mg/l)	1.027178	1.012253	1.042323	<0.001
Time percentage of elevated ASDAS> 2.1	1.007575	.9953931	1.019907	0.224
Age	1.061364	1.018344	1.106202	0.005

event was reported. Patient's demography and characteristics are summarized in Table I.

Multivariable Cox Proportional Hazard Models showed a strong association between CV event and the persistency of increased CRP levels during follow-up, after adjustment for age, sex, and diabetes (HR=1.029634; 95%CI 1.014593 to 1.044897; p<0.001) (Table II).

Conclusions. This study suggests that increased levels of CRP at baseline and its persistence >5 mg/l during follow-up may be considered the best biomarker to identify AxSpA patients at higher risk of CVD. On these basis, innovative patient-specific CV risk models, including CRP, must be developed.

Keywords: *Cardiovascular risk, Axial Spondyloarthritis, CRP.*

SECUKINUMAB IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND AXIAL MANIFESTATIONS: PREDICTORS OF RESPONSE FROM THE DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PHASE 3B MAXIMISE TRIAL

PO:01:02

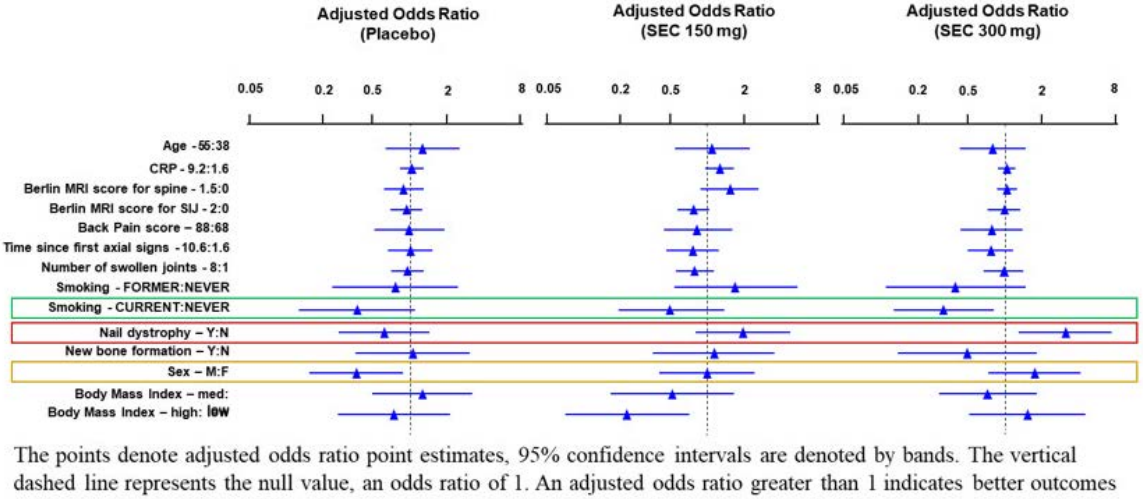
M. Salis [1], X. Baraliakos [2], E. Pournara [3], L. Gossec [4], H. Marzo-Ortega [5], P. Mease [6], R. White [7], E. Obrien [7], B. Schulz [3], L. Coates [8]

[1]Novartis Farma Italy, Origgio; [2]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr University Bochum, Germany; [3]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; [4]Sorbonne Universite, Hopital Pitie-Salpetriere, Paris, France; [5]NIHRLeeds Biomedical Research Centre, LTHT and LIRMM, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; [6]Swedish Medical Centre, Providence St Joseph Health and University of Washington, Seattle, Washington, United States; [7]Novartis Ireland Limited, Dublin, Ireland; [8]University of Oxford, United Kingdom

Objectives. This post-hoc exploratory analysis of MAXIMISE trial 1 investigated the differential treatment effect of demographics and baseline characteristics as predictive factors in biologic naïve patients with active PsA and symptoms of active spinal disease.

Methods. The full analysis set (FAS) comprised of all patients from the randomised set assigned to study treatment, fulfilling the predefined clinical criteria for active axial disease and for whom Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) 20 data were available at Week 12. The research hypothesis was that the odds ratio associated with the effect of treatment on ASAS20 responder status at Week 12 would be different depending on 12 pre-specified predictor variables. A logistic regression model was initially fitted to the FAS that included 12 pre-specified covariates. A second logistic regression model was then fitted to the FAS that allowed for all 12 pre-specified variables to interact with treatment. The log-likelihood of the two fitted models were compared using a likelihood ratio test at a pre-specified significance level of 20% (i.e. P-value <=0.20) to test whether any of the predefined variables interacted with treatment. If the above test was statistically significant at the 20% level of statistical significance the variables of the second model were formally examined to determine whether the overall effect of treatment is not applicable. Three forest plots were produced, one for each treatment group. Hypothesis tests were employed to determine the strength of evidence for each individual variable.

Results. The likelihood ratio test provided evidence against the assumption that the overall effect of treatment is applicable to all patients (P-value =0.08). Notably, the odds of being an ASAS20 responder if nail dystrophy is present



The points denote adjusted odds ratio point estimates, 95% confidence intervals are denoted by bands. The vertical dashed line represents the null value, an odds ratio of 1. An adjusted odds ratio greater than 1 indicates better outcomes (right side of the vertical dashed line). Similar confidence interval profile across all three forest plots suggests observed effect is similar in all treatment groups and does not depend on treatment whereas similar confidence interval profile excluding the null value suggests that one level is more likely to respond, but the response does not depend on treatment. In case of continuous predictors, the inter-quartile range effect was presented which was the average effect comparing two patients identical in all the other predictors, one with a value equal to the lower quartile (25th percentile) and one with the value equal to the upper quartile (75th percentile) of the continuous predictors distribution. Comparisons with the reference level are made for categorical factors. 12 predictor variables were pre-specified and ranked by clinical importance. Treatment=placebo, smoking status=never, sex=female, psoriatic nail dystrophy=no and radiographic evidence of juxta-articular new bone formation=no were the reference levels for the model predictors.

Figure 1 - Forest plots of the adjusted odds ratio by treatment using interaction model.

at baseline were 3 times greater in the secukinumab 150 mg group and 5 times greater in the 300 mg group compared with placebo (interaction P-value =0.029). Although males fare worse than females in the placebo group, in the secukinumab 150 mg and 300 mg treatment groups the odds of being a responder were similar to females (interaction P-value =0.039). Current smokers were less likely to be ASAS20 responders compared to never smokers regardless of treatment group (interaction P-value =0.589) (Figure). Age, CRP level, Berlin MRI spine/SIJ score, time since first axial signs, number of swollen joints, new bone formation and BMI did not show a differential treatment effect on ASAS20 responses.

Conclusion. Of the 12 baseline variables of a unique population of 473 PsA patients with active axial disease diagnosed by clinical criteria, our analyses showed evidence of a differential treatment effect most notably for nail dystrophy suggesting that the presence of nail dystrophy may predict a better response to secukinumab in PsA patients with axial manifestations.

Keywords: *Secukinumab, Axial manifestations, MAXIMISE.*

GUSELKUMAB TREATMENT MODULATES CORE PSORIATIC ARTHRITIS GENE EXPRESSION IN TWO PHASE-3 CLINICAL TRIALS (DISCOVER-1 AND -2) PO:01:03

S. Marelli [1], S. Siebert [2], K. Sweet [3], C. Ritchlin [4], E. Hsia [3, 5], A. Kollmeier [6], X. Xu [6], Q. Song [3], M. Miron [3]

[1]Medical Affairs, Janssen Cilag, Cologno Monzese, Milano; [2]Institute of Infection, Immunity, and Inflammation, University of Glasgow, United Kingdom; [3]Immunology, Janssen Research & Development LLC, Spring House, PA, United States; [4]Department of Medicine - Allergy/Immunology and Rheumatology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, United States; [5]Department of Medicine, Allergy/Immunology and Rheumatology, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia, PA, United States; [6]Immunology, Janssen Research & Development LLC, San Diego, CA, United States

Purpose. Guselkumab (GUS), an interleukin-23p19-subunit monoclonal antibody, demonstrated efficacy vs. placebo in reducing psoriatic arthritis (PsA) signs and symptoms in the phase-3 DISCOVER-1 & -2 studies. We evaluated gene expression in blood of PsA patients in DISCOVER-1 & -2 studies and the impact of GUS on gene expression.

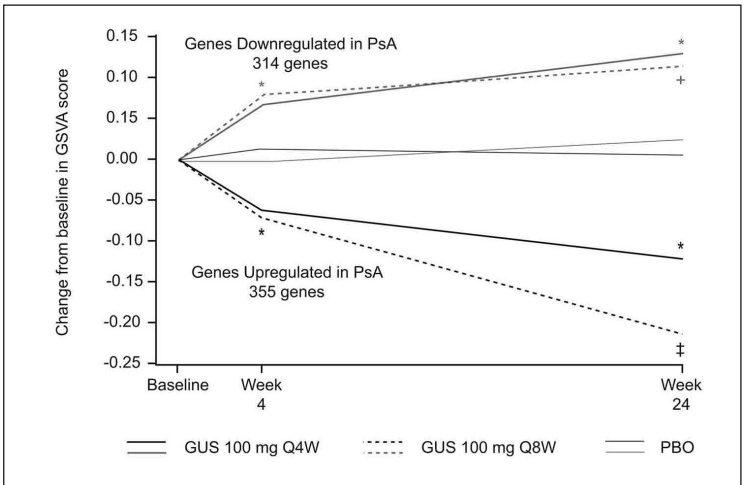
Materials and Methods. Patients received GUS-100 mg every-4-weeks (Q4W); GUS-100 mg at W0, W4, then Q8W; or

Table I - Top DEGs derived from PsA vs healthy whole blood transcriptomes.

Upregulated in PsA				Downregulated in PsA			
Gene	logFC	logCPM	FDR	Gene	logFC	logCPM	FDR
ADGRG7	**5.92**	-0.90	0.02101	AK8	-1.36	-1.06	1.61E-07
ADAMTS2	**4.06**	0.82	0.006466	FTCD	-1.48	-1.74	1.67E-05
PGF	**3.21**	-0.68	0.006466	GPR15	-1.54	1.81	1.67E-05
PCSK9	**3.21**	-2.96	0.023872	CHRM3	-1.54	-2.62	9.6E-08
OLAH	**2.76**	0.75	0.004539	RFPL4AL1	-1.69	-3.34	0.009738
MAOA	**2.55**	-0.26	0.005463	SPACA3	-1.85	-3.23	0.000216
SLC2A14	**2.30**	0.59	0.022594	VANGL2	-1.95	-1.79	9.6E-08
MMP1	**2.25**	-1.16	0.004745	RFPL4A	-2.04	-1.28	0.004539
DAAM2	**2.12**	4.31	0.024628	GLYATL2	-2.77	-2.78	1.93E-15
				BCAR1	-3.13	-2.58	6.24E-26

Bold indicates positive change.

CPM, counts per million; DEG, differentially expressed genes; FC, fold change; FDR, false discovery rate; PsA, psoriatic arthritis.



*,+, ‡ p ≤ 0.05, 0.001, respectively. Wilcox test performed between GUS (Q4W, dashed line; Q8W, solid line) and PBO

GUS, guselkumab; GSVA, Gene Set Variation Analysis; PBO, placebo; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; PsA, psoriatic arthirits

Figure 1 - Change from baseline in median GSVA scores for upregulated and discovery rate, PsA, for GUS and PBO treatment arms from DISCOVER-1 and 2.

matching placebo. Whole transcriptome profiling by RNA-sequencing was performed using the Novaseq platform on blood samples obtained from a subset of 673 PsA patients at baseline across the studies, and from 21 demographically (age/sex/ethnicity) matched healthy controls procured independently of the clinical program. A subgroup (N=227) also had serial blood samples (W0/W4/W24) evaluated; the subgroup patients were selected based on having baseline characteristics (demographics/disease-activity/medication-use) representative of the overall cross-study PsA population. Significance of differentially expressed genes (DEGs) between PsA and healthy controls was defined by a false discovery rate (FDR) <0.05 based on a log-linear model using edgeR. Top genes were defined by significance and |logFC| >1. For cell type analysis, genes that changed with GUS treatment were tested for enrichment using Cibersort. Gene enrichment scores were calculated using Gene Set Variation Analysis (GSVA).

Results. To define disease genes, we compared genes at baseline in patients with active PsA vs. healthy control whole blood transcriptomes and detected 355 upregulated and 314 downregulated (top genes shown in Table I), defined here as core disease genes. Upregulated genes were largely related to neutrophils, monocytes, macrophages, and extracellular matrix, whereas downregulated genes were related to T cells. The upregulated disease genes were significantly decreased, and the downregulated disease genes were significantly increased by GUS treatment vs. placebo at W4 and W24 (Figure 1). Upon stratification by Psoriasis Area and Severity Index 75% response and American College of Rheumatology 20% response, changes in core disease gene expression from W0 were statistically significant among responders, but not in non-responders, at W4/W24 (data not shown). We then performed the second differential expression analysis comparing baseline to W4 and W24 for both placebo and GUS treatment arms to define genes that change with treatment arm over time. At W4 and W24 we found many DEGs from baseline with GUS treatment and none with placebo. These included genes related to B-, T-, NK-, and plasma cells (increased by GUS) and neutrophils, monocytes, eosinophils, and macrophages (decreased by GUS), suggestive of a partial normalization of immune cell composition in whole blood.

Conclusions. Using whole transcriptome profiling, we detected DEGs in blood samples obtained from PsA patients vs. healthy controls, suggesting a dysregulation of immune cell profiles in PsA. The majority of these disease-associated genes were modulated by GUS, with directionality toward a normalization of whole blood transcriptomic signatures.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Gene expression, Phase 3.*

SICUREZZA ED EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI BIMEKIZUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: AGGIORNAMENTO DEI RISULTATI A 3 ANNI DALL'ESTENSIONE IN APERTO DI UNO STUDIO DI FASE 2B

PO:01:04

S. Gentileschi [1], R. Warren [2], A. Asahina [3], L. Coates [4], I. McInnes [5], B. Ink [6], J. Coarse [7], D. Assudani [6], J. Merola [8]

[1]Research Center of Systemic Autoinflammatory Diseases and Behçet's Disease and Rheumatology-Ophthalmology Collaborative, Siena; [2]The University of Manchester, Dermatology Centre, Manchester NIHR Biomedical Research Centre, Manchester, United Kingdom; [3]Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan; [4]University of Oxford, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Diseases, Oxford, United Kingdom; [5]University of Glasgow, School of Medicine, Glasgow, United Kingdom; [6]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [7]UCB Pharma, Raleigh, United States; [8]Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States

Scopo del lavoro. Bimekizumab (BKZ) è un anticorpo monoclonale IgG1 che inibisce selettivamente l'interleuchina IL-17A ed F. Nello studio di fase 2b BE-ACTIVE a 48 settimane, BKZ ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile, con miglioramenti sia articolari che cutanei in pazienti con artrite psoriasica (PsA) attiva. (1, 2). Si riportano i risultati di sicurezza ed efficacia di BKZ dall'estensione in aperto (OLE) a 3 anni.

Materiali e Metodi. I disegni dello studio BE-ACTIVE e della sua OLE sono stati precedentemente descritti (1, 2). I pazienti in OLE hanno ricevuto BKZ 160 mg ogni 4 settimane. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) sono stati riportati nel safety set (>=1 dose di BKZ assunta nello studio di dose-ranging). I dati sono presentati dal basale (BL) alla settimana 152. L'efficacia è riportata per i pazienti che hanno ricevuto >=1 dose di BKZ e una misurazione valida della variabile primaria di efficacia al BL. I pazienti con PsA sono considerati avere un'attività di malattia minima (MDA) quando soddisfano 5 criteri su 7 dei seguenti: numero di articolazioni dolenti (TJC) <=1, numero di articolazioni tumefatte (SJC) <=1, psoriasis area severity index (PASI) <=1 o area della superficie corporea (BSA) <=3, dolore del paziente (scala analogica-visiva [VAS] <=15), valutazione globale del paziente (VAS <=20), questionario di valutazione dello stato di salute <=0,5 ed entesi dolenti <=1.

Risultati. Alla settimana 152 il tasso di incidenza aggiustato per l'esposizione (EAIR) per 100 anni-paziente (AP) per i pazienti trattati con BKZ era: 126,4 per tutti i TEAE; 4,1 per i TEAE seri; 0,7 per le infezioni serie e 4,6 per le infezioni da Candida (tutte lievi/moderate) (Tabella I).

Le risposte ACR50 e ACR70 fino alla settimana 152 (rispettivamente 52,9% e 39,3% non-responder imputation [NRI]; 69,4% e 51,6% casi osservati [OC] Tabella). I miglioramenti degli esiti articolari sono stati mantenuti fino alla settimana 152, compresa la variazione media rispetto al basale nella SJC (-10,5 imputazione multipla [IM]; errore standard [ES]: 0,6) e nella TJC (-18,5 IM; ES: 1,0), risoluzione della datti-

Tabella I - Sicurezza ed esiti di efficienza a lungo termine fino a 3 anni.

Sicurezza (SS) n (%) [EAIR/100 AP]	BKZ 160 mg → 160 mg OLE [a] (n=126)	BKZ 320 mg → 160 mg OLE [b] (n=78)	Totale (N=206)
Qualsiasi TEAE	114 (90,5) [136,1]	70 (89,7) [113,3]	184 (89,3) [126,4]
TEAE seri [c]	17 (13,5) [5,2]	5 (6,4) [2,3]	22 (10,7) [4,1]
TEAE di particolare interesse			
Infezioni serie	3 (2,4) [0,9]	1 (1,3) [0,5]	4 (1,9) [0,7]
Infezioni da ***Candida*** [d]	15 (11,9) [4,7]	9 (11,5) [4,4]	24 (11,7) [4,6]
Candidosi orale [e]	13 (10,3) [4,0]	6 (7,7) [2,9]	19 (9,2) [3,5]
Malattia infiammatoria intestinale [f]	1 (0,8) [0,3]	0	1 (0,5) [0,2]
Neoplasie maligne [g]	1 (0,8) [0,3]	0	1 (0,5) [0,2]
Reazioni nel sito di iniezione	0	3 (3,8) [1,4]	3 (1,5) [0,5]
Ideazione suicidaria	1 (0,8) [0,3]	0	1 (0,5) [0,2]
Aumenti negli enzimi epatici [h]			
Aumento di ALT	7 (5,6) [2,1]	6 (7,7) [2,8]	13 (6,3) [2,4]
Aumento di AST	5 (4,0) [1,5]	5 (6,4) [2,3]	10 (4,9) [1,8]
Aumento degli enzimi epatici	2 (1,6) [0,6]	2 (2,6) [0,9]	4 (1,9) [0,7]
Interruzione dello studio a causa di TEAE [i]	12 (9,5) [3,5]	5 (6,4) [2,3]	17 (8,3) [3,0]
TEAE associati al farmaco	58 (46,0) [25,3]	39 (50,0) [28,4]	97 (47,1) [26,4]

Non sono stati segnalati eventi avversi cardiaci importanti, reazioni anafilattiche o decessi. [a] include i pazienti del set di analisi dose-risposta, nel periodo in doppio cieco, in seguito nuovamente randomizzati a 160 mg, o [b] i pazienti che hanno ricevuto 320 mg in cieco; tutti i pazienti hanno ricevuto 160 mg durante l'OLE; [c] i TEAE seri hanno soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri: decesso; potenzialmente letale; invalidità/incapacità significativa o persistente; anomalia congenita/difetto alla nascita; ricovero o suo prolungamento; importante evento medico che, sulla base di un adeguato parere medico, può mettere a rischio il pazienti e richiedere un intervento medico o chirurgico per prevenire uno degli altri esiti elencati come seri; [d] tutte le infezioni fungine erano localizzate, non sistemiche; [e] tutti i TEAE da candidiasi orale erano da lievi a moderati (nessuno serio); [f] colite microscopica; [g] melanoma maligno in situ; [h] nessun caso segnalato di legge di Hy; [i] definita come interruzione permanente del farmaco in studio a causa di TEAE; [j] i dati mancanti sono stati imputati mediante metodo Markov-Chain Monte Carlo, seguito da regressione monotonica, ipotizzando che fossero assenti in modo casuale; [k] pazienti con LDI BL >0, NRI: n=34, 25, 59 rispettivamente; [l] pazienti con MASES BL >0, NRI: n=65, 42, 107 rispettivamente; [m] pazienti con BSA BL ≥3%, NRI: n=79, 58, 137 rispettivamente. ACR American College of Rheumatology; ALT alanina aminotransferasi; AST aspartato aminotransferasi; BKZ bimekizumab; BL; basale; BSA area della superficie corporea; CfB variazione rispetto al basale; EAIR tasso di incidenza aggiustato per l'esposizione; FAS set di analisi completo; LDI indice di Leeds per la dattilite; MASES punteggio di Maastricht dell'entesite della spondilite anchilosante; MDA attività minima della malattia; NRI imputazione non-responder; OC caso osservato; OLE estensione in aperto; PASI psoriasis area severity index; AP anni-paziente; ES errore standard; SS serie di sicurezza; SJC conta delle articolazioni tumefatte; TJC conta delle articolazioni dolenti; TEAE evento avverso emergente dal trattamento; sett. settimana.

lite (71,2% NRI; 100% OC) ed entesite (62,6% NRI; 80,7% OC) (Tabella). Le percentuali di pazienti con PASI100 alla settimana 152 erano coerenti con i time-point precedenti (57,7% NRI; 73,8% OC). Molti pazienti hanno ottenuto sia ACR50 che PASI100 (46,0% NRI; 59,4% OC) e MDA alla settimana 152 (51,5% NRI; 67,5% OC) (Tabella I).

Conclusioni. La sicurezza di BKZ a 3 anni, nei pazienti con PsA, è coerente con altre indicazioni,3 e i risultati di efficacia riflettono miglioramenti sostenuti a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Ritchlin CT. Lancet. 2020; 395: 427-40.
2. McInnes IB. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 1153-4.
3. EMJ Dermatol. 2020; 8: 36-43.

Questo studio è stato finanziato da UCB Pharma. Il supporto al testo medico è stato fornito da Costello Medical.

Keywords: *Artrite psoriasica, Studio di fase 2b, Sicurezza ed efficacia.*

IMPACT OF UPADACITINIB ON REDUCING PAIN IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM TWO PHASE 3 TRIALS IN PATIENTS WITH INADEQUATE RESPONSE TO NON-BIOLOGIC OR BIOLOGIC DMARDS

PO:01:05

I. McInnes [1], W. Tillett [2], P. Mease [3], K. de Vlam [4], L. Bessette [5], R. Lippe [6], A. Maniccia [7], P. Zueger [7], D. Feng [7], K. Kato [7], A. Östör [8,9]

[1]University of Glasgow, United Kingdom; [2]Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath, United Kingdom; [3]Swedish Medical Center, Providence St Joseph Health and University of Washington, Seattle, WA, USA; [4]University Hospitals Leuven, Belgium; [5]Laval University, Québec City, QC, Canada; [6]AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany; [7]AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA; [8]Cabrini Medical Centre, Malvern, Victoria, Australia; [9]Monash University, Melbourne, Australia

Background/Purpose. Pain is a dominant symptom of psoriatic arthritis (PsA) and its reduction is a priority. Upadacitinib (UPA), a Janus kinase (JAK) inhibitor engineered for increased selectivity for JAK1 over JAK2, JAK3, and TYK2, has demonstrated safety and efficacy in patients (pts) with active PsA in the SELECT-PsA 1 and 2 studies. The objective of this analysis was to compare the efficacy of UPA vs placebo (PBO) and adalimumab (ADA) on pain using different assessments through 24 weeks (wks).

Methods. The SELECT-PsA program enrolled adult pts with active PsA with prior inadequate response (IR) or intolerance to >/=1 non-biologic DMARD (SELECT-PsA 1; NCT03104400) or prior IR or intolerance to >/=1 biologic DMARD (SELECT-PsA 2; NCT03104374). Concomitant

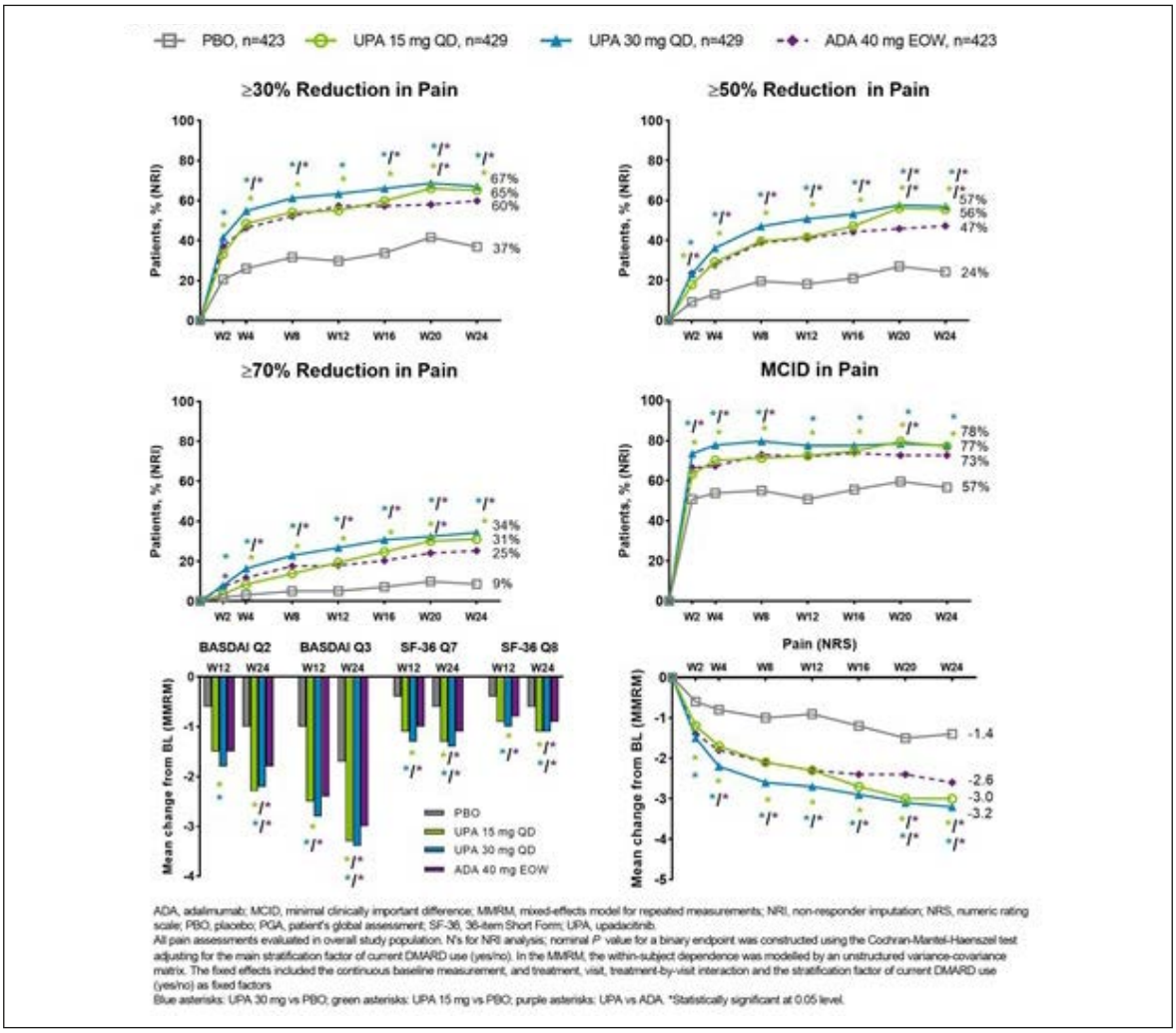


Figure 1 - PGA of Pain and BASDAI and SF-36 - Pain Assessment in SELECT-PsA 1 Over 24 Weeks.

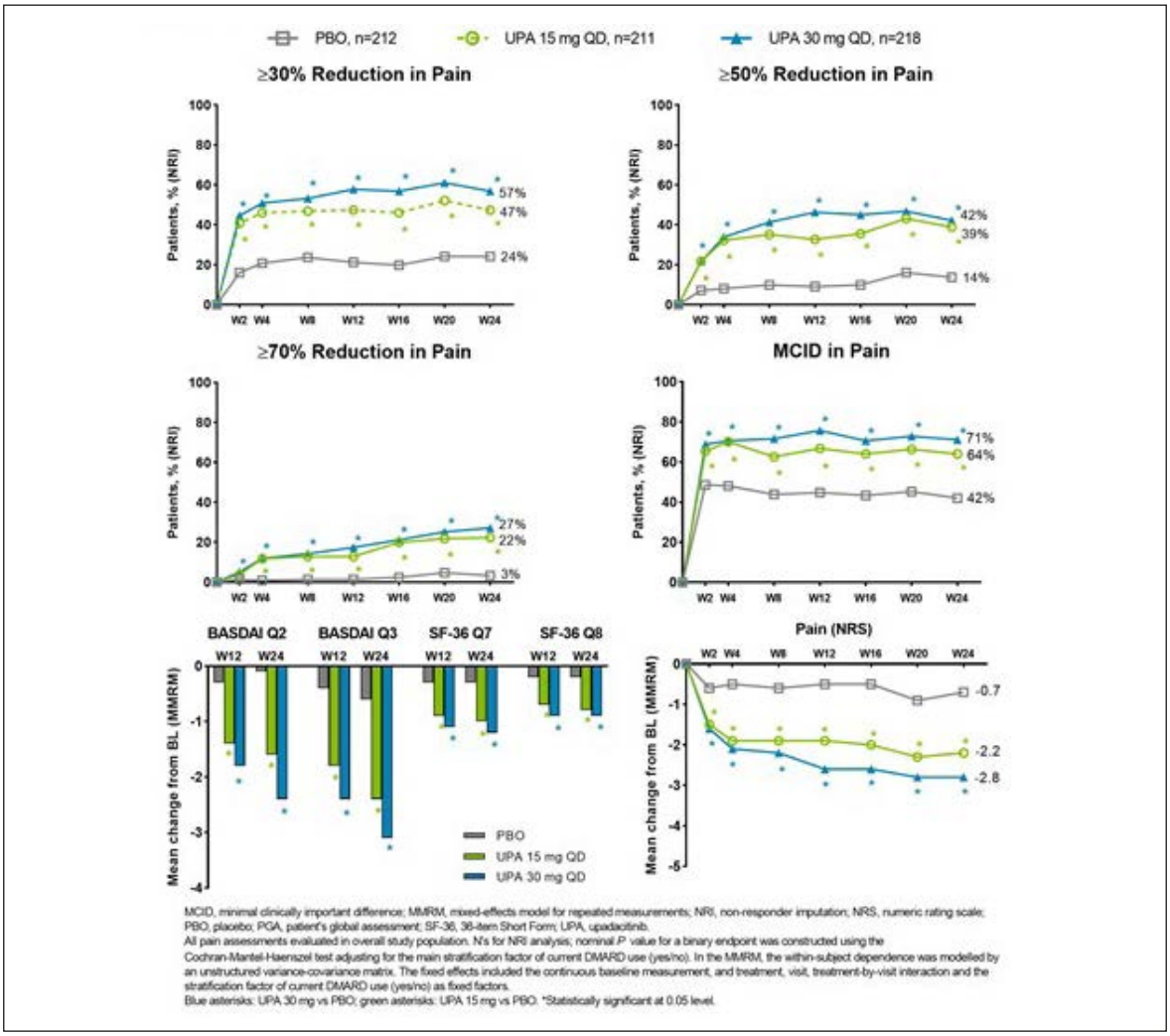


Figure 2 - PGA of Pain and BASDAI and SF-36 - Pain Assessment in SELECT-PsA 2 Over 24 Weeks.

background therapy with </=2 non-biologic DMARDs was allowed. Pts were randomized to UPA 15 mg or 30 mg once daily (QD) or PBO (both studies), or ADA 40mg every other week (SELECT-PsA 1 only). Pain was assessed as proportion of pts achieving >/=30%, >/=50%, or >/=70% reduction from baseline (BL) in Pt's global assessment (PGA) of pain numeric rating scale (NRS) score (0-10), proportion of pts achieving minimal clinically important difference (MCID) in pain (defined as >/=1 point reduction or 15% reduction from BL on a 0-10 NRS) and change from baseline in pain NRS(0-10) at all time points. In addition, change from BL in BASDAI questions 2 (spinal pain) and 3 (joint pain/swelling) and 36-Item Short Form Survey (SF-36) questions 7 (bodily pain) and 8 (pain interference) at weeks 12 and 24 were assessed. Non-responder imputation was used for binary endpoints and mixed-effects model for repeated measurements for continuous endpoints. Statistical significance as P<0.05, exploratory.

Results. In both studies, a significantly higher proportion of pts receiving UPA 15 mg and 30 mg vs PBO achieved improvements in most pain endpoints as early as w2, improvements were generally sustained or increased through w24 (nominal P<0.05; Figure 1 and 2). A significant improvement with UPA vs PBO was also observed for change from BL in PGA-pain NRS scores over time, as well as in BASDAI spinal pain and joint pain/swelling and SF-36 bodily pain and pain interference at weeks 12 and 24 (Figure 1 and 2). In SELECT-PsA 1 significantly higher proportions of pts receiving UPA 30 mg vs ADA 40 mg achieved improvements in most pain assessments as early as w2 which were sustained through w24; improvements in several assessments were also significantly greater with UPA 15 mgvsADA at w24 (nominal P<0.05; Figure 1).

Conclusion. In pts with active PsA who had inadequate response to non-biologic or biologic DMARDs, a greater proportion of pts treated with UPA vs PBO achieved rapid, significant, and clinically meaningful reductions in pain across multiple pain assessments. The reductions in pain were sustained over 24wks

Keywords: *Psoriatic arthritis, Pain, Upadacitinib.*

COMPARISON OF AXIAL AND PERIPHERAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS IN UPADACITINIB CLINICAL TRIALS

PO:01:06

X. Baraliakos [1], A. Deodhar [2], R. Ranza [3], S. Rednic [4,5], F. Ciccia [6], F. Ganz [7], T. Gao [7], A. Lertratanakul [7], I. Song [7], A. Östör [8], L. Coates [9]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Germany; [2]Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA; [3]Serviço de Reumatología, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brazil; [4]Emergency Clinical County Hospital, Rheumatology, Cluj-Napoca; [5]Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania; [6]University of Campania Luigi Vanvitelli, Caserta; [7]AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, USA; [8]Monash University, Cabrini Hospital & Emeritus Research, Melbourne, Australia; [9]University of Oxford, United Kingdom

Background. Axial, peripheral, and other disease manifestations often overlap between psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS). Upadacitinib (UPA) is an oral Janus kinase inhibitor under evaluation for the treatment of PsA and AS.

Objectives. To describe and compare baseline characteristics and UPA efficacy across 4 subgroups of patients (pts) from clinical trials: active PsA (with/without axial involvement) and active AS (with/without peripheral involvement).

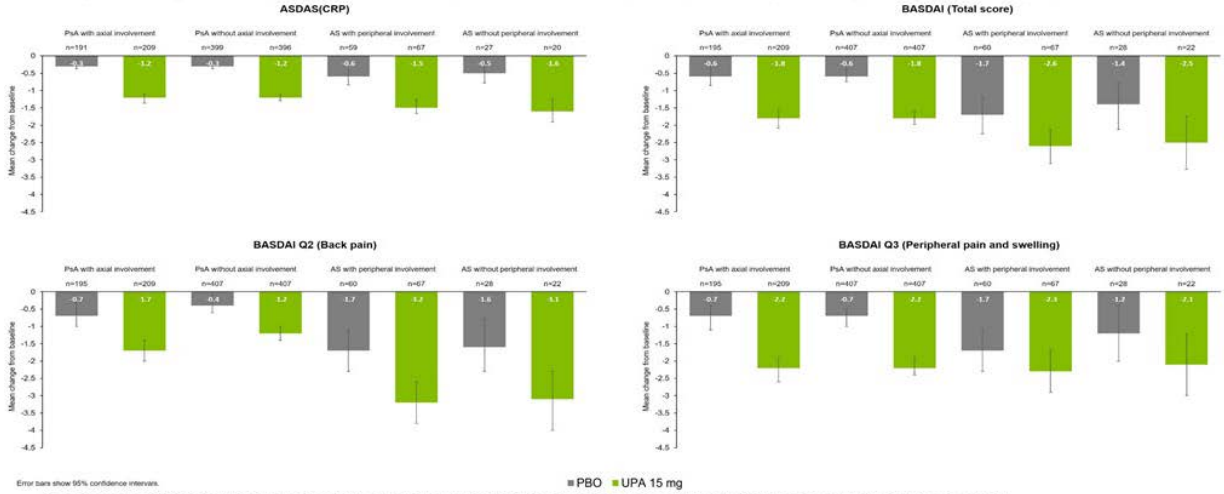
Methods. Baseline characteristics and efficacy of UPA in reducing axial and peripheral signs and symptoms were assessed via an integrated analysis across the 4 pt subgroups from the SELECT-PsA 1,1 SELECT-PsA 2,2 and SELECT-AXIS3 studies. Analyses of baseline characteristics included pts in the UPA 15 mg once daily (QD), UPA 30 mg QD, and placebo (PBO) groups; efficacy analyses included pts in the UPA 15 mg QD group only. Axial involvement in PsA (axial PsA) was determined by investigator assessment. Peripheral involvement in AS was defined based on presence of tender or swollen joints (TJC68 >0 or SJC66 >0), or presence of enthesitis at baseline (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score >0).

Table I - Baseline demographics, medical history, and disease characteristics.

Mean (SD), unless otherwise specified	PsA with axial involvement n=626	PsA without axial involvement n=1289	AS with peripheral involvement n=135	AS without peripheral involvement n=52	p-value (PsA with axial involvement versus AS with peripheral involvement)
Male, n (%)	300 (47.9)	583 (45.2)	88 (65.2)	44 (84.6)	**0.0003**
Age, years	50.7 (12.6)	52.0 (12.0)	46.6 (12.7)	42.2 (11.4)	**0.0008**
Body mass index, kg/m^2	30.3 (7.1)	30.7 (6.8)[a]	26.7 (4.9)	26.8 (5.2)	-
Duration of disease symptoms, years	11.2 (9.3)[b]	10.4 (9.5)[a]	14.6 (10.9)	14.0 (10.6)	**0.0009**
Duration of disease since diagnosis, years	7.7 (8.0)	7.3 (8.0)	7.0 (9.2)	6.8 (8.4)	0.3738
TJC68	23.6 (16.4)	20.6 (14.6)	5.3 (8.2)	0	-
SJC66	11.9 (9.0)	11.2 (8.2)	1.5 (3.2)	0	-
Psoriasis, n (%)	616 (98.4)	1269 (98.4)	7 (5.2)	0	-
Uveitis, n (%)	1 (0.2)	5 (0.4)	3 (2.2)	1 (1.9)	**0.0191**
Inflammatory bowel disease, n (%)	10 (1.6)	13 (1.0)	2 (1.5)	2 (3.8)	1.0000
PhGA	6.7 (1.7)	6.5 (1.7)	6.7 (1.5)[c]	6.9 (1.7)[b]	0.6960
Pain, VAS 0–10	6.3 (2.0)[b]	6.1 (2.2)[d]	6.9 (1.6)[a]	6.8 (1.7)[a]	**0.0002**
ASDAS(CRP)	3.4 (1.0)[a]	3.1 (1.0)[f]	3.5 (0.7)[a]	3.7 (0.8)[a]	**0.0351**
BASDAI (Total score)	6.0 (2.1)[a]	5.5 (2.2)[f]	6.4 (1.6)	6.3 (1.8)[a]	**0.0076**
BASDAI Q2 (Back pain)	6.1 (2.7)[a]	4.8 (3.2)[f]	7.2 (1.7)	7.2 (1.6)[a]	-
BASDAI Q3 (Peripheral pain/ swelling)	6.3 (2.4)[a]	6.0 (2.6)[f]	5.9 (2.4)	5.5 (2.4)[a]	0.0747
BASDAI Q4 (Tenderness)	5.8 (2.6)[a]	5.6 (2.7)[f]	6.1 (2.5)	5.7 (2.4)[a]	0.3196

[a]p<0.0001. Data missing for [b]n=1, [c]n=3, [d]n=6, [e]n=11, [f]n=4, [g]n=14

Figure Mean change from baseline (95% confidence interval) in ASDAS(CRP), BASDAI, back pain, and peripheral pain and swelling at Week 12, by patient subgroup (UPA 15 mg group)



AS, ankylosing spondylitis; ASDAS(CRP), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; PBO, placebo; PsA, psoriatic arthritis; Q, question; UPA, upadacitinib

Results. 2102 pts (UPA 15 mg; UPA 30 mg; PBO) were evaluated across the 4 subgroups (PsA [with/without axial involvement]: 626/1289; AS [with/without peripheral involvement]: 135/52). 33% of pts with PsA had axial PsA; 72% of pts with AS had peripheral symptoms. Pts with axial PsA had higher peripheral joint (TJC68 and SJC66) and skin (psoriasis) burden than pts with AS with peripheral involvement ($p<0.0001$). Pts with AS with peripheral involvement had significantly greater overall pain (pt's assessment of pain; $p=0.0002$) and back pain (BASDAI Q2; $p<0.0001$) scores, and higher total BASDAI ($p=0.0076$) and ASDAS ($p=0.0351$) scores than pts with axial PsA; physician's global assessment of disease activity, and peripheral pain and tenderness (BASDAI Q3 and Q4) were numerically similar for these 2 subgroups (Table I). The efficacy of UPA 15 mg (measured using ASDAS and BASDAI) was generally consistent across the 4 pt subgroups regardless of peripheral or axial involvement (Figure).

Conclusions. Pts with PsA with axial involvement and pts with active AS showed some differences in baseline characteristics but similar improvements versus placebo with UPA 15 mg QD.

REFERENCES

1. McInnes I, et al. Ann Rheum Dis. 2020; 79 (Suppl. 1): 16-17.
2. Genovese MC, et al. Ann Rheum Dis, 2020; 79 (Suppl. 1): 139.
3. van der Heijde D, et al. Lancet. 2019; 394: 2108-2117.

Keywords: *Axial-PsA, Ankylosing spondylitis, Upadacitinib.*

SECUKINUMAB IMPROVES PHYSICAL FUNCTION AND INHIBITS STRUCTURAL DAMAGE IN PSA PATIENTS WITH SUSTAINED REMISSION OR LOW DISEASE ACTIVITY: RESULTS FROM A PHASE 3 STUDY

PO:01:07

L. Coates [1], P. Mease [2], D. Gladman [3], S. Navarra [4], W. Bao [5], C. Gaillez [6], E. Mazzola [7]

[1]Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, United Kingdom; [2]Department of Rheumatology, Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, United States; [3]Schroeder Arthritis Institute, Toronto Western Hospital, University of Toronto, Canada; [4]Section of Rheumatology, University of Santo Tomas Hospital, Manila, Philippines; [5]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hannover, New Jersey, United States; [6]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, [7]Novartis Farma, Origgio (VA)

Objectives. Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) or the minimal disease activity (MDA) are considered for defining remission (REM) or low disease activity (LDA) in secukinumab (SEC) treated patients (pts) with PsA (Psoriatic arthritis) (1). Currently, limited SEC data are available on pts with PsA achieving sustained REM in clinical trials or real-world evidence, using these stringent criteria. The objective is to report an exploratory analysis on achievement of sustained REM/LDA in pts with PsA treated with SEC and impact on structural outcomes, physical function and health-related quality of life (HRQoL) in the FUTURE 5 study (NCT02404350).

Methods. FUTURE 5 is a randomised, double-blind, placebo-controlled 2-year phase 3 trial in pts with active PsA (2). Pts randomised to SEC 150 mg could be escalated to 300 mg from Week (Wk) 52 to 104, based on investigators' judgement. The pts were categorised as either not achieving REM/LDA, achieving it once only or sustained REM/LDA, defined as pts who achieved REM/LDA between Wks 24-52 and maintained the same response at least 2 of the next 6 visits. Of pts not achieving REM/LDA, achieved REM/LDA (VLDA, DAPSA REM, MDA, DAPSA LDA+REM) between Wk 24 and 52, the relationship between absence of REM/LDA, REM/LDA, sustained REM/LDA, proportion of pts with non-radiographic progression (assessed using the van der Heijde [mTSS]), physical function (HAQ-DI), and short form-36 physical component score [SF-36 PCS] (3) were assessed.

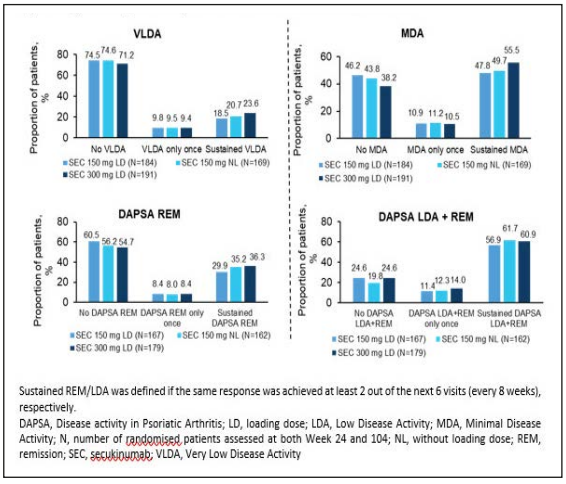
Results. In total, 996 pts were randomised to one of 4 treatment groups: SEC 300 mg loading dose (LD; N=222), SEC 150 mg LD (N=220), SEC 150 mg no loading dose (NL; N=222), and placebo (N=332). The baseline clinical characteristics were comparable across treatment groups. Majority of pts achieved either sustained MDA/sustained DAPSA LDA+REM (Figure 1). Pts achieving REM/LDA, whether at one visit or consistently, showed improved physical function and SF36-PCS at Wk 104.3A high proportion of pts did not show radiographic progression at Wk 104 irrespective of achievement of REM/LDA category (Table I).

Conclusion. The majority of patients treated with SEC achieved sustained LDA. Sustained LDA/REM was associated with improved HRQoL, physical function and inhibition of structural damage progression.

REFERENCES

1. Coates LC, et al. J Rheumatol. 2018; 46: 38-42.
2. Van der Heijde D, et al. Rheumatology. 2020; 59: 1325-1334.
3. Coates L, et al. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (Suppl. 10).

Keywords: *Artrite psoriasica, Future 5, Danno strutturale.*



Sustained REM/LDA was defined if the same response was achieved at least 2 out of the next 6 visits (every 8 weeks), respectively.
DAPSA, Disease activity in Psoriatic Arthritis; LD, loading dose; LDA, Low Disease Activity; MDA, Minimal Disease Activity; N, number of randomised patients assessed at both Week 24 and 104; NL, without loading dose; REM, remission; SEC, secukinumab; VLDA, Very Low Disease Activity

Figure I - Proportion of pts achieving VLDA/MDA/DAPS REM+LDA.

Table I - Percentage of vdH-mTSS no progression at Week 104 (change from baseline >0.50 by REM/LDA and sustained REM/LDA status.

REM and LDA composite indices, n (%)	Treatment group	No REM/LDA	REM/LDA only once	Sustained REM/LDA
MDA	SEC 150 mg LD	64 (75.3)	16 (80.0)	76 (86.4)
	SEC 150 mg NL	56 (75.7)	15 (78.9)	69 (82.1)
	SEC 300 mg LD	58 (79.5)	19 (95.0)	100 (94.3)
VLDA	SEC 150 mg LD	108 (78.8)	15 (83.3)	30 (88.2)
	SEC 150 mg NL	95 (75.4)	13 (81.3)	32 (91.4)
	SEC 300 mg LD	115 (84.6)	17 (94.4)	45 (100.0)
DAPSA REM	SEC 150 mg LD	77 (76.2)	11 (78.6)	46 (92.0)
	SEC 150 mg NL	65 (71.4)	10 (76.9)	50 (87.7)
	SEC 300 mg LD	82 (83.7)	14 (93.3)	63 (96.9)
DAPSA LDA + REM	SEC 150 mg LD	29 (70.7)	16 (84.2)	80 (84.2)
	SEC 150 mg NL	23 (71.9)	15 (75.0)	79 (79.0)
	SEC 300 mg LD	39 (88.6)	21 (84.0)	97 (89.0)

Sustained REM/LDA was defined if the same response was achieved at least twice out of the next 6 visits (every 8 weeks), respectively.
n, number of evaluable patients; vdH-mTSS, van der Heijde- modified total Sharp score

EFFICACIA E SICUREZZA DI IXEKIZUMAB (IXE) VERSUS ADALIMUMAB (ADA) (SPIRIT-H2H) CON E SENZA FARMACI ANTIREUMATICI MODIFICANTI LA MALATTIA (DMARD) CONVENZIONALI SINTETICI CONCOMITANTI IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA (PsA) NAIVE AI DMARD BIOLOGICI: RISULTATI A 52 SETTIMANE

PO:01:08

J. Smolen [1], A. Sebba [2], E.M. Ruderman [3], A. Gellett [4], C. Sapin [4], A. Srabery [4], S.L. Leage [4], S. Pillai [4], P. Reis [4], P. Nash [5], F. Cazzanti [6]

[1]Medical University of Vienna, Austria; [2]University of South Florida, Tampa, United States; [3]Northwestern Medical Group, Chicago, United States; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States, [5]School of Medicine, Griffiths University, Brisbane, Australia; [6]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino (FI)

Obiettivo. Determinare l'efficacia e la sicurezza di IXE, un anticorpo monoclonale ad elevata affinità che si lega selettivamente all'IL-17A, e ADA in sottogruppi di pazienti con PsA prespecificati (monoterapia, DMARD sintetici convenzionali [csDMARD] concomitanti, e MTX concomitante) nelle 52 settimane (wk) nello studio SPIRIT-H2H.

Metodi. SPIRIT-H2H (NCT03151551) è uno studio di 52 settimane, multicentrico, randomizzato, in aperto, con valutatore in cieco, a gruppi paralleli, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di IXE vs. ADA in adulti con PsA che soddisfacevano i criteri classificativi dell'artrite psoriasicaa e con >=3/68 articolazioni dolenti e >=3/66 articolazioni tumefatte, psoriasi a placche con interessamento >=3% della BSA, nessun trattamento precedente con DMARD biologici e precedente rispo-

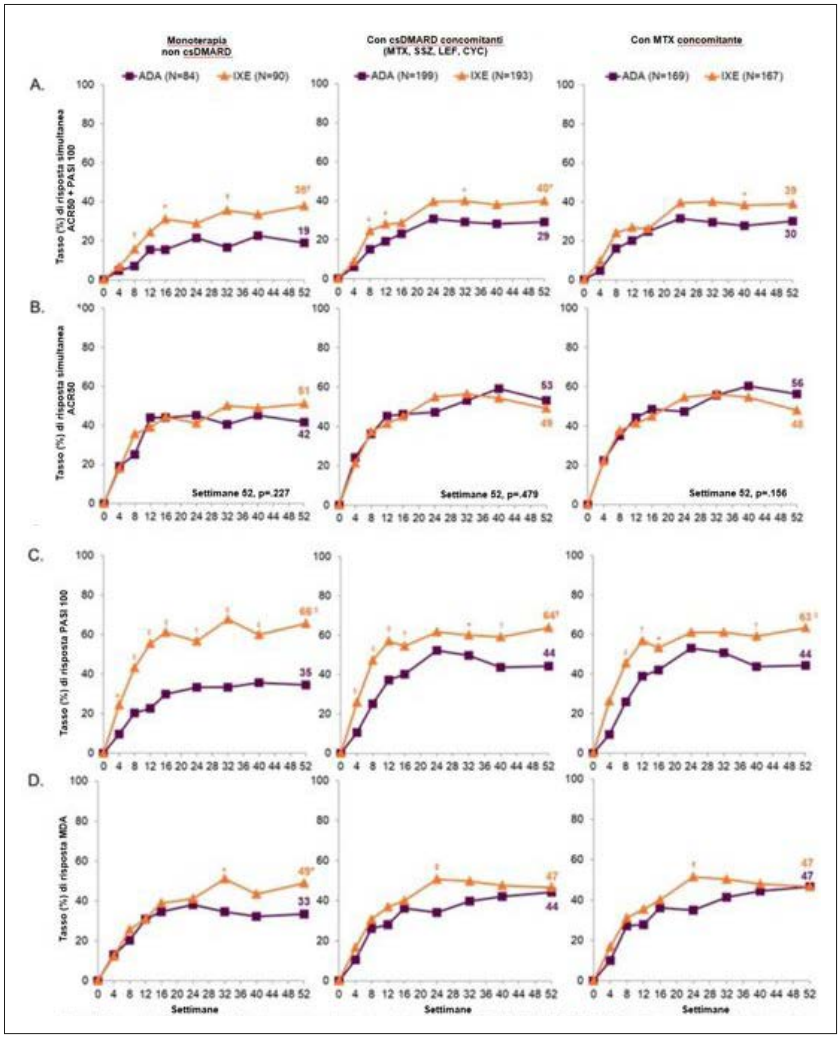


Figura 1 - Percentuale di pazienti nelle 52 settimane con raggiungimenti simultaneo di ACR50 + PASI 100, ACR50, PASI 100 e punti entesitici MDA-18. Nove pazienti con PsO attiva e BSA 23 sono stati valutati come PASI=0 al basale, un'inconsistenza medica che è stata risolta mediante valutazione clinica. Questi pazienti sono stati considerati come responder PASI 100 se PASI = 0 e BSA = 0 alle visite post-basali. *ps 05 vs ADA; †p<01 vs ADA; ‡pt 001 vs ADA.

Abbreviazioni: ACR = criteri American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; csDMARD = DMARD sintetici convenzionali; IXE = ixekizumab; MTX = metotrexato: MDA = minima attività di malattia – PsA; PASI = punteggio Psoriasis Area Severity Index.

sta inadeguata a >=1 csDMARD. La randomizzazione (1:1) è stata stratificata in base all'uso concomitante di csDMARD e alla presenza/assenza di PsA da moderata a grave (al basale: BSA >=10%, PASI >=12, static Physician's Global Assessment >=3). I pazienti (N=566) sono stati trattati con i dosaggi approvati di IXE/ADA nelle 52 settimane. I parametri di efficacia sono stati confrontati mediante modelli di regressione logistica e test esatto di Fisher. I dati mancanti sono stati imputati mediante imputazione non-reponder.

Risultati. Al basale, 167/283 pazienti trattati con IXE e 169/283 pazienti trattati con ADA hanno fatto uso concomitante di MTX. Di questi, il 9.0% (15/167) e il 7.1% (12/169), trattati rispettivamente con IXE e ADA, hanno assunto un csDMARD aggiuntivo (sulfasalasina, ciclosporina, o leflunomide). Alla settimana 52, nei sottogruppi in monoterapia o con csDMARD concomitanti, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con IXE vs. ADA ha raggiunto l'obiettivo primario (PASI100 + ACR50) o PASI100 (Figure 1A e 1C), ma non vi sono state differenze significative nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'ACR50 (Figura 1B). Nel sottogruppo monoterapia, una percentuale significativamente più elevata di pazienti nel gruppo IXE ha raggiunto la MDA rispetto al gruppo ADA (49% vs 33%); i tassi di risposta erano analoghi in entrambi i sottogruppi di combinazione (Figura 1 D). Questi dati sono a supporto di una risposta PASI100, ACR50 e MDA consistente per IXE in tutti e tre i sottogruppi.

Conclusioni. Come in precedenti studi (1-3), nello studio SPIRIT-H2H, per IXE è stata osservata un'efficacia consistente per molteplici obiettivi specifici per la malattia PsA, indipendentemente dal fatto che IXE sia stato assunto in monoterapia o in associazione con MTX o un altro csDMARD. Non sono stati rilevati segnali di sicurezza inattesi per nessuno dei due farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Mease, et al. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 123-31.
2. Coates, et al. RMD Open. 2017; 3: e000567.
3. Nash, et al. RMD Open. 2018; 4: e000692.

Riutilizzato con autorizzazione EULAR2020.
Finanziato da: Eli Lilly and Company.

Keywords: *Adalimumab, DMARD, Artrite psoriasica.*

EFFICACIA DI IXEKIZUMAB SU ATTIVITÀ DI MALATTIA E QUALITÀ DELLA VITA IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE NON RADIOGRAFICA E SEGNI OGGETTIVI DI INFIAMMAZIONE, STRATIFICATI IN BASE AL LIVELLO DI PCR/STATO DELL'ARTICOLAZIONE SACROILIACA ALLA RM AL BASALE

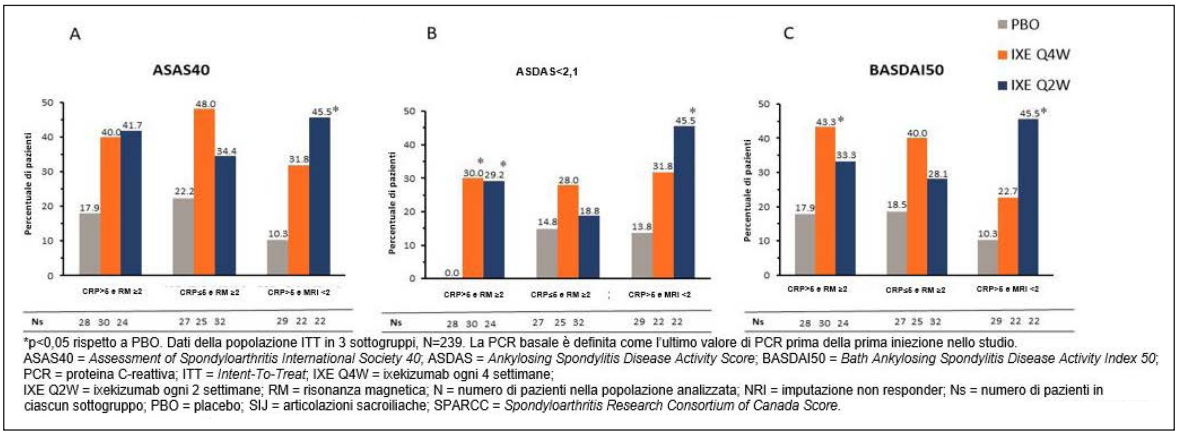
PO:01:09

W. Maksymowych [1], H. Marzo-Ortega [2], M. Østergaard [3], L. Gensler [4], J. Ermann [5], A. Deodhar [6], D. Poddubnyy [7], D. Sandoval [8], R. Bolce [8], A. Kronbergs [8], S.L. Leage [8], G. Doridot [8], V. Geneus [8], A. Leung [9], D. Adams [8], M. Rudwaleit [10,11], R. Galetta [12]

[1]University of Alberta, Edmonton, Canada; [2]NIHR LBRC, LTHT and University of Leeds, United Kingdom; [3]University of Copenhagen, Denmark; [4]University of California San Francisco, USA; [5]Brigham and Womens Hospital, Boston, USA, [6]Oregon Health & Science University, Portland, USA, [7]Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; [8]Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; [9]Syneos Health, Morrisville, USA; [10]Klinikum Bielefeld, Germany; [11]Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; [12]Eli Lilly Italia S.p.A., Sesto Fiorentino (FI)

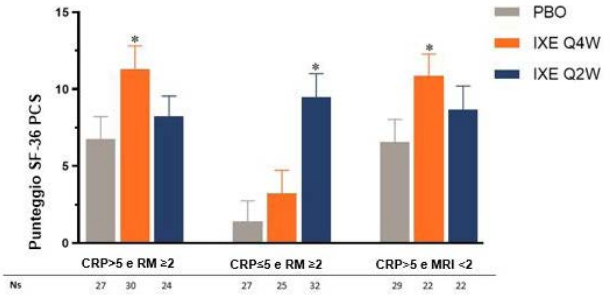
Premessa/Scopo. L'anticorpo monoclonale anti-interleuchina-17A ad alta affinità ixekizumab (IXE) è efficace in pazienti (pz) con spondiloartrite assiale non radiografica attiva (nr-axSpA), con aumento della proteina C reattiva (CRP) e/o sacroileite attiva alla risonanza magnetica (RM) (1). L'obiettivo era stabilire se l'attività della malattia e gli esiti riferiti dal paziente alla settimana 16 erano simili tra i gruppi dopo stratificazione dei pz in base a CRP/stato dell'articolazione sacroiliaca (SIJ) alla RM al basale.

Metodi. COAST-X (NCT02757352) ha incluso pz con nr-axSpA attiva e segni oggettivi di infiammazione, cioè presenza di sacroileite alla RM (criteri Assessment of Spondyloarthritis International Society [ASAS]/Outcome Measures in Rheumatology) o innalzamento della PCR sierica (>5,0 mg/L). I



*p<0,05 rispetto a PBO. Dati della popolazione ITT in 3 sottogruppi, N=239. La PCR basale è definita come l'ultimo valore di PCR prima della prima iniezione nello studio.
ASAS40 = *Assessment of Spondyloarthritis International Society 40*; ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI50 = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50*; PCR = proteina C-reattiva; ITT = *Intent-To-Treat*; IXE Q4W = ixekizumab ogni 4 settimane;
IXE Q2W = ixekizumab ogni 2 settimane; RM = risonanza magnetica; N = numero di pazienti nella popolazione analizzata; NRI = imputazione non responder; Ns = numero di pazienti in ciascun sottogruppo; PBO = placebo; SIJ = articolazioni sacroiliache; SPARCC = *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Score*.

Figura 1 - Attività di malattia ed esiti riferiti dai pz (NRI) alla settimana 16 in base PCR e punteggio SPARCC SIJ alla RM al basale.



*p<0,05 rispetto a PBO. I dati di mBOCF sono presentati come media dei minimi quadrati ± errore standard dalla popolazione ITT in 3 sottogruppi, N=239.
La CRP basale è definita come l'ultimo valore di CRP prima della prima iniezione nello studio.
CRP = proteina C-reattiva; ITT = *Intent-To-Treat*; IXE Q4W = ixekizumab ogni 4 settimane;
IXE Q2W = ixekizumab ogni 2 settimane; mBOCF = osservazione effettuata al basale portata in avanti modificata;
RM = risonanza magnetica; N = numero di pazienti nella popolazione in analisi; Ns = numero di pazienti in ciascun sottogruppo; PBO = placebo;
SF-36 PCS = *Physical Component Score* del Form-36; SIJ = articolazioni sacroiliache; SPARCC = *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Score*.

Figura 2 - Variazione rispetto al basale del punteggio SF-36 PCS alla Settimana 16 per CRO e punteggio SPARCC di SIJ alla RM al basale.

pz sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere 80 mg di IXE per via sottocutanea ogni 4 settimane (Q4W) o ogni 2 settimane (Q2W), oppure placebo (PBO). A seconda dei valori basali di PCR e della condizione delle SIJ alla RM (punteggio Spondyloarthritis Research Consortium of Canada [SPARCC]), i pz della popolazione Intent-To-Treat (N=239) sono stati suddivisi in 3 sottogruppi (CRP >5 e RM >=2; CRP <=5 e RM >=2; CRP >5 e RM <2). L'analisi di regressione logistica, con trattamento, sottogruppo e interazione trattamento-sottogruppo è stata utilizzata per rilevare le differenze tra i gruppi di trattamento nelle risposte ASAS40, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) <2,1 (bassa attività della malattia) e BASDAI50 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index 50) alla settimana 16. Il modello di analisi della covarianza, con valore basale, trattamento, sottogruppo e interazione trattamento-sottogruppo, è stato usato per rilevare la differenza tra i gruppi di trattamento nella variazione rispetto al basale della componente fisica (Physical Component Score) dello Short Form-36 (SF-36 PCS).

Risultati. La percentuale di pz che hanno raggiunto ASAS40 (obiettivo primario), ASDAS <2,1 e BASDAI50 (obiettivi secondari) è stata più alta nei gruppi IXE rispetto a PBO alla settimana 16 (Fig. 1). I tassi di risposta nei pz trattati con IXE sono stati più alti in tutti i sottogruppi (CRP >5 e RM >=2; CRP <=5 e RM >=2; CRP >5 e RM <2) senza differenze sostanziali di efficacia tra i sottogruppi. Analogamente, i pz dei gruppi IXE hanno mostrato un miglioramento del punteggio SF-36 PCS (obiettivo secondario) rispetto ai pz trattati con PBO alla settimana 16 (Fig. 2).

Conclusioni. I pz con nr-axSpA attiva e segni oggettivi di infiammazione al basale trattati con IXE hanno mostrato un miglioramento complessivo di segni e sintomi della malattia. L'efficacia non è stata diversa tra i pz con sia PCR elevata che sacroileite attiva alla RM e i pz con PCR elevata oppure sacroileite attiva alla RM.

BIBLIOGRAFIA

1. Deodhar A, et al. Lancet. 2020; 395: 53-64.

Riutilizzato con autorizzazione ACR2020.
Finanziato da: Eli Lilly and Company.

Keywords: *Ixekizumab, Proteina C reattiva, PCR, Risonanza magnetica, RM.*

LA CURVA DI APPRENDIMENTO DELLA VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELL'ENTESI DEL TENDINE DI ACHILLE

PO:01:10

G. Smerilli [1], E. Cipolletta [1], G. Destro Castaniti [2], G. Pieroni [1], G. Sartini [1], A. Cenci [1], A. Di Matteo [1,3], G. Guggino [2], W. Grassi [1], E. Filippucci [1]

[1]Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale Carlo Urbani, Jesi (AN); [2]UOSD Reumatologia, Università degli Studi di Palermo, Policlinico Paolo Giaccone, Palermo; [3]Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom

Scopo del lavoro. L'ecografia consente una accurata valutazione dell'entesi, tuttavia l'operatore-dipendenza della metodica e la necessità di un training adeguato ne limitano la diffusione fra i reumatologi.
Obiettivo principale del presente studio è stato quello di proporre un metodo teorico-pratico di insegnamento dell'ecografia delle entesi e di descrivere la curva di apprendimento di operatori senza esperienza in ecografica muscoloscheletrica nella valutazione ecografica dell'entesi achillea (considerata l'entesi "modello").
Materiali e Metodi. Tre studenti del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia hanno preso parte allo studio come "discenti". Dopo un incontro teorico-pratico preliminare, l'apprendimento si è articolato nell'arco di cinque sessioni pratiche su 10 pazienti (due pazienti per sessione). L'entesi achillea è stata studiata bilateralmente con una sonda lineare (6-18 MHz), per un totale di 20 entesi. I tre discenti ed un operatore esperto hanno effettuato l'esame ecografico su ogni paziente in maniera indipendente, valutando le anomalie elementari indicative di entesite in spondiloartrite (definizioni OMERACT). Al termine di ogni sessione, è stato somministrato ai discenti un questionario di autovalutazione sull'esecuzione ed interpretazione dell'esame ("sonographer reported outcome") e due operatori esperti hanno discusso con gli studenti le principali criticità riscontrate, fornendo un feedback immediato.
Fra ogni sessione e la successiva ai discenti è stato inviato un set di 20 immagini statiche (per un totale di 100 immagini) acquisite a livello delle entesi più comunemente studiate nella pratica clinica ed è stato chiesto loro di eseguire lo scoring delle immagini statiche in maniera analoga alle sessioni "live", con discussione dei risultati nel corso della sessione successiva.
L'accordo fra i discenti ed il gold standard è stato valutato in termini di total agreement e Prevalence and Bias-Adjusted Kappa (PABAK).
Risultati. Sia il total agreement sia la PABAK delle sessioni "live" hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo tra prima e quinta sessione (da 76.2% a 92.9% e da 0.5 a 0.79, rispettivamente; $p<0.01$) Figura 1.
In maniera analoga, per quanto riguarda lo scoring delle immagini statiche, è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa tra primo e quinto set di immagini sia in termini di total agreement sia di PABAK ($p<0.01$ e $p<0.05$, rispettivamente).
Dal questionario "sonographer reported outcome" è emerso un miglioramento soggettivo della confidenza dei tre operatori nell'esecuzione ed interpretazione dell'ecografia delle entesi tra prima e quinta sessione ($p<0.01$).
Conclusioni. Il programma di training ecografico teorico-pratico proposto, mirato sull'entesi "modello" del tendine di Achille, ha permesso ai tre operatori di ottenere una buona capacità esecutiva ed interpretativa nella valutazione ecografica dell'entesi, con un miglioramento sia dell'accordo con un operatore esperto sia della confidenza soggettiva degli operatori.

Keywords: *Entesite, Ecografia muscoloscheletrica, Curva di apprendimento.*

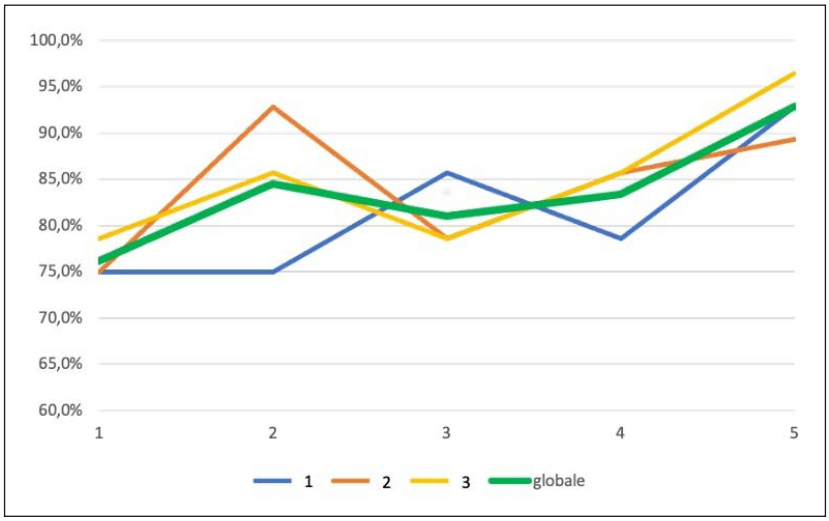


Figura 1 - Total agreement con l'operazione esperto di ogni discente (discente 1, discente 2, discente 3) e globale nel corso delle cinque sessioni.

EFFICACY OF GUSELKUMAB ACROSS BASDAI COMPONENTS IN TREATING AXIAL-RELATED SYMPTOMS OF PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM TWO PHASE 3, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDIES

PO:01:11

S. Marelli [1], F. Behrens [2], P. Mease [3], P. Helliwell [4], M. Shawi [5], W. Noel [6], S. Chakravarty [7,8], A. Kollmeier [9], X. Xu [9], S. Xu [10], Y. Wang [10], X. Baraliakos [11]

[1]Janssen Cilag, Medical Affairs, Cologno Monzese (MI); [2]Rheumatology and Fraunhofer ITMP - Translational Medicine and Pharmacology, Rheumatology, Goethe University, Frankfurt, Germany; [3]Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Rheumatology Research, Seattle, WA, United States; [4]University of Leeds, School of Medicine, Leeds, United Kingdom; [5]Janssen Global Services, LLC, Immunology, Horsham, PA, United States; [6]Janssen Scientific Affairs, LLC, Immunology, Brussels, Belgium; [7]Janssen Scientific Affairs, LLC, Immunology, Horsham, PA, United States; [8]Drexel University, College of Medicine, Rheumatology, Philadelphia, PA, United States; [9]Janssen Research & Development, LLC, Immunology, San Diego, CA, United States; [10]Janssen Research & Development, LLC, Biostatistics, Spring House, PA, United States; [11]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-University Bochum, Herne, Germany

Purpose. The monoclonal antibody guselkumab (GUS; anti-IL-23p19-subunit) is approved to treat psoriatic arthritis (PsA). Post hoc analyses of DISCOVER-1 & 2 suggested that GUS may be effective in improving symptoms of axial manifestation of PsA. We evaluated the efficacy of GUS across components of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) in improving symptoms of axial manifestations of active PsA patients using data from Phase 3, randomized, placebo (PBO)-controlled studies.

Materials and Methods. DISCOVER-1&2 patients with active PsA were randomized to subcutaneous injections of GUS 100 mg every 4 weeks (Q4W) or at Week 0, 4, and Q8W, or PBO. These post hoc analyses included patients who were identified by the investigator as having axial symptoms and sacroiliitis (prior X-ray or MRI or screening X-ray). BASDAI scores were assessed at Weeks 0, 8, 16, 24, and 52. Mean BASDAI component scores through Week 52 are reported by treatment group. Pooled data from the two studies are reported. Mean BASDAI component scores are reported using observed data; total BASDAI scores with missing components were set to missing. The proportion of patients achieving 50% or more improvement in BASDAI (BASDAI 50) was also determined; patients with missing data or who met the treatment failure criteria (discontinued study agent or used prohibited medications) were considered nonresponders at all subsequent timepoints.

Results. These analyses included 312 patients from DISCOVER-1 & 2 (103 GUS Q4W, 91 GUS Q8W, 118 PBO); mean total BASDAI scores at Week 0 were 6.4, 6.5, and 6.6, respectively. Demographics and mean baseline BASDAI component scores (ie, fatigue, spinal pain, joint pain, enthesitis, qualitative morning stiffness, and quantitative morning stiffness) were similar across treatment groups (Table I). In comparison with the total study population, this subgroup of patients had a higher mean C-reactive protein level at baseline and a higher proportion of patients with enthesitis and included a slightly higher proportion of males. Mean scores for all six BASDAI components, including spinal pain, decreased through Week

Table I - Baseline demographic and disease characteristics for patients who were identified by physician as having symptoms consistent with spondylitis and had sacroiliitis confirmed via prior radiograph/MRI or screening radiograph.

	GUS Q4W	GUS Q8W	Placebo
Patients, n	103	91	118
Male, n (%)	68 (66)	54 (59)	69 (59)
Age, years	44.9 ± 11.8	45.0 ± 10.7	45.3 ± 11.0
BASDAI			
Patients, n	95	84	110
Score	6.4 ± 1.7	6.5 ± 1.8	6.6 ± 1.5
BASDAI Components			
Fatigue	6.4 ± 2.0	6.7 ± 1.9	6.5 ± 1.9
Spinal pain	6.6 ± 2.1	6.5 ± 2.3	6.7 ± 2.0
Joint pain	6.3 ± 1.9	6.5 ± 2.2	6.8 ± 1.7
Enthesitis	6.3 ± 2.1	6.4 ± 2.2	6.3 ± 2.2
Qualitative morning stiffness	6.8 ± 2.1	6.7 ± 2.5	7.0 ± 2.0
Quantitative morning stiffness	6.2 ± 2.9	5.7 ± 2.9	6.1 ± 2.8

Data are mean ± standard deviation unless otherwise noted.
BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; GUS, guselkumab; MRI, magnetic resonance imaging; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks

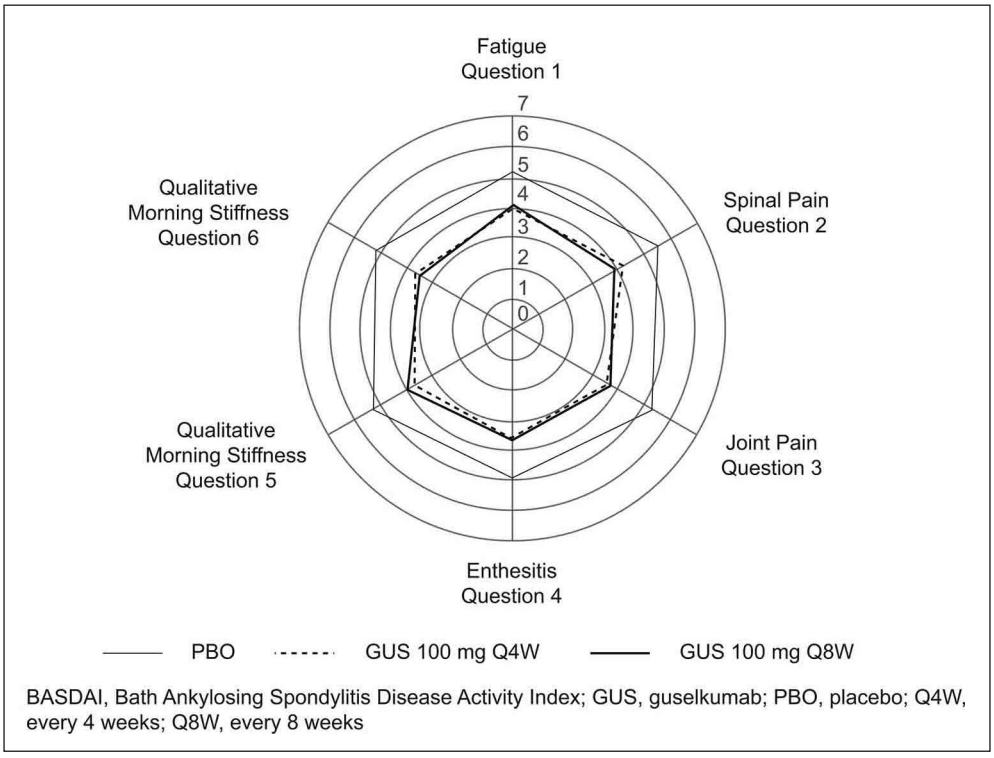


Figure 1 - Mean scores of BASDAI components at week 24, DISCOVER-1 and DISCOVER-2.

24 in GUS-treated patients, with separation from PBO observed as early as Week 8; improvements were maintained at Week 52. At Week 24, BASDAI 50 response rates were higher in the Q4W and Q8W groups versus PBO (38% and 40% versus 19%). At Week 52, mean BASDAI component scores for PBO patients who crossed over to GUS Q4W at Week 24 were similar to those for patients who were randomized to GUS. A similar trend was observed for BASDAI 50 response.

Conclusion. Among PsA patients with axial symptoms and sacroiliitis (via investigator-confirmed imaging) in the DISCOVER-1&2 trials, GUS treatment resulted in lower mean scores for all six BASDAI components compared with PBO as early as Week 8 and through Week 24, with mean scores maintained at Week 52.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Guselkumab, BASDAI.*

SECUKINUMAB 150 MG PROVIDES SUSTAINED IMPROVEMENT IN SIGNS AND SYMPTOMS OF NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 2-YEAR RESULTS FROM THE PREVENT STUDY

PO:01:12

V. Fucci [1], D. Poddubnyy [2], A. Doodhar [3], X. Baraliakos [4], R. Blanco [5], E. Dokoupilova [6], S. Hall [7], A. Kivitz [8], M. Van de Sande [9], A. Stefanska [10], P. Pertel [11], H. Richards [11], J. Braun [12]

[1]Medical Department Novartis Farma, Milan; [2]Charité - Universitätsmedizin, Rheumatism Research Centre, Berlin, Germany; [3]Oregon Health & Science University, Division of Arthritis and Rheumatic Diseases, School of Medicine, Portland, USA; [4]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Rheumatology Division, Nordrhein, Westfalen, Germany, [5]Hospital University Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Division of Rheumatology, Santander, Spain; [6]Medical Plus, S.R.O., Uherske Hradiste, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Masaryk Universit, Brno, Czech Republic; [7]Monash University, Department of Medicine, Melbourne, Australia; [8]Altoona Center for Clinical Research, Clinical Research Division, Duncansville, Pennsylvania, USA; [9]Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, Netherlands; [10]Novartis Ireland Limited, Dublino, Ireland; [11]Novartis Pharma AG, Base; Switzerland, [12]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, and Ruhr-University Bochum, Department of Rheumatology, Bochum, Germany

Objectives. Axial spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory disease characterised by chronic back pain, and it comprises radiographic axSpA and non-radiographic axSpA (nr-axSpA). 1 Secukinumab (SEC) 150 mg, with (LD) or without loading (NL), dose significantly improved the signs and symptoms of patients with nr-axSpA in the PREVENT (NCT02696031) study through Week 52.2 To report the long-term clinical efficacy and safety of secukinumab from the PREVENT study through 2 years.

Methods. A detailed study design, key primary and secondary endpoints have been reported previously.2 In total, 555 patients fulfilling ASAS criteria for axSpA plus abnormal C-reactive protein (CRP) and/or MRI, without evidence of radiographic changes in sacroiliac (SI) joints according to modified New York Criteria for AS were randomised (1:1:1) to receive SEC 150 mg with LD, NL, or placebo (PBO) at baseline. LD patients received SEC 150 mg at Weeks 1, 2, 3, and 4, and then every 4 weeks (q4wk) starting at Week 4. NL patients received SEC 150 mg at baseline and PBO at weeks 1, 2, and 3, and then 150 mg q4wk. 90% patients were anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) naïve, 57% had elevated CRP and 73% had evidence of SI joint inflammation on MRI. All images were assessed centrally before inclusion. All patients continued to receive open-label SEC 150 mg treatment after Week 52. Efficacy assessments through Week 104 included ASAS40 in anti-TNF-naïve patients, ASAS40, BASDAI change from baseline, BASDAI50, ASAS partial remission, and ASDAS-CRP inactive disease in the overall population. The safety analyses included all patients who received ±1 dose of study treatment for the entire treatment period up to Week 104. Data are presented as observed.

Results. Overall, 438 patients completed 104 weeks of study: 78.9% (146/185; LD), 77.7% (143/184; NL) and 80.1% (149/186; PBO). Efficacy results at Week 52 were sustained through Week 104 and are reported in the Table I. The safety profile was consistent with the previous reports with no deaths reported during the entire treatment period up to Week 104.2.

Conclusions. Secukinumab 150 mg demonstrated sustained improvement in the signs and symptoms of patients with nr-axSpA through 2 years. Secukinumab was well tolerated with no new or unexpected safety signals.

Keywords: *Secukinumab, Non-radiographic Axial SpA, PREVENT.*

Table I - Summary of clinical efficacy (Observed data).

Endpoints	Week	SEC 150 mg LD (N=185)	SEC 150 mg NL (N=184)	PBO-SEC 150 mg (N=186)
*ASAS40 in anti-TNF-naïve patients, n/M (%)	52[a]	90/137 (65.7)	95/145 (65.5)	85/151 (56.3)
	104	78/123 (63.4)	83/123 (67.5)	83/134 (61.9)
BASDAI change from baseline, mean±SD	52[a]	−3.7±2.8	−3.7±2.6	−3.3±2.4
	104	−4.1±2.6	−3.9±2.6	−3.7±2.5
BASDAI50, n/M (%)	52[a]	90/153 (58.8)	92/163 (56.4)	90/161 (55.9)
	104	88/137 (64.2)	84/136 (61.8)	87/142 (61.3)
ASAS partial remission, n/M (%)	52[a]	46/152 (30.3)	56/163 (34.4)	46/161 (28.6)
	104	51/137 (37.2)	50/135 (37.0)	50/142 (35.2)
ASDAS CRP inactive disease, n/M (%)	52[a]	49/152 (32.2)	58/163 (35.6)	48/160 (30.0)
	104	50/132 (37.9)	53/133 (39.8)	53/142 (37.3)

*For anti-TNF-naïve patients, N=164, LD; 166, NL; 171, PBO-SEC.
[a] total number of evaluable patients including open-label SEC and standard of care (SOC; 2 patients in LD, 1 patient in NL continued on SOC). After Week 52, only patients who continued to receive open-label SEC are presented.
ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; M, number of patients with evaluation; N, total randomised patients; n, number of patients who are responders; SD, standard deviation

MIGLIORAMENTO DI DOLORE E AFFATICAMENTO CON IXEKIZUMAB NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA ATTIVA E PRECEDENTE RISPOSTA INADEGUATA AGLI INIBITORI DEL TNF: FOLLOW-UP A TRE ANNI DI UNO STUDIO DI FASE 3 (SPIRIT-P2)

PO:01:13

A. Orbai [1], K. De Vlam [2], P. Nash [3], J. Birt [4], G. Gallo [4], K. Stenger [4], V. Geneus [4], B. Combe [5], F. Misuraca [6]
[1]Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, United States; [2]Universitaire Ziekenhuizen, Leuven, Belgium; [3]School of Medicine Griffith University, Brisbane, Australia; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, United States; [5]CHU Montpellier and Montpellier University, Montpellier, France; [6]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino (FI)

Obiettivo. Descrivere i dati a 3 anni di dolore e affaticamento nei pazienti con artrite psoriasica (PsA) e risposta inadeguata/intolleranza agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi) che sono stati trattati con ixekizumab (IXE), aggiornando i precedenti risultati (1, 2).
Materiali e Metodi. SPIRIT-P2 (NCT02349295) è uno studio di fase 3 di 156 settimane in pazienti che soddisfacevano i criteri di classificazione per l'artrite psoriasica e che avevano una risposta inadeguata/intolleranza a 1 o 2 TNF. I dati qui presentati si riferiscono solo ai pazienti nella popolazione intent-to-treat randomizzati a IXE al basale. Dopo una dose iniziale di 160 mg, i pazienti sono stati trattati con IXE 80 mg ogni 2 o 4 settimane (Q2W o Q4W). I pazienti hanno auto-valutato i loro sintomi mediante la scala visuo-analogica del dolore articolare (Joint Pain VAS; 0 [nessun dolore] a 100 [peggior dolore immaginabile]), la Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36; con i domini che variavano da 0 [peggiore] a 100 [migliore]), e la scala di valutazione numerica della gravità dell'affaticamento (Fatigue NRS; 0 [nessuna] a 10 [peggiore immaginabile]). I cut-off della minima differenza clinicamente importante (MCID) erano >=10 per Joint Pain VAS, >=5 per i domini SF-36, e >=3 per Fatigue NRS. I valori mancanti sono stati imputati con i metodi della modified baseline observation carried forward (variabili continue) e della modified nonresponder imputation (variabili categoriche).
Risultati. 70/122 (57.4%) e 55/123 (44.7%) rispettivamente nei gruppi IXE Q4W e Q2W hanno completato la settimana 156. Alla settimana 156, la variazione media rispetto al basale per la Joint Pain VAS era -28.9 (IXE Q4W) e -25.3 (IXE Q2W) (Fig. 1A). Inoltre, il 51.8% dei pazienti ha riportato miglioramenti clinicamente rilevanti per il dolore articolare (56.1% IXE Q4W, 47.5% IXE Q2W) alla settimana 156. I pazienti hanno riportato un miglioramento medio di 18 punti nel dominio dolore fisico di SF-36 alla settimana 156 (Fig. 1B). Inoltre i pazienti hanno riportato miglioramenti nell'affaticamento fino alla settimana 156 (Fig. 1C), con il 35.0% dei pazienti che ha raggiunto la MCID nella Fatigue NRS (39.4% IXE Q4W, 30.6% IXE Q2W). Il miglioramento dell'affaticamento è stato supportato da un miglioramento medio di 14 punti nel dominio vitalità di SF-36 alla settimana 156 (Fig. 1D).
Conclusioni. Nei pazienti con PsA che avevano una risposta inadeguata/intolleranza ai TFN1, i miglioramenti del dolore e dell'affaticamento si sono prolungati nei 3 anni di trattamento con IXE nei gruppi di trattamento sia Q2W che Q4W.

BIBLIOGRAFIA

1. Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, et al. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37: 566-574.
2. Turkiewicz A, Gellett A, Kerr L, et al. [abstract] Arthritis Rheumatol. 2018; 70: 2577.

Riutilizzato con autorizzazione EULAR2020.
Finanziato da: Eli Lilly and Company.

Keywords: *Ixekizumab, Artrite psoriasica attiva, inibitori del TNF.*

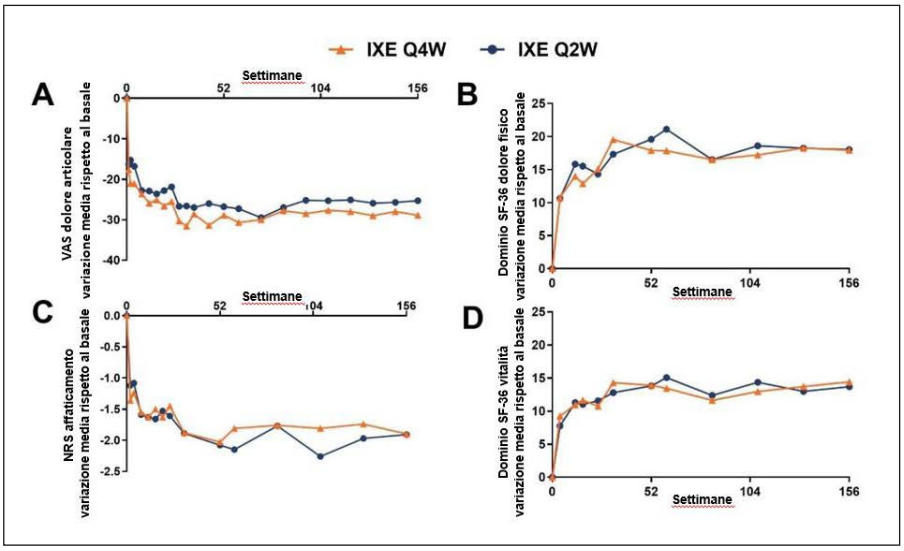


Figura 1 - Risultati di dolore e affaticamento dopo 156 settimane di trattamento con ixekizumab.
La figura mostra la variazione media rispetto al basale per (A) VAS dolore articolare, (B) dominio SF-36 dolore fisico, (C) NRS affaticamento, e (D) dominio SF-36 vitalità. IXE = ixekizumab; NRS = scala di valutazione numerica; Q2W = ogni 2 settimane; Q4W = ogni 4 settimane; SF-36 = Medical Outcomes Study 36-item Short Form Healt Survey; VAS = scala visuo-anlogica.

QUANTIFICATION OF BONE MARROW OEDEMA AND FAT METAPLASIA IN SACROILIAC JOINTS IN SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS USING HISTOGRAPHIC MRI ANALYSIS

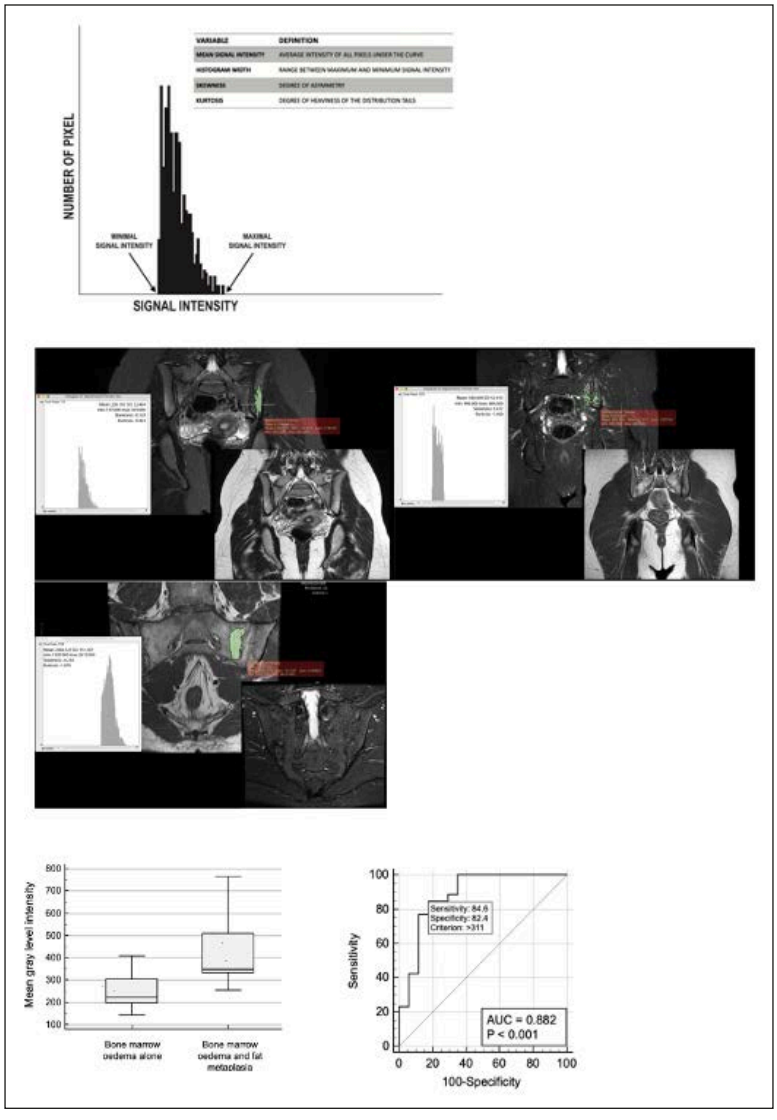
PO:01:14

F. Salaffi [1], M. Carotti [2], L. Ceccarelli [3], M. Di Carlo [1], S. Farah [1], A. Giovagnoni [2]

[1]Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale Carlo Urbani, Ancona; [2]Dipartimento di Scienze Radiologiche, Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]U.O di Radiologia Ospedale degli Infermi, Azienda AUSL della Romagna, Faenza

Objective. To demonstrate a possible basis for a quantitative magnetic resonance imaging (MRI) approach that uses histographic analysis to determine bone marrow oedema and fat metaplasia in patients with spondyloarthritis (SpA) in the sacroiliac joints (SIJ).

Methods. Patients with sacroiliitis and axial-SpA underwent 1.5-T MRI in this study. Images of the SIJ were produced using post-processed MRI data. Using a five-point classification scheme, an expert reader visually examined all sacroiliac joints for the presence of irregular marrow attenuation on MRI images (0, no edema; 1, mild edema; 2, moderate edema; 3, severe edema; 4 very severe edema). A region-of-interest-based histographic quantitative analysis was used to assess MRI images. Using receiver operator curves (ROC) and area under the curve (AUC), diagnostic accuracy values for diagnosing BME were determined for MRI maps (quantitative assessment).



Results. On semiquantitative review, seventeen of the 43 patients (39.5%) had only a BME lesion, while the remaining 26 patients (60.5%) had both BME and fat metaplasia at the SIJ level. Inter-rater agreement between readers 1 and 2 was very strong. The weighted kappa is 0.643, with a standard error of 0.199 and a 95 percent variability coefficient of 0.369 to 0.889. By MRI, the two levels of edema groups had a significant difference in histographic mean signal power ($p<0.001$). The optimal cutoff was investigated at the optimal point of the ROC to evaluate the highest yield in terms of performance, sensitivity, specificity, positive predictive value, and likelihood ratio. The AUC was 0.898 in distinguishing between two forms of inflammatory lesions (standard error 0.0529 and 95 percent confidence interval 0.767 to 0.969.

Conclusion. By using histographic mean signal intensity among the two stages of edema community, patients with early and more mature SIJ inflammatory lesions can be objectively identified by MRI. It's crucial to see this in the light of the histopathological progression of a spinal inflammatory lesion.

Keywords: *Spondyloarthritis, Magnetic resonance imaging, Sacroiliac joints.*

EFFICACY OF SECUKINUMAB IN TNFI-NAIVE PATIENTS ACROSS THE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS SPECTRUM OVER 52 WEEKS: A POST HOC ANALYSIS OF THE MEASURE AND PREVENT CLINICAL TRIALS

PO:01:15

M. Magrey [1], J. Walsh [2], F. Huang [3], H. Kameda [4], J. Wang [5], P. Pertel [6], H. Marzo-Ortega [7], M. Cosenza [8]

[1]Case Western Reserve University School of Medicine Division of Rheumatology, Ohio, USA, [2]Veteran Affairs Medical Center University of Utah Medical Center Division of Rheumatology, Salt Lake City, USA, [3]Chinese PLA General Hospital Department of Rheumatology and Immunology, Beijing, China; [4]Toho University (Ohashi Medical Center) Department of Internal Medicine Division of Rheumatology, Tokyo, Japan; [5]Novartis Pharmaceuticals Corporation, Immunology Hepatology and Dermatology, East Hanover, USA; [6]Novartis Pharma AG, Immunology, Hepatology and Dermatology, Basel, Switzerland; [7]NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Training Hospitals NHS Trust and LIRMM, University of Leeds, NIHR Leeds Mus, Leeds, United Kingdom; [8]Novartis Medical Dept., Origgio (VA)

Objectives. Secukinumab (SEC) has demonstrated significant efficacy in patients (pts) with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). 1-5 However, evidence regarding the efficacy of SEC across the axSpA disease spectrum is limited to assess the efficacy of SEC on key efficacy endpoints in pts with axSpA (nr-axSpA and AS) over 52 weeks from 6 pooled phase 3 clinical trials.

Methods. This post hoc analysis included pooled data from TNFi- naïve pts in the MEASURE 1-5 (AS) and PREVENT (nr-axSpA) phase 3 trials. Assessments included proportion of pts achieving ASAS40, ASAS 5/6, ASAS partial remission (ASAS-PR), ASDAS-CRP major improvement, ASDAS-CRP inactive disease (ASDAS-CRPID), BASDAI50 and mean change from baseline in nocturnal back pain and morning stiffness with any SEC 150 mg or SEC 300 mg or placebo (PBO) at Week 16, and sustainability was measured in pts treated with SEC at Week 52. Data are reported as non-responder imputation.

Results. A total of 1558 TNFi - naive pts (SEC 150 mg, N=932; SEC 300 mg, N=57 and PBO, N=569) with a mean age of 39.3±11.58 years were included in the study. At Week 16, significantly higher improvements in pts treated with SEC versus PBO were observed in all efficacy endpoints (Table I) with improvements sustained up to Week 52.

Conclusion. SEC 300 mg and 150 mg provided significant and sustained improvement in the signs and symptoms of TNFi-naive pts with axSpA regardless of radiographic status.

REFERENCES

1. Baeten D, et al. N Engl J Med. 2015; 373: 2534-48.
2. Pavelka K, et al. Arthritis Res Ther. 2017; 19: 285.
3. Kivitz AJ, et al. Rheumatol Ther. 2018; 5: 447-62.
4. Feng H, et al. Chin Med J. 2020; 133: 2521-31.
5. Deodhar A, et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73: 110-20.

Keywords: *Spondiloartrite assiale, Prevent, Measure.*

Table I - Efficacy endpoints at Week 16 and Week 52 in TNFi-naïve patients with axSpA.

Endpoints	Week	Any secukinumab 150 mg (N = 932)	Secukinumab 300 mg (N = 57)	Placebo (N = 569)
ASAS40, n (%)	16	399 (42.8)[†]	25 (43.9)[†]	134 (23.6)
	52	508 (54.5)	33 (57.9)	-
ASAS 5/6, n (%)	16	414 (44.4)[†]	24 (42.1)[†]	125 (22.0)
	52	508 (54.5)	33 (57.9)	-
ASAS partial remission, n (%)	16	166 (17.8)[†]	12 (21.1)[†]	35 (6.2)
	52	240 (25.8)	13 (22.8)	-
ASDAS-CRP major improvement, n (%)	16	266 (28.5)[†]	16 (28.1)[†]	43 (7.6)
	52	336 (36.1)	20 (35.1)	-
ASDAS-CRP ID, n (%)	16	171 (18.3)[†]	11 (19.3)[†]	31 (5.4)
	52	247 (26.5)	13 (22.8)	-
BASDAI50, n (%)	16	356 (38.2)[†]	22 (38.6)[§]	110 (19.3)
	52	459 (49.2)	27 (47.4)	-
Nocturnal back pain, mean change from baseline ± SE	16	−31.82 ± 0.87	−37.99 ± 3.56[†]	−18.12 ±1.13
	52*	−41.31 ± 27.58	−46.56 ± 24.30	-
Overall level of morning stiffness, mean change from baseline ± SE	16	−3.23 ± 0.09[†]	−3.62 ± 0.35[†]	−1.95 ± 0.11[†]
	52*	−4.24 ± 2.75	−4.71 ± 2.74	-

Data presented as NRI.
[†]*P* <0.001; [§]*P*<0.01 vs placebo; *mean change ± SD.
ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; axSpA, axial spondyloarthritis; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; ID, inactive disease; NRI, non-responder imputation; SD, standard deviation; SE, standard error, TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

PREDITTORI DI RISPOSTA IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE NON RADIOGRAFICA TRATTATI CON CERTOLIZUMAB PEGOL NELLO STUDIO C-AXSPAND

PO:01:16

S. Alivernini [1], W. Maksymowych [2], T. Kumke [3], S. Auteri [4], B. Hoepken [3], L. Bauer [3], M. Rudwaleit [5]
[1]Institute of Rheumatology, Policlinico Gemelli, Rome; [2]University of Alberta, Edmonton, Canada; [3]UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany; [4]UCB Pharma, Brussels, Belgium; [5]Klinikum Bielefeld and Charité, Berlin, Germany

Scopo. L'identificazione di fattori clinici predittivi della risposta al trattamento a lungo termine nella spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA) può contribuire a una migliore gestione dei pazienti. L'indagine condotta è mirata a comprendere se le caratteristiche demografiche o basali dei pazienti con nr-axSpA dello studio C-axSpAnd possano essere predittive per il raggiungimento di una risposta clinica dopo 1 anno di trattamento con certolizumab pegol (CZP).
Metodo. C-axSpAnd è uno studio in doppio cieco, multicentrico, interventistico, di fase 3 della durata di 52 settimane, controllato con placebo (PBO). La regressione logistica graduale multivariata è stata utilizzata per identificare i fattori clinici predittivi di risposta. Outcome primario di efficacia: ASDAS - major improvement (ASDAS-MI) alla settimana 52; principale outcome secondario di efficacia: ASAS40 alla settimana 52 in pazienti randomizzati a CZP 200 mg ogni 2 settimane (Q2W). I fattori predittivi utilizzati nel modello includevano le caratteristiche demografiche e al basale, e gli outcome alla settimana 12. Una significatività pari a p<=0.05 era richiesta per proseguire nello studio, mentre un p-value pari a p=0.1 era motivo di esclusione dallo stesso. L'analisi non responder imputation è stata utilizzata per tenere conto dei dati mancanti o dei valori raccolti dopo il passaggio al trattamento in aperto. È stata condotta un'analisi di sensibilità per considerare i pazienti che hanno subito cambiamenti nella loro terapia di base non biologica durante la fase controllata da PBO di 52 settimane.
Risultati. I pazienti sono stati randomizzati a CZP 200mg Q2W (n=159) e a PBO (n=158). I fattori predittivi identificati per ASDAS-MI alla settimana 52 nei pazienti trattati con CZP, includevano la contemporanea positività sia per la presenza di sacroileite alla risonanza magnetica sia per HLA-B27, l'indice BASDAI più alto al basale e un maggiore miglioramento ASDAS alla settimana 12 (Tabella I). Per la risposta ASAS40, anche MRI+/HLA B27+ è stato identificato come fattore predittivo della risposta alla settimana 52, insieme a un BASMI basale inferiore e a miglioramenti maggiori alla settimana 12 in PtGADA e ASQoL (Tabella I). L'analisi di sensibilità ha identificato gli stessi fattori per ASDAS-MI e ASAS40, ad eccezione del cambiamento rispetto al basale del PtGADA come predittivo della risposta ASAS40. L'analisi di sensibilità ha inoltre identificato il raggiungimento dell'ASAS40 alla settimana 12 come fattore predittivo dello stesso ASAS40 alla settimana 52. Nei pazienti con PBO, non sono stati identificati fattori predittivi significativi di risposta alla settimana 52.
Conclusioni. La presenza di sacroileite alla risonanza magnetica e la positività all'HLA-B27 sono stati identificati come fattori predittivi coerenti della risposta alla settimana 52 (ASDAS-MI e ASAS40) nei pazienti nr-axSpA trattati con CZP.
Finanziamento: questo studio è stato finanziato da UCB Pharma. I servizi editoriali sono stati forniti da Costello Medical e finanziati da UCB Pharma.

Keywords: *Nr-axSpA, Fattori clinici predittivi, Certolizumab pegol.*

Tabella I - Fattori predittivi della risposta alla Sett. 52 nei pz trattati con CZP.

Fattori predittivi per ASDAS-MI	Odds ratio	Limiti di confidenza Wald al 95%
RM+/HLA-B27+ (n=90) vs RM−/HLA-B27+ (n=38)	5,78	1,59–21,0
HLA-B27 (n=29) vs RM−/HLA-B27+ (n=38)	1,64	0,33-8,15
BASDAI al basale (continua)	1,91	1,30-2,80
Variazione dell'ASDAS (continua) alla Sett. 12 rispetto al basale	0,14	0,07-0,29
Fattori predittivi per ASAS40	**Odds ratio**	**Limiti di confidenza Wald al 95%**
RM+/HLA-B27+ (n=90) vs RM−/HLA-B27+ (n=38)	4,75	1,58–14,28
HLA-B27 (n=29) vs RM−/HLA-B27+ (n=38)	1,60	0,41-6,23
BASMI al basale (continua)	0,71	0,50–0,999
Variazione del PtGADA (continua) alla Sett. 12 rispetto al basale	0,74	0,61-0,90

Un odds ratio >1 indica una probabilità maggiore del 1° sottogruppo (binario) o di valori maggiori (continui) con effetto predittivo. ASAS40: valutazione della risposta 40% della Società internazionale per la spondiloartrite; ASDAS-MI: punteggio dell'attività della malattia per la spondilite anchilosante - miglioramento superiore; ASQoL: questionario per misurare la qualità della vita nella spondilite anchilosante; BASDAI: indice di Bath dell'attività della malattia per la spondilite anchilosante; BASMI: indice metrologico di Bath per la spondilite anchilosante; CZP: certolizumab pegol; HLA: antigene leucocitario umano; RM+/−: presenza/assenza di sacroileite alla risonanza magnetica; PtGADA: Valutazione globale dell'attività della malattia da parte del pz.

L'ENTESITE ECOGRAFICA COME BIOMARKER DI SEVERITÀ DELL'ARTRITE PSORIASICA: IL SEGNALE POWER DOPPLER E LE EROSIONI OSSEE A LIVELLO DELLE ENTESI PREDICONO LA PRESENZA DEL DANNO EROSIVO ARTICOLARE

PO:01:17

G. Smerilli [1], E. Cipolletta [1], G. Destro Castaniti [2], A. Di Matteo [1,3], M. Di Carlo [1], E. Moscioni [1], F. Francioso [1], W. Grassi [1], E. Filippucci [1]

[1]Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale Carlo Urbani, Jesi (AN); [2]U.O.S.D. Reumatologia, Università degli Studi di Palermo, Policlinico Paolo Giaccone, Palermo; [3]Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom

Scopo del Lavoro. L'entesite è un elemento distintivo dell'artrite psoriasica (AP) ed una possibile correlazione fra l'entesite ecografica ed il danno articolare è emersa in un recente studio (Polachek et al. The association between sonographic enthesitis and radiographic damage in psoriatic arthritis. Arthritis ResTher 2017; 19: 189).

Obiettivo. È stato quello di identificare i predittori clinici ed ecografici (inclusa ciascuna componente elementare delle definizioni OMERACT di entesite) della presenza di erosioni ossee articolari rilevabili ecograficamente in pazienti con AP.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti consecutivi con AP (criteri CASPAR). I seguenti dati clinici sono stati acquisiti: età, sesso, BMI, durata di malattia (AP e psoriasi), attività fisica, diabete mellito, sindrome metabolica, fibromialgia, impiego lavorativo, articolazioni tumefatte e dolenti (66/68), dolore, patient global assessment, proteina C reattiva, Disease Activity index for PSoriatic Arthritis, Leeds Enthesitis Index, Psoriasis Area Severity Index, Minimal Disease Activity, Health Assessment Questionnaire, entesite clinica (epicondilo laterale e mediale, quadricipite, tendine patellare prossimale e distale, tendine di Achille e fascia plantare), dattilite, onicopatia e impegno flogistico di mani, piedi ed assiale.

Il protocollo ecografico è stato condotto con una sonda da 6-18 MHz. Sono state studiate bilateralmente le seguenti entesi: quadricipite, tendine patellare prossimale e distale, tendine di Achille e fascia plantare. In accordo con le definizioni OMERACT, i seguenti parametri sono stati valutati: ipoecogenicità, ispessimento, segnale power Doppler (PD), entesofiti/calcificazioni ed erosioni ossee.

Sono state inoltre studiate ecograficamente le seguenti sedi articolari per la ricerca di sinovite in grey-scale (GS) e PD, ed erosioni ossee: II e V metacarpofalangea, stiloide ulnare e V metatarsofalangea, bilateralmente, e l'articolazione più infiammata all'esame clinico. La presenza di tenosinovite del VI canale degli estensori è stata registrata.

L'analisi di regressione lineare multipla è stata utilizzata per identificare le variabili (cliniche ed ecografiche) predittive della presenza di erosioni ossee articolari.

Risultati. Sono stati arruolati 104 pazienti con AP. Almeno una erosione ossea articolare è stata riscontrata in 47/104 pazienti (45.2%), più frequentemente a livello della V metatarsofalangea (42/208 articolazioni, 20.2%; 32/104 pazienti, 30.8%).

Nell'analisi multivariata, i parametri significativamente associati con la presenza di erosioni ossee articolari sono stati il segnale PD e le erosioni ossee a livello delle entesi ($p<0.001$ e $p=0.02$, rispettivamente), la sinovite in GS ($p=0.03$) e la durata dell'artrite ($p=0.04$) Figura 1.

Conclusione. Il segnale PD e le erosioni ossee a livello delle entesi, ma non le altre anomalie incluse nelle definizioni OMERACT di entesite, costituiscono dei biomarker ecografici caratteristici di pazienti con un fenotipo di artrite più severo. I risultati del presente studio evidenziano la potenziale rilevanza di queste espressioni di entesite in un'ottica di stratificazione del paziente.

Keywords: *Entesite, Ecografia muscoloscheletrica, Artrite psoriasica.*

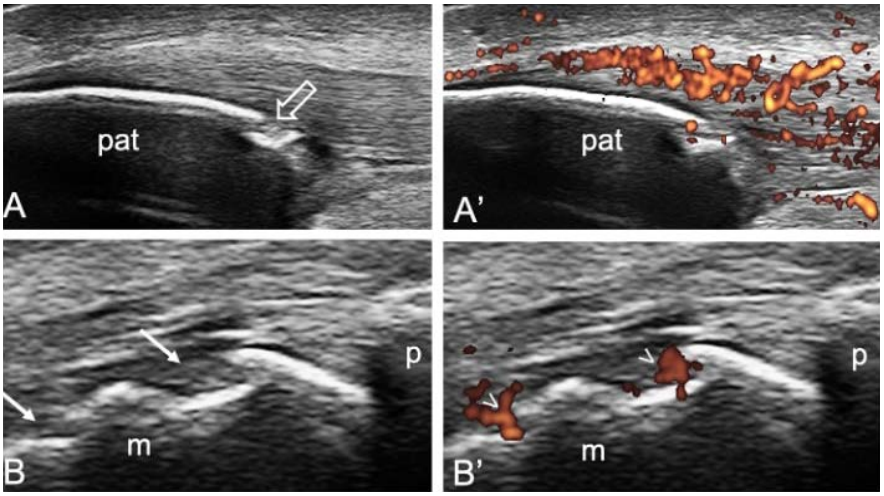


Figura 1 - Scansioni longitudinali acquisite a livello dell'inserzione prossimale del tendine patellare, senza (A) e con (A') metodica power Doppler e una erosione ossea (freccia vuota). Scansioni longitudinali della V articolazione metatarsofalangea dello stesso paziente, senza (B) e con (B') metodica power Doppler, mostrano la presenza di due interruzioni della corticale ossea (frecce) con segnale power Doppler (teste di freccia) indicative di erosioni ossee articolari. m: testa metatarsale; p: falange prossimale, pat: patella.

TOWARDS DEVELOPMENT OF AN ULTRASOUND ENTHESITIS SCORE IN PSORIATIC ARTHRITIS: 24-WEEK RESULTS FROM THE PHASE III RANDOMISED ULTIMATE STUDY

PO:01:18

M. Salis [1], M.A. D'agostino [2], P. Conaghan [3], C. Gaillez [4], M. Boers [5], E. Naredo Sanchez [5], P. Carron [6], P. Hanova [7], T. Cazenave [8], C. Bakewell [9], A. Duggan [10], P. Goyanka [11], G. Schett [12]

[1]Novartis Farma Italy, Origgio (VA); [2]U.O.C. of Rheumatology, Agostino Gemelli University Polyclinic Foundation IRCCS, Catholic University of Sacred Heart, Roma; [3]University of Leeds, United Kingdom; [4]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; [5]Department of Epidemiology and Data Science, Amsterdam Rheumatology and Immunology Centre, Amsterdam, Netherlands; [6]Department of Rheumatology and Joint and Bone Research Unit, Hospital Fundación Jiménez Díaz and Autónoma University, Madrid, Spain; [7]Department of Rheumatology, VIB Inflammation Research Centre, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [8]Institute of Rheumatology and Department of Rheumatology, Charles University, Prague, Czech Republic; [9]Instituto de Rehabilitacion Psicofisica, Buenos Aires, Argentina; [10]Intermountain Healthcare Medical Group, Salt Lake City, USA, [11]Novartis Ireland Limited, Dublin, Ireland; [12]Novartis Healthcare Pvt Ltd, Hyderabad, India; [13]Department of Internal Medicine 3, Friedrich Alexander University of Erlangen-Nuremberg and Universitätsklinikum, Erlange, Germany

Objectives. Enthesitis is a key clinical domain and imaging hallmark of psoriatic arthritis (PsA). Ultrasound (US) is a highly sensitive tool for detecting synovitis and enthesitis in PsA. The Outcome Measures in Rheumatology Initiative (OMERACT) has developed an US definition and scoring system of enthesitis for clinical studies.

1. The ULTIMATE study (NCT02662985) is the first large double-blind (DB), placebo-controlled phase IIIb study designed to demonstrate a rapid and significant benefit of subcutaneous secukinumab vs. placebo on US detected synovitis in patients with PsA.
2. The aim is to report the enthesitis response to secukinumab over 24 weeks using two novel US composite enthesitis scores.

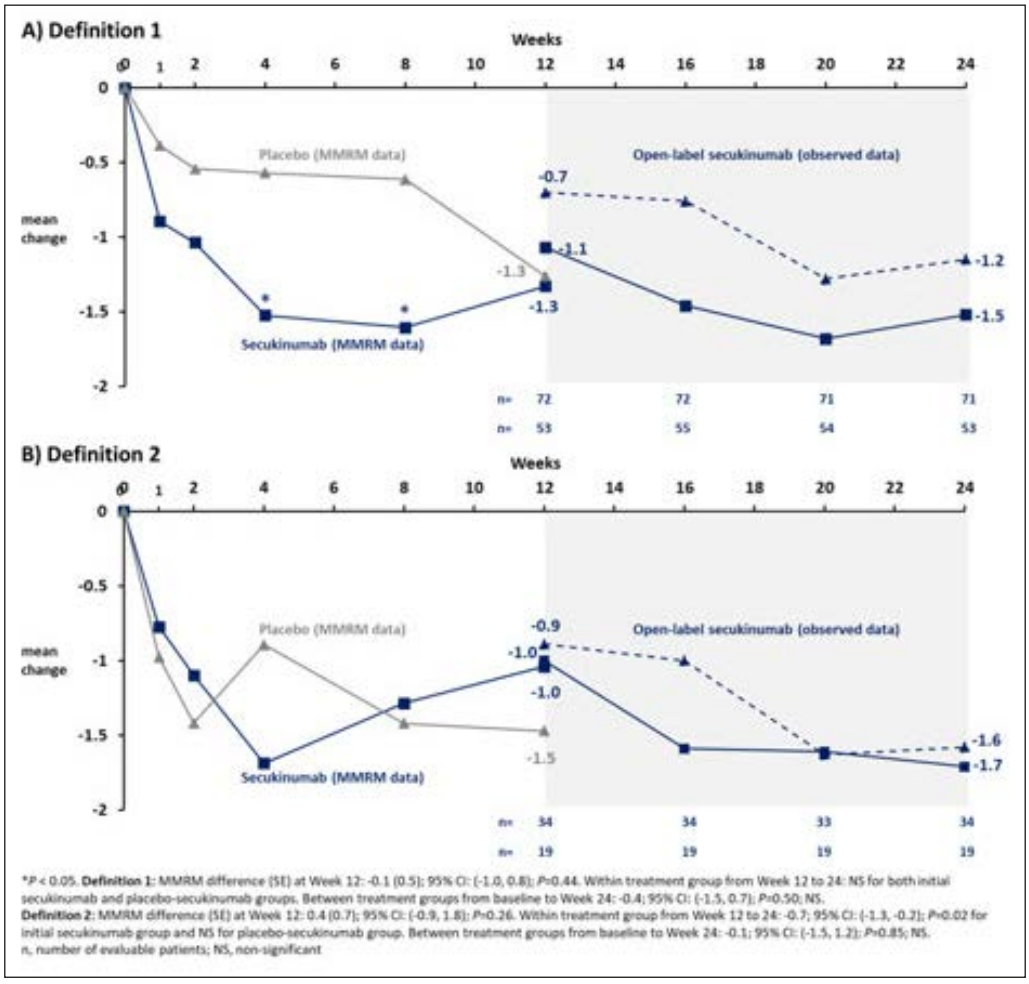
Methods. This was a 52-week study consisting of a 12-week DB, a 12-week open-label (OL) and a 6-month extension period. 2 Inclusion criteria required >=1 clinical enthesitis as per SPARCC enthesitis index, but not US-assessed enthesitis. 2 Patients were randomised (1:1) to either weekly secukinumab (300 or 150 mg according to severity of skin psoriasis) or placebo followed by 4-weekly dosing thereafter. All placebo patients switched to OL secukinumab (placebo-secukinumab) at Week 12. Throughout the study, enthesitis was assessed with SPARCC and US. Six anatomical sites were assessed bilaterally with US: insertions of lateral epicondyle tendons, quadriceps, patellar ligaments (distal and proximal insertions), Achilles tendons and plantar fascia. Two exploratory global OMERACT-US enthesitis scores were tested: Definition 1 combining power Doppler (PD; 0-3) and Grey Scale (0-1) inflammation and Definition 2 rating PD only (0-3) across the six anatomical sites. Data were analysed with mixed-effect model repeated measures (MMRM) up to Week 12 and as observed from Week 12 to 24.

Results. Of 166 patients enrolled, 93% completed 24 weeks of treatment (secukinumab, 95%; placebo-secukinumab, 92%). The average clinical enthesitis count at baseline was 4. Since the presence of PD was not a mandatory inclusion criterion, a higher proportion of patients met Global OMERACT-US enthesitis score with Definition 1 vs. Definition 2 (81% vs. 33%) at baseline (Table I). Mean reduction from baseline to Week 24 in SPARCC enthesitis index was 3 each for initial secukinumab and placebo-secukinumab groups. Resolution of enthesitis (SPARCC) was 46% for initial secukinumab and 54% for placebo-secukinumab groups at Week 24. A compa-

Table I - Distribution of US detected enthesitis at baseline according to OMERACT enthesitis score Definition 1 and 2.

	Secukinumab		Placebo	
	Def 1 >0	Def 2 >0	Def 1 >0	Def 2 >0
N=	73	34	61	20
Anatomical sites, %				
Achilles tendon	49	12	45	2
Lateral epicondyle	49	21	46	21
Patellar ligament distal insertion	34	8	29	4
Patellar ligament proximal insertion	34	10	18	4
Plantar fascia	36	0	28	0
Quadriceps insertion	55	12	40	2

Proportion of patients is irrespective of the enthesitis site left or right side. N, total number of patients



*P < 0.05. **Definition 1:** MMRM difference (SE) at Week 12: -0.1 (0.5); 95% CI: (-1.0, 0.8); *P*=0.44. Within treatment group from Week 12 to 24: NS for both initial secukinumab and placebo-secukinumab groups. Between treatment groups from baseline to Week 24: -0.4; 95% CI: (-1.5, 0.7); *P*=0.50; NS.
Definition 2: MMRM difference (SE) at Week 12: 0.4 (0.7); 95% CI: (-0.9, 1.8); *P*=0.26. Within treatment group from Week 12 to 24: -0.7; 95% CI: (-1.3, -0.2); *P*=0.02 for initial secukinumab group and NS for placebo-secukinumab group. Between treatment groups from baseline to Week 24: -0.1; 95% CI: (-1.5, 1.2); *P*=0.85; NS.
n, number of evaluable patients; NS, non-significant

Figure 1 - Global OMERACT-US enthesitis score change from baseline to Week 12 and from Week 12 to 24.

rable decrease in OMERACT-US enthesitis (Definition 1 and 2) score was observed from baseline to Week 24 for initial secukinumab and placebo-secukinumab groups (Figure 1).
Conclusion. A consistent clinical and US response on enthesitis was shown through 24 weeks across initial secukinumab and placebo switcher groups. While ULTIMATE has demonstrated the responsiveness of these global OMERACT-US enthesitis scores, further work is required to test these scores in PsA cohorts with inclusion criteria for both clinical and US enthesitis.

Keywords: *Secukinumab, ULTIMATE, Psoriatic arthritis.*

SECUKINUMAB DRUG SURVIVAL IN PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS: A 24-MONTH REAL-LIFE STUDY

PO:01:19

A. Ortolan, M. Lorenzin, G. Leo, F. Pampaloni, F. Messina, A. Doria, S. Piaserico, R. Ramonda
Università degli Studi di Padova

Background and Aims. Secukinumab effectiveness has been demonstrated in both psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA). However, it is unknown whether arthritis, compared to PsO alone, may represent a risk factor for withdrawal. Our aim was to identify predictors of secukinumab survival, including the presence of arthritis, in PsO and PsA.
Methods. Consecutive PsO and PsA patients initiating secukinumab were enrolled and followed-up every 6 months, up to 24-months or discontinuation. Medical history, disease activity indices and Body Mass Index (BMI) were collected. Kaplan-Meier curves and log-rank test were used to analyze differences in drug survival according to sex, BMI, biological therapy line in the whole population (psoriatic disease) and separately for PsO/PsA. A multivariable Cox-regression model was built to assess whether presence of arthritis (main independent variable) may influence drug survival by having time-to-secukinumb-discontinuation as outcome. Results were expressed as Hazard Ratio (HR) and 95% Confidence Interval (95%CI).
Results. Sixty-two PsO and 90 PsA patients were enrolled. Retention rate was 77% and 59% at 12- and 24-months. In the whole population, naïve patients displayed higher drug survival (log-rank=4.06; p=0.04); in PsA, obese patients were more likely to discontinue secukinumab (log-rank=5.25; p=0.021). The multivariable Cox-regression showed that arthritis was independently associated with a higher risk of secukinumab discontinuation (HR 2.43; 95%CI: 1.06-5.55, p=0.035) after adjusting for age, sex, gender, BMI, therapy line and PsO severity at baseline.
Conclusions. Our data confirmed a good response to secukinumab in both PsO and PsA patients. However, presence of arthritis might affect drug survival.

Keywords: *Psoriatic arthrits, Psoriasis, Secukinumab.*

Table I - Baseline characteristics of the population treated with secuxinumab based on diagnosis (PsO or PsA) n=152.

Variables			PsO	PsA	P
Demographics	Number of patients		62	90	-
	Male sex		38 (61)	50 (55)	0.48
	Age, years		54.7±14.6	51.4±12.4	0.006
	Family history of PsO or PsA		13 (21)	31 (34)	0.07
Extraarticular manifestations	Psoriasis		62 (100)	77 (85)	0.002
	Onichopathy		7 (11)	36 (40)	<0.0001
	Uveitis		0 (0)	1 (1)	0.40
	IBD		4 (6)	1 (1)	0.07
	Enthesitis		-	60 (66)	-
	Dactylitis		-	13 (14)	-
Disease characteristics	Disease duration, years		24.5±14.6	13.1±10.1	<0.0001
	PASI T0		10.8±5.6	4.8±6.4	<0.0001
	DLQI T0		18.9±9.5	-	-
	DAPSA T0		-	28.8±12.8	-
	LEI, 0-6		-	2.0±1.6	-
	HAQ 0-8		-	13 (19)	-
	ESR mm/h		-	18.7±11.8	-
	CRP mg/L		-	8.3±8.4	-
Treatment	Biological line of Secukinumab	1st line	23 (37)	36 (40)	0.13
		2nd line	22 (36)	22 (24)	
		3rd line	10 (16)	10 (12)	
		4th or more line	7 (11)	22 (24)	
	Baseline concomitant DMARDs		-	26 (38)	-
	Baseline concomitant NSAIDs		-	66 (73)	-
Lifestyle and Comorbidities	Active smoking		14 (25)	29 (33)	0.31
	BMI		27.4±4.7	26.0±3.9	0.009
	Charlson Comorbidity index		2.4±1.6	2.3±1.7	0.12
	Hypertension		27 (44)	36 (40)	0.60
	Dislipidemia		25 (41)	31 (34)	0.41
	Diabetes		10 (16)	9 (10)	0.24
	Previous neoplasm		4 (6)	8 (9)	0.58

Legend – PsO: psoriasis; PsA: psoriatic arthritis; IBD: Inflammatory Bowel Disease; PASI: Psoriasis Area Severity Index; DAPSA: Disease Activity in PSoriatic Arthritis; LEI: Leeds Enthesitis Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; PCR: C Reactive protein; DMARDs: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; NSAIDs: Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs; BMI: Body Mass Index; numbers expressed as: number f patients (%), or mean±standard deviation

DURATA DELLA REMISSIONE CLINICA E IMPATTO DELLA BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA SULLA QUALITÀ DI VITA E DEI SUOI DOMINI NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO

PO:01:20

A. Marino [1], D. Currado [1], F. Caso [2], L. Costa [2], M.S. Chimenti [3], A. D'antonio [3], M.Tasso [2], M. Salvato [2], S. Di Donato [1], A. Biaggi [1], P. Bearzi [1], L. Arcarese [1], A. Picchianti Diamanti [4], E. Palmisano [4], P. Ruscitti [5], O. Berardicurti [5], S. Germinario [6], P. Cipriani [5], R. Perricone [3], B. Laganà [4], R. Scarpa [2], L. Navarini [1], A. Afeltra [1], R. Giacomelli [1]

[1]Unità di Reumatologia, Immunologia e Medicina Clinica, dipartimento di medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma;
[2]Unità di Ricerca in Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli;
[3]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Sistemica, Università Tor Vergata di Roma;
[4]Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale Universitario Sant'Andrea, Sapienza, Università di Roma,
[5]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università dell'Aquila;
[6]Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. L'artite psoriasica (PsA) determina una riduzione della qualità di vita (QoL) dei pazienti, in particolare nei periodi di elevata attività di malattia. L'obiettivo principale dello studio è valutare se la durata nel tempo di bassa/minima attività di malattia (espressa dagli indici clinimetrici compositi come MDA e DAPSA) possa migliorare la qualità di vita valutata attraverso le variabili psicofunzionali dei partecipanti.
Materiali e Metodi. è stato condotto uno studio osservazionale multicentrico cross-sectional su pazienti con PsA arruolati in cinque Unità di Reumatologia italiane. I domini QoL considerati sono stati analizzati tramite patients reported outcome (PRO). Il test Chi2 è stato utilizzato per l'analisi delle tabelle di contingenza, mentre il test di Mann-Whitney e il test di Kruskal-Wallis con le correzioni di confronto a coppie di Holm sono stati utilizzati per confrontare i ranghi. Per valutare le variabili associate ai diversi domini QoL sono state utilizzate regressioni lineari univariate e multivariate. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando Stata V.14. I valori di p 0,05 sono stati considerati significativi.

Risultati. Nel presente studio sono stati inclusi 143 partecipanti. Le caratteristiche demografiche e i risultati sono mostrati in figura (Tabella I e II).
Conclusioni. Questo studio dimostra l'esistenza di una relazione inversa tra l'attività di malattia e i domini della qualità di vita QoL.
La componente fisica di SF-36 (PCS) o Facit-Fatigue tende a migliorare al raggiungimento della minima attività di malattia indipendentemente dalla durata. Al contrario, la componente mentale di SF-36 (MCS) necessitava di una stabilizzazione duratura di minima o bassa attività di malattia per migliorare.
Questi dati confermano l'importanza del raggiungimento degli obiettivi clinici non solo per le componenti biologiche ma anche per quelle mentali nel trattamento dei pazienti con PsA.

Keywords: *Qualità di vita, Artrite psoriasica, Attività di malattia.*

Tabella I - Tipologia di artrite psoriasica (%).

	Assiale 6,34%
	Periferica 37,62%
	Assiale + Periferica 57,04
MDA	26,57%
Durata di MDA (mesi)	12(6-28)
DAPSA < 14	50%
Durata del DAPSA < 14	9 (4-28)
VES	15 (7-24)
PCR	0.25 (0.1-0.45)
HAQ	1 (0.5-1.5)
BASDAI	5 (3.2-6.9)
DAPSA	14.1 (7,7-21)
CPDAI	4 (2-6)
PF	55 (35-80)
RP	25 (0-75)
RE	33 (0-100)
VT	45 (30-60)
MH	60 (44-76)
SF	50 (38-75)
BP	41 (23-55)
GH	40 (20-52)
PCS	33 (27.88-40.91)
MCS	42.39 (35.2-51.9)
Facit-F	33 (24-40)
HADS depressione	5 (2-7)
HADS ansia	7 (4-10)
ESS	5 (3-9)
Global PSQI	7 (5-11)
csDMARDs	No 61,54%
	Mtx 24.48
	Ssz 6.99%
	Lfn 4,20
Durata di trattamento con DMARD (mesi)	24 (6-67)
bDMARDs	No 17,48%
	Inf 3,5
	Ada 21,68
	Eta 12,59
	Gol 7,69
	Cer 1,40
	Ust 7,69
	Sec 17,48
	Apr 10,49
Durata di trattamento con bDMARD (mesi)	13,5(6-26)

Tabella II

PCS						
Variabili	Univariata			Multivariata		
	B	95%CI	p	B	95%CI	p
DAPSA:						
- No LDA	Ref				Ref	
- Durata LDA inferiore alla mediana	6.66	2.67 - 10.65	**0.001**	4.81	.84508541 - 8.770412	**0.018**
- Durata LDA superiore alla mediana	7.92	3.81 - 12.02	**<0.001**	4.93	.7 - 9.16	**0.023**
MDA:						
- No MDA	Ref			Ref		
- Durata di MDA inferiore alla mediana	12.28	7.89 - 16.68	**<0.001**	10.18	5.65 - 14.7	**<0.001**
- Durata di MDA superiore alla mediana	12.28	7.78 - 16.77	**<0.001**	9.67	5.06 - 14.27	**<0.001**
MCS						
Variabili	Univariata			Multivariata		
	B	95%CI	p	b	95%CI	p
DAPSA:						
- No LDA	Ref			Ref		
- Durata di LDA inferiore alla mediana	2.04	-2.44 - 6.52	0.371	1.56	-3.12 - 6.24	0.51
- Durata di LDA superiore alla mediana	6.69	2.21 - 11.17	**0.004**	5.71	.96 - 10.47	**0.019**
MDA:						
- No MDA	Ref			Ref		
- Durata di MDA inferiore alla mediana	3.87	-1.59 - 9.32	0.164	2.69	-3.05 - 8.42	0.36
- Durata di MDA superiore alla mediana	5.91	.32 - 11.49	**0.038**	5.83	.09 - 11.56	**0.047**

ASSOCIAZIONE TRA IPOVITAMINOSI D E PRESENZA DI SACROILEITE NELL'ARTRITE PSORIASICA (PsA) E NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE (SPA)

PO:01:21

N. Mansueto, C. Rotondo, D. Cici, S. Berardi, S. Sciacca, L. Lops, N. Maruotti, A. Corrado, F.P. Cantatore
Università degli Studi di Foggia, Reumatologia-Universitaria, Policlinico Riuniti, Foggia

Scopo del Lavoro. La sacroileite rappresenta la forma più comune di impegno assiale delle spondiloartriti sieronegative, come la SPA e la PsA. Recenti studi hanno riconosciuto il ruolo della vitamina D nei tessuti extrascheletrici. In diverse patologie bassi livelli di vitamina D si associano a una disregolazione immunologica della risposta Th1/Th2 come avviene nella SPA e nella PsA. Lo scopo di questo lavoro è valutare eventuali correlazioni tra la presenza di sacroileite e livelli sierici di vitamina D in una coorte di pazienti affetti da SPA e PsA.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 201 pazienti (127 F e 74 M, età media 57,62±13,5), affetti da spondiloartrite sieronegativa. Di questi, 137 soddisfacevano i criteri classificativi per PsA (CASPAR, 2006) e 64 i criteri per SPA (ASAS, 2009). Ogni paziente è stato sottoposto a prelievo ematico per il dosaggio di 25-idrossi- vitamina D. I pazienti con segni clinici suggestivi di sacroileite (lombalgia infiammatoria) sono stati sottoposti a imaging radiografico (infiammazione attiva alla RM o sacroileite confermata mediante RX secondo i criteri di New York modificati).
Risultati. Dei 201 pazienti con diagnosi di PsA (68%) e SPA (32%) presentava ipovitaminosi D il 69% dei pazienti (25 OH vit D <20 ng/ml). La presenza di sacroileite è stata riscontrata in 22 pazienti. Considerando il campione di pazienti con sacroileite, il 95% presentava ipovitaminosi D al momento della diagnosi vs il 5% con vitamina D nella norma (p=0,001). Dall'analisi di regressione binaria logistica, considerando le diverse caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti arruolati, unico fattore associato alla presenza di sacroileite, nei pazienti con SPA o PsA, è l'ipovitaminosi D (OR: 14,7; 95%CI: 1,8-115; p=0,010).
Conclusioni. Sebbene l'ipovitaminosi D sia una condizione piuttosto frequente, nei pazienti affetti da SPA e PsA potrebbe associarsi ad una maggiore attività di malattia e a una maggior prevalenza del coinvolgimento assiale, evidente soprattutto nella PsA. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il ruolo dell'ipovitaminosi D nel danno radiologico in SPA e PsA e se questo sia legato alla perdita di massa ossea o se dipenda dall'azione della vitamina D sul sistema immunitario.

Keywords: *Vitamina D, Sacroileite, Artrite psoriasica.*

STUDIO OSSERVAZIONALE, PROSPETTICO, MULTINAZIONALE, IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE CHE RICEVONO BARICITINIB, FARMACI MODIFICANTI LA MALATTIA TARGETED-SYNTHETIC O BIOLOGICI (RA-BE-REAL) - DISEGNO DELLO STUDIO E CARATTERISTICHE BASALI

PO:01:22

R. Alten [1], G. Burmester [2], M. Matucci Cerinic [3], J. Salmon [4], P. Lopez-Romero [5], W. Fakhouri [5], I. De La Torre [5], A. Gentzel-Jorczyk [5], T. Holzkämper [5], B. Fautrel [6,7], P. Bottini [8]

[1]Department of Internal Medicine and Rheumatology, Schlosspark-Klinik, University Medicine Berlin, Germany; [2]Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; [3]Division of Rheumatology, University of Florence; [4]CHU de Reims, Hôpital Maison Blanche (Traumatologie-Orthopédie), Reims, France; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; [6]Sorbonne University Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Pitie Salpetriere Hospital, Department of Rheumatology, Paris, France, [7]PEPITES team, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, INSERM UMRS 1136, Paris, France; [8]Eli Lilly Italia, Florence

Background. Baricitinib (BARI) è un inibitore di JAK1-2 approvato per il trattamento di adulti con artrite reumatoide (AR) da moderatamente a gravemente attiva. RA-BE-REAL è uno studio osservazionale prospettico della durata di 3 anni su pazienti (pz) adulti con AR che valuta l'aderenza al trattamento nella pratica clinica.

Obiettivi. Descrivere le caratteristiche di pz e malattia dei pz arruolati nello studio RA-BE-REAL in 5 paesi europei.

Metodi. L'endpoint primario di RA-BE-REAL è il tempo all'interruzione del trattamento iniziale per tutte le cause (esclusa la risposta clinica sostenuta) in un periodo di 24 mesi (M). Gli endpoint secondari includono esiti clinici ed esiti riferiti dai pz, uso delle risorse sanitarie e pattern di trattamento in un periodo di 36 M. Vengono valutate due coorti di pz: la coorte A, che ha iniziato il trattamento con BARI (2 mg o 4 mg) e la coorte B, qualsiasi altro DMARD targeted synthetic (tsDMARD) o DMARD biologico (bDMARD) (Fig. 1). L'inizio e le modifiche del trattamento sono a discrezione di pz e medico. I dati vengono raccolti al basale e alle visite di routine (~3M, 6M, 12M, 18M, 24M e 36M). Viene presentato il riassunto dei risultati unitamente a t-test e al test chi-quadro di indipendenza.

Risultati. Tra ottobre 2018 e marzo 2020, 1074 pz adulti con AR sono stati arruolati in Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito. Nella coorte A, l'88,2% dei pz è trattato con BARI 4 mg. Al momento dell'arruolamento, i pz della coorte A hanno maggiori probabilità di iniziare il trattamento in monoterapia rispetto ai pz della coorte B, che hanno maggiori probabilità di iniziare il trattamento di combinazione con DMARD sintetici convenzionali (csDMARD) (p<0,001). È più probabile che i pz della coorte A siano più anziani (media di 59,2 vs 57,0 anni, p=0,009) e che abbiano punteggi HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) più elevati (1,4 vs 1,3; p=0,03). Una percentuale maggiore di pz della coorte A ha ricevuto un precedente trattamento con 1 b/tsDMARD (15,3 vs 11,0%), 2 b/tsDMARD (20,2 vs 14,7%)

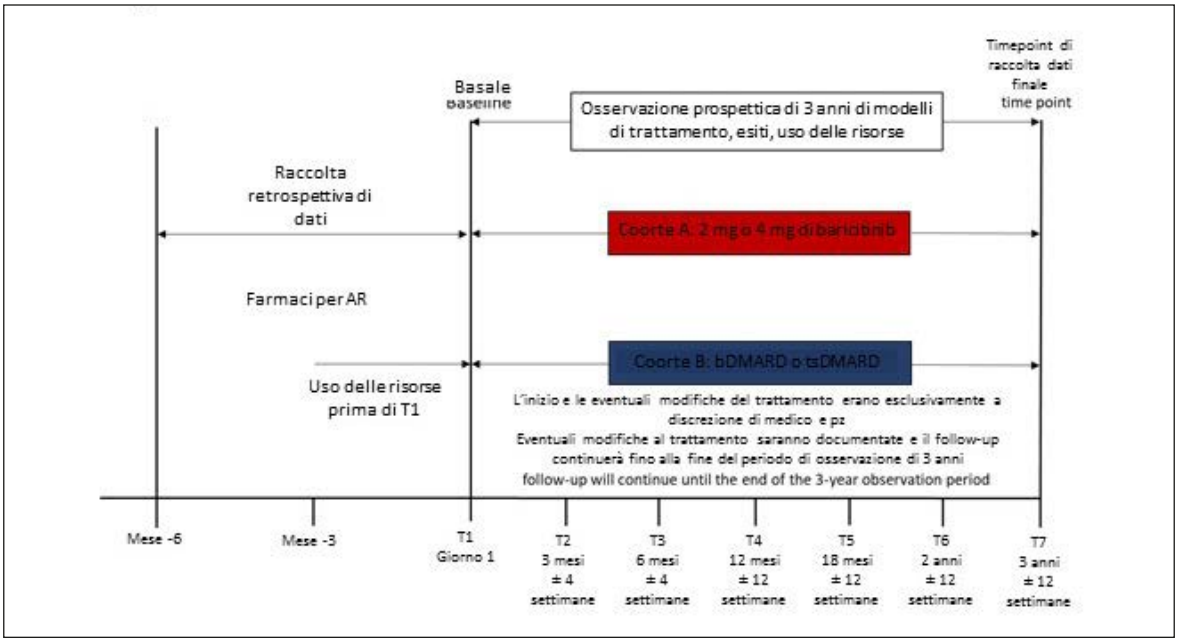


Figura 1 - Disegno dello studio. I pz sono entrati nella coorte A o B in base al trattamento scelto tra BARI o un altro b/tsDMARD; i pz in ciascuna coorte erano in trattamento concomitante con/senza csDMARD.

Tabella I - Disposizione dei pazienti e caratteristiche basali.

		Coorte A Baricitinib (n=509)	Coorte B TNFi (n=338)	Coorte B non-TNFi (n=161)	Coorte B tsDMARD (n=66)	Totale (n=1074)
Terapia di combinazione	con qualsiasi csDMARD	238 (46,8)	231 (40,9)	110 (19,5)	38 (6,7)	617 (57,4)
	in monoterapia	271 (53,2)	107 (18,9)	51 (9,0)	28 (5,0)	457 (42,6)

Valori espressi come n° (%)

	Coorte A (n=509)	Coorte B (n=565)	p-value	Totale (n=1074)
Età in anni	59,2 (13,2)	57,0 (13,9)	0.009	58,0 (13,6)
Durata della malattia in anni	10,3 (9,2)	9,1 (9,8)	0.05	9,7 (9,5)
CDAI	24,1 (11,7)	23,9 (12,4)	0.75	24,0 (12,1)
Numero di articolazioni tumefatte	5,2 (4,8)	4,7 (4,9)	0.18	4,9 (4,8)
Numero di articolazioni dolenti	7,3 (6,1)	7,8 (6,5)	0.19	7,6 (6,3)
PhGA	5,6 (2,0)	5,5 (2,1)	0.39	5,6 (2,0)
PGA	5,9 (2,3)	5,8 (2,4)	0.49	5,9 (2,4)
VAS dolore	59,0 (23,1)	56,4 (24,3)	0.08	57,6 (23,8)
HAQ-DI	1,4 (0,7)	1,3 (0,7)	0.03	1,4 (0,7)
Trattamento con b/tsDMARD in qualsiasi momento prima dell'arruolamento; n (%)			<0,001*	
Naïve	247 (48,5)	347 (61,4)		594 (55,3)
1 b/tsDMARD	78 (15,3)	62 (11,0)		140 (13,0)
2 b/tsDMARD	103 (20,2)	83 (14,7)		186 (17,3)
>2 b/tsDMARD	81 (15,9)	73 (12,9)		154 (14,3)

I valori rappresentano la media (DS), salvo diversamente indicato.
b/tsDMARD, farmaco antireumatico modificante la malattia biologico/targeted synthetic; CDAI, *Clinical Disease Activity Index*; HAQ-DI, *Healthy Assessment Questionnaire-Disability Index*; P(n)GA, valutazione globale del paziente (del medico) dell'attività della malattia; VAS, scala analogica visiva. *test del chi-quadro di indipendenza per il confronto del trattamento b/tsDMARD ricevuto prima dell'arruolamento.

o >2 b/tsDMARD (15,9 vs 12,9%), mentre i pz della coorte B hanno maggiori probabilità di essere naïve al trattamento (61,4 vs 48,5%). Non vi sono differenze significative nelle altre caratteristiche basali mostrate nella Tabella I.

Conclusioni. Le differenze cliniche tra le coorti sono poche ma potenzialmente importanti. I pz della coorte A hanno maggiori probabilità di essere più anziani, di avere una durata di malattia più lunga, di aver ricevuto un precedente trattamento b/tsDMARD e di ricevere il trattamento in monoterapia rispetto ai pz della coorte B.

Riutilizzato con autorizzazione EULAR2021.
Finanziato da: Eli Lilly and Company.

Keywords: *Aderenza, Baricitinib, Monoterapia.*

SAFETY PROFILE OF UPADACITINIB UP TO 3 YEARS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: AN INTEGRATED ANALYSIS FROM THE PHASE 3 PROGRAM

PO:01:23

G. Burmester [1], K. Winthrop [2], R. Blanco [3], P. Nash [4], P. Goupille [5], V. Azevedo [6], C. Salvarani [7], A. Rubbert-Roth [8], E. Lesser [9], R. Mccaskill [9], J. Liu [9], B. Pierre-Louis [9], S. Walko [9], R. Lippe [10], A. Lertratanakul [9], E.M. Ruderman [11]

[1]Charité University Medicine, Berlin, Germany; [2]Oregon Health and Science University, Portland, USA; [3]Hospital University Marques de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain; [4]School of Medicine, Griffith University, Brisbane, Australia; [5]University Hospital and CIC1415, Tours, France; [6]Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil, [7]Rheumatology Unit, Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia; [8]Division of Rheumatology, Cantonal Clinic St Gallen, St Gallen, Switzerland; [9]AbbVie Inc, North Chicago, USA; [10]AbbVie, Ludwigshafen am Rhein, Germany; [11]Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA

Background. Efficacy and safety of upadacitinib (UPA), an oral JAK-inhibitor, in patients (pts) with active psoriatic arthritis (PsA) were demonstrated through 24 weeks in phase 3 SELECT-PsA 1 and SELECT-PsA 2 placebo-controlled clinical trials.

Objectives. To describe the long-term integrated safety profile of UPA relative to adalimumab (ADA) in pts with PsA from the SELECT program.

Methods. Pts with prior inadequate response/intolerance to >or=1 csDMARD (SELECT-PsA 1) or >or=1 bDMARD (SE-

Table 1 - Overall Treatment-emergent AEs for Upadacitinib and Adalimumab (E/100 PY [95% CI]).

	UPA 15 mg QD N=907 (1247.2 PY)	UPA 30 mg QD N=921 (1257.4 PY)	ADA 40 mg EOW N=429 (549.7 PY)
AEs	263.9 (254.9, 272.9)	321.5 (311.6, 331.5)	286.5 (272.4, 300.7)
Serious AEs	10.3 (8.6, 12.1)	13.2 (11.2, 15.2)	9.6 (7.0, 12.2)
AE leading to discontinuation	6.7 (5.2, 8.1)	7.8 (6.2, 9.3)	7.8 (5.5, 10.2)
Deaths[a]	0.2 (-0.1, 0.4)	0.2 (-0.0, 0.5)	0.2 (-0.2, 0.5)

[a]Deaths included non-treatment emergent deaths: UPA 15, 1; UPA 30, 1.

ADA, adalimumab; AE, adverse event; CI, confidence interval; E, event; EOW, every other week; PY, patient years; QD, once daily; UPA, upadacitinib.

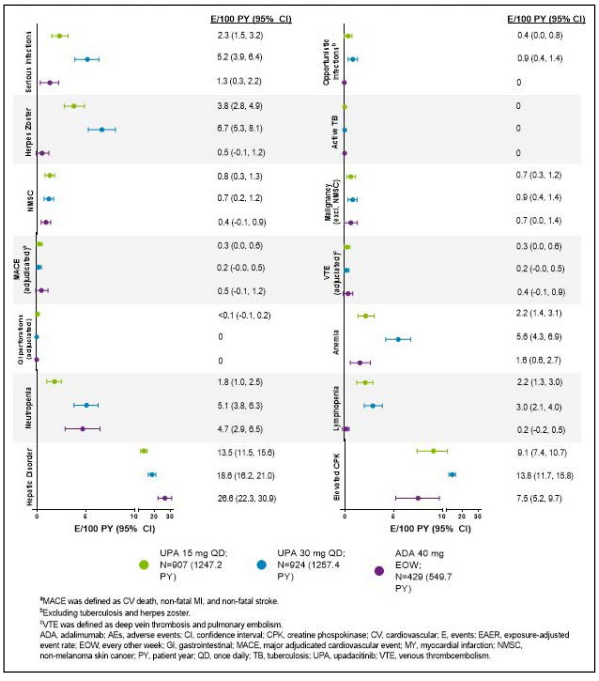


Figure 1 - Exposure-adjusted Event Rates of Treatment-emergent AEs Through the Cut-Off Date.

LECT-PsA 2) were enrolled. Trials include UPA 15 mg and 30 mg, and only SELECT-PsA 1 includes comparison with ADA 40 mg. Treatment-emergent adverse events (TEAEs: AE onset ->or=first dose and <or=30 days after last dose for UPA and <or=70 days for ADA) were summarized for pooled UPA 15 and UPA 30, and ADA. TEAEs are reported as exposure-adjusted event rates (EAERs; events/100 pts years [E/100 PY]) up to 20 June 2020.

Results. 2257 pts received >or=1 dose of UPA 15 (N=907; 1247.2 PYs), UPA 30 (N=921; 1257.4 PYs), or ADA (N=429; 549.7 PYs), with median (max) exposures of 69 (155), 69 (154), and 68 (152) weeks, respectively. EAERs of TEAEs and serious AEs were similar between UPA 15 and ADA and higher with UPA 30; rates of AEs leading to study drug discontinuation were similar across all groups (Table I). Rates of serious infection were comparable between UPA 15 and ADA and higher with UPA 30 (Figure 1). The most common serious infection was pneumonia. Rates of herpes zoster were lower with UPA 15 than UPA 30 but higher than ADA. Most herpes zoster events involved a single dermatome. Rates of opportunistic infections (OI) excluding TBC were lower with UPA 15 vs UPA 30; the most common OI was mucosal candida infection. Malignancies were reported at similar rates across groups; no events of lymphoma were reported. Age-gender-adjusted standardized incidence ratios for malignancies excluding NMSC indicated no increased risk with UPA compared to the general population. Rates of adjudicated major adverse cardiovascular events and venous thromboembolic events were <or=0.3 E/100 PY for both UPA arms; all pts had >or=1 risk factor. One gastrointestinal perforation was reported with UPA 15. Hepatic disorders were transient. CPK elevations were more frequent with UPA 30; most were asymptomatic. AEs of hematologic disorders were mild or moderate. Except for rates of lymphopenia (higher with UPA 15), hepatic disorders, and neutropenia (both higher with ADA), lab-related TEAEs occurred at consistent rates between UPA 15 and ADA. Study drug discontinuation due to these events was uncommon.

Conclusion. The safety profiles of UPA 15 and ADA were similar; AEs were higher with UPA 30 compared with ADA. The safety profile of UPA 15 and UPA 30 in PsA pts demonstrated consistent results compared to UPA clinical trials in rheumatoid arthritis.3

Keywords: *Upadacitinib, Safety, Psoriatic arthritis.*

THE GENETIC CONTRIBUTION TO DRUG RESPONSE IN SPONDYLOARTHRITIS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

PO:01:24

A. Ortolan, G. Cozzi, M. Lorenzin, P. Galozzi, A. Doria, R. Ramonda
Università degli Studi di Padova

Objective. Spondyloarthritis (SpA) are a group of diseases with a high heritability, whose pathogenesis is strongly determined by an interplay between genetic and environmental factor. Therefore, the aim of our study was to determine whether genetic variants could also influence response to therapy in SpA.

Methods. A systematic literature review (SLR) was conducted in PubMed and Web of Science core collection, without publication-year restrictions (Last search 8th April 2021). The search strategy was formulated according to the PEO format (Population, Exposure, Outcome) for observational studies. The population was adult (>18 years) patients with SpA. The exposure was inheritable genetic variations of any gene involved in the disease pathogenesis/drug metabolism. The outcome was response to the drug, both as dichotomous (response yes/no) and as continuous outcomes. Exclusion criteria were:

1) languages other than English;
2) case series, case reports, editorials and reviews;
3) studies reporting genetic contribution to drug response only limited to extra-musculoskeletal features of SpA;
4) epigenetic modifications.

Quality of the included study was independently assessed by two authors.

Results. After deduplication, 393 references were screened by 2 authors, which led to the final inclusion of 26 articles, pertinent with the research question, that were considered for qualitative synthesis. Among these, 10 cohort, 1 cross-sectional and 5 case-control studies were considered of at least good quality according to NOS. In studies about TNF-blockers therapy:

1) olymorphisms of the TNF receptor superfamily 1A/1B (TNFRSF1A/1B) genes were most frequently able to predict response;
2) -238 and -308 polymorphisms of TNFalpha gene were studied with conflicting results;
3) TNFalpha polymorphism rs1799724, rs1799964, -857, -1013, +489 predicted drug response in non-adjusted analysis;
4) PDE3A rs3794271 had a linear relationship with DAS28 reduction after anti-TNFalpha therapy. DHFR polymorphism +35289 was able to predict response to methotrexate.

Conclusions. Our SLR highlighted the existence of a genetic component in determining drug response. However, further studies are warranted to better define it.

Keywords: *Spondyloarthritis, Genes, Polymorphism.*

Table I

Author & year	Therapy	Follow up	Exposure: candidate gene/s	Polymorphism	Risk genotype/allele	Effect size (95%CI) or p-value	Outcome
Schiotis et al. 2014	anti-TNFα	12-20 w	MIF	rs755622	GG+CG	OR 3.14 (1.19–8.22)	Non response according to BASDAI50
			IL18RAP	rs917997	AA+AG	OR 3.35 (1.38–8.15)	
			TNFRSF1B	rs1061622	GG+TG	OR 2.46 (1.00–6.04)	
			ARFGAP2	rs3740691	AA+AG	OR 2.90 (1.12–7.51)	
			IL10	rs1800896	AA	OR 3.09 (1.04–9.15)	
Chen et al. 2017	ETN	24 w	CYP2D6	CYP2D6*10	CC	p<0.05 vs CT	Percentage of responders according to BASDAI50 and/or ASAS20
			CYP3A5	CYP3A5*3	3/3	p<0.05 vs 1*/3*	
Morales-Lara et al. 2012	anti-TNFα	12-24 w	TNF-RSA1A	rs767455	AA	p=0.04	EULAR response
Ramìrez et al. 2012	anti-TNFα	12-24 w	FCGR3A	V158F	RR	p=0.03	EULAR response
Aita et al. 2018	anti-TNFα	40-144 w	TNF-RSF1A	c.625+10A>G	G	p=0.03	BASDAI ≤4
Liu et al. 2019	ETN	12 w	MYOM2	rs2294066	CC	p<0.0001	ASAS40
Julià et al. 2014	anti-TNFα	12 w	PDE3A	rs3794271	AA	Beta =➷0.71; p<0.0001	ΔDAS28
Polo Y La Borda et al. 2019	anti-TNFα	252 w	MAPKAPK2	rs4240847	A	HR 1.63 (1.08,2.44)	Non response defined as decrease<50% BASDAI or reduction less than 1.2 of DAS28
			TLR-10	rs11096957	T	HR 1.49 (1.10,2.04)	
			IRAK-3	rs11541076	T	HR 1.49 (1.00-2.17)	
Xing-Rong et al. 2018	ETN+SSZ+ colecoxib	48 w	TNF-RSA1B	rs1061622	TT/GG	p=0.041 for ASAS20 p=0.021 for ASAS 40	ASAS20 ASAS40
Yan et al. 2018	ETN	12 w	MDR1	rs2032582	GG+GA	p<0.05	ASAS20
			MDR1	rs1128503	CT+TT	p<0.05	(no differences in ASAS50 e ASAS70)
Fabris et al. 2016	anti-TNFα	272±	TNFα	rs1800629	A	OR 4.40 (1.50–13.10)	EULAR response criteria or BASDAI50 or rheumatologist opinion whether to continue therapy
Zhao et al. 2017	ETN, csDMARD	12 w	NLRP3	rs3806268	G	OR 2.17 (1.03-4.56)	ASAS20
Tong et al. 2012	anti-TNFα	12 w	TNFα	rs1799724	T	p=0.0021	ASAS40 and/or ASAS50
				rs1799964	T	p=0.0004	and/or ASAS70
Murdaca et al. 2014	anti-TNFα	24 w	TNFα	+489	G	p=0.021	ACR20
Chandran et al. 2010	MTX	24 w	DHFR	rs1650697	A	OR 2.99 (1.20, 7.55)	50% reduction in "actively" inflamed joint (tender and/or swollen)

Only significant genotypes or risk alleles, among those tested, are indicatet

CIRCULATING MIR-140 AND LEPTIN CAN DISCRIMINATE PSORIATIC ARTHRITIS FROM RHEUMATOID ARTHRITIS: FINDINGS FROM A CASE-CONTROL STUDY

PO:01:25

S. Cheleschi [1], S. Tenti [1], B. Frediani [1], G. Bedogni [2], A. Fioravanti [1]
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, A.O.U.S., Policlinico Le Scotte, Siena;
[2]Clinical Epidemiology Unit, Liver Research Center, Building Q, AREA Science Park, Trieste

Aim of the Study. The differential diagnosis of psoriatic arthritis (PsA) and rheumatoid arthritis (RA) is difficult because of the lack of diagnostic clinical signs and reliable biomarkers. This study investigated miRNA and adipokines as potential markers to discriminate PsA from RA.
Methods. The expression profile of miRNA (miR-21, miR-140, miR-146a, miR-155, miR-181b, miR-223, miR-let-7e) and inflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, IL-17A, IL-23a, TNF-alpha) from peripheral blood mononuclear cells of PsA and RA patients compared to healthy controls (HC) were evaluated by real-time PCR, and serum adipokines (adiponectin, chemerin, leptin, resistin, visfatin) by ELISA. Univariable binary logistic regression was used to find the association between PsA and potential predictors.
Results. The gene expression of miRNA and cytokines and the serum levels of adipokines were found significantly modified in PsA and RA patients compared to HC, as well as in PsA versus RA.
MiR-140 gene expression resulted up-regulated in PsA patients and reduced in RA in comparison to HC, and, first, significantly increased in PsA compared to RA. Serum leptin was significantly increased in PsA and RA populations than in HC, as well as in PsA versus RA. Univariable binary logistic regression analysis found miR-140 and leptin associated to PsA versus RA.
Conclusions. Our results first demonstrated increased expression of circulating miR-140 and serum leptin in PsA patients compared to RA, which were identified as potential biomarkers to discriminate PsA from RA. Since the differential diagnosis of PsA and RA poses challenges in clinical practice, our data may help to enhance the diagnostic performance of PsA in daily practice.

Keywords: *Artrite psoriasica, Microrna, Adipochine.*

INCREASED COVID-19 HOSPITALIZATION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS RESULTS FROM THE CONTROL-19 STUDY BY THE ITALIAN SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY

PO:01:26

G. Landolfi [1], A. Zanetti [1], A. Ceribelli [2,3], M. De Santis [2,3], G. Guidelli [2], N. Isailovic [2], N. Luciano [2], F. Motta [2,3], A. Pederzani [2], M. Vecellio [2], C.F. Selmi [2,3], C.A. Scirè [1], M. Caprioli [2]

[1]Epidemiology Research Unit, Italian Society for Rheumatology, Milan; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center - IRCCS, Rozzano (MI); [3]Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan

Purpose of the work. To investigate in coronavirus disease 2019 (COVID-19) the risk factors for hospitalization in patients with psoriatic arthritis (PsA).

Materials and Methods. We analyzed the data of the national surveillance study promoted by the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19 database) (1, 2) including patients with PsA and COVID-19 (molecular diagnosis for SARS-CoV-2), enrolled between 26 March 2020 and 7 April 2021. The main outcome of the analyses was the risk of hospitalization. The relationship between hospitalization and demographic, clinical and treatment-related variables was analyzed by univariate logistic regression models and the results are reported as odds ratios (OR). A multivariate logistic regression model was performed by including all variables with p<0.2 in the univariate analysis.

Results. We included 240 patients with PsA, with a mean age of 57.8 (51.7) years, and 62.9% of female. 111 patients (46.2%) were treated with cDMARDs and 112 (46.7%) with TNF-I. 33 patients (13.8%) had moderate disease activity.

Univariate analysis (Table I) showed a reduced risk of hospitalization in female (OR 0.37 (95% CI [0.19-0.7] and p-value=0.002).

Such excess of risk was evident in the subgroup of patients with age over 65 years OR 3.4(95%CI [1.69-6.81], p-value=0.001) or comorbidities: hypertension or cardiovascular disease OR 2.55(95% CI [1.36-4.89], p-value=0.004), lung disease OR 4.26(95%CI [1.59-11.29], p-value=0.003) and diabetes OR 2.7(95% CI [1.11-6.33], p=0.024).

The biological therapies do not increase the risk of hospitalization: b/ts DMARD OR 0.47(95%CI [0.15-1.63]) p-value=0.203.

Multivariate analyzes confirmed the significant association between sex, age, hypertension or cardiovascular disease and the risk of hospitalization (Table II).

Conclusion. Male or over 65 years with PsA or with hypertension, cardiovascular disease and COVID-19 infection showed a significant increase in risk of hospitalization during the pandemic in Italy. These findings support the need for strong SARS-CoV-2 prevention in patients with PSA.

REFERENCES

1. Strangfeld A, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. Ann Rheum Dis. 27 2021.
2. Scirè CA, et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: first results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). Clin Exp Rheumatol. 2020; 38: 748-53.

Keywords: *COVID 19, Psoriatic arthritis, Hospitalization.*

Table II - Multivariate logistic regression model with hospitalization as outcome.

	OR[95% CI]	P-value
Sex-Female	0.37[0.19-0.7]	0.002
Age - >65	3.4[1.69-6.81]	0.001
Hypertension or cardiovascular disease	2.55[1.36-4.89]	0.004
Lung disease	4.26[1.59-11.29]	0.003
Diabetes	2.7[1.11-6.33]	0.024
Low/moderate/severe disease activity	0.87[0.46-1.65]	0.657
b/ts DMARD only	0.47[0.15-1.63]	0.203
Cs DMARD only (no hydroxychloroquine)	2[0.69-6.69]	0.226
b/ts DMARD + Cs DMARD	1.98[0.66-6.76]	0.242
NSAIDs	0.89[0.41-1.85]	0.77

Table I - Univariate logistic regression models with hospitalization as outcome.

	OR[95% CI]	P-value
Sex-Female	0.43[0.21-0.87]	0.018
Age - >65	3.74[1.77-7.86]	<0.001
Hypertension or cardiovascular disease	3.42[1.19-9.68]	0.020

CONFRONTO INDIRETTO DEI TASSI DI REMISSIONE SOSTENUTA E RIACUTIZZAZIONE NEI RESPONDER CON SPONDILOARTRITE ASSIALE NON RADIOGRAFICA (nr-axSpA)

PO:01:27

G. Guggino [1], S. Kiri [2], M. Kim [3], M. Betts [4], M. Chitnis [4], M. Turner [4], K. Fahrbach [4], J. Tarpey [4]
[1]University of Palermo; [2]UCB Pharma, Slough, United Kingdom; [3]UCB Pharma, Smyrna, United States; [4]Evidera, Waltham, United States

Scopo del lavoro. Nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA) l'interruzione del trattamento con gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi) dopo aver ottenuto una remissione sostenuta è prevalentemente associata a riacutizzazioni della malattia che richiedono la ripresa del trattamento. Questo studio mette a confronto terapie con TNFi in pazienti con nr-axSpA che hanno raggiunto una remissione sostenuta.
Materiali e Metodi. È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura (SLR) per identificare studi randomizzati controllati che valutassero pazienti adulti con axSPA e che non avessero risposto a >=1 farmaco antinfiammatorio non steroideo. Tra gli studi identificati, un sottogruppo ha valutato l'efficacia della terapia continuativa rispetto all'interruzione dei TNFi in pazienti con nr-axSpA che avevano risposto al trattamento. Sono stati effettuati confronti indiretti bayesiani (ITC) per comparare indirettamente i trattamenti per remissione sostenuta e riacutizzazione, misurati mediante odds ratio (OR) con intervalli di credibilità (CrI) al 95%.
Risultati. La SLR ha identificato 1 studio disegnato per valutare la sospensione (ABILITY-3); dopo la valutazione lo studio è stato definito paragonabile per ITC allo studio C-OPTIMISE. Nello studio C-OPTIMISE, dopo 48 settimane di trattamento con certolizumab pegol (CZP) 200 mg ogni due settimane (Q2W), i pazienti che avevano ottenuto una remissione sostenuta erano stati randomizzati a CZP 200 mg Q2W, CZP 200 mg ogni quattro settimane (Q4W) o a placebo (PBO); le analisi includevano solo il sottogruppo nr-axSpA (dati in archivio). Nello studio ABILITY-3, i pazienti che avevano risposto a 28 settimane di trattamento con adalimumab (ADA) 40 mg Q2W erano stati randomizzati ad ADA 40 mg Q2W o a PBO. Nell'ITC, i pazienti trattati con CZP 200 mg Q2W e CZP 200 mg Q4W hanno mostrato probabilità molto maggiori di mantenere la remissione rispetto ad ADA (OR [CrI al 95%]: 6,70 [2,23-21,96] e 4,08 [1,45-12,21], rispettivamente). I pazienti trattati con CZP 200 mg Q2W e CZP 200 mg Q4W hanno mostrato probabilità molto inferiori di riacutizzazioni 48 settimane dopo la randomizzazione rispetto ad ADA a 40 settimane (OR [CrI al 95%]: 0,15 [0,05-0,44] e 0,25 [0,08-0,69], rispettivamente).
Conclusioni. Nei pazienti con nr-axSpA che hanno risposto a farmaci TNFi, il trattamento continuo con CZP sia a posologia standard che a posologia ridotta ha mostrato minore probabilità di riacutizzazioni e maggiore probabilità di remissione sostenuta rispetto al trattamento continuo con ADA.

Questo studio è stato finanziato da UCB Pharma. Il supporto al testo medico è stato fornito da Costello Medical.

Keywords: *Nr-axSpA, Revisione della letteratura, TNFi.*

HOW DOES GENDER AFFECT SECUKINUMAB TREATMENT OUTCOMES AND RETENTION RATES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS? - REAL WORLD DATA FROM THE GERMAN AQUILA STUDY

PO:01:28

U. Kiltz [1], J. Brandt-Jürgens [2], P. Kästner [3], E. Riekers [4], D. Peterlik [5], H. Tony [6], E. Turina [7]

[1]Rheumazentrum Ruhrgebiet/Ruhr-Universität Bochum, Herne, Germany; [2]Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany; [3]Ambulantes Rheumazentrum, Erfurt, Germany; [4]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Germany; [5]Novartis Pharma GmbH, Immunology, Hepatology & Dermatology, Nürnberg, Germany; [6]Medizinische Klinik II, Universitätsklinik, Rheumatology/Immunology, Würzburg, Germany; [7]Novartis Farma, Immunology, Hepatology & Dermatology, Origgio (VA)

Objectives. Gender disparities in PsA can affect natural course of disease, clinical presentation and response to medication. The German non-interventional study AQUILA provides real-world data on the influence of gender of patients with PsA on therapeutic effectiveness and retention rate under treatment with secukinumab, a fully human monoclonal antibody that selectively inhibits interleukin-17A. The aim of this interim analysis is to describe selected baseline (BL) demographics, to evaluate secukinumab treatment outcomes on disease activity, depressive mood and retention rate depending on the gender of PsA patients.

Methods. AQUILA is an ongoing, multi-center study including more than 3000 patients with active PsA or AS. Patients were observed from BL up to week (w) 52. Real-world data was assessed prospectively and analyzed as observed. Data was collected on impact of disease (PsAID-12 score), skin disease activity (PASI), joint counts and severity of depressive mood (BDI-II), in addition to patient´s global assessment (PGA). Moreover, retention rates (time from study inclusion until premature secukinumab treatment discontinuation) were assessed through Kaplan-Meier plots. This interim analysis focuses on the subgroups of male and female PsA patients.

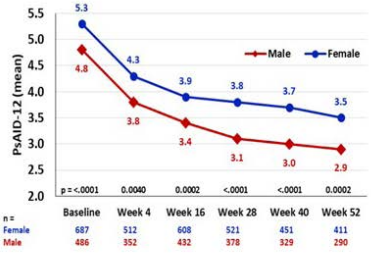
Results. At BL, 1278 PsA patients were included: 41.5% (n=531) male and 58.5% (n=747) female. Demographic data (Table I) of male and female PsA patients differed most obviously regarding proportion of overweight patients, smokers, pretreatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and biologicals/biosimilars (b-bsDMARDs). Mean PsAID-12 values over time were higher in women; nevertheless, PsAID-12 improved comparably for both genders from BL to week 52 (m: 4.8 at BL to 2.9 at w52, f: 5.3 at BL to 3.5 at w52, Fig. 1A). This was similar to the course of improvements for mean PGA across genders (m: 4.9 at BL to 3.0 at w52, f: 5.6 at BL to 3.5 at w52). In terms of PASI scores, both BL mean values and improvements over time were similar across genders (m: 6.8 at BL to 1.9 at w52, f: 7.0 at BL to 1.0 at w52). Mean joint counts (tender/swollen) also improved similarly (m: 6.8/3.7 at BL to 3.1/0.9 at w52, f: 7.3/3.7 at BL to 2.8/0.9 at w52). Over time, male patients showed overall reduced BDI-II values; nevertheless, BDI-II reductions were comparable across the genders (m: 10.2 at BL to 8.1 at w52, f: 13.0 at BL to 10.6 at w52). Secukinumab treatment retention rate for men was (not significantly) higher than for women (Fig. 1B).

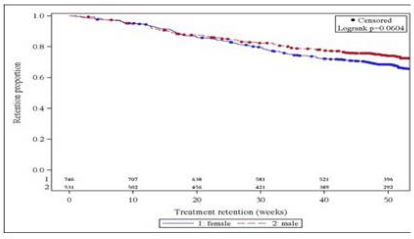
Conclusion. In a real-world setting, secukinumab improved disease activity and depressive mood of PsA patients in both men and women. Women showed overall higher burden of disease. Altogether, this interim analysis shows that secukinumab is an effective treatment up to 52 weeks with high treatment retention rates in real-world setting, irrespective of gender

Keywords: *Gender, Retention rate, Secukinumab.*

Demographics*	Male (N=531)	Female (N=747)
Age, years	51.9 (11.6)	53.1 (11.2)
BMI, kg/m2	29.1 (4.9)	29.0 (6.4)
BMI >25 to ≤30 kg/m², n (%)	219 (42.8)	211 (29.5)
BMI >30 kg/m², n (%)	188 (36.7)	285 (39.8)
Smoker, n (%)	103 (19.4)	196 (26.2)
PsAID-12	4.8 (2.2)	5.3 (2.2)
PGA	4.9 (2.6)	5.6 (2.4)
PASI	6.8 (9.8)	7.0 (11.1)
Tender joint counts	6.8 (7.9)	7.3 (7.4)
Swollen joint counts	3.7 (5.3)	3.7 (5.0)
BDI-II	10.2 (8.8)	13.0 (9.4)
Medication prior to secukinumab initiation, n (%):		
NSAID	290 (54.6)	467 (62.5)
csDMARD	460 (86.6)	678 (90.8)
b-bsDMARD	299 (56.3)	477 (63.9)

*variables given as mean (SD)





VALUTAZIONE DELL'IMPEGNO EXTRA-ASSIALE ALLA RISONANZA MAGNETICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE

PO:01:29

F.M. Perrotta, E. Lubrano di Scorpaniello
Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Vincenzo Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni, la risonanza magnetica (RM) ha permesso una migliore valutazione delle lesioni infiammatorie e strutturali a carico delle articolazioni sacroiliache e della colonna nei pazienti affetti da Spondiloartrite assiale (axSpA), ricoprendo un ruolo fondamentale nella classificazione e diagnosi. Inoltre, la panoramicità della metodica permette la valutazione dei distretti extra-assiali (entesi/articolazioni) possibili sedi di infiammazione nelle axSpA. Lo scopo del nostro studio comprende la valutazione RM delle lesioni extra-assiali a carico delle strutture articolari/enteseali del bacino e le possibili associazioni con gli indici di attività clinica, funzione articolare e disabilità nei pazienti affetti da axSpA.
Pazienti e Metodi. Pazienti affetti da axSpA classificati secondo i criteri ASAS, giunti consecutivamente alla nostra osservazione, sono stati sottoposti a RM del bacino (sequenze semicoronali STIR/T1 per la valutazione delle articolazioni sacro-iliache e sequenze coronali/trasversali per la valutazione delle strutture articolari ed enteseali del bacino). In tutti i pazienti sono stati valutati le principali caratteristiche clinico-demografiche comprendenti età, sesso, BMI, presenza dell'HLA-B27, forma di spondiloartrite (radiografica, non radiografica). Sono stati valutati i principali indici di attività di malattia e funzione articolare tra i quali BASDAI, ASDAS-PCR, BASMI e BASFI. La presenza di lesioni infiammatorie attive (edema osseo) a carico delle articolazioni sacroiliache è stata definita secondo i criteri ASAS e valutata attraverso lo SPARCC. Infine, è stata valutata la presenza/assenza di lesioni infiammatorie/strutturali a carico delle strutture extra-assiali (articolazioni coxo-femorali, sinfisi pubica, grande e piccolo trocantere, tuberosità ischiatica, spine iliache e cresta iliaca).
Risultati. 31 pazienti (18 maschi e 13 femmine), età media (DS): 49 (12.7) anni; durata media dei sintomi: 5 (2.1) anni, sono stati valutati tra il 1° Settembre 2020 ed il 31 Marzo 2021. La presenza di versamento articolare a carico delle articolazioni coxo-femorale è stata riscontrata in 10 (32.2%) pazienti. La presenza di entesopatia/borsite trocanterica e di sinfisite pubica è stata riscontrata rispettivamente in 2 (6.4%) e in un 1 (3.2%) paziente (Figura 1). Non sono state riscontrate alterazioni in altri siti inserzionali. Abbiamo riscontrato associazioni significative tra la presenza di alterazioni extra-assiali, e l'attività di malattia e la funzione articolare (Tabella I).
Conclusioni. Il nostro studio ha dimostrato la presenza di alterazioni extra-assiali in circa 1/3 dei pazienti affetti da axSpA, mostrando l'utilità della RM nell'evidenziare l'infiammazione in siti articolari ed enteseali extra-assiali, suggerendo l'estensione della metodica alla valutazione dell'intero bacino. Inoltre, la presenza di lesioni extra-assiali sembra associarsi ad un maggiore attività di malattia e ridotta funzione articolare.

Tabella I - Associazione [Odds ratio (95% CI)] tra la presenza di alterazioni extra-assiali alla RM del bacino, il senso, la presenza di lesioni infiammatorie attive a livello delle articolazioni sacro-iliache e gli indici clinici di attività di malattia e funzione articolare.

	Odds ratio (95% CI)	P value
Sesso Maschi vs femmine	0.47 (0.09-2.3)	0.35
BMI >26 vs ≤ 26	1.07 (0.2-5.6)	0.91
Subset SA vs nr-axSpA	1.08 (0.2-5.6)	0.91
ASDAS-PCR >2.1vs ≤ 2.1	14.62 (1.5-138)	**0.019**
BASDAI > 4 vs ≤ 4	5.3 (0.9-31)	0.06
BASMI >0 vs 0	15.9 (0.8-307)	0.06
BASFI > 1.5 vs ≤1.5	14.62 (1.5-138)	**0.019**

Keywords: *Spondiloartriti assiali, Imaging, Misure di Outcome.*

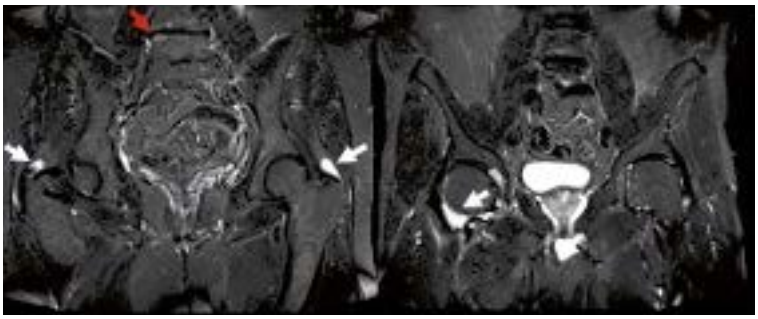


Figura 1 - (A) Borsite trocanterica bilaterale (frecce bianche) in paziente con Spondilite Anchilosante. La freccia rossa mostra un'area di edema osseo all'angolo vertebrale come ulteriore reperto nella sequenza riportata. (B) Presenza di versamento intra-articolare a carico dell'articolazione coxo-femorale di destra (frecce bianche) in paziente affetto da Spondilite Anchilosante.

VALORE AGGIUNTO DELL'AMBULATORIO DERMATOLOGICO-REUMATOLOGICO NELLA DIAGNOSI PRECOCE DI ARTRITE PSORIASICA

PO:01:30

S. Panaro [1], M. Filippini [2], M. Frassi [2], M. Venturini [1], A. Tincani [1], L. Andreoli [1], F. Franceschini [1]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali - Università degli Studi di Brescia; [2]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica - ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (PsA) è una patologia insidiosa in fase diagnostica, sia per l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche sia per l'assenza di biomarcatori disponibili. Almeno il 50% dei pazienti con Early-PsA è in carico ai colleghi dermatologi; frequentemente si tratta di pazienti con espressione entesitica e dattilitica. La fase più precoce di malattia si caratterizza per interessamento mono/oligoarticolare, entesite, dattilite, onicopatia, modesto coinvolgimento cutaneo, dimostrazione di infiammazione articolare e/o tendinea attiva all'ecografia; la successiva valutazione reumatologica consente di incrementare significativamente la probabilità di arrivare alla diagnosi in tempi brevi. L'obiettivo primario del nostro studio era descrivere la popolazione afferente all'ambulatorio congiunto dermatologico-reumatologico, focalizzando l'attenzione al dominio prevalente di patologia e all'outcome a breve termine.
Materiali e Metodi. Tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio congiunto dermatologico-reumatologico inviati dai dermatologi da Luglio 2017 a Luglio 2019, per sospetta PsA, sono stati considerati nel presente studio.
Risultati. 81 pazienti sono stati inclusi. Nel 37% dei casi (18) è stata confermata la diagnosi di PsA (criteri Caspar). In questi pazienti la presentazione clinica era dominata da oligoartrite (80%), entesite (40%), e dattilite (23%), variamente combinati tra loro. Nel 25% dei casi l'entesite era l'unica manifestazione clinica. Da segnalare come l'attività di malattia sul fronte articolare fosse lieve-moderata nella maggior parte dei pazienti (DAPSA medio 14,83±10,08). La durata di malattia al momento della diagnosi era pari a 18 mesi e al momento dell'avvio di una terapia avanzata 19 mesi nel 50% dei casi.
Lo studio ultrasonografico (US) muscoloscheletrico ha consentito di ridefinire lo stato di malattia in circa il 30% dei casi (applicata al 55% dei pazienti dei pazienti afferenti all'ambulatorio congiunto).
Conclusioni. In letteratura sono riportati un tempo medio per la diagnosi e un tempo medio per l'avvio di terapia farmacologica avanzata pari rispettivamente a 1,5 anni e 5-6 anni. Nella nostra casistica i tempi di avvio di una terapia avanzata erano significativamente inferiori rispetto all'atteso, rientrando nel lasso temporale definito come "finestra di opportunità". Lo studio US ha contribuito significativamente a raggiungere tale obiettivo consentendo di identificare pazienti affetti da PsA sub-clinica o pauci-sintomatica (bassa attività di malattia, frequente dominio entesitico), che diversamente rischiavano di non essere valutati in ambito reumatologico in tempi utili. Concludendo, l'attenzione dello specialista dermatologo e la valutazione integrata hanno consentito di ottimizzare l'iter diagnostico-terapeutico del paziente affetto da Early PsA, consentendo il rapido accesso a terapie avanzate, in accordo con la strategia del Treat to Target.

BIBLIOGRAFIA
Lubrano, et al. Clinical Rheumatology. 2020.
Mease, et al. American Journal of Clinical Dermatology. 2019.

Keywords: *Artrite psoriasica, Ecografia, Ambulatorio congiunto,*

SUPPORTO NUTRIZIONALE IN SOGGETTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE: UNO STUDIO MONOCENTRICO ITALIANO BASATO SULLA DIETA MEDITERRANEA

PO:01:31

F. Ometto [1], D. Farber [1], M. Lorenzin [1], A. Ortolan [1], G. Dellamaria [2], G. Cozzi [1], M. Favero [1], R. Valentini [2], A. Doria [1], R. Ramonda [1]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova;

[2]Unità di Dietistica e Nutrizione Clinica, Dipartimento di Medicina - DIMED, Università di Padova

Scopo dello Studio. Determinare l'effetto di un intervento di supporto nutrizionale basato sulla dieta mediterranea in soggetti affetti da spondiloartrite assiale sulla dieta e sull'attività della malattia.

Metodi. Sono stati raccolti i dati di soggetti con spondiloartrite assiale a cui è stato offerto un supporto nutrizionale di 6 mesi, e contemporaneamente, i dati di soggetti con spondiloartrite assiale in dieta libera, seguiti nello stesso centro. Un nutrizionista ha suggerito modifiche nutrizionali basate sulla dieta mediterranea ogni 2 mesi. L'aderenza alla dieta mediterranea è stata valutata in tutti i soggetti al basale e al mese 6, con il questionario PREDIMED [Martínez-González, M.A. et al. PLoS One 2012,7] (da 0, nessuna aderenza, a 10, aderenza ottimale). È stata condotta un'analisi di regressione multiva-

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti.

	Totale	Supporto nutrizionale	Controlli	Totale	Supporto nutrizionale	Controlli
		Basale			Mese 6	
Femmine, n, (%)	40 (36,4)	18 (38,3)	22 (34,9)			
Età, anni, media±DS	51,7±1,3	53,0±1,3	49.6±1,3			
Positività HLA-B27, n (%)	58 (52,7)	22 (46,8)	37 (57,1)			
Psoriasi, n (%)	58 (50,7)	26 (55,3)	32 (50,8)			
Durata di malattia, anni, media±DS	15,3±9.7	15,7±10	15±9.5			
Durata totale di trattamento b/tsDMARD, anni, media±DS	5±4,1	5,8±4,5	4,5±3,8			
FANS, n (%)	76 (69.1)	30 (63,8)	46 (73)			
csDMARD, n (%)	14 (12,7)	5 (10,6)	9 (14,3)			
BMI, Kg/metro², media±DS	26,5±5,4	26,5±4,3	26,6±6,1	26,4±5,3	26,3±4	26,6±6,1
ASDAS-PCR, media±DS	2,1±1	2,1±0,9	2,1±1	2±1,1	1,8±0,9	2,1±1,2
BASDAI, media±DS	37,6±23	37,4±23,2	37,7±22,9	39.3±24,1	37,3±23,6	41,2±24,6
BASFI, media±DS	20,5±21,4	21,6±19.2	19.7±23	19.8±19.6	19.1±18,8	20,5±20,4
BASMI, media±DS	1,6±2	1,9±2,2	1,4±1,7	1,8±2,1	1,9±2,4	1,7±1,9
Conta articolazioni dolenti, media±DS	1,1±2,3	0,8±2,1	1,4±2,5	0,9±2	0,8±2	0,9±1,9
Conta articolazioni tumefatte, media±DS	0,3±1,3	0,4±2	0,1±0,5	0,2±1,3	0,3±1,8	0,2±0,8
Leeds Enthesitis Index, media±DS	0,2±0,8	0,3±1	0,2±0,6	1,1±2	1,3±2,2	1±1,8
PCR, mg/L, media±DS	3,4±6,2	3,2±3,9	3,7±7,4	3,5±5,6	2,6±3,1	4,1±6,9
LDL-c, mg/dl, media±DS	130,8±36,5	132,3±35	129.7±38,4	130,6±34,7	125,7±34,8	134,4±34,5
PREDIMED score, media±DS	6,7±1,8	7±2,1	6,6±1,6	7,6±2,1	8,6±1,9	6,8±2

DS: deviazione standard; b/tsDMARD biological/targeted synthetic DMARDs; csDMARD conventional DMARDs.

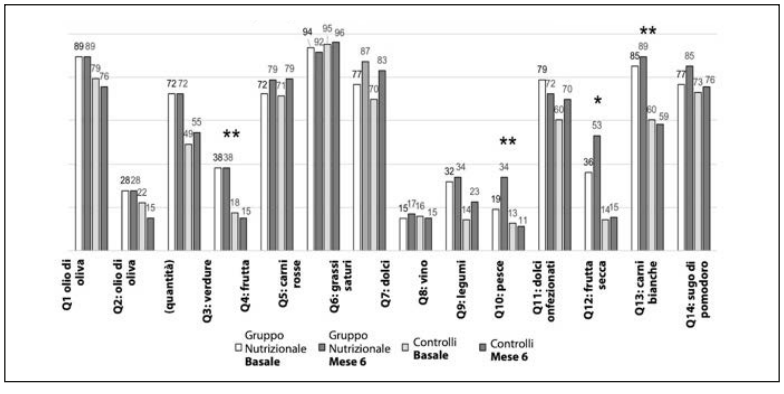


Figura 1 - Risultati del questionario PREDIMED. Percentuali di risposta con punteggio 1 (ovvero buona aderenza alla dieta mediterranea) per ciascuna domanda del questionario. Differenze significative ($p<0,05$) tra il gruppo con supporto nutrizionale e i controlli sono indicate * al basale ** al mese 6.

riata per identificare predittori di miglioramento dell'aderenza alla dieta mediterranea e dell'attività di malattia (valutata con ASDAS-PCR) a 6 mesi.

Risultati. Sono stati inclusi 161 soggetti: 81 con supporto nutrizionale e 80 in dieta libera, rispettivamente 47 e 63 soggetti hanno completato lo studio (Tabella I). L'aderenza alla dieta mediterranea era discreta (PREDIMED 6,7±1,8 al basale; 7,6±2,1 al mese 6), e al mese 6 è migliorata maggiormente nel gruppo nutrizionale rispetto ai controlli (rispettivamente, 1,6±2,4 e 0,4±2; p=0,020).

I soggetti nel gruppo nutrizionale, rispetto ai controlli hanno migliorato soprattutto il consumo di olio d'oliva come grasso culinario, frutta giornaliera e frutta secca settimanale (Figura 1).

I predittori di miglioramento >=20% di PREDIMED erano: il supporto nutrizionale (OR 4,53; 95%CI 1,36-15,1; p=0,014), l'età (per aumento di 10 anni OR 1,05; 95%CI 1,02-1,68; p=0,007) e il BMI (OR 0,77; 95%CI 0,63-0,9; p=0,006).

Al mese 6 un miglioramento dell'attività di malattia (>=20% dell'ASDAS-PCR) era più frequente in chi aveva ottenuto un miglioramento >=20% di PREDIMED rispetto a chi non l'aveva ottenuto: 12/35 (34,3%) e 2/75 (0,03%); p<0,001. Un miglioramento >=20% di PREDIMED è risultato associato ad un miglioramento >=20% anche dell'ASDAS-PCR (OR 6,75; 95%CI 1,8-25,3; p=0,005). La psoriasi e la durata della malattia erano negativamente ma non significativamente associate al miglioramento dell'ASDAS-PCR (rispettivamente OR0,3; 95%CI 0,08-1,21; p=0,087 e OR 0,92; 95%CI 0,83-1,0; p=0,069).

Complessivamente tutti i pazienti avevano un basso rischio cardiovascolare (misurati con indici SCORE e CUORE). Non si sono osservate variazioni significative dell'indice di rischio cardiovascolare al mese 6, nonostante un miglioramento numericamente superiore di SCORE nel gruppo nutrizionale rispetto ai controlli (-0,4±0,7 e -0,1±1,0; p=0,131).

Conclusioni. I pazienti con spondiloartrite assiale più giovani e con BMI maggiore sono meno inclini a modificare la loro dieta. Un'alimentazione più aderente alla dieta mediterranea può essere associata a un miglior controllo dell'attività di malattia nelle spondiloartriti assiali, anche se soggetti con lunga durata di malattia o affetti da psoriasi potrebbero avere un beneficio minore.

Keywords: *Dieta mediterranea, Spondiloartriti, Alimentazione.*

IXEKIZUMAB MIGLIORA L'ATTIVITÀ DI MALATTIA VALUTATA MEDIANTE PUNTEGGIO BASDAI IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE: RISULTATI A 16 SETTIMANE DEGLI STUDI COAST

PO:01:32

D. Poddubnyy [1], X. Juanola [2], C. Prati [3], H. Russ [4], Y. Schymura [4], S. Liu-Leage [4], J. Dudler [5], P. Bottini [6]

[1]Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; [2]Hospital Universitari de Bellvitge Barcelona, Spain; [3]Service de Rhumatologie, Hôpital Jean-Minjoz, Besançon Cedex, France; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; [5]Department of Rheumatology, HFR Fribourg - Hospital Cantonal, Fribourg, Switzerland; [6]Eli Lilly Italia S.p.A., Sesto Fiorentino (FI)

Premessa. L'efficacia di ixekizumab (IXE), un antagonista selettivo dell'interleuchina-17A, è stata valutata in pazienti (pz) con spondiloartrite (SpA) assiale (axSpA) in tre studi clinici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati vs. placebo (PBO): COAST-V, COAST-W e COAST-X. BASDAI è il "gold standard" per misurare l'attività di malattia negli studi clinici sulla axSpA e BASDAI >=4 è uno dei criteri utilizzati per definire la malattia attiva (1). Si definisce "miglioramento clinicamente significativo" una riduzione del 50% del punteggio BASDAI (BASDAI50) o una variazione rispetto al basale di almeno 2 unità (1, 2). Presentiamo i risultati a 16 settimane in termini di BASDAI <4, BASDAI50, variazione di BASDAI >=2 punti e qualità della vita (QoL) in pz che hanno raggiunto BASDAI <4 negli studi COAST.

Metodi. COAST-V (NCT02696785) e COAST-W (NCT02696798) hanno valutato pz con axSpA radiografica (sacroileite radiografica definita centralmente mediante criteri di New York modificati), e COAST-X (NCT02757352) ha valutato pz con axSpA non radiografica. Tutti i pz hanno soddisfatto i criteri di classificazione ASAS (Spondyloarthritis International Society) per axSpA. I pz erano naïve ai biologici (COAST-V, COAST-X) o precedentemente trattati con inibitori di TNFα (COAST-W) e sono stati randomizzati a IXE (80 o 160 mg alla settimana 0 poi 80 mg ogni 2 o 4 settimane [Q2W, Q4W]) o PBO o adalimumab (ADA, 40 mg Q2W; solo COAST-V). La QoL è stata valutata mediante la componente fisica (Physical Component Summary, PCS) dello Short Form (SF)-36. I dati mancanti sono stati imputati mediante "non-responder imputation" e i risultati di efficacia sono stati analizzati mediante regressione logistica.

Risultati. In totale, in questa analisi sono stati inclusi 341 pz di COAST-V, 316 di COAST-W e 303 di COAST-X. Alla settimana 16, una percentuale maggiore di pz trattati con IXE ha raggiunto BASDAI <4, BASDAI50 e una variazione rispetto al basale >=2 punti (Figura 1) rispetto a PBO in tutti e tre gli studi. Inoltre, una percentuale maggiore di pz trattati con IXE ha raggiunto gli endpoint BASDAI rispetto ad ADA in COAST-V (Figura 1).

Conclusioni. Negli studi COAST, IXE ha prodotto miglioramenti clinicamente significativi nei pz con axSpA dopo 16 settimane di trattamento.

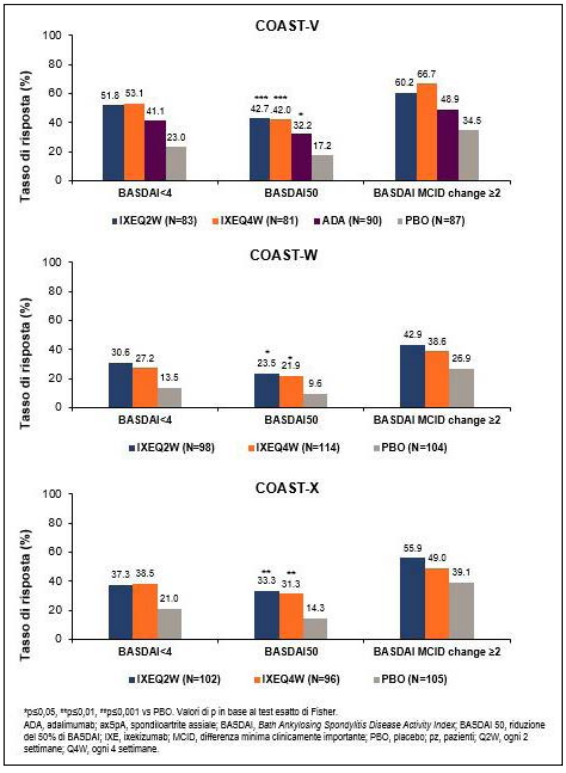


Figura 1 - Risultati BASDAI con IXE alla settimana 16 in pazienti con axSpA dagli studi clinici COAST.

BIBLIOGRAFIA

1. Magrey MN, Kiltz U. Capitolo 9 di Axial Spondyloarthritis. Elsevier. 2019: 121-133.
2. Braun J, et al. Ann Rheum Dis. 2003; 65: 316-320.

Riutilizzato con autorizzazione ACR2020.
Finanziato da: Eli Lilly and Company.

Keywords: *BASDAI, Iixekizumab, Quality of life.*

PREDISPOSIZIONE ALL'ARTRITE PSORIASICA: STUDIO MONOCENTRICO SUL PROFILO MULTILOCUS DI RISCHIO GENETICO

PO:01:33

M.S. Chimenti [1], C. Ciccacci [2], G. De Benedittis [2], A. Latini [2], P. Conigliaro [1], G. Fonti [1], P. Triggianese [1], G. Novelli [2], P. Borgiani [2], R. Perricone [1]

[1]Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Reumatologia Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [2]Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Sezione di Genetica, Università di Roma Tor Vergata, Roma

L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica delle articolazioni, tipicamente associata alla psoriasi. Alla base della malattia, si osserva un'interazione tra geni predisponenti e fattori ambientali, che innesca in diversi tessuti e organi l'attivazione dell'immunità, sia innata che acquisita. Tuttavia, l'eziopatogenesi della PsA non è ad oggi interamente definita.

Scopo dello Studio. Valutare, in una coorte di pazienti ambulatoriali italiani affetti da PsA, l'associazione di polimorfismi in geni candidati con la suscettibilità alla PsA e il loro possibile contributo al fenotipo clinico dei pazienti affetti.

Materiali e Metodi. I geni studiati sono stati selezionati in base a studi precedenti che descrivono come questi geni siano coinvolti nella suscettibilità all'artrite reumatoide (AR), poiché parte del background genetico può essere condiviso tra queste malattie. Sono stati analizzati nove polimorfismi in otto geni candidati: STAT4 (rs7574865), TRAF3IP2 (rs33980500), TNFAIP3 (rs6920220 e rs2230926), MIR146A (rs2910164), PSORS1C1 (rs2233945), HCP5 (rs3099844) e ERAP1 (rs27524).

Risultati. I polimorfismi sono stati analizzati in 163 pazienti ambulatoriali consecutivi con PsA afferenti alla UOC di Reumatologia, Università di Roma Tor Vergata e 198 controlli sani (CS). Lo studio genetico è stato eseguito nel Laboratorio di Genetica del Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università di Roma Tor Vergata.

È stata evidenziata un'associazione tra la suscettibilità alla PsA e le varianti alleliche di STAT4 [OR=1,60 (1,15-2,21), P=0,005], TRAF3IP2 [OR=1,65 (1,01-2,65), P=0.04], ERAP1 [OR=1,40 (1,05-1,85), P=0,02] e TNFAIP3 (rs6920220) [OR=1,75 (1,19-2,57), P=0,004]. Al contrario, l'allele variante del polimorfismo dell'IL10 sembra ricoprire un ruolo protettivo [OR=0,74 (1,05-1,85), P=0,05]. Inoltre, è stato osservato che pazienti con l'allele variante del polimorfismo di TRAF3IP2 hanno un maggior numero di articolazioni dolenti e tumefatte e, un indice DAPSA più elevato. Infine, per definire un profilo di rischio genetico, abbiamo contato il numero totale di alleli di rischio in ciascun soggetto, considerando come alleli di rischio le varianti alleliche degli SNPs associati: rs7574865 (STAT4), rs33980500 (TRAF3IP2), rs6920220 (TNFAIP3) e rs27524 (ERAP1). È stata poi confrontata la distribuzione del numero di alleli di rischio tra pazienti e CS (Fig. 1). Le classi con 3 o più alleli di rischio sono significativamente più rappresentate nei pazienti che nei CS [OR=2,03 (1,24-3,31), P=0,004]. Il rischio di sviluppare la malattia aumenta significativamente nei soggetti con almeno quattro alleli di rischio [OR=2,96 (1,42-6,18), P=0,002].

Conclusioni. Abbiamo osservato l'associazione tra cinque varianti genetiche, già studiate nell'AR, e la suscettibilità allo sviluppo della PsA, suggerendo una via infiammatoria comune nelle due patologie reumatologiche. Abbiamo inoltre osservato una correlazione di alcune varianti con l'indice DAPSA ed evidenziato come la genotipizzazione di alcuni polimorfismi associati alla patologia potrebbe aiutare a definire un profilo di rischio per lo sviluppo della PsA.

Keywords: *Artrite psoriasica, Genetica, Predisposizione.*

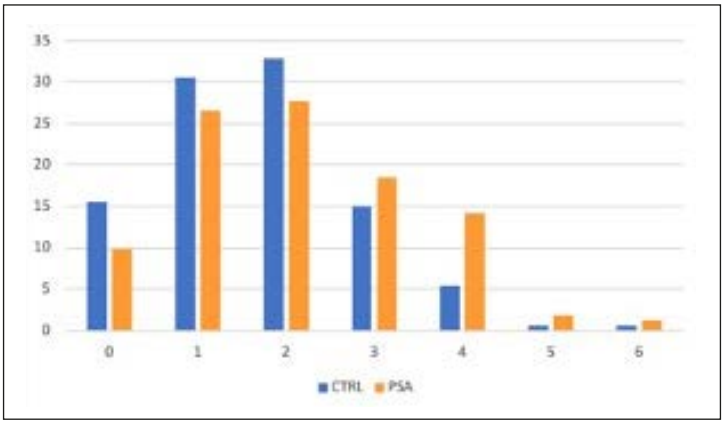


Figura 1

DOLORE RESIDUO NELLE ARTRITI INFIAMMATORIE: RELAZIONE TRA CATASTROFIZZAZIONE DEL DOLORE E ATTIVITÀ DI MALATTIA NELL'ARTRITE PSORIASICA E NELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE

PO:01:34

A. Biaggi [1], D. Currado [1], A. Marino [1], S. Di Donato [1], L. Kun [1], P. Bearzi [1], P. Di Noi [1], L. Arcarese [1], F. Caso [2], L. Costa [2], M. Tasso [2], P. Ruscitti [3], V. Pavlych [3], C. Di Vico [4], I. Pantano [4], F. Camarda [5], G. Guggino [5], F. Ciccia [4], R. Scarpa [2], P. Cipriani [3], L. Navarini [1], A. Afeltra [1], R. Giacomelli [1]

[1]Unità di Reumatologia, Immunologia e Medicina Clinica, Dipartimento di Medicina, Università Campus Biomedico di Roma; [2]Unità di Ricerca in Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli; [3]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Cliniche Applicate, Università dell'Aquila, L'Aquila; [4]Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [5]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialità Mediche, Palermo

Dolore residuo nelle artriti infiammatorie: relazione tra catastrofizzazione del dolore e attività di malattia nell'artrite psoriasica e nella spondiloartrite assiale.

Obiettivi. La catastrofizzazione del dolore (Pain catastrophizing - PC) è una risposta cognitivo-affettiva negativa che amplifica il senso di minaccia o l'effettiva gravità della sensazione dolorosa stessa. Numerosi dati in letteratura riportano una associazione consistente tra PC ed un ampio spettro di risposte cliniche legate al dolore stesso. Diverse scale validate per la valutazione dell'attività di malattia nell'ambito delle spondiloartriti contengono variabili esploranti il dolore riportato dal paziente o altri patient-reported outcomes (PRO) indirettamente legati al dolore. L'obiettivo dello studio è stato valutare quanto la PC potesse inficiare la valutazione dell'attività di malattia attraverso le scale validate (DAPSA e BASDAI) per l'uso nella pratica clinica.

Materiali e Metodi. I partecipanti dello studio osservazionale cross-sectional hanno completato il questionario "Pain Catastrophizing Scale", che esplora i livelli di PC nei tre sottodomini "Magnificazione", "Ruminazione" e "Impotenza", insieme ai questionari "Trait Hope Scale", "Acceptance and Action" e "Hospital Anxiety and Depression Scale", scelti per esplorare altri domini psicologici. Alla compilazione sono stati raccolti i seguenti dati: DAPSA, BASDAI, uso di DMARDs biologici e/o convenzionali e/o sintetici, utilizzo di corticosteroidi, FANS ed antidepressivi, durata di malattia e caratteristiche demografiche. È stato utilizzato un modello di regressione logistica ordinale per esaminare l'associazione tra il punteggio del "Pain Catastrophizing Scale" come variabile indipendente ed il cambiamento dello stato del BASDAI o del DAPSA come variabili dipendenti ordinali. Nel modello è stata studiata altresì la relazione con gli altri costrutti psicologici.

Risultati. I livelli di PC nei 122 pazienti affetti da Artrite Psoriasica differiscono in modo statisticamente significativo nei gruppi a bassa (DAPSA <14) e alta (DAPSA >14) attività di malattia (mediana 6 vs 28.5, p<0.0001), analogamente per i 61 pazienti affetti da Spondiloartrite Assiale (BASDAI <4 vs BASDAI >4, mediana 11 vs 26, p=0.0005). In analisi multivariata, il valore di PC è positivamente associato alle categorie di DAPSA (B=0.059, 95% CI 0.027-0.092; p<0.001) e ad un

Pazienti affetti da Artrite Psoriasica, caratteristiche

	Popolazione totale (122)	DAPSA < 14 (51.26%)	DAPSA >14 (48.74%)	P
Età	57 (47-64)	57 (45-65)	56.5 (49-62)	0.9
Sesso M/F	41.32/58.68	55.74/44.26	25.86/74.14	**0.001**
Durata malattia	88 (48-144)	96 (60-156)	84 (36-144)	0.2
DAPSA	13.1 (5.21-22.33)	6.1 (2.4-10.1)	22.635 (19.18-27.2)	**<0.0001**
PCS	17 (6-30.5)	6 (4-20)	28.5 (17-35)	**<0.0001**

Regressione logistica ordinale (variabile dipendente: categoria di DAPSA)

	Univariata			Multivariata		
	B	95CI	P	B	95CI	P
Sesso	.9677319	.288123 1.647341	**0.005**	-.4804736	-1.314145 .3531983	0.259
Durata di malattia	-.003909	-.0074254 -.0003927	**0.029**	-.0047194	-.0091703 -.0002684	**0.038**
Fibromialgia	1.345885	.5743664 2.117404	**0.001**	.7237322	-.3015373 1.749002	0.167
Psoriasi	.0209319	-.6946656 .7365294	0.954			
Linea b/tsDMARDs	.3140581	.0323157 .5958005	**0.029**	.1788443	-.129304 .4869925	0.255
CCS	.8156443	.016751 1.614538	**0.045**	1.210164	.2897402 2.130589	**0.01**
Miorilassanti	1.302089	.4873762 2.116802	**0.002**	.6413388	-.3360472 1.618725	0.198
Anticonvuls	1.166109	.0171801 2.315039	**0.047**	.3543224	-.9790751 1.68772	0.602
HAQ	.0138735	-.0121132 .0398601	0.295			
PCS	.0773847	.0501149 .1046545	**<0.001**	.0664063	.0355453 .0972673	**<0.001**

PCS: «Pain Catastrophizing Scale»; HAQ: «Health Assessment Questionnaire»; CCS: «Corticosteroidi»; DAPSA: «Disease Activity in Psoriasic Arthritis»

Pazienti affetti da Spondiloartrite assiale, caratteristiche

	Popolazione totale (61)	BASAI<4 (54.1%)	BASDAI>4 (45.9%)	P
Età	49 (41-58)	46 (32-55)	54.5 (45-61.5)	**0.03**
Sesso m/f	55.74/44.26	69.7/30.3	39.29/60.71	**0.017**
Durata malattia	72 (48-120)	84 (50-132)	66 (30-120)	0.2
BASDAI	3.4 (1-6)	1.1 (0.6-2.4)	6.3 (5.3-7.45)	**<0.0001**
ASDAS	2.12 (1.16-3.1)	1.215 (0.94-1.585)	3.16 (2.76-3.7)	**<0.0001**
PCS	16 (6-27)	11 (5-19.5)	26 (16-34)	**0.0005**

Regressione logistica (variabile dipendente: BASDAI > 4 o BASDAI < 4)

	Univariata			Multivariata		
	OR	95CI	p	OR	95CI	P
Età	1.040511	1.001319 1.081237	**0.043**	1.037334	.9945241 1.081987	0.088
Sesso	3.554545	1.229893 10.27308	**0.019**	3.102476	.9438367 10.19812	0.062
Durata di malattia	.9971764	.9914765 1.002909	0.334			
Fibromialgia	2.583333	.436056 15.30448	0.3			
B27	.7857143	.2706565 2.280925	0.7			
Uveite	.6282188	.1991246 1.98197	0.4			
PCS	1.057703	1.013427 1.103913	**0.01**	1.050725	1.006518 1.096874	**0.024**
HADS ansia	1.339316	1.136781 1.577937	**<0.001**			
HADS depressione	1.153959	.9897876 1.345362	0.067			

HADS: «Hospital Anxiety and Depression Scale»; PCS: «Pain Catastriphizing Scale»; BASDAI: «Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index»; ASDAS: «Ankylosing Spondvitis Disease Activity Score»

BASDAI >4 (OR=1.05, 95% CI 1.01-1.10, p=0.01) ed inversamente associato al raggiungimento dell'MDA (OR=0.45, 95% CI 0.80-0.92, p<.001). Nei pazienti con Artrite Psoriasica i valori di PC sono correlati con numero di articolazioni dolenti (r=0.36, p=0.0001), dolore del paziente (r=0.6, p<0.0001) e valutazione globale da parte del paziente (r=0.6, p<0.0001) ma non con le altre variabili del DAPSA. Nei pazienti con Spondiloartrite Assiale si conferma la mancanza di correlazione con i valori di PCR.

Conclusioni. La PC sembra essere una variabile indipendente nei pazienti affetti da spondiloartrite nel determinare un aumento dei valori di DAPSA e BASDAI, significativamente correlata ai domini esploranti la percezione del dolore.

Keywords: *Catastrofizzazione, Dolore residuo, Spondiloartriti sieronegative.*

COULD SKIN PSORIASIS AFFECT RADIOGRAPHIC SPINAL AND PELVIC PROGRESSION AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING FEATURES IN EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS?

PO:01:35

M. Lorenzin [1], A. Ortolan [1], G. Cozzi [1], S. Vio [2], V. Scapin [2], G. De Conti [2], A. Doria [1], R. Ramonda [1]
[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University Hospital, Padova; [2]Radiology Unit, University Hospital, Padova

Objectives. The association between psoriasis and axial spondyloarthritis (axSpA) may result in a particular disease phenotype. We aimed to analyze the influence of psoriasis on spinal/pelvic radiographic progression and on the development of inflammatory and fat lesions at magnetic resonance imaging (MRI) in early axSpA patients.
Methods. Baseline data from the Italian arm of SPondyloArthritis-Caught-Early cohort, including patients with chronic back pain (CBP; duration>3 months and <2 years; age of onset <45 years) were analysed. Patients underwent a diagnostic work-up, including MRI and radiograph of sacroiliac joints (SIJ), to establish a diagnosis of axSpA. Patients with a certain diagnosis of axSpA (according ASAS criteria), made by 2 rheumatologists were eligible and included in the study. Clini-

Table I - Baseline features axSpA in total patients and in the two subgroups (patients with and without skin psoriasis).

Baseline features of axSpA patients	Total patients, n=88	Psoriasis, n=32	No psoriasis, n=56	p§
Clinical characteristics and demographics				
Male, n (%)	42 (47.73)	16 (50)	26 (46.43)	ns
Age, at T0, mean (±SD)	33.85(±8.09)	37.28(±8.14)	31.89 (±7.46)	0.05
Age of axial symptoms onset at T0 (yrs), mean (±SD)	29.53(±8.18)	32.69(±7.92)	27.73(±7.82)	0.05
Duration of axial symptoms at T0 (months), mean (±SD)	14 (±6.77)	12.72 (±6.03)	14.73 (±7.11)	ns
Duration of psoriasis at T0, mean (±SD)	23.60 (19.70)	23.60 (19.70)	NA	NA
HLA-B27 positivity, n (%)	35 (39.77)	12 (37.5)	23 (41.07)	0.04
Positive family history of SpA, n (%)	41 (46.59)	21 (65.63)	20 (35.71)	0.01
Peripheral arthritis, n (%)	39 (44.32)	14 (43.75)	25 (44.64)	ns
Dactylitis, n (%)	15 (17.05)	8 (25.0)	7 (12.5)	0.02
Enthesitis, n (%)	61 (69.32)	25 (78.13)	36 (64.29)	0.05
Uveitis, n (%)	7 (7.95)	3 (9.38)	4 (7.14)	ns
IBD, n (%)	10 (11.36)	4 (12.5)	6 (10.71)	ns
Smoking status, n (%)	24 (27.27)	11 (34.38)	13 (23.21)	ns
Cervical pain, n (%)	34 (38.64)	11 (34.38)	23 (41.07)	0.04
Thoracic pain, n(%)	55 (62.50)	23 (71.88)	32 (57.14)	0.04
Buttock pain, n (%)	61 (69.32)	22 (68.75)	39 (69.64)	ns
Alternating buttock pain, n (%)	41 (46.59)	14 (43.75)	27 (48.21)	ns
Morning stiffness, n (%)	70 (79.55)	29 (90.63)	41 (73.21)	ns
Weight (kg), mean (±SD)	70.71(±15.39)	74.27(±17.86)	68.70(±13.61)	0.05
Height (cm), mean (±SD)	170.93(±8.39)	171.13(±8.42)	170.82(±8.44)	ns
Radiographic characteristics				
non-radiographic axial involvement, n (%)*	74 (84.09)	29 (90.63)	45 (80.36)	0.04
radiographic axial involvement, n(%) **	14 (15.91)	3 (9.38)	11 (19.64)	0.03
sacroiliitis pattern:bilateral, n (%)#	24 (27.27)	3 (9.38)	21 (37.50)	0.01
sacroiliitis pattern:unilateral, n (%)	14 (15.91)	10 (31.25)	4 (7.14)	0.01
sacroiliitis pattern:simmetrical grade, n (%)	19 (21.59)	3 (9.38)	16 (28.57)	0.01
spondylitis (cervical and/or lumbar)	54 (61.36)	23 (71.88)	31 (55.36)	0.05
Treatment				
only NSAIDs intake at T0, n (%)	59 (67.05)	18 (56.3)	41 (73.21)	0.04
cDMARDs±NSAIDs intake at T0, n (%)	29 (32.95)	17 (53.1)	12 (21.43)	0.03
bDMARDs±cDMARDs intake at T0, n (%)	10 (11.36)	4 (12.5)	6 (10.71)	ns

HLA-B27, Human Leukocyte Antigen; LBP, low back pain; IBP, Inflammatory Back Pain; IBD Inflammatory Bowel Disease; SpA, Spondyloarthritis; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs; cDMARDs, conventional disease-modifying antirheumatic drugs,bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; yrs, years; T0, baseline, kg, kilogram; cm, centimeter. * axSpA without radiographic sacroiliitis according ASAS/EULAR criteria. ** axSpA with sacroiliitis on X-Rays according modified New York criteria (0-4). # Sacroiliitis on X-Rays (≥1 grade) p§ Anova (Kruskal Wallis) a T0 between psoriasis-

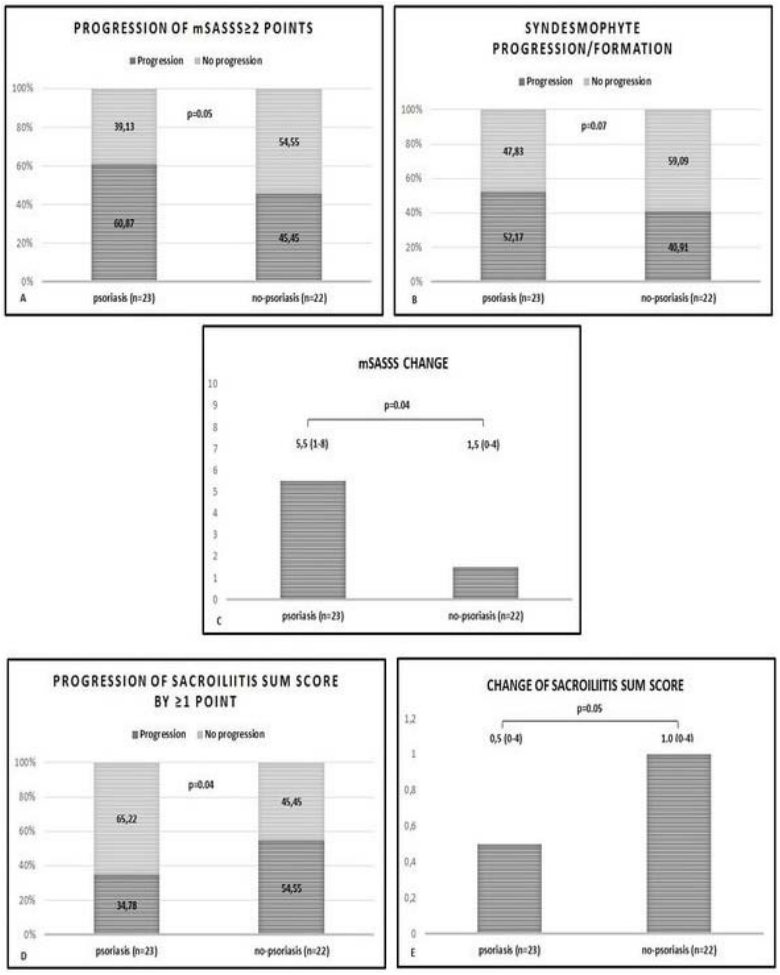


Figure 1 - A-E: Association between skin psoriasis and spinal and SU radiographic progression in axSpA after 48-months follow-up.

cal features, disease-activity and functional indices were collected at baseline and yearly during 48-months. Spinal and SIJ X-rays and MRIs were performed every 2-years and scored independently by 2 readers following SPARCC, mSASSS and mNY-criteria. Characteristics of axSpA patients with/ without psoriasis were compared over-time with descriptive statistics; multivariate-logistic-regression model was constructed to assess predictors of spinal and SIJ radiographic progression at 48-months.

Results. Overall, out of 95 patients with CBP, 88 had axSpA diagnosis (84.09% non-radiographic; 15.91% radiographic) and 36.36% had psoriasis. A t baseline patients with psoriasis were older and less frequently HLA-B27 positive compared to patients without psoriasis, had higher prevalence of peripheral arthritis/dactylitis/enthesitis, had less frequently radiographic sacroiliitis with unilateral and asimmetric pattern and more signs of spondylitis (Table I). A downward trend in all functional and disease-activity indices was observed, with higher BASDAI and BASFI values in axSpA with psoriasis. A slight radiographic progression in SIJ and spine was observed in all patients. Patients without psoriasis had higher sacroiliitis progression than those with psoriasis, measured with mNY change score [1.0(0-4) vs. 0.5(0-4); p=0.05] and an increase in mNY >1 point [54.55% vs. 34.78%; p=0.04]. Instead, patients with psoriasis had higher spinal progression than those without psoriasis, measured with mSASSS change [5.5(1-8) vs. 1.5(0-4); p=0.04] and mSASSS increase by >2 points [60.87% vs. 45.45%; p=0.05] (Fig. 1). Psoriasis was a predictor of spinal progression (OR=0.18; 95% CI:0.04-0.78). The prevalence of inflammatory corner lesions on cervical and thoracic MRI-spine was higher in those with psoriasis. A significant downtrend of SPARCC SIJ and spine scores was also observed, regardless the presence of psoriasis. The progression/formation of fat lesions was slightly higher on spinal corners in patients with psoriasis compared to those without (43.8% vs. 36.36%), while it was lower on SIJ (34.78% vs. 40.91%).

Conclusions. Presence of psoriasis is associated with distinct characteristics of axSpA including higher radiographic spinal progression, lower radiographic sacroiliitis with unilateral and asymmetric pattern and higher prevalence of cervical and thoracic spine-MRI signs (inflammatory and fat lesions).

Keywords: *Skin psoriasis, Radiographic axial progression, Early axial spondyloarthritis.*

HARNESSING THE POWER OF MACHINE LEARNING TO PREDICT REMISSION IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS ON SECUKINUMAB: IMPLEMENTATION AND VALIDATION OF A CANDIDATE ALGORITHM ON 121 PATIENTS

PO:01:36

V. Venerito [1], O. Angelini [2], C. Scioscia [1], M.G. Anelli [1], M. Giannotta [1], F. Cacciapaglia [1], S. Tangaro [3], G. Lopalco [1], F. Iannone [1]

[1]U.O. Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari; [2]Amazon Research Cambridge, Cambridge, United Kingdom; [3]Dipartimento Interateneo di Fisica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

Aim. Although novel therapies with biotechnological agents and small molecules allow the complete clearing of psoriasis in the vast majority of patients, the latter drugs only allow Psoriatic Arthritis (PsA) disease control in up to 50% of patients. In an increasing number of clinical scenarios, machine learning (ML) is emerging as a tool for the implementation of multi-parametric decision algorithms. ML allows to handle complex non-linear relationships between patient attributes that are hard to model with traditional statistical methods, merging them to output a forecast or a probability for a given outcome, enabling personalized medicine. We aimed to develop a ML algorithm capable of predicting the probability of remission in PsA patients on Secukinumab to support clinicians in choosing the optimal treatment strategy.

Methods. Patients with classified PsA according to CASPAR criteria undergoing Secukinumab treatment between September 2017 and September 2020 at our tertiary Centre were retrospectively observed.

Either at treatment baseline and at 12-month follow up, we retrieved demographic and clinical characteristics, including Body Mass Index (BMI), disease phenotypes, Disease Activity in PsA (DAPSA), Leeds Enthesitis Index (LEI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS, on C-Reactive Protein).

After a ML variable selection method, based on a XGBoost wrapper, an attribute core set with the least number of predictors was used for implementing n. 3 ML algorithms, namely Logistic Regression (LR), Decision Trees (DT) and Random Forest (RF). Each algorithm was trained and validated with 10-fold cross-validation. The performance of each algorithm in both phases was assessed in terms of of accuracy and area under receiver operating characteristic curve (AUROC).

Results. The dataset consisted of n.121 PsA patients (62/121 female, 51.2%), with mean age (±SD) 52.9±10.1 years and mean disease duration of 5.9±10.4 years. Twenty-five of them (20.7%) had axial involvement whereas 88/121 (72.7%) had polyarticular involvement. Psoriasis was present in 84/121 patients (69.4%).

At baseline, mean DAPSA was 14.9±9.2, mean HAQ-DI 1.1±0.7, mean LEI 0.6±1, mean ASDAS 2.5±0.8, mean PASI 2±2.9, mean BMI 28.4±4.9. Secukinumab at 300 mg dose was administered to 79/121 patients (65.3%). At 12 months DAPSA remission was achieved by 24/121 patients (19.8%).

Accuracy of LR, DT and XGBoost was of 0.70±0.11, 0.81±0.07 and 0.89±0.05, respectively. Consistently AUROC (Fig. 1 Panels ABC) were 0.63±0.2, 0.79±0.2 and 0.93±0.1, respectively.

A sample decision tree explaining XGBoost algorithm function has been provided (Fig. 1 Panel D). LEI and DAPSA at baseline were shown as the most important attributes for such algorithm (Fig. 1 Panel E).

Conclusions. ML can support Rheumatologists in profiling those patients more likely to respond to Secukinumab.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Machine learning, Secukinumab.*

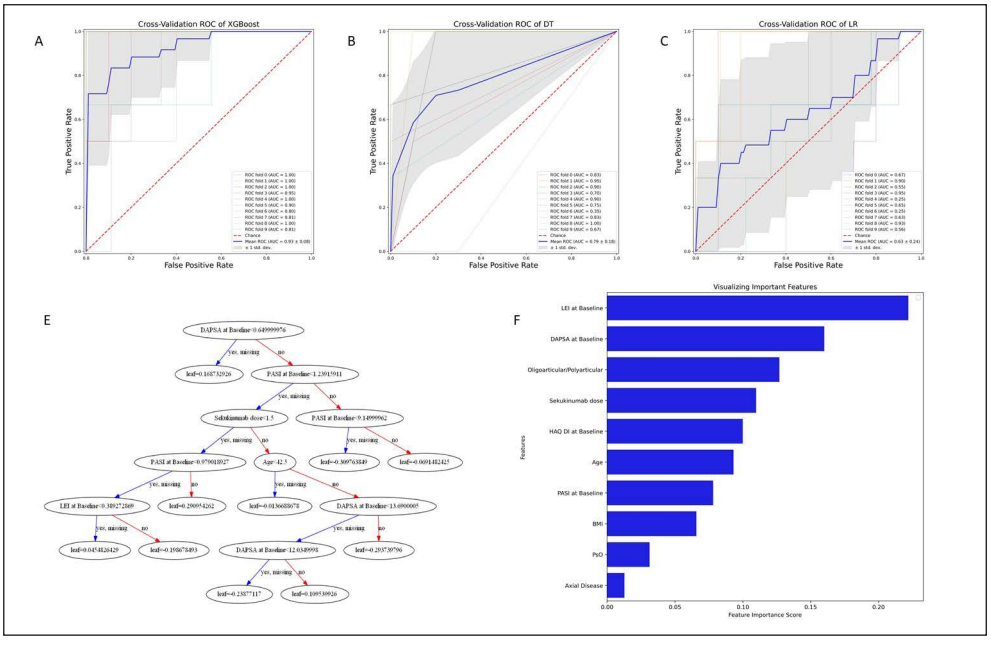


Figure 1

PROFILO DI SICUREZZA DEI VACCINI ANTI COVID NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE. STUDIO BI-CENTRICO.

PO:01:37

V. Rella [1], G. Busto [1], C. Rotondo [1], M. Fornaro [2], R. Colia [1], A. Trotta [1], A. Corrado [1], F. Iannone [2], F.P. Cantatore [1]
[1]U.O.C. Reumatologia Universitaria, Ospedali Riuniti, Foggia; [2]U.O.C. Reumatologia Universitaria, Policlinico, Bari

Scopo dello Studio. La Malattia da Coronavirus 19 (COVID-19) rappresenta la più importante pandemia dell'ultimo secolo. L'infezione da Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha causato più di 170 milioni di casi e più di 3 milioni di morti. Data la facile trasmissibilità dell'infezione e la possibilità di gravi manifestazioni cliniche, il ruolo della vaccinazione anti-COVID-19 risulta essenziale. Sono stati sviluppati vaccini con differente meccanismo d'azione: ad mRNA, quali Biontech-Pfizer e Moderna, e a vettore virale, quali AstraZeneca e Janssen. Nonostante i possibili eventi avversi, il beneficio garantito da tali vaccini supera notevolmente il potenziale rischio associato alla loro somministrazione nella popolazione generale. Questo studio si propone di valutare incidenza e gravità di eventi avversi (AEs) secondari alla vaccinazione in pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR), Artrite Psoriasica (PsA) e Spondiloartriti (SpA), patologie immunomediate trattate con farmaci immunomodulanti, mediante la somministrazione di un questionario.
Metodi. Sono stati arruolati 294 pazienti (201 f e 93 m) con diagnosi di artrite (AR 28%, PsA 43%, SpA 28%).
Risultati. Dei 294 pazienti arruolati, 107 sono stati sottoposti a vaccinazione anti COVID, 73% con vaccino Biontech-Pfizer, il 20% Astrazeneca e il 6% il Moderna. Il 50% dei pazienti ha completato l'intero ciclo vaccinale.
Il 46% dei pazienti ha presentato AEs dopo la prima dose di vaccino (45% dei vaccinati con Biontech-Pfizer; il 48% dei vaccinati con Astrazeneca, il 33% dei vaccinati con Moderna). Gli AEs più frequentemente osservati sono: dolore nel sito di iniezione (17%), febbre (13%), cefalea (12%), mialgie (12%), spossatezza (7,5%). Solo il 2,9% dei pazienti ha presentato flare dell'artrite. Il trend maggiore di AEs è stato osservato nei pazienti con PsA (48%), e RA (26%).
Il 32% dei pazienti sottoposti alla seconda dose di vaccino ha presentato AEs (40% Moderna, 32% Biontech-Pfizer). Gli AEs più frequentemente osservati dopo la seconda dose sono: dolore nel sito di iniezione (4,7%), febbre (9%), cefalea (2,8%), mialgie (6%). Nessun paziente ha presentato flare dell'artrite dopo la seconda dose. Il trend maggiore di AEs è stato osservato nei pazienti con SpA (66%).
Solo l'11% dei pazienti ha presentato AEs dopo la somministrazione di entrambe le dosi.
Il 13% dei pazienti non ha seguito le indicazioni suggerite dal clinico in merito al management dei farmaci immunomodulatori, fornite come da raccomandazioni ACR o SIR.
Conclusioni. L'incidenza di eventi avversi nei pazienti affetti da Artrite è stata in linea rispetto a quella della popolazione generale, senza presentare gravi manifestazioni, quali trombosi, e senza indicare una preferenza sulla tipologia di vaccino.

Keywords: *Artriti, COVID, Vaccino.*

POSSIBILI ASSOCIAZIONI DELLA PSORIASI DI TIPO 1 E DI TIPO 2 IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: STUDIO MONOCENTRICO

PO:01:38

F.M. Perrotta, M. Di Marino, E. Lubrano di Scorpaniello
Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Vincenzo Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (AP) è una patologia infiammatoria articolare eterogenea. Il coinvolgimento cutaneo può essere definito in tipo I e tipo II a seconda dell'età di insorgenza, entro i 40 anni o dopo i 40 anni, rispettivamente. Il tipo I è stato associato ad una maggiore severità.
Lo scopo dello studio è quello di valutare le possibili associazioni tra la presenza di psoriasi di tipo I e II e le caratteristiche cliniche nei pazienti affetti da AP.
Materiali e Metodi. Sono stati consecutivamente arruolati da Marzo 2018 a Marzo 2019, pazienti affetti da AP, con età >18 anni e con un follow-up di malattia minimo di sei mesi. Per ogni paziente sono stati raccolti dati demografici e clinici. È stato eseguito un esame obiettivo per la valutazione di: articolazioni tumefatte/68, articolazioni dolenti/66, dattilite (presente/pregressa), Body Surface Area, entesite espressa con Leeds Enthesitis Index. Sono stati inoltre valutati: dolore del paziente espresso su Visual Anologue Scale (VAS), Patient Global Assessment (PtGA), Health Assessment Questionaire-Disability Index (HAQ-DI), Disease Activity for Psoriatic Arthritis (DAPSA), Minimal Disease Activity 5/7 e Psoriatic Arthritis Impact of the Disease. Sono state inoltre registrate le seguenti comorbidità: ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete di tipo II e fibromialgia. L'obesità è stata definita in base a valori di BMI >30. Tutti i pazienti che disponevano di una diagnosi di psoriasi certificata da uno specialista dermatologo, sono stati stratificati in "pazienti affetti da psoriasi di tipo I" e "pazienti affetti da psoriasi di tipo II" a seconda dell'età di insorgenza.
Risultati. Nel periodo di osservazione considerato, 112 pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione. Tra questi, quelli che avevano ricevuto una diagnosi di psoriasi da specialista dermatologo erano 66; di questi, 33 rientravano nella categoria "Psoriasi di tipo I" e 33 nella categoria "Psoriasi di tipo II". È emersa una differenza statisticamente significativa (p=0.008) relativamente al coinvolgimento dattilitico: i pazienti con psoriasi di tipo I avevano una prevalenza maggiore di dattilite attiva o in anamnesi [15/30 (50%)], rispetto ai pazienti con psoriasi di tipo II, [5/29 (17.2%)]. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi relativamente alla funzione (HAQ-DI), all'attività di malattia (DAPSA, MDA5/7), all'impatto della malattia sulla vita del paziente (PsAID) ed alle comorbidità considerate (Tabella I).
Conclusioni. La prevalenza della dattilite è maggiore nei pazienti con AP affetti da psoriasi di tipo I rispetto a quelli affetti da psoriasi di tipo II. Questo aspetto clinico, potrebbe determinare implicazioni clinico-terapeutiche, essendo la dattilite descritta come manifestazione di severità di malattia.

Keywords: *Artrite psoriasica, Dattilite, Psoriasi.*

Tabella I - Analisi delle caratteristiche demografiche, e cliniche dei pazienti affetti da AP, stratificati in base all'esordio della psoriasi.

	Pazienti con psoriasi Tipo I (n. 33)	Pazienti con psoriasi Tipo II (n. 33)	p value
Età, media (DS)	51.2 (13.3)	61.3 (9.4)	0.001
Sesso (M), n (%)	22/33 (66.6)	21/33 (63.6)	0.79
BMI, mediana (RIQ)	25.4 (23.3-30.5)	27.5 (23-29.1)	0.8
BSA, mediana (RIQ)	1 (0-2)	1 (0-3)	0.71
PtGA, mediana (RIQ)	4 (1-5.5)	4 (2-6)	0.64
Dolore VAS, mediana (RIQ)	5 (1.25-6.65)	2 (1-4)	0.74
Art. Dolenti, mediana (RIQ)	1 (0-2)	1 (0-5)	0.85
Art. Tumefatte, mediana (RIQ)	1 (0-1)	0 (0-1)	0.23
LEI, mediana (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.81
Dattilite (presente o in anamnesi), n. (%)	**15/30 (50)**	**5/29 (17.2)**	**0.008**
PCR, mediana (RIQ)	0.2 (0.11-0.6)	0.2 (0.2-0.3)	0.70
HAQ-DI, mediana (RIQ)	0.250 (0-0.625)	0.500 (0- 0.625)	0.67
DAPSA , mediana (RIQ)	9.05 (4.2-17.2)	10.4 (4.8-18.2)	0.85
MDA 5/7, n. (%)	15/32 (46.8)	11/28 (39.2)	0.55
PsAID, mediana (RIQ)	2.2 (1-5.05)	2.4 (1.16-4.11)	0.64
Ipertensione, n. (%)	14/32 (43.7)	17/33 (51.5)	0.53
Obesità, n. (%)	9/32 (28.12)	8/33 (24.2)	0.72
Dislipidemia, n. (%)	6/32 (18.7)	11/33 (33.3)	0.18
Diabete tipo II, n. (%)	6/32 (18.7)	2/33 (6.1)	0.12
Fibromialgia, n. (%)	2/32 (6.2)	4/33 (12)	0.41

DS: Deviazione Standard; RIQ: Range Inter-Quartile; BMI: Body Mass Index; BSA: Body Surface Area; PtGA: Patient Global Assessment; VAS: Visual Analogue Scale; Art: Articolazioni; LEI: Leeds Enthesitis ndex; PCR: Proteina C Reattiva; HAQ-DI: Health Assessment Questionaire-Disability Index; DAPSA: Disease Activity for Psoriatic Arthritis; MDA: Minimal Disease Activity; PsAID: Psoriatic Arthritis Impact of the Disease.

INFEZIONE DA SARS-CoV-2 IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITI IN TERAPIA CON bDMARDs E tsDMARDs: STUDIO PILOTA SULLA SIEROLOGIA

PO:01:39

A. Ortolan, M. Lorenzin, C. Cosma, G. Cozzi, A. Padoan, A. Doria, M. Plebani, R. Ramonda
Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. La sierologia potrebbe aiutare a definire la reale diffusione del Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in pazienti affetti da malattie reumatiche in terapia immunosoppressiva. Scopo del nostro studio era verificare, tramite test sierologico, il precedente contatto con SARS-CoV-2 (e la conseguente risposta immunitaria) in pazienti affetti da spondiloartrite sieronegativa (SpA) in terapia con biological and targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs e tsDMARDs), paragonando questa popolazione ad un'altra popolazione a rischio (health care workers, HCW), e a controlli sani.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato, nel periodo 1/6/2020-7/8/2020, sieri consecutivi di:

a) pazienti SpA in terapia stabile con bDMARDs/tsDMARD;
b) HCW;
c) controlli sani (risalenti al 2015), per la presenza di anticorpi IgG e IgM anti-SARS-CoV-2, tramite chemiluminescent analytical system (CLIA).

Abbiamo considerato i pazienti come sierologicamente positivi in caso di positività di IgM e/o IgG secondo cut-off (IgM>1.0 AU/mL, IgG>1.1); in caso di sierologia positiva, i pazienti venivano sottoposti a real-time Polymerase-Chain-Reaction (RT-PCR) su tampone nasofaringeo per verificare l'effettiva presenza di infezione da SARS-CoV2 (COVID-19). La presenza di sintomi simil-COVID-19 nelle settimane precedenti veniva verificata al momento del prelievo (SpA e HCW). Nei pazienti SpA, il prelievo sierologico veniva ripetuto dopo 3 mesi. I dati al basale nei 3 gruppi di pazienti sono stati confrontati tramite test di Kruskal-Wallis/Chi-quadro, mentre i confronti tra 2 gruppi sono stati condotti con il test di Wilcoxon/Chi-quadro, rispettivamente nel caso di variabili continue/categoriali. Valori di p<=0.05 sono stati considerati significativi.

Risultati. Sono stati arruolati 200 pazienti SpA, 95 HCW e 63 controlli sani dell'era pre-COVID-19. La sierologia è risultata positiva in 25 (12.5%) pazienti SpA, in 8 (8.4%) HCW, e in 0 (0%) controlli (p=0.001) (Tabella I). I pazienti SpA con sierologia positiva riportavano più frequentemente sintomi COVID-19 like (es. febbre, tosse, astenia, ageusia, anosmia) nelle settimane precedenti rispetto a quelli con sierologia negativa (20% vs 4%, p=0.009). Solo due pazienti sono risultati effettivamente affetti da COVID-19 come confermato dalla RT-PCR, nessuno dei due con manifestazioni severe. Nessuno degli HCW aveva riportato sintomi o era risultato positivo alla RT-PCR su tampone nasofaringeo. Nei pazienti SpA, a 3 mesi, i titoli medi di IgM sono calati da 2.76±2.93 (basale) fino a 2.38±2.95 (p=0.001), mentre i titoli IgG da 0.89±3.25 a 0.31±0.87 (p=ns) (Figura 1).

Conclusioni. La sierologia è risultata essere molto specifica ed ha evidenziato come il contatto con il SARS-CoV-2 nelle SpA sia stato più frequente rispetto a quanto atteso dai sintomi riferiti. Dato che nessun paziente SpA ha sviluppato un'infezione severa, si può ipotizzare, in accordo con la letteratura, un effetto protettivo della terapia con bDMARDs o tsDMARDs. D'altra parte, non si è osservata una sieroconversione a 3 mesi, che quindi potrebbe in parte essere inficiata da tale terapia.

Tabella I - Caratteristiche basali della popolazione.

SpA n=200	Caratteristiche
Età, media (DS)	49.6 (14.7)
Sesso maschile, n (%)	109 (54)
ASDAS, mediana (IQR)	1.76 (1.23-2.58)
DAS28, mediana (IQR)	2.33 (1.95-3.61)
PCR (mg/L), mediana (IQR)	2.9 (1.3-4)
VES (mm/h), mediana (IQR)	8.0 (4.0-18.0)
Trattamento	
Anti-TNFα, n (%)	156 (78)
Anti-IL17, n (%)	19 (9)
Anti-IL12/23, n (%)	14 (7)
tsDMARDs, n (%)	11 (6)
CsDMARDs concomitanti, n (%)	56 (28)
IgM anti SARS-CoV-2 KU/L, mediana (IQR)	0.21 (0.12-0.41)
IgG anti SARS-CoV-2 KU/L, mediana (IQR)	0.03 (0.02-0.05)
Health Care Workers n=95	
Età, media (DS)	46.7 ±12.9
Sesso maschile, n (%)	33 (35)
IgM anti SARS-CoV-2 KU/L, mediana (IQR)	0.38 (0.28, 0.43)
IgG anti SARS-CoV-2 KU/L, mediana (IQR)	0.03 (0.02, 0.06)
Controlli sani (2015) n=63	
Età, media (DS)	50.6±10.6
Sesso maschile, n (%)	63 (62)
IgM anti SARS-CoV-2 KU/L, mediana (IQR)	0.51 (0.45, 0.55)
IgG anti SARS-CoV-2 KU/L, mediana (IQR)	0.04 (0.02, 0.05)

Legenda. SpA=spondiloartriti sieronegative; ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; DAS28=Disease Activity Score; PCR= proteina C reattiva; VES=Velocità di eritrosedimentazione

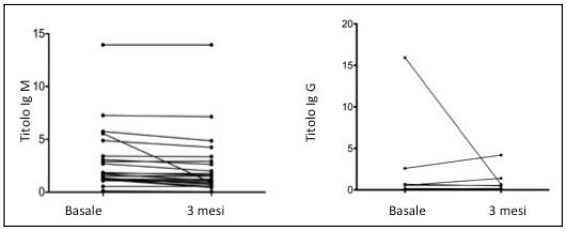


Figura 1 - Andamento IgM e IgG nei pazienti affetti da spondiloartrite sieronegativa.

Keywords: *Spondiloartriti, COVID-19, Immunosoppressione.*

SECUKINUMAB RETENTION AND SAFETY IN PATIENTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS OR ANKYLOSING SPONDYLITIS: 2 YEAR INTERIM RESULTS OF THE OBSERVATIONAL SERENA STUDY

PO:01:40

G. Lipsi [1], U. Kiltz [2], P. Sfikakis [3], N. Gullick [4], A. Theodoridou [5], J. Brandt-Jürgens [6], E. Lespessailles [7], R. Rashkov [8], J. Fang [9], E. Pournara [10], B. Schulz [10], P. Jagiello [11], K. Gaffney [11]

[1]Università Cattolica Sacro Cuore, Milano; [2] Rheumazentrum Ruhrgebiet and Ruhr-Universität Bochum, Herne, Germany; [3]National Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece; [4]University Hospitals Coventry & Warwickshire, Coventry, United Kingdom; [5]Euromedica Geniki Kliniki General Hospital, Thessaloniki, Greece; [6]Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany; [7]Regional Hospital and University of Orleans, France; [8]Medical University - Sofia, Bulgaria; [9]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA; [10]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; [11]Norfolk and Norwich University Hospital NHS Foundation Trust, Norfolk, United Kingdom

Objectives. SERENA is an ongoing, prospective, non-interventional study evaluating retention, effectiveness, safety/tolerability and quality of life in more than 2900 pts with moderate-to-severe plaque PsO, active PsA or active AS treated with secukinumab (SEC) at 438 sites across Europe for a period of up to 5 years. We present interim results reporting SEC treatment retention and safety data through 2 years in the PsA and AS pts enrolled.

Methods. This interim analysis presents data from 534 PsA and 470 AS pts who were enrolled (target population fulfilling all eligibility criteria) in the study and were followed up for at least 2 years. Pts (aged >18 years) with active PsA or AS should have received at least 16 weeks SEC treatment before enrolment. Retention rate was defined as the percentage of pts who have not discontinued SEC treatment. A treatment break was defined as interruption of therapy for at least 3 months after last injection.

Results. The mean treatment duration prior to enrolment was 1.0 year and 0.91 year for PsA and AS, respectively. The retention rates for SEC after 1 year since enrolment and since initiation of treatment were: PsA, 85.2% [n=519, CI: 82.01–88.32] and 96.8% [n=528, CI: 95.18–98.38]; AS, 85.8% [n=452, CI: 82.52–89.17] and 94.2% [n=464, CI: 91.94–96.42], respectively. After 2 years since enrolment and since initiation of treatment, the retention rates were: PsA, 74.9% [n=498, CI: 70.99–78.81] and 87.0% [n=515, CI: 83.99–89.99]; AS, 78.9% [n=437, CI: 75.01–82.88] and 84.8% [n=454, CI: 81.39–88.21], respectively. Survival probabilities for individual indications are presented in the Figure. At baseline, the majority of PsA (79.5%; n/N=423/532) pts were receiving SEC 300 mg, while 97.0% (n/N=456/470) of AS pts were receiving SEC 150 mg. The majority of pts continued their initial SEC dose; "no dose change" in SEC

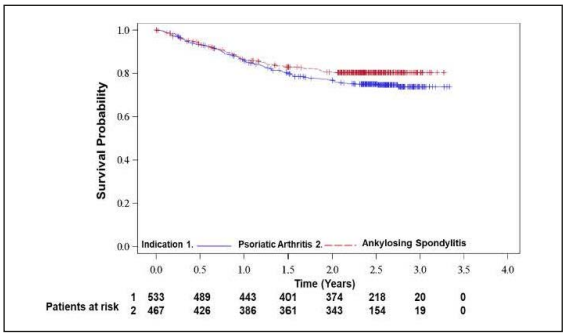


Figure 1 - Time to treatment discontinuation of secukinumab by individual indications.

Table I - Safety profile of treatment-emergent adverse events within the study period.

AE summary, n (%)	PsA N=575		AS N=499	
	Year 1	Year 2	Year 1	Year 2
Subject with any AE	239 (41.6)	289 (50.3)	203 (40.7)	247 (49.5)
Subject with any serious AE	29 (5.0)	45 (7.8)	29 (5.8)	44 (8.8)
Subject with AE leading to discontinuation	55 (9.6)	84 (14.6)	47 (9.4)	62 (12.4)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
AEs of special interest, n (IR per 100 subject-years)				
Serious infections and infestations	5 (0.96)	9 (0.95)	8 (1.78)	11 (1.33)
Candida infections	1 (0.19)	2 (0.21)	2 (0.44)	2 (0.24)
Malignancy	5 (0.96)	7 (0.74)	N/R	3 (0.36)
Major adverse cardiovascular events	N/R	1 (0.11)	2 (0.44)	3 (0.36)
Inflammatory bowel disease	N/R	N/R	1 (0.22)	1 (0.12)

N, total number of patients in the safety set; n, number of patients with event; AE, adverse events; IR, incidence rate; N/R, not reported.

treatment was reported after 1 and 2 years in the study (Year 1: PsA, 93.4% [n=499] and AS, 92.6% [n=435]; Year 2: PsA, 89.7% [n=479] and AS, 87.9% [n=413]). SEC treatment break was recorded for 31 PsA pts [median (min, max) treatment break duration in days: 125.0 (61, 461)] and for 42 AS [118.0 (61, 813)] pts mainly due to adverse events reported in 58.1% (n=18) and 45.2% (n=19) of pts, respectively. The retreatment started with monthly dosing in most of the cases: PsA, 80.6% (n/N=25/31) and AS, 76.2% (n/N=32/42). No new or unexpected safety signals were reported (Table I).

Conclusion. Secukinumab retention rates in a real world setting after more than 2 years since initiation of treatment and after 2 years since enrolment in the study indicate high persistence rates. Safety data collected prospectively for up to 2 years confirm the favorable safety profile of secukinumab.

Keywords: *Artrite psoriasica, Spondilite anchilosante, Secukinumab.*

ENTHESITIS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS TREATED WITH SECUKINUMAB OR ADALIMUMAB: A POST HOC ANALYSIS OF EXCEED

PO:01:41

G. Lipsi [1], G. Kaeley [2], G. Schett [3], P. Conaghan [4], D. McGonagle [4], F. Behrens [5], P. Goupille [6], C. Gaillez [7], B. Parikh [8], X. Meng [8], C. Bakewell [9]

[1]Università Cattolica Sacro Cuore, Milano; [2]University of Florida,, Jacksonville, USA; [3]Friedrich Alexander University Erlangen-Nuremberg and Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Germany; [4]National Institute for Health Research Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, United Kingdom; [5]Rheumatology and Fraunhofer ITMP - Translational Medicine and Pharmacology, Goethe University, Frankfurt, Germany; [6]University Hospital of Tours, University of Tours, Tours, France; [7]Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; [8]Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA; [9]Intermountain Healthcare Medical Group, Salt Lake City, USA

Background. Enthesitis is a key musculoskeletal manifestation of psoriatic arthritis (PsA). EULAR guidelines recommend biologics for patients with enthesitis and an inadequate response to or intolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, although no guidance on specific biologics is offered. In the EXCEED head-to-head, double-blind study (NCT02745080), secukinumab (SEC) and adalimumab (ADA) showed a similar efficacy in joints and in resolution of enthesitis at Week 52 for patients with PsA,1 although a detailed analysis of enthesitis was not conducted.

Objectives. To explore detailed enthesitis treatment response, including temporal and additional enthesitis assessment data, in patients with PsA treated with SEC or ADA over 52 weeks.

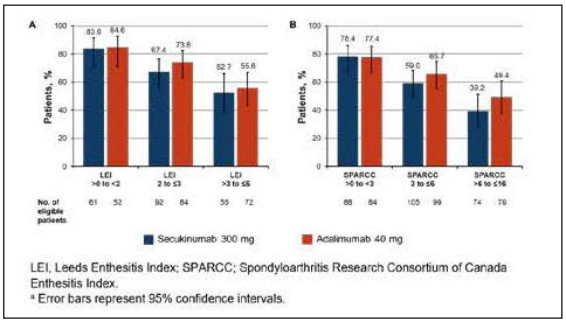
Methods. In this post hoc analysis, patient data from EXCEED were grouped by presence or absence of baseline enthesitis based on the Leeds Enthesitis Index (LEI) and the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index (SPARCC). Baseline characteristics of these groups were summarized. Median time to resolution of LEI/SPARCC enthesitis score in patients receiving SEC or ADA was assessed using Kaplan-Meier analysis. Efficacy was further assessed among the enthesitis subset by LEI and SPARCC change from baseline, resolution of enthesitis (LEI/SPARCC) at Weeks 24 and 52, and resolution of enthesitis at Week 52 by baseline enthesitis severity. Relapse of enthesitis after a first resolution was evaluated at Weeks 24 and 52. Missing data were imputed by nonresponder imputation.

Results. Baseline demographics were well balanced in the

Table I - Clinical Improvements Among Patients With Baseline LEI or SPARCC Enthesitis Treated With Secukinumab or Adilumimab (nonresponder imputation) LEI, Leeds Enthesitis Index; M, number of evaluable patients; SPARCC; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index.

	Secukinumab 300 mg		Adalimumab 40 mg	
Outcomes[a]	LEI (n=234)	SPARCC (n=301)	LEI (n=264)	SPARCC (n=331)
Baseline enthesitis count, mean (SD)	2.6 (1.5)	5.0 (3.8)	2.8 (1.6)	5.4 (4.0)
Median time to enthesitis resolution, days (95% CI)	85 (57–113)	113 (85–169)	85 (57–86)	88 (85–114)
Enthesitis count, mean improvementfrom baseline (SD)				
Week 24	−1.6 (1.6)	−3.3 (3.5)	−1.6 (1.6)	−3.1 (3.5)
Week 52	−1.8 (1.6)	−3.6 (3.2)	−2.1 (1.7)	−3.9 (3.8)
Resolution of enthesitis, n (%)				
Week 24	116 (49.6)	138 (45.8)	115 (43.6)	144 (43.5)
Week 52	142 (60.7)	160 (53.2)	146 (55.3)	170 (51.4)
Enthesitis relapse, n/M (%)				
Week 24	37/210 (17.6)	38/274 (13.9)	49/232 (21.1)	47/293 (16.0)
Week 52	40/208 (19.2)	56/267 (21.0)	32/208 (15.4)	41/263 (15.6)

[a] Based on respective enthesitis measures.



LEI, Leeds Enthesitis Index; SPARCC; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index.
[a] Error bars represent 95% confidence intervals.

Figure 1 - Proportion of Patients Achieving Resolution of Enthesitis at Week 52 by Baseline (A) LEI and (B) SPARCC Enthesitis Severity.[a]

LEI/SPARCC enthesitis subsets, although a higher proportion of all patients with enthesitis were women vs those with no enthesitis (LEI: 54.6% vs 40.5%; SPARCC: 53.2% vs 36.2%). Patients with baseline enthesitis had higher disease activity vs patients without enthesitis (LEI/SPARCC enthesitis vs no LEI/SPARCC enthesitis: tender joint count of 78 joints [22.8/22.1 vs 15.8/13.8], Health Assessment Questionnaire-Disability Index [1.3/1.3 vs 1.1/1.1], and mean Psoriasis Area and Severity Index [6.4/6.1 vs 5.1/5.3]). Median time to resolution of LEI and SPARCC enthesitis was similar between patients receiving either SEC or ADA (Table I). Both treatment groups experienced a similar mean change from baseline in LEI and SPARCC enthesitis counts and a similar resolution of LEI and SPARCC at Weeks 24 and 52 (Table I). Achievement of enthesitis resolution was similar between treatment groups irrespective of disease severity (Figure 1). The proportion of patients who experienced relapse after achieving resolution was low across both treatments (Table I).

Conclusions. In EXCEED, patients with baseline enthesitis presented with higher disease burden, consistent with the FUTURE trials. 2 SEC and ADA showed similar kinetics of response and efficacy on enthesitis, irrespective of baseline enthesitis severity.

Keywords: *Artrite Psoriasica, Entesite, Secukinumab.*

UTILITÀ DELL'ECOGRAFIA POWER DOPPLER CON ANALISI SPETTRALE COME ESAME DI SCREENING NEL PERCORSO DIAGNOSTICO DI SOSPETTA SPONDILOARTRITE ASSIALE: DATI PRELIMINARI DA UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:01:42

P. Falsetti [1], E. Conticini [1], C. Baldi [1], M. Bardelli [1], S. Gentileschi [1], R. D'Alessandro [1], S.G. Al Khayyat [1], M. Mazzei [2], L. Cantarini [1], B. Frediani [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; [2]U.O.C. Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

Scopo dello Studio. L'ecografia Doppler è stata utilizzata in pochi lavori per studiare la attività infiammatoria delle articolazioni sacroiliache (SIJs) con risultati variabili. Scopo di questo studio è valutare l'utilizzo della ecografia Power Doppler (PDUS) con analisi spettrometrica dei flussi (spectral wave analysis, SWA) come valutazione di screening nel percorso diagnostico di pazienti con sospetta spondiloartrite assiale non radiografica (nr-AxSpA).

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 143 pazienti (114F/29 M, età media 46,2 anni, BMI medio 25,9) con dolore lombare infiammatorio (inflammatory back pain, IBP) in accordo con i criteria ASAS, ed eventuali sintomi periferici. Ciascun paziente è stato sottoposto ad ecografia con sonde convex 1-8 MHz (per SIIJs) e lineare 6-18 MHz (sedi periferiche) (MyLab Twice, Esaote), con settaggi standardizzati. I segnali vascolari nelle SIJs venivano classificati come periarticolari oppure interossei definendo un PD score 0-3 (0=assenti segnali, 1=1 vaso, 2= più di un vaso). La SWA veniva applicata sui vasi arteriosi calcolandone gli indici resistivi (RI). La diagnosi ecografica di sacroileite era definita come: PD scor e=1 e RI<0,60, oppure PD score =2 e RI<0,70. Il coinvolgimento entesitico in PDUS veniva stadiato mediante il Belgrade Ultrasound Enthesitis Score (BUSES) e global enthesitic charge (GEC, somma semplice delle entesiti rilevate). Ciascun paziente eseguiva MR delle SIJs entro due settimane successive.

Risultati. L'ecografia SIJs ha richiesto mediamente 5-8 minuti; tutti i pazienti la hanno ritenuta rapida e sostanzialmente confortevole. 124 pazienti presentavano segnali vascolari SIJs (RI medio 0,56). Lesioni sacroileitiche attive con edema osseo (BME) sono state evidenziate in 94 pazienti. Una diagnosi finale di SpA è stata posta in 103 pazienti (81F/22M). Nei pazienti SpA 24 avevano psoriasi, 3 malattia infiammatoria intestinale, 3 uveite, 5 B27+, con valori medi di 4,1 BUSES e 2,1 GEC. Il PD score medio era 1,3 in SpA, e 0,52 in non-SpA) (p<0.01 Welch T test). L'RI medio era 0,53 in SpA e 0,68 in non-SpA) (p<0.01 Unpaired T test). Una correlazione è stata evidenziata tra diagnosi MR e PDUS di sacroileite (r=0,6486, p<0,0001), diagnosi MR e PD score (r=0,4937, p<0,0001). Le sottoanalisi di peculiari aspetti delle due metodiche hanno mostrato correlazione: vascolarità periarticolare in PDUS con capsulite/entesite posteriore in MR post-contrasto (p=0,001), PD score (interossei) con SIJs BME (p<0,001). RI correlava in maniera inversa con la diagnosi MR di sacroileite attiva (p<0.0001). PD score correlava con il dolore sacroileitico su scala VAS (p<0,001), ma non con i reattanti della flogosi, GEC, conta sinoviti periferiche. Una debole correlazione era dimostrabile tra PD SIJs score e BUSES (p=0,038).

Conclusioni. L'ecografia con PDUS e SWA delle SIJs può essere una metodica opzionale per la valutazione preliminare di pazienti con IBP di sospetta natura sacroileitica, in quanto è un esame rapido, non invasivo, e che correla discretamente con il gold standard diagnostico.

Keywords: *Ecografia, Spondiloartriti, Sacroileite.*

IL FUMO INFLUENZA LA SEVERITÀ RADIOLOGICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILITE ANCHILOSANTE: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI 116 PAZIENTI

PO:01:43

M. Congia, M. Angioni, E. Chessa, A. Floris, M. Piga, A. Cauli
U.O.C. di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari

Scopo del lavoro. Nei pazienti affetti da spondiloartrite assiale l'impatto del fumo su diversi aspetti della patologia è controverso: non sembra associarsi a peggiore risposta ai farmaci antiTNF, ma sembra associato a maggiore coinvolgimento infiammatorio e anche a un maggiore severità radiologica a carico della colonna e delle articolazioni sacroiliache. Lo scopo del lavoro è di valutare l'impatto del fumo sulla severità radiologica in una coorte monocentrica di pazienti.
Metodi. Centosedici pazienti consecutivi affetti da spondiloartrite assiale sono stati sottoposti a radiografia della colonna secondo pratica clinica. La severità radiologica è stata valutata con il Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score (mSASSS, range 0-72). sono stati raccolti i seguenti parametri clinico demografici: età, sesso, durata di malattia, ritardo diagnostico, HLA B27, body mass index (BMI), Bath Ankylosing Spondylitis Diseas Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), terapia biologica attuale, numero di precedenti fallimenti terapeutici con farmaco biologico, pregresso/attuale fumatore o mai fumatore, GH (global health) e Health Assessment Questionnaire (HAQ). I risultati sono espressi come media±deviazione standard o come mediana (range interquartile).
Risultati. L'età media dei pazienti arruolati era 51,1±13,7 anni, 85 maschi, 92 HLA-B27 positivi. Clinicamente erano caratterizzati da lunga durata di malattia, 22,5 (11,6-31,7) anni, bassa attività di malattia [BASDAI 2,7 (0,9-5,8)], lieve limitazione funzionale [BASFI 1,5 (0,2-4,5); BASMI 2,8 (1,8-4,2)]; e una buona qualità di vita percepita [GH 70 (50-80); HAQ (0,25 (0-1)]. Cento pazienti avevano praticato terapia con farmaco biologico e, attualmente, 92 erano in terapia biologica. Il punteggio mSASSS mediano era 4 (0-10). Quarantuno pazienti non avevano mai fumato. I pazienti fumatori presentavano una malattia radiologicamente più evoluta in maniera significativa [mSASSS 6 (4-7,3) vs 2 (0-4; p=0,038)], anche se questa maggiore severità non si associava a peggiore qualità di vita espressa con lo score GH [70 (50-87,5 vs 70 (50-80); p=0,94] e disabilità percepita [HAQ 0,31 (0-0,87) vs 0,5 (0,25-0,78); p=0,5]. Nessuna differenza statistica è stata riscontrata tra i pazienti non-fumatori e fumatori per quanto riguarda attività di malattia [BASDAI 2,3 (1,5-4,8) vs 3,6 (1,7-5), p=0,39], capacità funzionale [BASFI 1,45 (0,2-5) vs 1,6 (0,5-3,4), p=0,83], mobilità spinale [BASMI 2,4 (1,8-4) vs 3,05 (2,6-3,7), p=0,52], durata di malattia [22,8±11,2 vs 23,4±14,3 anni, p=0,82], ritardo diagnostico [3 (1-10,5) vs 4 (1-10), p=0,64] e numero di precedenti fallimenti terapeutici con farmaci biotecnologici [0 (0-0) vs 0 (0-1), p=0,12].
Conclusioni. I dati riportati confermano che i pazienti con pregressa/attuale attitudine al fumo presentano una maggiore severità radiologica a carico della colonna, senza apparentemente avere un impatto sull'attività di malattia, sulla funzionalità e sulla qualità di vita percepita.

Keywords: *Severità radiologica, Fumo, Spondiloartriti.*

	n=116
Età (anni)	51,1±13,7
M/F	85/31
BMI	24 (21,9-27,6)
Durata di malattia (anni)	22,5 (11,6-31,7)
Ritardo diagnostico (anni)	4 (1-10)
B27 +	92/109 (84%)
mSASSS	4 (0-10)
Terapia biologica attuale	96/116
Terapia biologica	100/116
BASDAI	2,7 (0,9-5,8)
BASMI	2,8 (1,8-4,2)
BASFI	1,5 (0,2-4,5)
GH	70 (50-80)
HAQ	0,25 (0-1)

META-ANALISI SULL'EFFICACIA A LUNGO TERMINE (ASAS40) DEI FARMACI ANTIREUMATICI BIOLOGICI MODIFICANTI LA MALATTIA (BDMARD) IN PAZIENTI NAÏVE AI bDMARD CON SPONDILOARTRITE ASSIALE NON RADIOGRAFICA

PO:01:44

P. Leccese [1], S. Kiri [2], M. Kim [3], M. Betts [4], M. Chitnis [4], K. Fahrbach [4], J. Tarpey [4], M. Turner [4]
[1]Hospital S. Carlo, Potenza; [2]U.C.B. Pharma, Slough, United Kingdom; [3]U.C.B. Pharma, Smyrna, United States; [4]Evidera, Waltham, United States

Scopo del lavoro. I farmaci antireumatici biologici modificanti la malattia (bDMARD) hanno mostrato ampi miglioramenti clinici nei pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA), con effetti significativi anche su pazienti naive ai bDMARDS. Questa metanalisi di rete (NMA) mirava a confrontare l'efficacia di vari bDMARD in pazienti adulti con nr-axSpA naïve ai bDMARD.
Materiali e Metodi. Una revisione sistematica della letteratura (SLR) ha identificato studi clinici controllati e randomizzati (RCT) pubblicati relativamente ai bDMARD in pazienti adulti con axSpA non responder ad almeno un farmaco antinfiammatorio non steroideo. Gli studi clinici RAPID-axSpA e C-axSpAnd riportano l'efficacia clinica di certolizumab pegol (CZP). Sono stati analizzati gli studi che valutavano l'efficacia dei bDMARD nelle popolazioni/sottopopolazioni di nr-axSpA inizialmente naïve ai bDMARD. Sono state condotte NMA bayesiane per confrontare i farmaci di interesse; a causa dei dati limitati sono stati usati modelli a effetti fissi. A 12-16 e 52 settimane, la valutazione della risposta ASAS40 è stata valutata con odds ratio (OR) e intervalli credibili (CrI) al 95%.
Risultati. L'SLR ha identificato 10 studi che valutavano i pazienti con nr-axSpA, dei quali 7 sono stati considerati comparabili per la NMA. I bDMARDs identificati includevano adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CZP), etanercept (ETN), golimumab (GOL), ixekizumab (IXE) e secukinumab (SEC), gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi) e gli agenti anti-interleuchina (anti-IL). Tra i trials, RAPID-axSpA (CZP), ABILITY-1 (ADA), EMBARK (ETN) e GO-AHEAD (GOL) hanno evidenziato dati solo a 12-16 settimane; C-axSpAnd (CZP), PREVENT (SEC) e COAST-X (IXE), invece, sia a 12-16 che a 52 settimane. A 12-16 settimane (Tabella I), CZP ha mostrato maggiori probabilità di risposta ASAS40 rispetto a SEC (OR [CrI al 95%]: 4,07 [2,13, 7,95]), con probabilità di risposta maggiore rispetto a ETN o IXE ogni 2 settimane (Q2W) e IXE ogni 4 settimane (Q4W). L'efficacia terapeutica di CZP rispetto da ADA e GOL nella risposta ASAS40, sebbene numericamente maggiore, non ha raggiunto la significatività statistica. A 52 settimane (Tabella), CZP ha mostrato una probabilità maggiore di risposta ASAS40 rispetto a SEC (2,94 [1,45, 5,92]) e IXE Q4W (2,50 [1,01, 6,09]); l'efficacia di CZP rispetto a IXE Q2W per ASAS40 non ha raggiunto la significatività statistica. L'esplorazione dell'eterogeneità statistica è stata limitata dall'aver identificato un solo studio per trattamento, per tutti i trattamenti eccetto CZP.
Conclusioni. Nei pazienti naïve ai bDMARD con nr-axSpA, CZP ha mostrato una maggiore probabilità di risposta ASAS40 rispetto alla maggior parte dei bDMARD esaminati a 12-16 settimane e agli agenti anti-IL esaminati a 52 settimane.

Finanziamento: questo studio è stato finanziato da UCB Pharma. I servizi editoriali sono stati forniti da Costello Medical e finanziati da UCB Pharma.

Keywords: *Nr-axSpA, Meta-analisi, bDMARD.*

Tabella I - Risultati NMA per CZP vs altri bDMARD in pazienti naïve ai bDMARD.

Confronto	ASAS40 OR (CrI al 95%)	
	12–16 settimane	52 settimane
CZP aggregato vs ADA 40 mg	2,14 [0,87, 5,18]	NA
CZP aggregato vs ETN 50 mg	2,75 [1,17, 6,37]	NA
CZP aggregato vs GOL 50 mg	1,60 [0,71, 3,55]	NA
CZP aggregato vs SEC 150 mg	4,07 [2,13, 7,95]	2,94 [1,45, 5,92]
CZP aggregato vs IXE 80 mg Q2W	2,45 [1,06, 5,54]	2,35 [0,96, 5,75]
CZP aggregato vs IXE 80 mg Q4W	3,01 [1,30, 6,83]	2,50 [1,01, 6,09]

CZP aggregato include sia 200 mg Q2W che 400 mg Q4W. SEC 150 mg include regimi con e senza dose di carico. ADA: adalimumab; ASAS40: Valutazione della risposta 40% della Società internazionale per la spondiloartrite; bDMARD farmaco antireumatico biologico modificante la malattia; CrI intervallo credibile; CZP certolizumab pegol; ETN etanercept; GOL golimumab; IXE: ixekizumab; NA non applicabile; OR odds ratio; Q2W ogni 2 sett.; Q4W ogni 4 sett; SEC secukinumab

SOPRAVVIVENZA AL TRATTAMENTO CON APREMILAST IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: ESPERIENZA MONOCENTRICA DI REAL-LIFE

PO:01:45

C. Pirone, F. Ceccarelli, V. Orefice, C. Garufi, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Scopo dello Studio. L'efficacia di Apremilast (APR), inibitore della fosfodiesterasi-4, nei pazienti affetti da Artrite Psoriasica (AP) è stata ampiamente documentata da numerosi trial clinici. Tuttavia, alla luce dei limitati dati provenienti da un contesto di real-life, abbiamo condotto uno studio osservazionale volto alla valutazione della persistenza al trattamento con APR.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato tutti i pazienti affetti da AP (criteri CASPAR 2006) candidati al trattamento con APR nel periodo compreso fra Aprile 2017 e Dicembre 2020. Per ciascun paziente venivano registrate caratteristiche demografiche e clinico/laboratoristiche [in particolare, conta delle articolazioni dolenti/tumefatte, intensità del dolore su scala analogica visiva (VASd, 0-100), attività di malattia percepita dal paziente (PtGA, 0-100), valori di VES e PCR]. La risposta clinica a 3, 6 e 12 mesi veniva valutata in accordo con i valori di DAPSA. Il metodo di Kaplan-Meier è stato applicato per l'analisi della sopravvivenza al trattamento, con applicazione del Log-rank test. L'hazard ratio (HR) di sospensione della terapia veniva calcolato mediante regressione multivariata di Cox.

Risultati. Sono stati analizzati 96 pazienti (M/F 21/75, età media 59.0 anni ±12.0, durata mediana di malattia 7.0 anni, IQR 10.5). Il pattern poliarticolare era quello più frequente, osservato nel 64.6% della coorte, mentre la psoriasi era presente nel 69.8% dei casi. APR veniva prescritto per pregressa neoplasia nel 30.2% dei pazienti, rischio infettivo nel 28.1%, intolleranza e inefficacia a precedenti DMARDs (9.4% e 8.3% rispettivamente).

La sopravvivenza media al trattamento era pari a 23.3 mesi (95% CI 19.5-27.1), con una persistenza del 76.9% a 3 mesi, 63.6% a 6 e 60.1% a 12 (Figura 1). Una sopravvivenza maggiore si registrava nei pazienti di età inferiore a 65 anni (p=0.024), che non assumevano glucocorticoidi (p=0.009) e naïve ai DMARDs biotecnologici (bDMARDs, p=0.003). Quest'ultima associazione si confermava anche all'analisi multivariata, indicando come una precedente terapia con bDMARDs rappresenti un fattore di rischio indipendente per l'interruzione della terapia con APR (HR 2.94, 95% CI 1.13-7.6).

Al basale si registravano valori mediani di DAPSA di 22.0 (IQR 11.4), che si riducevano in maniera significativa a 3, 6 e 12 mesi di valutazione (Figura 2). I pazienti che raggiungevano bassa attività di malattia o remissione in accordo con i valori di DAPSA erano il 51.3% a 3 mesi, il 56.3% a 6, il 64.0% a 12 mesi.

Conclusioni. Il presente studio conferma l'efficacia e la sicurezza di APR nei pazienti affetti da AP anche in uno scenario di real-life. La minore sopravvivenza al trattamento nei pazienti precedentemente trattati con bDMARDs suggerisce la possibilità di utilizzare questa terapia precocemente, soprattutto nei pazienti naïve a terapia biotecnologica.

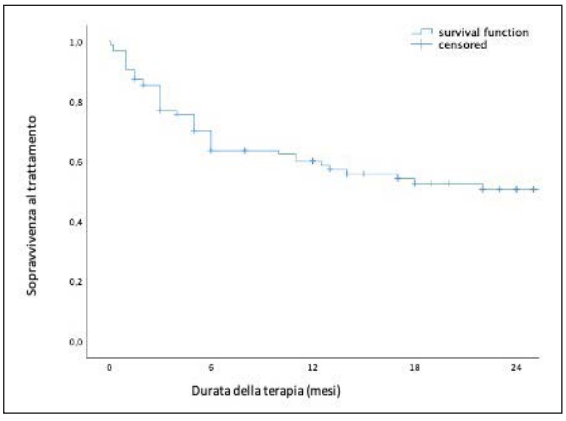


Figura 1 - Sopravvivenza al trattamento nei pazienti trattati con APR.

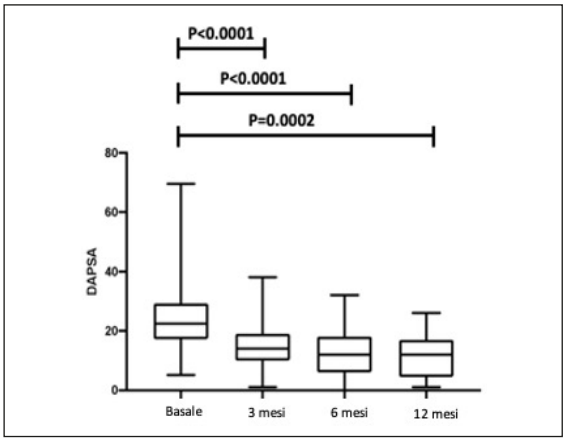


Figura 2 - Confronto tra valori di DAPSA durante il follow-up.

Keywords: *Artrite psoriasica, Apremilast, Sopravvivenza al trattamento.*

TASSO DI INCIDENZA DELL'ARTRITE PSORIASICA IN UNA POPOLAZIONE AFFETTA DA PSORIASI: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

PO:01:46

G. Maioli [1], I. Giovannini [2], O. De Lucia [1], A. Zabotti [2], G. Sakellariou [3], A. Batticciotto [4], G. Cincinelli [1], L. Idolazzi [5], I. Tinazzi [6], D. Aletaha [7], S. De Vita [2], A. Marchesoni [1], J. Smolen [2], A. Iagnocco [8], D. McGonagle [9], R. Caporali [1]

[1]Department of Rheumatology and Medical Sciences, ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini-CTO, Milano; [2]Rheumatology Clinic, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [3]Division of Rheumatology, University of Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia; [4]Department of Internal Medicine, Rheumatology Unit, ASST-Settelaghi, Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi, Varese; [5]Rheumatology Unit, University of Verona, Ospedale Civile Maggiore, Verona; [6]IRCSS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Unit of Rheumatology, Negrar, Verona; [7]Division of Rheumatology, Department of Medicine 3, Medical University of Vienna, Austria; [8]Rheumatology Unit, Università degli Studi di Torino Dipartimento di Scienze Mediche, Torino; [9]Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine (LIRMM), University of Leeds, United Kingdom

Scopo del lavoro. Lo sviluppo di artrite psoriasica (PsA) è generalmente secondario all'insorgenza della psoriasi cutanea (PsO) con valori di prevalenza e di incidenza variabili (6-42% e 3.4-8 per 100 000, rispettivamente) (1).
È stata condotta una revisione sistematica della letteratura (SRL) e meta-analisi (MA) con l'obiettivo primario di analizzare i fattori predittivi di sviluppo di PsA in una popolazione di pazienti psoriasici e con l'obiettivo secondario di calcolare il tasso d'incidenza di PsA in una popolazione di pazienti affetti da PsO. Scopo del lavoro descritto è l'obiettivo secondario della SRL e della MA.
Materiali e Metodi. La SRL è stata condotta secondo i principi del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e del Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE). La ricerca è stata condotta sui database Medline, Embase e Cochrane, fino al

Tabella I - Tasso di incidenza (IR) per 100 anni-paziente e relativo intervallo di confidenza al 95% (95%CI) calcolato o estratto dagli studi di coorte e stratificati in base al tipo di studio.

Autore, anno	Eventi (n)	Anni-persona	IR [95%CI]
Population-based			
Wilson, 2009	57	20936	0.27 [0.21 to 0.35]
Love, 2012	976	368302	0.27 [0.25 to 0.28]
Lewinson, 2017	1466	374579.7	0.39 [0.37 to 0.41]
Nguyen, 2017	4569	1978228	0.23 [0.22 to 0.24]
Thorarensen, 2017	1010	425120	0.24 [0.22 to 0.25]
Green, 2020	1409	521826	0.27 [0.26 to 0.28]
Psoriasis Registry			
Eder, 2016	51	1880.9	2.7 [2.1 to 3.6]
Eder, 2017	57	1562.1	3.7 [2.8 to 4.7]
Outpatients			
Abji, 2016	52	1922	2.7 [2.0 to 3.5]
Faustini, 2016	12	49.2	24.4 [12.6 to 42.6]
Elnady, 2019	9	208	4.3 [2.0 to 8.2]
Zabotti, 2019	6	120.4	4.9 [1.8 to 10.8]
Simon, 2020	24	273.6	9.7 [6.2 to 14.5]

Tabella II - Caratteristiche principali degli studi di coorte selezionati per la revisione sistematica della letteratura.

Autore	Anno	Totale pazienti (n)	Durata PsO (anni)	Follow Up (anni)
Love	2012	75395	N.D.	4.9
Wilson	2009	1593	N.D.	13.1
Abji	2016	620	N.D.	3.1
Eder	2016	464	16.4+14.4	4.1
Faustini	2016	41	15.2+15.4	1.2
Eder	2017	410	16.5+2.6	3.8
Lewinson	2017	73447	N.D.	5.1
Nguyen	2017	225213	N.D.	7.0
Thorarensen	2017	70646	12.2+12.0	6.0
Elnady	2019	104	8.7+7.17	2.0
Zabotti	2019	102	NA	1.2
Green	2020	90189	5.71+4.1	5.8
Simon	2020	114	15.8+14.8	2.4

22 Febbraio 2020. Secondo i criteri d'inclusione, sono stati selezionati studi di coorte, prospettici o retrospettivi, che valutassero il tasso di incidenza della PsA in pazienti con PsO pubblicati in lingua inglese. Da ciascun studio di coorte sono stati estrapolati o calcolati il tasso di incidenza per 100 anni-paziente e il relativo intervallo di confidenza al 95 % (IC 95%).
Risultati. Dei 4698 articoli selezionati, 26 sono stati inclusi: 10 studi caso-controllo e 16 studi di c%CI) calcolato o astratto dagli studi di coorte e stratificati in base ai titoli di studio coorte. Di questi ultimi, 2 sono stati eliminati poiché non riportavano il tasso di incidenza né le informazioni necessarie per calcolarlo. 6 studi, ossia quelli basati sulla popolazione, sono stati selezionati per la MA. Dettagli in Tabella I e II.
Il tasso d'incidenza per 100 anni-paziente varia significativamente in base al tipo di studio, da 0.23 (IC 95% 0.22 -0.24) a 0.39 (IC 95% 0.37-0.41) per gli studi basati sulla popolazione (Figura 1), e da 2.7 (IC 95% 2.1-3.6) a 3.7 (2.8-4.7) per gli studi basati sui registri. Come atteso, il tasso d'incidenza aumenta sensibilmente quando stimato sugli studi effettuati in ambiente ambulatoriale, dove le coorti sono selezionate a priori, includendo ad esempio diversi pazienti con PsO in sospetta fase prodromica di PsA. Nello specifico, il tasso d'incidenza (100 anni-paziente) varia da 1.34 (IC 95% 0.0-7.5) a 17.4 (IC 95% 5.6-40.5) nei pazienti con PsO senza artralgie, e da 10.9 (IC 95% 3.5-25.4) a 34.3 (IC 95% 13.8-70.7) nei pazienti psoriasici artralgici (Zabotti 2019, Faustini 2020). Il tasso d'incidenza nello studio di Faustini et al. non risulta confrontabile con quello degli altri studi ambulatoriali e di registro.
Conclusioni. Il tasso di incidenza di PsA stimato in una popolazione affetta da PsO varia significativamente negli studi esaminati. Tuttavia, le artralgie selezionano un gruppo di pazienti psoriasici ad aumentato rischio di sviluppare l'artrite.

Keywords: *Artrite psoriasica, Tasso di incidenza, Meta-analisi.*

INTERESSAMENTO ARTICOLARE REATTIVO ALL'INFEZIONE DA SEVERE ACUTE RESPIRATORY CORONAVIRUS-2 SYNDROME (SARS-CoV-2): REVIEW DELLA LETTERATURA E CASO CLINICO DI DUE PAZIENTI CON SACROILEITI REATTIVE

PO:01:47

D. Colatutto, A. Sonaglia, M. Binutti, R. Agarinis, G. De Marchi, A. Zabotti, S. De Vita, L. Quartuccio
A.S.U.F.C. - Clinica di Reumatologia di Udine

Scopo del lavoro. Studiare l'interessamento articolare relato all'infezione da SARS-CoV-2.
Materiali e Metodi. È stata condotta una review della letteratura su PubMed e sono state studiate due pazienti afferenti alla nostra clinica per sacroileite reattiva post COVID-19.
Risultati. In letterature sono emersi 15 casi di sospetta artrite reattiva all'infezione (Tabella I), 1 caso di riacutizzazione di Artrite Reumatoide (AR) in corso di infezione, 4 casi di artriti da cristalli durante ricovero per COVID-19 e 1 caso di esordio di artropatia psoriasica post infettiva.
In alcuni casi non è stato analizzato il liquido sinoviale e quindi non si può escludere una componente da cristalli. La Real Time PCR (RT-PCR) per COVID-19 sul liquido sinoviale è risultata negativa nei casi in cui è stata testata.
Presso la nostra Clinica abbiamo osservato il caso di due pazienti che hanno sviluppato sacroileite reattiva post-COVID-19.
Entrambe le pazienti, donne di 53 e 58 anni lavoravano presso una casa di riposo dove avevano contratto l'infezione con lievi sintomi simi-influenzali a marzo 2020.
In anamnesi non emergeva familiarità o storia personale di malattie reumatologiche, né per infezioni intestinali, o rapporti sessuali a rischio; entrambe le pazienti assumevano terapia sostitutiva per ipotiroidismo autoimmune.

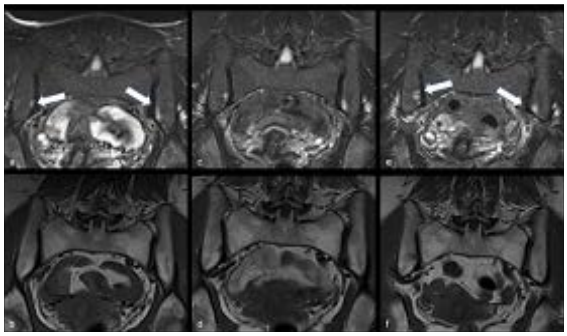


Figura 1 - RMN con immagine di sacroileite attiva bilaterale in paziente di 59 anni.
Alla prima RMN evidenza di edema osseo subcondrale sul versante iliaco delle articolazioni sacroiliache iperintenso nelle sequenze (STIR) T2-pesate in semi-coronale (freccia a) con corrispondente ipointensità nelle sequenze (TSE) T1-pesate in semi-coronale (b). L'edema si riconferma alla RMN eseguita a distanza di un mese (c, d), e risulta ulteriormente aumentato dopo 6 mesi (e, f), soprattutto nelle sequenze STIR T2-pesate (frecce in e).

Tabella I - Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei casi di artrite reattiva riportati in letteratura. Legenda: M=maschio; F= femmina; Neg= negativa/o; Pos= positiva/o; FANS= farmaci anti-infiammatori non steroidi; RT-PCR= Real Time PCR.

	Sesso ed età	Sedi articolari coinvolte	Prelievo di Liquido sinoviale	Presenza cristalli	RT -PCR per COVID 19	Biopsia sinoviale	HLA B27	Terapia
Ono et al., 2020	M 50s	Anche bilaterali	Si	No	\	\	Neg.	FANS orali e steroide intra articolare
De Stefano et al., 2020	M 30s	Gomito destro	Si	No	\	\	Neg.	FANS orali
Saricaoglu et al., 2020	M 73	Poliarticolare	\	\	\	\	\	FANS orali
Liew et al., 2020	M 47	Ginocchio destro	Si	No	Neg.	\	\	FANS orali steroide intra articolare
Yokogawa et al., 2020	M 57	Ginocchio destro	Si	No	Neg.	\	Neg.	Nessuna
Alivernini et al., 2020	M 61	Poliarticolare	Si	No	\	Infiltrati infiammatori sinoviali	\	baricitinib prednisone orale
Parisi et al., 2020	F 58	anca	\	\	\	\	Neg.	FANS orali
Danssaert et al., 2020	F 37	Tendinite II, III, IV estensore mano destra	\	\	\	\	\	FANS topici oppiodi orali gabapentin
Talarico et al., 2020	M 45	Poliarticolare	\	\	\	\	\	Steroide orale
Gasparotto et al., 2020	M 60	Ginocchio e anca destri	Si	No	Neg.	\	Neg.	FANS orali
Schenker et al., 2020	F 65	Poliarticolare	\	\	\	\	Pos.	Steroide orale
Langhoff Hønge et al., 2020	M 53	Poliarticolare	Si	No	\	\	Neg.	FANS orali e steroide orale
Fragata et al., 2020	F 41	Poliarticolare	\	\	\	\	\	FANS orali e steroide orale
Jali et al., 2020	F 39	Poliarticolare	\	\	\	\	\	FANS orali
Di Carlo et al., 2020	M 55	Anca destra, sinovite subtalare	\	\	\	\	Neg.	Steroide orale
Ono et al., 2020	M 50s	Anche bilaterali	Si	No	\	\	Neg.	FANS orali e steroide intra articolare
De Stefano et al., 2020	M 30s	Gomito destro	Si	No	\	\	Neg.	FANS orali

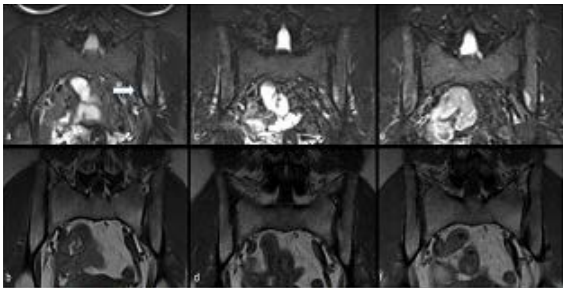


Figura 2 - RMN con immagine di sacroileite attiva unilaterale in paziente di 53 anni.
Alla prima RMN evidenza di edema osseo subcondrale sul versante iliaco dell'articolazione sacroiliaca sinistra iperintenso nelle sequenze pesate STIR T2 in semicoronale (freccia ae ipointenso in TSE T1 (b). L'edema si è riconfermato nelle RMN a un mese (c, d) a sei mesi (e, f).

Per la persistente positività del tampone faringeo in base alle conoscenze del momento venivano trattate con idrossiclorochina e azitromicina.
Poche settimane dopo l'infezione esordiva lombalgia infiammatoria. Alla visita reumatologica presentavano dolorabilità sacroiliaca senza evidenza di sinovite in altre sedi.
Veniva richiesta la RMN bacino a giugno 2021 che dimostrava sacroileite bilaterale. Agli esami ematochimici: sierologia COVID-19 positiva, lieve rialzo del CPK, HLA B 27 negativo, flogosi assente, negatività di ANA ed anti-ENA.
Le pazienti sono state trattate con antiinfiammatori al bisogno e sono state seguite presso la nostra clinica ripetendo RMN ed esami a un mese (luglio 2020) e poi a circa un anno dall'infezione (gennaio e febbraio 21) (Figura 1 e 2).
All'ultima RMN di entrambe le pazienti persiste l'evidenza di sacroileite in assenza di sintomi significativi.
Conclusioni. Come nella maggior parte dei casi riportati in letteratura la sintomatologia articolare è stata lieve e non ha richiesto terapia immunosoppressiva ma solo osservazione.
È stata documentata un persistente positività RMN in assenza di sintomi significativi che riflette come l'edema osseo richieda probabilmente più tempo per scomparire.
È ipotizzabile come la persistenza del virus nell'organismo dimostrata dalla persistenza della positività del tampone nasofaringeo possa scatenare in individui geneticamente predisposti lo sviluppo di interessamento articolare reattivo, per un possibile meccanismo di mimetismo molecolare o per deposizione tissutale di immunocomplessi.

Keywords: *Artriti reattive, Sacroileite, COVID-19.*

FATTORI PREDITTIVI DI SVILUPPO DI ARTRITE IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI PSORIASICI: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

PO:01:48

I. Giovannini [1], G. Maioli [2], A. Zabotti [1], O. De Lucia [2], G. Sakellariou [3], A. Batticciotto [4], G. Cincinelli [2], L. Idolazzi [5], I. Tinazzi [6], D. Aletaha [7], S. De Vita [1], A. Marchesoni [2], J. Smolen [7], A. Iagnocco [8], D. McGonagle [9], R. Caporali [2]

[1]Rheumatology Clinic, A.S.U.F.C., Udine; [2]Department of Rheumatology and Medical Sciences, ASST Centro Traumatologico Ortopedico G. Pini-CTO, Milano; [3]Division of Rheumatology, University of Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia; [4]Rheumatology Unit, ASST-Settelaghi, Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi, Varese; [5]Rheumatology Unit, University of Verona; [6]Unit of Rheumatology, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negra; [7]Division of Rheumatology, Department of Medicine 3, Medical University of Vienna, Austria; [8]Rheumatology Unit, Università degli Studi di Torino Dipartimento di Scienze Mediche, Torino; [9]Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine (LIRMM), University of Leeds, United Kingdom

Scopo del lavoro. La psoriasi e l'artrite psoriasica sono malattie croniche ed infiammatorie collegate patogeneticamente. Fino al 42% dei pazienti psoriasici possono sviluppare l'artrite psoriasica e tipicamente le lesioni psoriasiche precedono l'esordio di artrite. Questo crea una finestra temporale in cui studiare l'artrite psoriasica in una fase precoce. Ad oggi non esiste un consensus internazionale per indentificare i pazienti psoriasici "a rischio" di sviluppare l'artrite (1).
Scopo del lavoro è identificare i predittori di sviluppo di artrite psoriasica mediante revisione sistematica della letteratura e metanalisi.
Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i database MEDLINE, EMBASE e COCHRANE fino al 22 febbraio 2020 e la selezione degli articoli è stata basata sui PICO (Popolazione: pazienti psoriasici; Intervento: componente clinica, ambientale, imaging e genetica; Comparatore: non applicabile; Outcome: sviluppo di artrite psoriasica). La metanalisi è stata focalizzata su 3 caratteristiche principali:
1) coinvolgimento psoriasico alla cute e alle unghie;
2) algie muscoloscheletriche/artralgie;
3) lesioni ecografiche di tipo infiammatorio e di danno.

Risultati. 4698 sono stati gli articoli selezionati nello screening iniziale. 110 sono stati poi esaminati e 26 quelli inclusi. La Figura 1 mostra l'iter della selezione degli articoli, la Tabella I le caratteristiche dei principali studi selezionati.
Per quanto riguarda il coinvolgimento psoriasico cutaneo ed ungueale nello sviluppo dell'artrite, la psoriasi grave (n=174635) ha dimostrato avere un valore predittivo in 5 studi prospettici; il coinvolgimento ungueale (n=2202) non è stato chiaramente definito, ma in 2 studi di coorte (n=474) il pitting ungueale sembra essere un predittore di artrite (RR=2.14 [1.32; 3.46]).
Per quanto riguarda le algie muscoloscheletriche/artralgie, la loro presenza ha dimostrato un valore predittivo nello sviluppo dell'artrite, raddoppiando il rischio relativo (pooled RR: 2.15 [1.16, 3.99]) a 2 anni.
Infine, riguardo le lesioni ecografiche infiammatorie e di danno, la loro presenza incrementa il rischio di sviluppo di artrite a 1-2 anni di quasi 4 volte (pooled RR da 4 studi di coorte (n=247): 3.72 [2.12; 6.51]).
Conclusioni. Questo studio fornisce un profilo provvisorio del paziente psoriasico a rischio di sviluppo di artrite e può aiutare

Tabella I - Main characteristics of the 16 cohort studies selected for systematic literature review.

Study, year	Source	Incident PsA	Total	PsO duration	Follow-up (ys)	Factor(s) of interest	NOS score
Li, 2012	NHSII registry	146	556	NA	NA	Obesity	8
Love, 2012	Claim DB (THIN)	976	75395	NA	4.9	Obesity	7
Wilson, 2009	Claim DB	57	1593	NA	13.1	Nail dystrophy, type and site of psoriasis	7
Abji, 2016	Outpatients	52	620		3.1	Serum biomarker	7
Eder, 2016	Toronto Psoriasis cohort registry	51	464	16.4±14.4	4.1	Nail pitting, obesity, smoking and alcohol habits, family history of PsA	8
Faustini, 2016	Outpatients	12	41	15.2±15.4	1.2	Inflammation and structural damage detected by imaging, musculoskeletal complaints, nail involvement	7
Eder, 2017	Toronto Psoriasis cohort registry	57	410	16.5±2.6	3.8	Musculoskeletal complaints	8
Lewinson, 2017	Claim DB (THIN)	1466	73447	NA	5.1	Depression, obesity, smoking and alcohol habits	8
Nguyen, 2017	Claim DB (THIN)	4569	225213	NA	7.0	Smoking habit	7
Thorarensen, 2017	Claim DB (THIN)	1010	70646	12.2±12.0	6.0	Trauma	8
Egeberg, 2018	Claim DB (DNPR)	1269	10011	7.7±5.1	NA	PsO severity	7
Elnady, 2019	Outpatients	9	104	8.7±7.17	2.0	Inflammation and structural damage detected by imaging, nail involvement	7
Zabotti, 2019	Outpatients	6	102	NA	1.2	Inflammation and structural damage detected by imaging, Musculoskeletal complaints, family history of PsA	7
Green, 2020	Claim DB (CRPD)	1409	90189	5.71±4.1	5.8	Obesity, smoking and alcohol habits	8
Simon, 2020	Outpatients	24	114	15.8±14.8	2.4	Nail involvement, Inflammation and structural damage detected by imaging, Musculoskeletal complaints	8

CRPD, Clinical Practice Research Datalink; DB, database; DNPR, Danish National Patient Register; NA, not available; THIN, The Health Improvement Network.

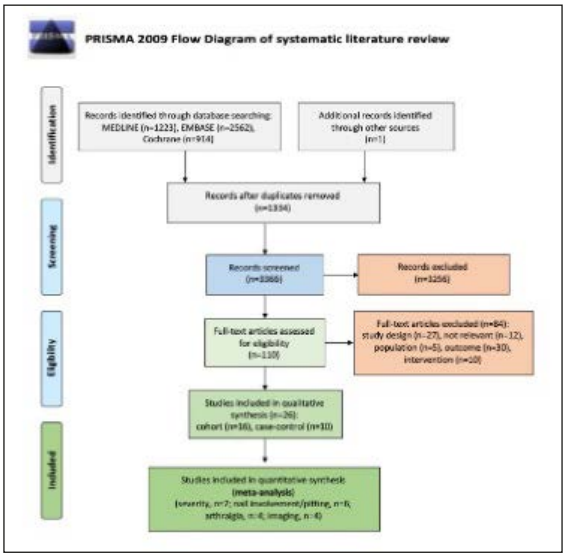


Figure 1 - PRISMA Flow Diagram.

nello sviluppo di studi di prevenzione dell'artrite psoriasica. L'identificazione dei fattori predittivi e di rischio per lo sviluppo di artrite psoriasica in una popolazione psoriasica è uno step fondamentale per studiare la patogenesi dell'artrite e per riconoscere precocemente i pazienti psoriasici "a rischio" di artrite, i quali potrebbero beneficiare di una diagnosi precoce o di un intervento tempestivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Zabotti A, McGonagle DG, Giovannini I, Errichetti E, Zuliani F, Zanetti A, et al. Transition phase towards psoriatic arthritis: clinical and ultrasonographic characterisation of psoriatic arthralgia. RMD Open 2019; 5: e001067.

Keywords: *Predittori, Psoriasi, Revisione sistematica.*

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI USTEKINUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA AFFETTI DA NALFD E SINDROME METABOLICA

PO:01:49

M. Fabbroni, C. Baldi, M. Bardelli, S. Gentileschi, L. Cantarini, B. Frediani
U.O.C. Reumatologia Dipartimento Scienze Mediche Policlinico Le Scotte, Siena

Scopo del lavoro. La steatosi epatica non alcolica (NALFD) è una condizione di frequente riscontro nei pazienti con artrite psoriasica (ARPs), oggi definita anche come malattia immuno-metabolica. La causa della NALFD non è nota, ma si associa comunemente a obesità, diabete mellito, dislipidemia aterogenica e ipertensione arteriosa. Riportiamo in questo studio i dati relativi alla sicurezza ed efficacia nel lungo periodo di ustekinumab in una piccola casistica di pazienti con ARPs e NALFD resistenti alle terapie con DMARDs e anti TNF alpha.
Materiali e Metodi. Sono state osservate prospetticamente tre pazienti con NALFD e ARPs attiva afferenti all'ambulatorio per l'artrite del nostro centro, trattate con DMARDs e farmaci anti TNF alpha, quando possibili, interrotti per sviluppo di tossicità epatica. Tutte le pazienti sono state trattate secondo la normale pratica clinica con ustekinumab in monoterapia: due pazienti con peso corporeo >100 kg hanno assunto la dose di 90 mg secondo scheda tecnica. Il monitoraggio clinico è stato effettuato ogni 6, 12 e 18 mesi valutando l'attività di malattia con lo score DAS28 e i livelli di glicemia, colesterolemia, trigliceridemia e registrando eventuali eventi avversi.
Risultati. Sono state incluse nello studio tre donne con ARPs con un'età di 62.6±4,0 (M±DS) e una durata della malattia di 9,3±2.3 (M±DS) anni, con DAS28 (M±DS) pari a 5.01±0.58. Due pazienti erano state trattate con methotrexate e almeno tre diversi anti TNF alpha, interrotti per intolleranza e scarsa efficacia; una paziente mostrava una controindicazione assoluta all'utilizzo di DMARDs e anti TNF alpha per severa steatofibrosi, gammapatia monoclonale IgA lambda e sarcoidosi epatica concomitanti. A 6, 12 e 18 mesi si osservava una diminuzione dell'attività di malattia rispetto al basale con DAS28 (M±DS) pari a 3.78±0.62, 3.31±0.15 e 2,94±0.25 rispettivamente. Nel corso dello studio non sono state riscontrate disfunzione epatica o peggioramento della sindrome metabolica.
Conclusioni. La NALFD è una patologia spesso associata all'ARPs e varia dalla semplice steatosi alla cirrosi. Alcuni studi mostrano come l'infiammazione cronica causata da adipochine e citochine proinfiammatorie possa innescare la NALFD aumentando la resistenza insulinica e portando all'accumulo di lipidi epatici. Le terapie sistemiche per l'ARPs possono ridurre il rischio di comorbidità mediante il controllo della flogosi, ma alcuni trattamenti possono avere caratteristiche esacerbanti l'epatopatia steatosica e la sindrome metabolica. Diversi dati hanno dimostrato un effetto favorevole di Ustekinumab nel controllo della resistenza insulinica e un buon livello di tollerabilità epatica anche a dosaggi elevati. In questa piccola coorte di pazienti si conferma nella "real life" l'efficacia e la tollerabilità, nel lungo periodo e nell'ARPs di lunga durata, di ustekinumab in questa complessa tipologia di pazienti anche dopo fallimento di più trattamenti antireumatici compresi gli anti TNF alpha.

Keywords: *Artrite psoriasica, Ustekinumab, NALFD.*

ACRO-OSTEOLISI CLINICAMENTE SILENTE IN ARTRITE PSORIASICA ASSOCIATA A MICROTRAUMATISMO CRONICO

PO:01:50

P. Cerasuolo [1], E. De Lorenzis [1,2], G. Natalello [1], G. Tanti [1], L. Verardi [1], P. Rubortone [1], L. Lanzo [1], C. Tur [1], M. Grimaldi [1], C. De Simone [1], G. Peluso [1], M.A. D'Agostino [1]

[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Università degli Studi di Verona

Introduzione. L'acro-osteolisi consiste nel processo di riassorbimento osseo progressivo delle falangi distali di mani o piedi, idiopatico o associato a patologie reumatologiche, endocrinologiche, infettive e genetiche. Le basi fisiopatologiche di tale processo non sono state ancora esaustivamente chiarite sebbene alterazioni infiammatorie, vascolari e metaboliche siano ritenute generalmente responsabili. Fenomeni di acro-osteolisi sono stati occasionalmente riportati come manifestazione di malattia psoriasica.

Caso clinico. Una donna di 42 anni giungeva a valutazione presso l'ambulatorio condiviso di reumatologia e dermatologia. La paziente riferiva una storia di psoriasi cutanea da circa 18 anni, con severa onicodistrofia e interessamento cutaneo di grado lieve, trattato con fototerapia e terapia topica. Dopo circa 8 anni di malattia cutanea, esordiva un quadro di franca artrite psoriasica con interessamento di spalle, ginocchia ed articolazioni interfalangee distali, ad andamento recidivante, per cui si sottoponeva nel corso degli anni a trattamento con metotrexato, etanercept e apremilast. La paziente non riferiva comorbilità maggiori ma ha svolto negli anni arti marziali e danza esponendosi a micro-traumatismo ripetuto dell'avampiede, in assenza di franche manifestazioni articolari riconducibili ad artrite psoriasica in tale sede.

Nel corso della valutazione, la paziente lamentava artralgie bilaterali di spalle come unica manifestazione articolare di rilievo riportando stabilità delle manifestazioni cutanee e ungueali. All'esame obiettivo si documentava dolorabilità bilaterale delle spalle in assenza di tumefazione articolare o dolorabilità in sede enteseale (DAPSA 10, LEI 0). In riferimento alla patologia cutanea, si rilevavano lesioni psoriasiche minime di gomiti, ginocchia e cuoio capelluto (PASI 1.6) e marcata onicodistrofia bilaterale dei piedi (NAPSI 68). Nella norma la routine laboratoristica, comprensiva di indici di flogosi.

La radiografia dei piedi in visione mostrava una severa ipoplasia della falange ungueale del I dito bilateralmente, marcatamente progredita rispetto ad analoga valutazione effettuata all'esordio (Fig. 1A, 1B). La RMN dei piedi confermava la riduzione volumetrica con assottigliamento e corticalizzazione della falange distale del primo dito (Fig. 1C), compatibili con esiti di acro-osteolisi, associate a edema dell'osso spongioso delle falangi medie e distali del IV e V dito (Fig. 1D).

Discussione. Il fenomeno di Koebner è un aspetto caratteristico della psoriasi che consiste nello sviluppo di lesioni in sede cutanea di traumatismo. Coerentemente con la possibilità di meccanismi fisiopatologici condivisi, fenomeni "Koebner-like" sono stati postulati anche in riferimento all'onicopatia psoriasica 3 e all'entesoartrite psoriasica4. Il caso illustrato rappresenterebbe una forma dell'acro-osteolisi indotta da microtraumatismo associato ad un processo di infiammazione cronica come suggerito dalle alterazioni documentate in RM sulle dita adiacenti. In questo caso, il processo infiammatorio associato ad acro-osteolisi sarebbe progredito in maniera sostanzialmente indipendente dal grado di attività della patologia articolare.

Keywords: *Acroosteolisi, Koebner, Artrite psoriasica.*

Figure 1

RS3PE, PSORIASI PALMO-PLANTARE E VACCINAZIONE ANTI SARS-CoV-2: UNA RARA ASSOCIAZIONE

PO:01:51

L. Verardi [1], E. De Lorenzis [1,2], G. Natalello [1], P. Rubortone [1], C. Tur [1], L. Lanzo [1], P. Cerasuolo [1], G. Caldarola [1], L. Quattrini [1], C. De Simone [1], G. Peluso [1], M.A. D'Agostino [1]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Università degli Studi di Verona

Introduzione. L'ultimo anno e mezzo è stato segnato dalla pandemia da SARS-CoV2. Il virus si è diffuso in maniera rapida in tutto il mondo e secondo i dati OMS, ha comportato ad oggi più di 150 milioni di casi accertati di infezione e oltre tre milioni di morti (1). Un ingente impegno di risorse umane ed economiche ha permesso la realizzazione di vaccini efficaci e sicuri e la loro commercializzazione in tempi brevi, ad una velocità senza precedenti. Nella fase di post-marketing i vaccini sono stati somministrati a milioni di soggetti, e reazioni avverse rare, tra cui alcune immunomediate, non emerse nelle precedenti fasi di studio, si sono verificate (2, 3).
Caso clinico. Riportiamo il caso di una paziente di 83 anni affetta da psoriasi cutanea diagnosticata nel 1996, in remissione persistente, che ha sviluppato una sindrome RS3PE e una riacutizzazione della psoriasi palmo-plantare a seguito della dose di richiamo del vaccino BNT162b2 Pfizer/BioNTech®.
Ad aprile 2020 la paziente afferiva all'ambulatorio congiunto di Dermatologia e Reumatologia del nostro centro per dolore e rigidità articolare con limitazione funzionale a carico delle mani e dei polsi bilateralmente, associato a psoriasi palmo-plantare. Tale quadro era insorto dopo 48 ore dalla somministrazione della seconda dose di vaccino. Alla valutazione reumatologica si obiettivava tumefazione dei polsi e delle mani bilateralmente con edema improntabile del sottocute e severa impotenza funzionale (Fig. 1A-B). L'esame ecografico mostrava tenosinovite diffusa dei tendini estensori delle dita e dell'estensore ulnare del carpo (Fig. 2C-D). Gli indici di flogosi risultavano elevati e il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-citrullina negativi. Le radiografie articolari non documentavano la presenza di erosioni. Il quadro risultava indicativo di sindrome RS3PE associata a riacutizzazione della psoriasi cutanea. La paziente veniva trattata con terapia steroidea per os e metotrexate, con progressivo beneficio. La stretta vicinanza temporale tra la vaccinazione e l'insorgenza del quadro artrocutaneo di questo caso, suggeriscono una possibile associazione causale tra i due eventi.
Conclusioni. Ad oggi questo è il primo caso riportato in letteratura di riattivazione di psoriasi e insorgenza di sindrome RS3PE successiva a vaccinazione con BNT162b2. Attualmente il vaccino BNT162b2 rimane sicuro ed efficace e il suo utilizzo è fortemente raccomandato (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. WHO Web site.
2. Greinacher A, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N. Engl. J. Med. 2021; 1-10.
3. Steinberg J, Thomas A, Iravani A. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT findings in a systemic inflammatory response syndrome after COVID-19 vaccine. Lancet. 2021; 397, e9.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med. 2020; 383: 2603-15.

Keywords: *RS3PE, Psoriasi, Vaccino COVID.*

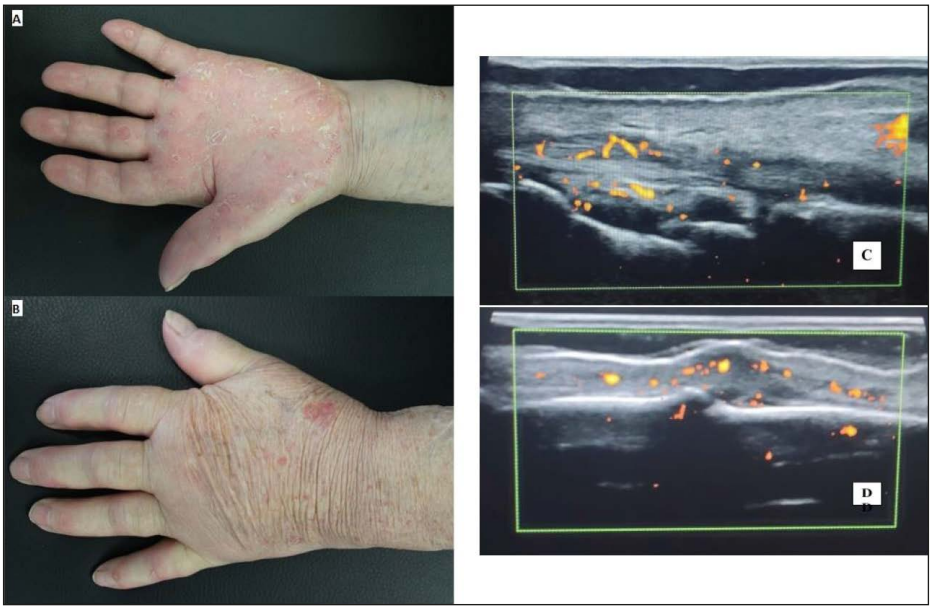


Figura 1

VALUTAZIONE PRELIMINARE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 81 PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ENTEROPATICA AFFERENTI ALL'AMBULATORIO INTERDISCIPLINARE CONGIUNTO GASTRO-REUMATOLOGICO

PO:01:52

G. Amati [1], A. Busacca [2], M. Oliva [1], L. Gavioli [1], A. Bertani [2], E. Villa [2], G. Sandri [1], C. Salvarani [1]
[1]Struttura Complessa di Reumatologia, Modena; [2]Struttura Complessa di Gastroenterologia, Modena

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia di un approccio interdisciplinare congiunto nella gestione del paziente affetto da spondiloartrite enteropatica.
Materiali e Metodi. I pazienti sono stati selezionati sulla base della coesistenza di malattia di Crohn (MC) o rettocolite ulcerosa (RCU) e spondiloartrite (SpA). Sono stati valutati i dati anagrafici, clinici, strumentali e le terapie effettuate. I pazienti afferiscono dal 2016 ad oggi all'ambulatorio gastro-reumatologico dove la visita è condotta dagli specialisti reumatologo e gastroenterologo congiuntamente.
Risultati. Sono stati selezionati 81 pazienti (età media 49,81±13,56 anni) di cui 38 di sesso maschile e 43 di sesso femminile (M:F 1:1,13). Nella casistica 53 pazienti sono affetti da MC (64,6%) e 28 da RCU (34,1%). L'età media dell'esordio dell'IBD è di 36,17±12,58 anni. Nella casistica 41 pazienti (50,6%) sono affetti da una forma periferica (SpA-per), 37 (45,7%) da una forma assiale (axSpA) e 3 (3,7%) da una forma mista (SpA ax/per). L'età media dell'esordio della SpA è di 41,30±12,95 (44,90±13,70 nelle forme periferiche, 36,57±10,86 nelle forme assiali e 50,33±5,13 nelle forme miste, differenza di età d'esordio tra forme periferiche e assiali di 8,33±2,82 anni, 95% CI 2,71-13,95, p=0,0042). La differenza di età tra l'esordio di IBD e SpA è di 5,13±2,01 anni (95% CI 1,17-9,09, p=0,0012). L'esordio di malattia è stato pressoché contemporaneo per 17 pazienti, in 51 pazienti è esordita prima la malattia intestinale e in 13 pazienti prima la malattia articolare, con uno scarto temporale medio di 9,63±7,39 anni per chi ha esordito prima con una IBD e di 5,85±3,95 anni per chi ha esordito prima con una SpA (differenza 3,78±2,13, 95% CI -0,481-8,04, p=0,081). All'interno della casistica di solo 21 pazienti era nota la tipizzazione HLA-B27, con 8 casi positivi e 13 negativi. Considerando le terapie effettuate dai pazienti selezionati, almeno l'84% ha eseguito una linea di terapia con farmaco biologico.
Conclusioni. Sulla base dei risultati della ricerca si può asserire che, osservando l'esordio delle due componenti di questa entità nosologica, la malattia infiammatoria cronica intestinale, indipendentemente che sia MC o RCU, ha una durata circa 5 anni superiore, rispetto alla malattia articolare, diversamente dai 10 anni di differenza riportati nello studio di Picchiati-Diamanti (2020). Inoltre, considerando la componente articolare della patologia, le forme assiali esordiscono mediamente 8 anni prima rispetto a quelle periferiche, in accordo ai dati di letteratura.
Queste osservazioni confermano l'efficacia dell'ambulatorio gastro-reumatologico interdisciplinare congiunto che, grazie al progressivo empowerment delle due figure che si affiancano, migliora l'outcome dei pazienti con spondiloartrite enteropatica.

Keywords: *Arthritis, Inflammatory Bowel diseases, Spondylarthritis.*

SPONDILOARTRITI ASSIALI: OLTRE L'EDEMA. LA VALUTAZIONE DELLE LESIONI INFIAMMATORIE DEL RACHIDE ALLA RISONANZA MAGNETICA (RM) DEL BACINO NELL'INQUADRAMENTO DEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE (axial-SpA).

PO:01:53

N. Di Meglio [1], S. Guerrini [2], F. Gentili [2], L. Sansotta [1], A. Perrella [1], G. Bagnacci [1], I. Monteleone [1], D. Del Roscio [1], L. Cantarini [1], B. Frediani [1], L. Volterrani [1], M. Mazzei [1]
[1]Università di Siena; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia della RM del bacino per studio articolazioni sacroiliache (AS) nell'identificare il coinvolgimento infiammatorio del rachide lombare in pazienti con diagnosi di axial-SpA e sacroileite infiammatoria (SI) in fase di attività, come ulteriore elemento a supporto della diagnosi.
Materiali e Metodi. Due radiologi, rispettivamente con 2 e 18 anni di esperienza in RM muscoloscheletrica, hanno valutato retrospettivamente ed in cieco gli esami di 96 pazienti (26 M, 70 F, età media 51 anni, range 15-82) con diagnosi di axial-SpA e RM-bacino positiva per SI secondo i criteri ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis International Society). Le RM sono state effettuate su magnete ad alto campo 1,5 T (Signa Twin Speed Hdxt, GE Healthcare) con protocollo dedicato per la valutazione delle AS. È stata poi ricercata la presenza di lesioni infiammatorie nel rachide lombare compreso nel campo di vista (Field Of View, FOV) (Tabella I).
Risultati. Di 96 pazienti con SI attiva, 89 (92.7%) presentavano alterazioni infiammatorie del rachide lombare. L'alterazione riscontrata più frequentemente è stata la capsulite delle articolazioni interapofisarie (78/89, bilaterale nel 66%), in 12 pazienti associata ad artrite delle a. interapofisarie. Quarantadue su 89 presentavano entesite interspinosa ed in 20 pazienti è stato individuato un coinvolgimento infiammatorio del soma/disco vertebrale (15 spondiliti e 5 spondilodisciti asettiche) (Tabella II). In soli 34/89 pazienti (38.2%) i reperti individuati alla lettura retrospettiva erano stati segnalati nel

Tipi di lesione	Descrizione	Caratteristiche RM
Spondilite anteriore/posteriore (Lesione di Romanus)	➢ Localizzata tipicamente a livello della spongiosa ossea di uno dei quattro angoli del soma vertebrale ➢ Frequentemente ha aspetto triangolare, ma può interessare l'intero corpo vertebrale ➢ Confinata alla limitante somatica e al disco intervertebrale senza diffusione ai tessuti molli circostanti ➢ Rientra nelle lesioni del soma vertebrale	• Nelle sequenze T1-pesate: bassa intensità di segnale • Nelle sequenze FS: elevata intensità di segnale
Spondilodiscite asettica (Lesione di Andresson)	➢ Edema osseo delle limitanti somatiche vertebrali contrapposte ➢ Morfologia emisferica ➢ Confinata alla limitante somatica e al disco intervertebrale senza diffusione ai tessuti molli circostanti ➢ Rientra nelle lesioni del soma vertebrale	• Nelle sequenze T1-pesate: bassa intensità di segnale • Nelle sequenze FS: elevata intensità di segnale
Capsulite/Artrite delle articolazioni interapofisarie	➢ Può essere coinvolta qualunque articolazione da C2 a S1 ➢ Si associa spesso ad edema osseo dei peduncoli vertebrali ➢ Può essere presente edema dei tessuti molli circostanti ➢ Rientra nelle lesioni degli elementi posteriori del rachide	• Nelle sequenze T1-pesate: bassa intensità di segnale • Nelle sequenze FS: elevata intensità di segnale
Entesite interspinosa	➢ Infiammazione dei legamenti interspinosi, sovraspinosi e dei legamenti gialli ➢ È frequentemente associata ad edema osseo dei processi spinosi ➢ Spesso concomita alterazione di segnale dei tessuti molli circostanti (muscoli paraspinali) ➢ Rientra nelle lesioni degli elementi posteriori del rachide	• Nelle sequenze T1-pesate: bassa intensità di segnale • Nelle sequenze FS: elevata intensità di segnale • Nelle sequenze FS post-contrastografiche: impregnazione delle strutture coinvolte con informazione aggiuntiva sull'estensione delle alterazioni

Tabella I - Tipologie di lesioni infiammatorie del rachide.

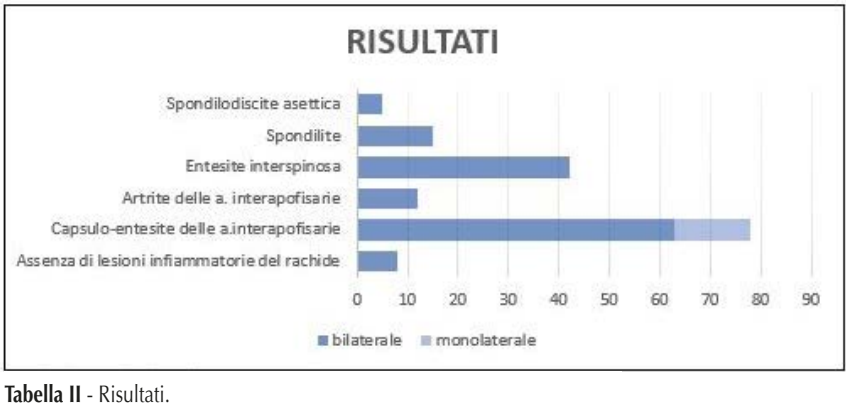


Tabella II - Risultati.

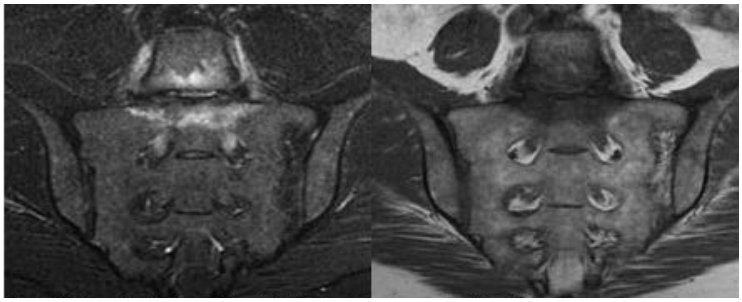


Figura 1 - Spondilodiscite asettica delle limitanti contrapposte in L5-S1.

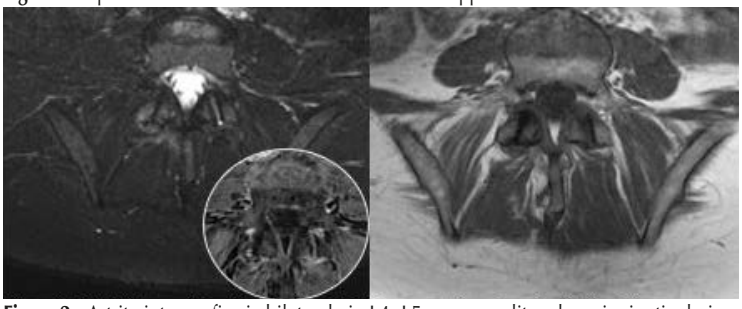


Figura 2 - Artrite interapofisaria bilaterale in L4+L5 con capsulite ed erosioni articolari.

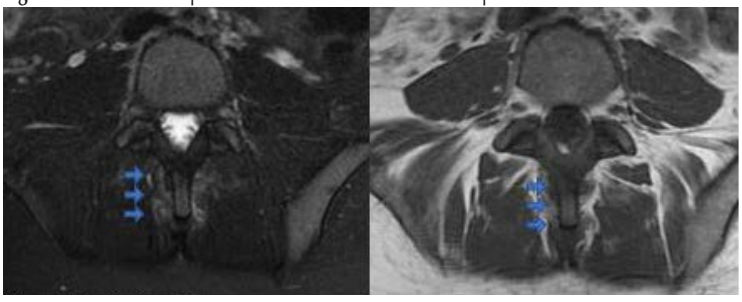


Figura 3 - Entesite interspinosa.

referto radiologico. Venticinque pazienti su 96 (26%) si sono sopposti ad un esame RM mirato per il rachide lombare con conferma dei reperti individuati.

Conclusioni. Il principale criterio diagnostico radiologico nelle axial-SpA è la presenza di SI e l'indagine gold standard è rappresentata dalla RM, in grado di individuare le più fini e precoci alterazioni. Le alterazioni infiammatorie del rachide nelle axial-SpA, nonostante frequenti, sono considerate meno sensibili e specifiche, e la RM del rachide attualmente non è inclusa nei criteri diagnostici ASAS. Nel nostro studio abbiamo riscontrato un'elevata prevalenza di lesioni infiammatorie del rachide, in particolare negli elementi posteriori (83%). Nonostante si tratti di reperti frequentemente sottodiagnosticati, in quanto presenti ai limiti del FOV, una valutazione delle strutture visibili del rachide lombare può essere effettuata senza incremento significativo dei tempi di esecuzione e refertazione dell'indagine. Il nostro studio, seppur con i limiti di uno studio retrospettivo e monocentrico, propone l'abilità della RM-bacino nell'individuare le alterazioni infiammatorie del rachide lombosacrale nei pazienti con axial-SpA come ulteriore reperto a supporto della diagnosi.

Keywords: *Spondiloartriti assiali, Risonanza magnetica, Sacroiliache e rachide.*

RELAPSE DI ARTROPATIA PSORIASICA (PsA) A SEGUITO DI VACCINAZIONE PER SARS-CoV2: ANALISI SU 120 PAZIENTI IN TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI

PO:01:54

A. Milanesi [1], F. Brandolino [1], C. Chiricolo [1], S. Balduzzi [1], S. Monti [1], C. Montecucco [1,2]
[1]Struttura complessa di reumatologia IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. In Turchia è stato descritto un caso di recidiva psoriasica dopo il vaccino CoronoVac (1). In Italia é stato descritto un caso di RS3PE (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Oedema) associata a psoriasi palmo-plantare dopo Comirnaty (2). Damiani e coll. hanno invece descritto 4 pazienti affetti da psoriasi in terapia con farmaci biologici che dopo Comirnaty non hanno avuto relapse di malattia (3). Ad oggi in Italia non sono stati pubblicati dati simili su pazienti affetti da artropatia psoriasica (PsA) in terapia con farmaci biologici.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti dati su 120 pazienti affetti da PsA in terapia con farmaci biologici, vaccinati per Sars-CoV2 entro luglio 2021. È stata analizzata la classe di farmaco biologico assunto, la recidiva di malattia articolare, cutanea o di entrambi i domini a seguito della vaccinazione (definita come comparsa di artralgie infiammatorie/artrite/psoriasi entro 4 settimane dalla stessa) e la eventuale sospensione del farmaco biologico nel periodo della vaccinazione.
Risultati. Su 120 pazienti vaccinati, 84 erano in terapia con anti TNF, 26 con anti IL 17 e 10 con anti IL 12-23. Sul totale, 13 (10,8%) avevano ricevuto solo la prima dose di vaccino, senza riattivazione di malattia. Tra i pazienti che avevano ricevuto entrambe le dosi, 12 (11,2%) avevano avuto un relapse di malattia dopo il richiamo: 6 solo articolare (1 artrite franca), 3 sia articolare che cutaneo (1 artrite franca), 2 solo cutaneo, e 1 cutaneo e intestinale (PsA associata a malattia infiammatoria cronica intestinale). 8 dei pazienti con relapse stavano assumendo anti TNF (il 9,5% sul totale di pazienti in terapia con anti TNF), 3 anti IL17 (l'11,5% sul totale di pazienti in terapia con anti IL 17) e 1 anti IL 12-23 (il 10% sul totale di pazienti in terapia con anti IL 12-23) (Tabella I). I pazienti con relapse sia articolare che cutaneo e il paziente con recidiva di sola artrite riferivano di aver sospeso il farmaco biologico per un periodo maggiore rispetto alle sole settimane in cui veniva somministrato il vaccino. Ad oggi, solo 3 casi di relapse si sono risolti dopo la ripresa del farmaco biologico.
Conclusioni. I dati emersi da questa analisi e l'esperienza clinica evidenziano la possibilità di riattivazione di artropatia psoriasica, nelle sue componenti sia articolare che cutanea, in caso di vaccinazione per SARS-CoV2 nei pazienti in terapia con farmaci biologici. È attualmente in corso l'analisi dei relapse nella stessa coorte di pazienti nel semestre precedente.

BIBLIOGRAFIA

1. Onsun N. Health Promot Perspect. 2021; 11: 261-262.
2. Quattrini L. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Jul 8. Epub ahead of print.
3. Damiani G. Clin Exp Dermatol. 2021: 10.1111/ced.14631. Epub ahead of print.

Keywords: *Artropatia psoriasica, Vaccino COVID-19, Riattivazione.*

Tabella I

	Pazienti vaccinati in Anti-TNF (n=84)	Pazienti vaccinati in Anti-IL17 (n=26)	Pazienti vaccinati in Anti-IL12-23 (n=10)	Totale pazienti vaccinati (n=120)
Pazienti senza relapse	76	23	9	108 (90%)
Pazienti con relapse solo articolare	3 (1: artrite, 2: artralgie)	2 (artralgie)	1 (artralgie)	6 (5%)
Pazienti con relapse cutaneo e articolare	3 (1: artrite, 2: artralgie)	0	0	3 (2,5%)
Pazienti con relapse solo cutaneo	1	1	0	2 (1,7%)
Pazienti con relapse cutaneo e intestinale	1	0	0	1 (0,8%)

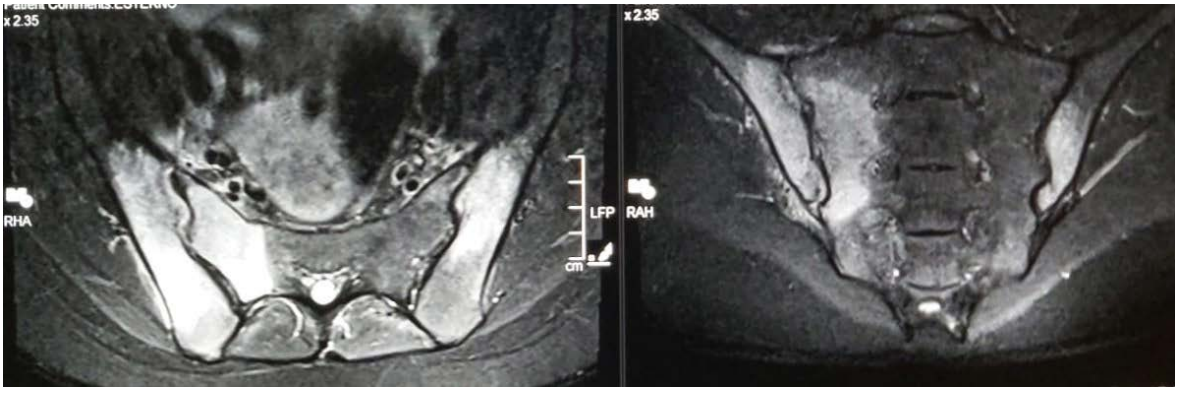
SACROILEITE A RAPIDA IMPRONTA EROSIVA: EFFICACIA DI CERTOLIZUMAB NEL TRATTAMENTO DI UNA GIOVANE DONNA

PO:01:55

T. Ubiali, A. Belotti Masserini, S. Breda, E. Bruschi, E. Lupi, L. Musaio, V. Rossi, M. Limonta
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo del lavoro. Scopo di questo lavoro è riportare l'iter diagnostico e terapeutico di un caso di sacroileite bilaterale in una giovane donna.
Materiali e Metodi. Raccolta retrospettiva di dati clinici di una paziente affetta da sacroileite bilaterale erosiva con edema osseo massivo.
Risultati/Caso cinico. La paziente in oggetto è una giovane donna di 20 anni con anamnesi muta e assenza di familiarità per psoriasi. A novembre 2020 comparsa di glutalgia destra a carattere infiammatorio, condizionante zoppia; su indicazione ortopedica veniva impostato trattamento con metilprednisolone 16 mg a scalare per circa 3 settimane con vantaggio transitorio. Si eseguivano una tac bacino il 16/2/2021, con riscontro di erosioni alle faccette articolari sia del sacro sia dell'ileo bilaterale prevalente a destra, e una risonanza magnetica del bacino il 17/2/2021 con evidenza di esteso edema della sacroiliaca destra con erosioni corticali e in misura minore sinistra, in quadro compatibile con sacroileite erosiva (immagine 1). Dal 26/2/2021 assunto etoricoxib con significativo miglioramento clinico. A marzo 2021 inoltre comparsa di chiazze eritemato-desquamative al cuoio capelluto e agli arti, compatibili con psoriasi, e di una tumefazione sternoclaveare sinistra. Veniva quindi posta diagnosi di artropatia psoriasica con interessamento prevalentemente assiale sacroiliaco (si segnala HLA-B27 negativo) e, in data 19/3/2021, veniva introdotto certolizumab, con rapida regressione della sintomatologia articolare e cutanea (BASDAI 0, PASI 0). Alla risonanza di controllo del 30/6/2021 pressoché completa risoluzione dell'esteso edema subcondrale.
Conclusioni. Il caso in oggetto riporta un esordio infrequente di artropatia psoriasica ad interessamento quasi esclusivamente assiale, con la comparsa della componente cutanea poco dopo l'esordio articolare, in assenza di familiarità per psoriasi o di positività per HLA-B27. L'asimmetria del coinvolgimento sacroiliaco, così come l'interessamento sterno-claveare, risultavano invece più caratteristici (mentre pareva poco probabile la diagnosi differenziale con osteomielite cronica ricorrente multifocale per caratteristiche cliniche ed epidemiologiche). Le immagini di risonanza evidenziavano un impegno sacroiliaco molto esteso e rapidamente erosivo; la terapia biologica con certolizumab ha determinato una rapida risposta clinica e radiologica, con quasi completa regressione dell'edema osseo al controllo evolutivo in risonanza eseguito a 3 mesi.

Keywords: *Sacroileite, Psoriasi, Risonanza.*



PO:02:56 - PO:02:90 SESSIONE POSTER 2

ARTRITE REUMATOIDE

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATOR RECEPTORS EXPRESSION IN PERIPHERAL BLOOD AND SYNOVIAL TISSUE DERIVED CELLS OF RHEUMATOID ARTHRITIS ACROSS DISEASE PHASES

PO:02:56

S. Perniola [1], S. Alivernini [1], C. Di Mario [2], L. Petricca [1], M.R. Gigante [1], M. Gessi [3], M.A. D'Agostino [1,2], B. Tolusso [1], E. Gremese [1,2]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Roma; [2]Divisione di Reumatologia Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [3]Divisione di Patologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Roma

Objectives. The regulation of inflammation is a dynamic process involving several molecules as lipid mediators, affecting innate and adaptive immune response. Specialized Pro-resolving Mediators (SPMs) are bioactive metabolites of omega-3 fatty acids which drive resolving phase (1), through specific receptors as ERV1, ALX/FPR2 and BLT1. Although omega-3 fatty acids metabolites role is under investigation in Rheumatoid Arthritis (RA), studies on SPMs receptors are largely lacking. This study aimed to dissect ERV1, ALX/FPR2 and BLT1 expression in peripheral blood (PB) /synovial tissue (ST) compartments in RA across disease phases.

Methods. 68 patients with RA (27 naïve-to-treatment, 23 DMARDs-not-responder and 18 in sustained remission respectively) were enrolled in the study and underwent PB drawing and ultrasound-guided ST biopsy (n=48). 13 patients with undifferentiated peripheral inflammatory arthritis (UPIA) and 9 with osteoarthritis (OA) were enrolled as comparison groups. Demographic, clinical, immunological and ultrasonography features were collected for each enrolled patient. Expression of ERV1, ALX/FPR2 and BLT1 in CD45+CD3+, CD45+CD19+ and neutrophils, CD45+CD14+ was assessed by FACS on PB and mechanically/enzymatically digested ST-derived cells suspensions. Moreover, ERV1, ALX/FPR2 and BLT1 expression was assessed by FACS on CD45+CD3-CD19-CD56+ from PB and CD45-CD90+ from ST only respectively. Synovitis degree was determined using a H&E based semiquantitative score (2). Some ST samples were used for quantification of ERV1, ALX/FPR2 and BLT1 genes expression by RT-PCR.

Results. RT-PCR on ST samples revealed that ST from RA in high disease activity was enriched of SPM receptors when compared to RA in sustained remission and OA (ERV1: 4.4 vs 1.1 (p=0.012) and 1.2 (p=0.005); ALX/FPR2: 4.9 vs 1.5 (p=0.0006) and 0.8 (p=0.003); BLT1: 5.9 vs 1.6 (p=0.016) and 1.1 (p=0.002) respectively). In particular, C-Reactive Protein (CRP) serum levels, directly correlated with BLT1 expression on PB-derived CD45+CD14+ cells (r=0.27; p=0.023) of RA regardless to the disease phase. Moreover, FPR2 and BLT1 expression on ST CD45+ cells directly correlated with DAS28-CRP (r=0.70, p=0.025; r=0.79, p=0.006 respectively). Conversely, ST of RA in sustained remission was depleted of BLT1 in CD45+CD3+ cells compared to other conditions (OA p=0.017; UPIA p=0.002; naïve-to-treatment RA p=0.01)

Conclusions. SPM receptors expression in PB and ST compartments are reciprocally related to disease activity across disease phases of RA suggesting an active modulatory role in maintaining the remission phase.

REFERENCES

1. Serhan CN. Nature. 2014.
2. Alivernini S, et al. Arthritis Rheumatol. 2021.

Keywords: *Rheumatoid arthrtitis, Resolution, Lipid mediators.*

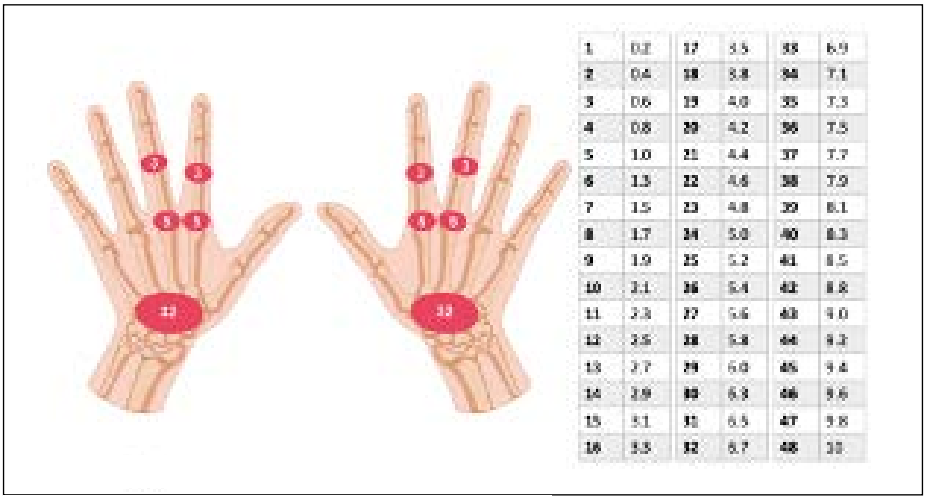
RELATIONSHIP BETWEEN MULTIMODAL ULTRASOUND-CLINICAL ARTHRITIS ACTIVITY, SIMPLIFIED DISEASE ACTIVITY INDEX, RADIOGRAPHIC DAMAGE AND MAXIMAL HANDGRIP STRENGTH, FORCE/TIME CURVES, AND TIME TO ATTAIN MAXIMUM PLATEAU FEATURES IN RHEUMATOID HANDS

PO:02:57

F. Salaffi [1], M. Di Carlo [1], S. Farah [1], L. Ceccarelli [2], M. Carotti [3]
[1]Rheumatological Clinic, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi (Ancona); [2]U.O di Radiologia Ospedale degli Infermi, Azienda AUSL della Romagna, Faenza; [3]Department of Radiology, Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Objective. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory illness that affects the joints of the hands and impairs hand function. Handgrip strength (HGs) measurements are a type of objective evaluation that focuses on the functional characteristics of the hands. The researchers wanted to see if there was a link between HGs, the multimodal Ultrasound-Clinical Arthritis Activity (US-CLARA) score, the Simplified Disease Activity Index (SDAI) index, and radiographic damage in RA patients.

Methods. The study comprised 186 RA patients (68.8% female) aged 18 to 80 who had been diagnosed with RA using the 2010 ACR/EULAR classification. The patients' demographic information was gathered. The HGs were measured using a cylindrical-shape grip device with 5 force sensors coupled to a microcontroller that constructed Force-time (FeT) curves. The major results in this study were the area under FeT (AUC-FeT) curves, with peak grip force and time to reach the curves' highest plateau as secondary results. All patients



1	0.2	17	3.5	33	6.9
2	0.4	18	3.8	34	7.1
3	0.6	19	4.0	35	7.3
4	0.8	20	4.2	36	7.5
5	1.0	21	4.4	37	7.7
6	1.3	22	4.6	38	7.9
7	1.5	23	4.8	39	8.1
8	1.7	24	5.0	40	8.3
9	1.9	25	5.2	41	8.5
10	2.1	26	5.4	42	8.8
11	2.3	27	5.6	43	9.0
12	2.5	28	5.8	44	9.2
13	2.7	29	6.0	45	9.4
14	2.9	30	6.2	46	9.6
15	3.1	31	6.5	47	9.8
16	3.3	32	6.7	48	10

Figure 1

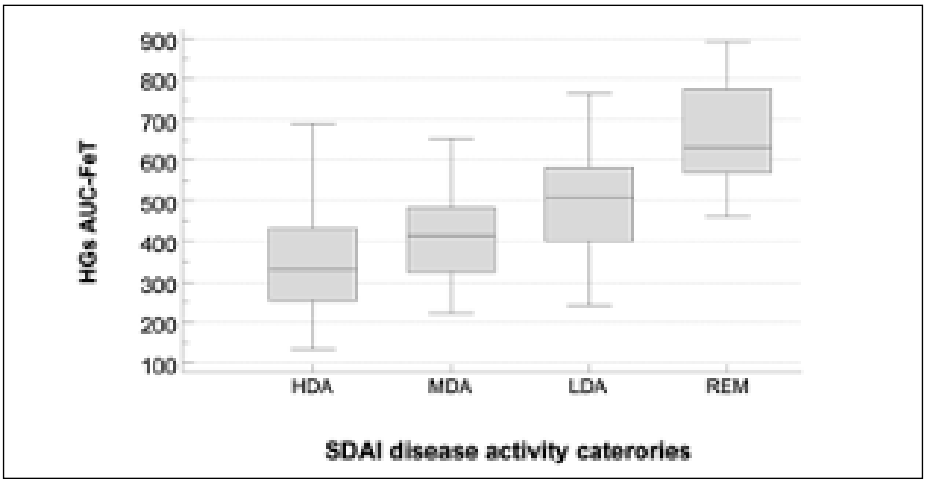


Figure 2

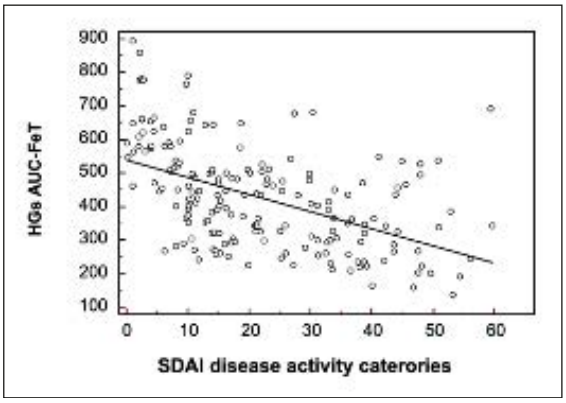


Figure 3a

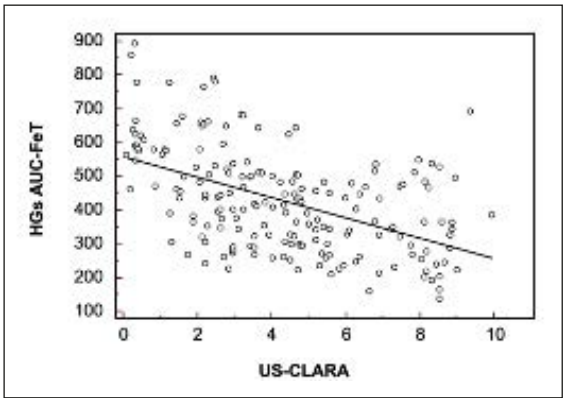


Figure 3b

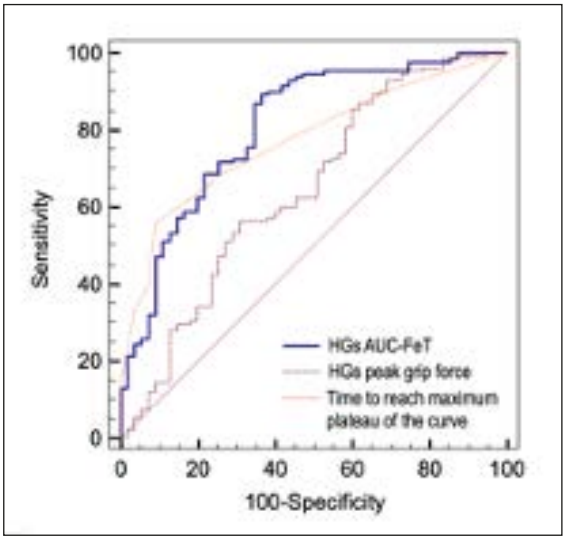


Figure 4

were assessed using the SDAI and US-CLARA, a composite index that combines the Recent-Onset Arthritis Disability (ROAD) questionnaire, self-administered tender joint count (TJC) scores, and the US evaluation into a single measure of disease (US-CLARA). The permanent articular damage was assessed using the Simple Erosion Narrowing Score (SENS). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to test the discriminant validity of HGs measurements. The relative effect of individual determinants (covariates) on the HGs AUC-FeT curves was assessed using a multivariate regression model approach.

Results. The mean age of the study group was 55.8±14.1 years. The average values (±SD) of SDAI and the US-CLARA were 22.02±14.86 and 4.34±2.52. The mean values (±SD) of HGs AUC-FeT curves, peak force levels and time to reach maximum plateau were 426.15±150.90, 17.51±6.03, and 13,17±6.32 sec, respectively. A high correlation was found among HGs AUC-FeT, age, SDAI and US-CLARA (all at p significance of $p<0.0001$) and body mass index (BMI) ($p=0.0001$). Furthermore, a correlation was observed between both peak force level and time to reach maximum plateau of the curves and SDAI and US-CLARA (p significance of <0.0001). We did not find any correlation between HGs measures and SENS. The discriminatory power of HGs AUC-FeT was good [area under-ROC curve=0.810 (95% CI 0.746 to 0.864)], without significant difference with peak grip force and time to reach maximum plateau of the curves. Factors significantly associated with HGs AUC-FeT in multivariate analysis were age ($p=0.0006$), BMI ($p=0.012$), gender ($p=0.004$), SDAI ($p=0.047$) and US-CLARA ($p=0.023$).

Conclusion. We discovered that HGs were adversely linked with demographic (gender and age), anthropometric (BMI) and disease activity characteristics in this study (SDAI and US-CLARA). These findings highlight the role of HGs in RA patients' functional impairment and disability.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Hand grip strenght, Ultrasounds.*

M1-M2 POLARIZATION BY CTLA4-Ig (ABATACEPT) ON CULTURED CIRCULATING MONOCYTES FROM RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS AND HEALTHY SUBJECTS

PO:02:58

S. Tardito [1], S. Soldano [1], E. Gotelli [1], P. Montagna [1], R. Campitiello [1], S. Paolino [1], C. Pizzorni [1], A. Sulli [1], V. Smith [2,3,4], M. Cutolo [1]

[1]Laboratory of Exp. Rheumatology & Acad Div. of Clin. Rheumatology, Dep. of Int. Med., Unige, IRCCS San Martino Hospital, Genova; [2]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; [3]Department of Internal Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium; [4]Unit for Molecular Immunology and Inflammation, VIB Inflammation Research Center (IRC), Ghent, Belgium

Purpose. Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune disorder affecting 1% of the population worldwide. Monocytes/macrophages are known to play a crucial role in modulating the immune inflammatory response through their possible polarization into "pro-inflammatory" (M1) or "anti-inflammatory" (M2) phenotypes (1). In RA, CTLA4-Ig fusion protein (abatacept) has been found to reduce the pro-inflammatory activity of macrophages, by interacting with the co-stimulatory molecule CD86 (2).

This study aimed to investigate the in vitro capability of CTLA4-Ig to induce the M2 phenotype in cultured monocyte-derived macrophages (MDMs) obtained from RA patients and in M1-polarized MDMs obtained from healthy subjects (HSs).

Methods. Five RA patients (mean age 54±13 years), who fulfilled the 2010 ACR/EULAR Classification Criteria for RA, and ten age-matched HSs were enrolled for the study after signed informed consent and local EC approval. Cultured MDMs were obtained from circulating blood mononuclear cells and stimulated with phorbol myristate acetate (PMA, 5 ng/ml) for 24 hours (hrs). HS MDMs were then stimulated with lipopolysaccharide (LPS, 1 mg/mL) for 4 hrs to induce a pro-inflammatory M1-MDM phenotype. Therefore, both RA-MDMs and M1-MDMs were treated with CTLA4-Ig (100 µg/mL or 500 µg/mL) for 3, 12, 24 and 48 hrs. Gene expression of CD80, CD86 and TLR4 (M1 markers), CD163, CD204 and CD206 (M2 markers) were evaluated by qRT-PCR. Moreover, protein synthesis of M2 markers was investigated by Western blotting. The statistical analysis was performed by Wilcoxon t-test.

Results. In LPS induced M1-MDMs (HS), CTLA4-Ig (100µg/mL and 500 µg/mL) significantly downregulated the gene expression of all M1 phenotype markers (CD80, CD86, TLR4: 3 hrs $p<0.01$; 12 hrs $p<0.05$ for all) and significantly upregulated all M2 markers, after 12 hrs of treatment (CD163: $p<0.01$ and $p<0.05$; CD206: $p<0.05$ and $p<0.01$; CD204: $p<0.05$ by CTLA4-Ig 100 µg/mL). Accordingly, CTLA4-Ig (500 µg/mL) increased the protein synthesis of M2 markers, significantly after 48 hrs of treatment ($p<0.05$).

On the other hands, in RA-MDMs, CTLA4-Ig generally downregulated the gene expression of M1 markers at both concentrations and all timing, but in a significant manner only that of TLR4 and CD80 and only by the highest dose (500 µg/mL, 12 hrs, $p<0.05$). Of note, CTLA4-Ig (100 µg/mL) upregulated significantly the gene expression of CD163 (M2 phenotype marker; $p<0.05$). However, gene expression and protein synthesis of all the investigated M2 markers at both concentrations increased in a non-significant manner compared to untreated cells.

Conclusions. CTLA4-Ig seems to induce the in vitro polarization, from M1 to M2, of cultured MDMs obtained from RA patients and of M1-MDMs from HSs, therefore proving a new aspect for the anti-inflammatory activity exerted by abatacept in RA pts.

REFERENCES

1. Fujii M, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2013; 438: 103-9.
2. Cutolo M, et al. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33: 250-4.

Keywords: *CTLA4-Ig (abatacept), Rheumatoid arthritis, M1-M2 polarization.*

IMPACT OF CONCOMITANT GLUCOCORTICOIDS ON THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF UPADACITINIB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: AN AD HOC ANALYSIS OF DATA FROM THREE PHASE 3 STUDIES

PO:02:59

B. Combe [1], F. Buttgereit [2], A. Östör [3], R. Machado Xavier [4], A. Saraux [5], C. Daridon [6], K. Famulla [7], Y. Song [8], I. Lagunes-Galindo [8], G. Burmester [2]

[1]Department of Rheumatology, CHU Montpellier, Montpellier University, Montpellier, France; [2]Charité University Medicine, Berlin, Germany; [3]Cabrini Medical Centre, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; [4]Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; [5]Department of Rheumatology, UBO, CHU, Brest, France; [6]AbbVie, Rungis, France; [7]AbbVie, Wiesbaden, Germany; [8]AbbVie inc, North Chicago IL, United States

Background. Glucocorticoid (GC) therapy has strong anti-inflammatory effects and helps slow radiographic progression in RA1; however, GCs can be associated with adverse events (AEs) such as infection, especially with long-term use and higher doses. This ad hoc analysis of three Phase 3 studies of upadacitinib (UPA) in RA (SELECT-NEXT, SELECT-MONOTHERAPY, and SELECT-EARLY) aimed to evaluate the impact of baseline GCs on the efficacy and safety of UPA with or without concomitant conventional synthetic DMARDs (csDMARDs).

Methods. Patients with inadequate response to MTX (MTX-IR) receiving UPA 15 mg once daily (QD) or placebo (PBO) + csDMARDs in SELECT-NEXT, and MTX-IR/MTX-naïve patients receiving UPA 15 mg QD monotherapy or MTX monotherapy in SELECT-MONOTHERAPY/SELECT-EARLY, respectively, were included in the analysis. Efficacy outcomes, including measures of remission and low disease activity (LDA) determined by DAS in 28 joints using CRP (DAS28[CRP]; <2.6/<or=3.2) and Clinical Disease Activity Index (CDAI; <or=2.8/<or=10), were assessed and stratified

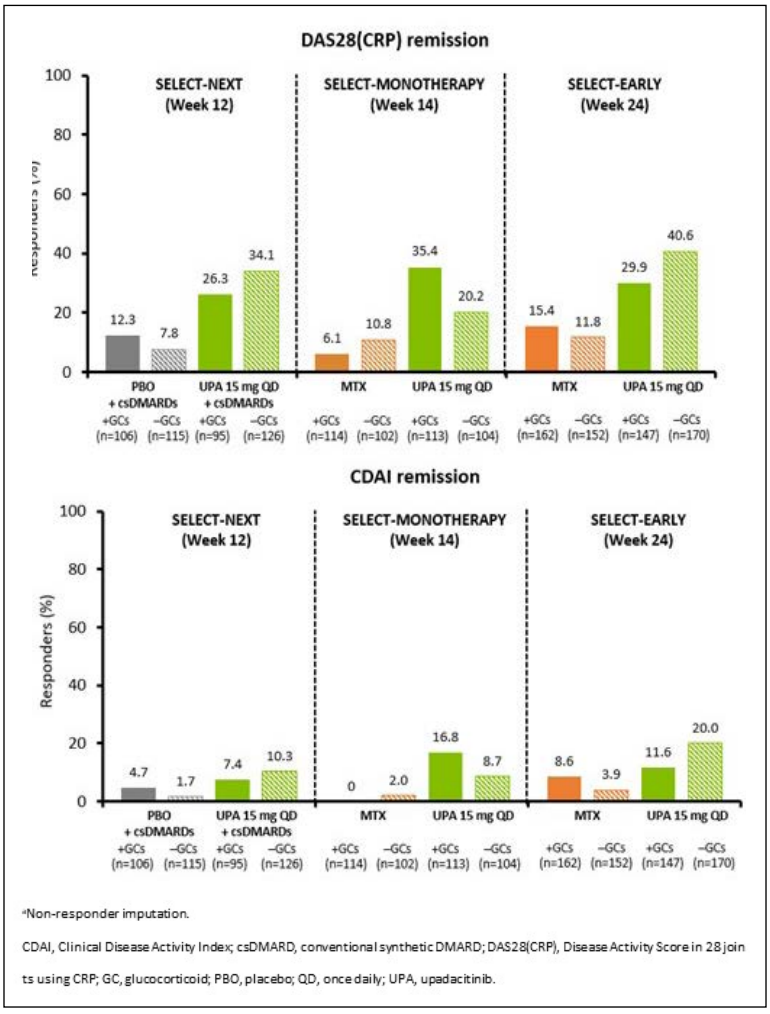


Figure 1 - Efficacy in patients receiving UPA or PBO with/without csDMARDs, and with/without GCs.

Table I - Safety in patients receiving UPA of PBO with/without csDMARDs, and with/without GCs.

	SELECT-NEXT (through Week 12) All arms with concomitant csDMARDs				SELECT-MONOTHERAPY (through Week 14)				SELECT-EARLY (through Week 24)			
%	PBO +GCs (n=106)	PBO –GCs (n=115)	UPA 15 mg QD +GCs (n=95)	UPA 15 mg QD –GCs (n=126)	MTX +GCs (n=114)	MTX –GCs (n=102)	UPA 15 mg QD +GCs (n=113)	UPA 15 mg QD –GCs (n=104)	MTX +GCs (n=162)	MTX –GCs (n=152)	UPA 15 mg QD +GCs (n=147)	UPA 15 mg QD –GCs (n=170)
AE	48.1	49.6	57.9	57.1	42.1	52.9	48.7	47.1	66.7	66.4	63.3	65.9
Serious AE	1.9	2.6	4.2	4.8	3.5	2.9	4.4	5.8	6.2	2.0	3.4	6.5
AE leading to discontinuation	1.9	4.3	3.2	3.2	3.5	2.0	2.7	4.8	3.7	6.6	4.8	5.3
Deaths[a]	0	0	0	0	0	0	0.9[b]	0	0.6[c]	0	0.7[d]	0.6[e]
AESIs												
Infections	16.0	26.1	29.5	28.6	24.6	28.4	23.0	15.4	32.7	31.6	30.6	34.1
Serious infections	0	0.9	1.1	0	0.9	0	0.9	0	2.5	0	0.7	2.9
Opportunistic infections	0.9	0	0	0	0	1.0	0	0	0	0	0	0.6
HZ	0	0.9	0	0.8	0.9	0	0.9	1.9	0.6	0	2.7	1.8
Malignancies	0	0	0	0	0	1.0	0	1.9	0.6	0	0.7	1.2
MACE (adjudicated)	0	0	0	0	0	0	0.9	0	0.6	0	0.7	0
VTE (adjudicated)	0	0	0	0	0	0	0.9	0	0.6	0	0	0

by baseline GC use. Patients were permitted to receive oral GCs <or=10 mg/day (prednisone equivalent) at baseline with no adjustment permitted until Week 24/26/48. Safety was reported as number and proportion of patients with AEs. Data were analyzed descriptively with no statistical comparisons between groups or doses.

Results. Of 1,506 patients included in the analysis, 737 (48.9%) were receiving baseline GCs (mean dose 6.2 mg/day). Baseline characteristics were broadly similar across treatment groups; SELECT-EARLY, which enrolled MTX-naïve patients, generally had the shortest duration of RA and higher CRP levels. Across UPA treatment groups, concomitant GCs generally did not influence the proportions of patients achieving remission (Figure 1). In SELECT-NEXT, clinical responses with UPA 15 mg in combination with csDMARDs were similar irrespective of concomitant GC use (Figure 1). Within SELECT-MONOTHERAPY, responses in patients receiving UPA 15 mg without concomitant csDMARDs or GCs were higher than those in patients receiving MTX alone, but were numerically lower than in those receiving UPA 15 mg with GCs (Figure 1). However, this was not observed within SELECT-EARLY, where clinical responses in patients receiving UPA 15 mg monotherapy without GCs were higher than in those patients receiving UPA 15 mg with GCs for both DAS28(CRP) <2.6 (40.6% vs 29.9%, respectively) and CDAI <or=2.8 (20.0% vs 11.6%, respectively) (Figure 1). A similar trend was observed for LDA. Serious AEs, AEs leading to discontinuation, and AEs of special interest, including infections (such as herpes zoster), were broadly similar in the UPA groups irrespective of concomitant GC use (Table I).

Conclusions. UPA 15 mg in combination with csDMARDs or as monotherapy was effective in achieving remission and LDA, irrespective of concomitant GC use. Safety of UPA, including incidence of infection, appeared largely unaffected by concomitant GC use.

Keywords: *Upadacitinib, Concomitant glucocorticoids, Efficacy and safety.*

PATIENT-REPORTED OUTCOMES OF UPADACITINIB VERSUS ABATACEPT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND AN INADEQUATE RESPONSE TO BIOLOGIC DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS: 12-WEEK RESULTS OF A PHASE 3 STUDY

PO:02:60

M.J. Bergman [1], J. Enejosa [2], N. Martin [2], J. Suboticki [2], N. Tundia [2], Y. Song [3], D. Goldschmidt [3]
[1]Drexel University College of Medicine, Philadelphia PA, United States; [2]Abbvie Inc, North Chicagoil, United States, [3]Analysis Group, Inc, Boston, MA, United States

Background/Purpose. In patients with active rheumatoid arthritis (RA), treatment with upadacitinib (UPA) has resulted in clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes (PROs). This post-hoc analysis of SELECT-CHOICE, a phase3, double-blind randomized clinical trial, evaluated the benefits of UPA vs intravenous (IV) abatacept (ABA) with background conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) on PROs in patients with active RA and inadequate response or intolerance to biologic DMARDs (bDMARD-IR).
Methods. Patients in SELECT-CHOICE received UPA (oral 15 mg once daily) or ABA (IV) while on stable csDMARD therapy. PROs included: Patient Global Assessment of Disease Activity (PtGA) by visual analog scale (VAS), patient's assessment of pain by VAS, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), duration and severity of morning (AM) stiffness, 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), and EuroQol 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L) index score. Least squares mean (LSM) changes from baseline (BL) to Week 12 were based on an analysis of covariance model. The proportions of patients reporting improvements from BL to Week 12 that were >or= minimal clinically important differences (MCID) or scores >or= normative values were calculated for UPA and ABA treatment; comparisons used chi-square tests. Time to response, defined as improvement >or= MCID, was assessed by Kaplan-Meier analysis and compared using the log-rank test.
Results. Data from 612 patients were analyzed (303 received UPA and 309 received ABA). The mean age was 56 years and mean duration of RA was 12 years. Thirty-two percent received >1 prior bDMARD and 72% received concomitant MTX at BL. At Week 12, UPA treatment resulted in statistically significant LSM changes from BL vs ABA in PtGA, pain, HAQ-DI, severity of AM stiffness, EQ-5D-5L, WPAI activity impairment domain, and in 3/8 SF-36 domains and physical component summary (PCS) score (Table I). Compared with ABA at Week 12, significantly more UPA-treated patients reported improvements >or= MCID in HAQ-DI and in 4/8 SF-36 domain scores and PCS score. The proportion of UPA- vs ABA-treated patients reporting scores >or= normative values were significantly greater in PtGA (37% vs 23%), HAQ-DI (18% vs 10%), EQ-5D-5L (22% vs 13%), and SF-36 PCS (17% vs 8%), including physical functioning (21% vs 11%), bodily pain (33% vs 23%), and general health (24% vs 17%) domains. The median time to response was significantly shorter (P<0.01) for UPA- vs ABA-treated patients in HAQ-DI (2 weeks vs 4 weeks).
Conclusions. Among bDMARD-IR patients with moderate to severely active RA, treatment with UPA or ABA resulted in clinically meaningful improvements in PROs at Week 12. Overall, greater improvements in PROs especially in the key domains of physical functioning, pain, and general health, were observed with treatment with UPA compared with ABA; improvements in HAQ-DI were observed earlier in UPA- vs ABA-treated patients

Keywords: *Upadacitinib, Abatacept, Rheumatoid arthritis.*

Table I - LSM Changes from Base line and Percentage of Responders at Week 12 After PA Initiation.

PRO	LSM Changes From Baseline		Patients Reporting Improvements ≥ MCID[a], n (%)	
	UPA 15 mg QD (n=303)	ABA (n=309)	UPA 15 mg QD (n=303)	ABA (n=308)
PtGA	−33.85*	−28.35	222 (73)	225 (73)
Pain VAS	−35.27*	−29.98	226 (75)	231 (75)
HAQ-DI	−0.65*	−0.48	225 (74)*	198 (64)
FACIT-F	9.61	8.35	205 (68)	192 (62)
AM stiffness severity[b]	−3.31*	−2.81	238 (79)	225 (72)
AM stiffness duration[c]	−74.36	−70.83	60 (20)	62 (20)
EQ-5D-5L	0.26*	0.21	221 (73)	209 (68)
WPAI overall work impairment	−25.67	−22.14	65 (59)	46 (53)
WPAI activity impairment	−26.77*	−20.96	221 (73)	210 (68)
SF-36 PCS	9.62*	7.03	239 (79)*	204 (66)
SF-36 MCS	5.63	5.80	168 (55)	173 (56)
SF-36 PF	8.64*	5.93	238 (79)*	202 (66)
SF-36 RP	7.93	6.89	236 (78)*	212 (69)
SF-36 BP	12.24*	9.81	251 (83)*	233 (76)
SF-36 GH	6.70*	4.96	216 (71)*	193 (63)
SF-36 VT	8.64	7.65	220 (73)	207 (67)
SF-36 SF	7.76	6.61	196 (65)	185 (60)
SF-36 RE	5.54	5.49	172 (57)	173 (56)
SF-36 MH	6.89	6.29	207 (68)	191 (62)

*P<0.05 for UPA vs ABA. P values represent statistical significance between groups. [a]MCID was defined as reduction of ≥10 mm for PtGA and pain, ≥1 for severity of morning stiffness, reduction of ≥0.22 units for HAQ-DI, increase of ≥4 points for FACIT-F, proxied at 1/2 standard deviation for duration of morning stiffness, increase of ≥0.05 points for EQ-5D-5L, reduction of 7% in score for WPAI, increase of ≥2.5 points for SF-36 PCS and MCS, and an increase ≥5.0 for all SF-36 domains. [b]Assessed on a numeric scale of 1–10, with 10 being the worst level. [c]Duration in minutes.
ABA, abatacept; AM, morning; BP, bodily pain; EQ-5D-5L, EuroQol 5-dimension 5-level index score; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; GH, general health; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; LSM, least squares mean; MCID, minimal clinically important difference; MCS, mental component summary; MH, mental health; PCS, physical component summary; PF, physical functioning; PRO, patient-reported outcome; PtGA, Patient Global Assessment of Disease Activity; QD, once daily; RE, role emotional; RP, role physical; SF, social functioning; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; UPA, upadacitinib; VAS, visual analog scale; VT, vitality; WPAI, Work Productivity and Activity Impairment.

POSSIBILE RUOLO PATOGENETICO DELLE MICROPARTICELLE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

PO:02:61

F. Ucci, C. Barbati, T. Colasanti, E. Balbinot, M. Speziali, A. Celia, C. Ciancarella, F. Croci, E. Putro, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Le microparticelle (MPs) sono frammenti della membrana plasmatica che le cellule rilasciano in seguito alla loro attivazione o in corso di morte cellulare. Le MPs contengono materiale citoplasmatico ed esprimono peculiari antigeni di superficie. Diversi studi hanno evidenziato un legame tra MPs e malattie autoimmuni. In particolare, sono stato descritti elevati livelli di MPs nel sangue periferico e nel liquido sinoviale dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). È stato ipotizzato che le MPs possano contribuire allo stato infiammatorio attivando la cascata del complemento e stimolando la produzione di citochine infiammatorie nello scenario patogenetico dell'AR. Infine, le MPs, veicolando proteine modificate a livello post-traslazionale, potrebbero risultare altamente immunogene in corso di AR.
Alla luce di queste premesse, lo scopo dello studio è stato valutare la presenza di peptidi citrullinati e carbamilati sulla superficie delle MPs circolanti nel sangue periferico di pazienti affetti da AR naïve al trattamento con bDMARDs.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 10 pazienti affetti da AR naïve al trattamento con bDMARDs e 10 controlli sani (HC). Per ogni paziente sono stati raccolti i dati laboratoristici e sono stati valutati gli indici di attività di malattia (AD, AT, VAS, CDAI, SDAI, DAS28). Tutti i pazienti e i controlli sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso da cui sono state purificate le MPs mediante 2 centrifugazioni consecutive. I campioni così ottenuti sono stati marcati con anticorpi diretti verso antigeni citrullinati e carbamilati e successivamente analizzati mediante citofluorimetria a flusso.
Risultati. La percentuale di antigeni citrullinati espressi sulla superficie delle MPs è risultata significativamente aumentata nei pazienti con AR rispetto a HC (p=0.0297) (Figura 1). Non è stata individuata alcuna differenza statisticamente significativa nell'espressione degli antigeni carbamilati sulla superficie delle MPs dei pazienti con AR e HC. Di rilievo, è emersa una correlazione significativa tra lo stato di malattia e l'espressione di antigeni citrullinati (p=0.003) e carbamilati (p=0.04) (Figura 2).
Conclusioni. I risultati dello studio supportano l'ipotesi di un ruolo patogenetico delle MPs nell'AR. La correlazione tra MPs ed attività di malattia suggerisce un ruolo delle MPs non solo come biomarcatore di malattia ma anche come elemento chiave nell'induzione di autoimmunità nel contesto infiammatorio dell'AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Microparticelle, Antigeni citrullinati.*

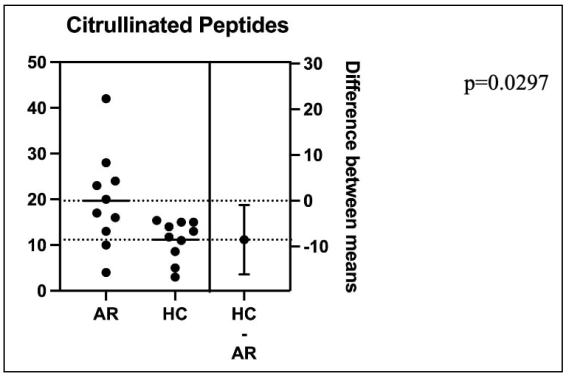


Figura 1

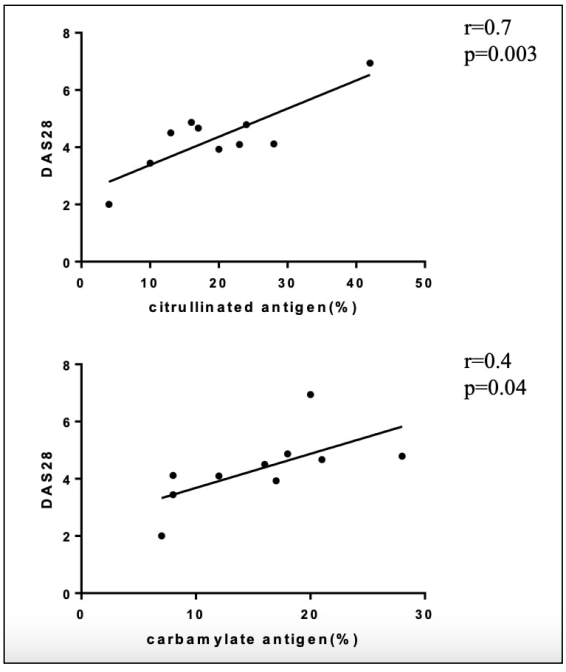


Figura 2

COMPARATIVE EFFICACY OF RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT WITH BIOLOGIC OR TARGET SYNTHETIC AGENTS: A BAYESIAN NETWORK META-ANALYSIS

PO:02:62

S. Colella, S. Stano, F. Cacciapaglia, V. Venerito, M. Fornaro, G. Lopalco, F. Iannone
Rheumatology Unit; Department of Emergency and Organs Transplantation (DETO), University of Bari

Aim of the Study. Different biologic (b) and small molecules to target synthetic (ts) agents have shown long term benefit in rheumatoid arthritis (RA) treatment of non-responder patients to conventional synthetic (cs) disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). In head-to-head randomized clinical trials (RCT) only adalimumab was compared to other b- or ts-DMARD in combination to methotrexate (MTX) or as monotherapy with some evidence of superiority, but no data on multiple comparisons are available. This Network Meta-Analysis (NMA) aimed to assess the relative efficacy of different therapeutic strategies to achieve American College of Rheumatology (ACR) 50% response at 24 weeks of treatment in patients with active RA, based on direct and indirect evidence.
Material and Methods. A systematic review was carried on MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library databases, searching for all published phase 3 RCT comparing adalimumab (ADAor) to its biosimilars (ADAbio), abatacept (ADA), baricitinib (BAR), certolizumab pegol (CZP), filgotinib (FIL), sarilumab (SAR), tocilizumab (TCZ), tofacitinib (TOF) or upadacitinib (UPA), in patients with active RA inadequate responders to previous csDMARDs. Included RCTs were distinguished into monotherapy and combination therapy (±MTX) regimens with ACR50 response available data after 24 weeks of treatment. Drugs were compared and ranked by means of OR with 95% confidence interval and Surface Under the Cumulative Ranking curve (SUCRA). Bayesian fixed-effect NMA was performed to combine the direct and indirect evidence using the WinBUGS 1.4 software (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK). Convergence was reached at n. 100'000 iterations.
Results. In combination therapy with MTX, 11 RCTs evaluating 6004 patients were included in the meta-analysis. Direct and indirect comparisons were performed among ADAor, ADAbio, ABA, BAR, CZP, TOF, and UPA. Upadacitinib and TOF resulted more effective than both ADAor and ADAbio, and were ranked as first and second respectively among treatment options in achieving ACR 50 at 24 weeks (Figure A). For comparison as b- and ts-DMARD monotherapy, 9 RCTs evaluating 5172 patients were included. Adalimumab was compared to ADAbio, FIL, SAR and TCZ. Tocilizumab and SAR were more effective than both ADAor and ADAbio, and sequentially ranked in achieving ACR50 at 24 weeks among treatment options (Figure B).
Conclusion. Although patients with active RA and inadequate response to MTX have different therapeutic combination of biologics or small molecules agents, the best relative efficacy in terms of ACR50 response after 24 weeks of treatment resulted for UPA in combination to MTX and TCZ as monotherapy.

Keywords: *Biologic agents, Bayesian network meta-analysis, Target synthetic drugs.*

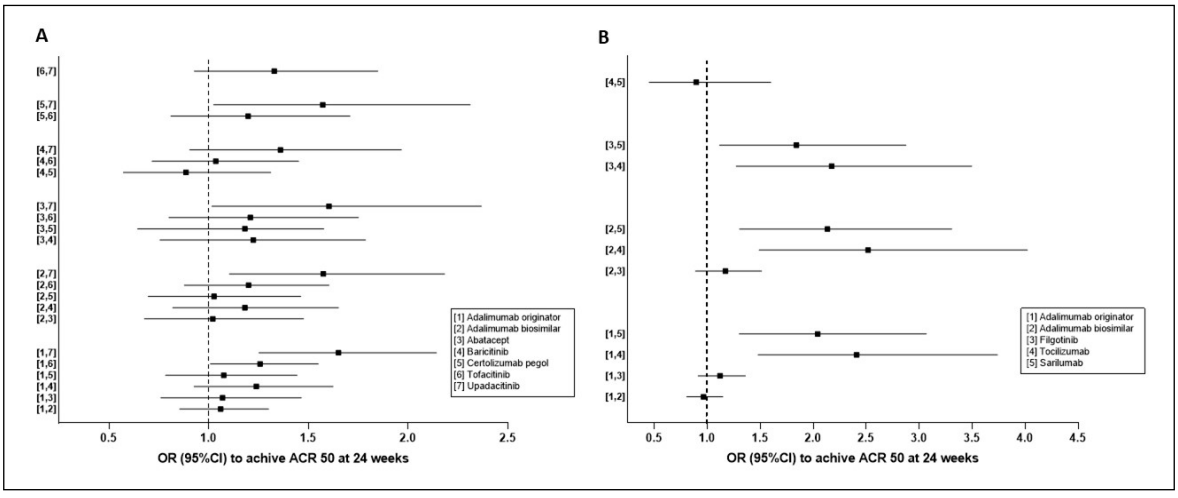


Figure - Shows Caterpillar plot Odd Ratio (95%CI) for ACR50 at 24 weeks of b/tsDMARDs treatment in combination therapy with MTX (A) or as monotherapy (B).

CATASTROFIZZAZIONE DEL DOLORE E ARTRITE REUMATOIDE: QUALE IMPATTO SULLA MISURA DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA?

PO:02:63

S. Lorusso [1], D. Currado [1], A. Marino [1], S. Di Donato [1], A. Biaggi [1], M. Minerba [1], I. Genovali [1], P. Di Noi [1], M. Vadacca [1], F. Caso [2], L. Costa [2], M. Tasso [2], P. Ruscitti [3], V. Pavlych [3], C. Di Vico [4], I. Pantano [4], F. Camarda [5], G. Guggino [5], F. Ciccia [4], R. Scarpa [2], P. Cipriani [3], L. Navarini [1], A. Afeltra [1], R. Giacomelli [1]

[1]Unità di Reumatologia, Immunologia e Medicina Clinica, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma;
[2]Unità di Ricerca di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli;
[3]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università dell'Aquila, L'Aquila;
[4]Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli;
[5]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Ospedale Universitario P. Giaccone, Palermo

Scopo. La catastrofizzazione del dolore (Pain catastrophizing - PC) è una risposta cognitivo-affettiva negativa che porta alla tendenza ad amplificare il senso di minaccia o l'effettiva gravità della sensazione dolorosa stessa. Numerosi dati in letteratura riportano un'associazione consistente tra PC ed un ampio spettro di risposte cliniche legate al dolore stesso. Diverse scale validate per la valutazione dell'attività di malattia nell'ambito dell'artrite reumatoide contengono variabili esploranti il dolore riportato dal paziente o altri patient-reported outcomes (PRO) indirettamente legati al dolore. L'obiettivo dello studio è stato valutare quanto la PC potesse inficiare la valutazione dell'attività di malattia attraverso le scale validate per l'uso nella pratica clinica.

Materiali e Metodi. 112 partecipanti allo studio osservazionale cross-sectional hanno completato il questionario 'Pain Catastrophizing Scale', esplorante i livelli di PC nei suoi tre sottodomini 'Magnificazione', 'Ruminazione' e 'Impotenza', insieme ai questionari 'Trait Hope Scale', 'Acceptance and Action' e 'Hospital Anxiety and Depression Scale', scelti per esplorare altri domini psicologici. Al momento della compilazione dei questionari sono stati raccolti i seguenti dati clinici: CDAI, SDAI, uso di DMARDs biologici e/o convenzionali e/o sintetici, concomitante utilizzo di corticosteroidi, FANS ed antidepressivi. Contestualmente sono state registrate la durata di malattia e le caratteristiche sierologiche e demografiche dei pazienti. È stato utilizzato un modello di regressione logistica ordinale per esaminare l'associazione tra il punteggio del 'Pain Catastrophizing Scale' come variabile indipendente ed il cambiamento dello stato di SDAI come variabile dipendente ordinale. Nel modello è stata studiata altresì la relazione tra gli altri costrutti psicologici e lo stato di SDAI.

Risultati. I livelli di PC nei 112 pazienti affetti da Artrite Reumatoide arruolati differiscono in modo statisticamente significativo nei gruppi a bassa (SDAI <11) e alta attività di malattia (SDAI >11) (mediana 12 (4-12) vs 26 (15-28), p=0.0007). Alla regressione logistica ordinale univariata, il valore di PC è positivamente associato ad un incremento della categoria di SDAI (B=0.059, 95% CI 0.027-0.092; p<0.001); tale associazione risulta ulteriormente confermata alla regressione multivariata corretta per età, genere ed uso di corticosteroidi (B=0.058, 95% CI 0.0224-0.0954; p=0.002). La relazione di significatività statistica tra attività di malattia e PC si conserva nei due sottodomini Impotenza (B=0.141, 95% CI 0.062-0.2208; p<0.001) e Ruminazione (B=0.111, 95% CI 0.029-0.193; p=0.008) ma non nel sottodominio Magnificazione. I valori di PC sono correlati con numero di articolazioni dolenti (r=0.35, p=0.0003) e valutazione globale da parte del paziente (r=0.45, p<0.0001) ma non con le altre variabili dello SDAI.

Conclusioni. La PC sembra essere una variabile indipendente nei pazienti affetti da artrite reumatoide nel determinare un aumento dei valori di SDAI, significativamente correlata ai domini esploranti la percezione del dolore.

Keywords: *Artrite reumatoide, Dolore residuo, Attività di malattia.*

Regressione logistica ordinale (variabile dipendente: categorie SDAI - remissione, bassa, moderata e alta attività di malattia.

	Univariata			Multivariata		
	B	95CI	p	B	95CI	P
Età	.0165628	-.0092164 .042342	0.208	.0006235	-.0278837 .0291308	0.996
Sesso	.5330598	-.3820447 1.448164	0.254	.6999313	-.319201 1.719064	0.178
Fibromialgia	.5001634	-.4730806 1.473407	0.314			
FR	-.1184053	-.8515339 .6147232	0.752			
aCCP	.2141745	-.5135581 .9419071	0.564			
CCS	.8640429	.092997 1.635089	**0.028**	.5509332	-.2889655 1.390832	0.199
HAQ	-.0031362	-.0064874 .0002149	0.067			
PCS	.0599688	.0273769 .0925607	**<0.001**	.0589396	.0224122 .095467	**0.002**
Impotenza	.1438824	.0718223 .2159425	**<0.001**			
Ruminazione	.1147091	.0419495 .1874687	**0.002**			
Magnificazione	.1288519	-.0239978 .2817017	0.098			
HADS ansia	.0270816	-.057523 .1116862	0.530			
HADS depressione	.0463437	-.047034 .1397214	0.331			

HAQ: «Health Assessment Questionnaire»; PCS: «Pain Catastrophizing Score»; CCS: «Corticosteroidi»; FR: «Fattore Reumatoide»; aCCP: «Ab anti-peptide ciclico citrullinato».

Analisi multivariate corrette per età, sesso, uso di corticosteroidi per i diversi domini della catastrofizzazione.

	B	95CI	p
Impotenza	.1414517	.0620157 .2208877	**<0.001**
Ruminazione	.1113593	.0296382 .1930805	**0.008**
Magnificazione	.0948894	-.069335 .2591138	0.257

Caratteristiche dei pazienti con Artrite Reumatoide.

Variabile	Popolazione totale (n=112)	Pazienti SDAI <=11 (59%)	Pazienti SDAI >11 (41%)	P
Età	59.5 (49-69)	59 (46-68.5)	60.5 (52.5-70.5)	0.3
Sesso %, m/f	19.64/ 80.36	22.03/ 77.97	14.63/ 85.37	0.4
Durata malattia	109 (60- 195)	110 (60-192)	108 (60-180)	0.9
Fibromialgia	77.53/22.47	83.33/16.67	72.5/27.5	0.2
FR+	41.67/58.33	42.11/57.89	36.59/63.41	0.6
aCCP+	44.04/55.96	44.83/55.96	39.02/60.98	0.6
VES	16 (9-31)	14.5 (8-26)	12.5 (9-42)	0.09
HAQ	1.315 (0.69-2)	1 (0.5-1.88)	1.5 (1-2.13)	**0.02**
DAS28	3.24 (2.37-4.18)	2.63 (2.04-3.06)	4.26 (3.97-5.14)	**<0.0001**
CDAI	9 (3-14)	4 (2-7)	15 (13-18)	**<0.0001**
SDAI	9.04 (3.06-14.36)	4.01 (2.03-7.4)	15.7 (13.1-18.3)	**<0.0001**

CDAI: «Clinical Disease Activity Index»; SDAI: «Simplified Disease Activity Index»; DAS28: «Disease Activity Score 28»; HAQ: «Health Assessment Questionnaire».

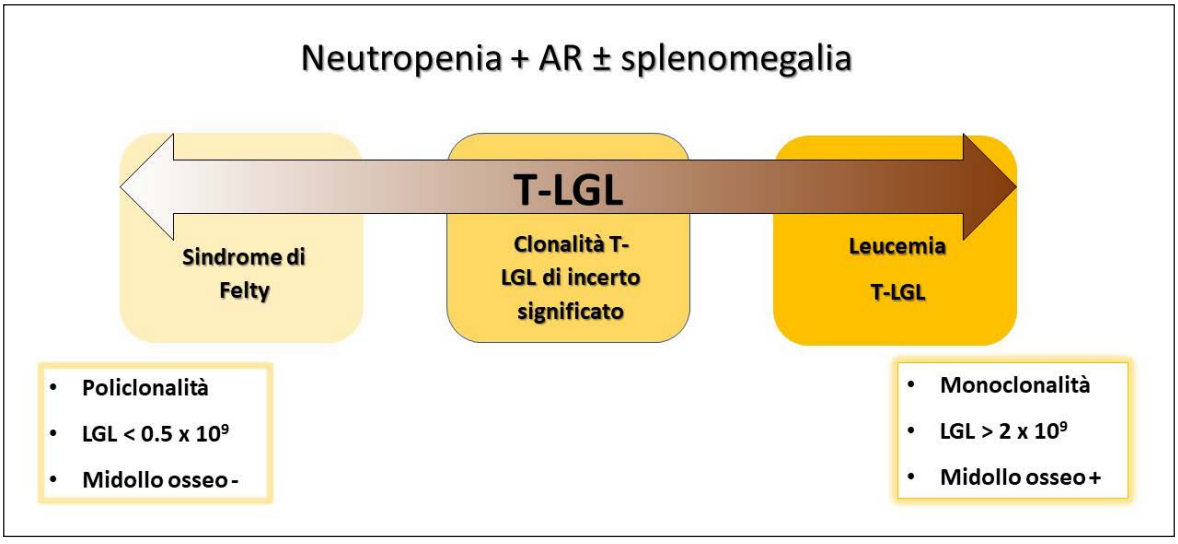
UN CASO DI ARTRITE REUMATOIDE E NEUTROPENIA: LA LINFOPROLIFERAZIONE T CELLULARE A GRANDI LINFOCITI GRANULARI COME TRAIT D'UNION TRA MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE ED AUTOIMMUNI

PO:02:64

S. Longhino, G. De Marchi, M. Rizzo, D. Colatutto, L. Quartuccio, S. De Vita
A.S.U. F.C. - Clinica di Reumatologia, Udine

Introduzione. Sindrome di Felty (FS) e leucemia a grandi linfociti T granulari (T-LGL) sono entità nosologiche caratterizzate dall'associazione tra artrite reumatoide (AR), neutropenia ed eventualmente splenomegalia. La forte somiglianza nella presentazione clinica, nel trattamento, nelle caratteristiche immunopatologiche e genetiche hanno indotto a ipotizzare tali quadri come estremi di un continuum patogenetico, dominato dai T-LGL, che dalla linfoproliferazione benigna (FS), porta alla malignità (leucemia T-LGL). Nel mezzo si collocano scenari di linfoproliferazione clonale di incerto significato.
Caso clinico. A.G., donna, 62 anni, esordio di AR sieropositiva per fattore reumatoide e anticorpi anti-citrullina nel 1982. Trattata con metotressato (MTX) dal 2004, sospeso nel 2016 per remissione di malattia. Dal 2014 comparsa di lieve ma persistente neutropenia peggiorata nel 2019 fino a 900 neutrofili/mmc con concomitante riattivazione di poliartrite periferica. Nel sospetto di una FS, ritenuta poco probabile per la bassa attività di malattia, si eseguiva ecografia addominale che escludeva splenomegalia. Si introduceva con beneficio Etanercept e MTX il quale veniva sospeso precocemente per epatotossicità. A febbraio 2021 la paziente si recava in visita per importante aggravamento della nota neutropenia con nadir 390 mmc in assenza di eventi febbrili recenti e con poliartrite in remissione. Si somministrava Filgrastim e si impostava iter diagnostico, previa sospensione di Etanercept, come possibile agente iatrogeno di aggravamento della neutropenia. Malgrado l'assenza di splenomegalia documentata ad una nuova ecografia addominale, si concludeva provvisoriamente per FS e si inviava la paziente in consulenza ematologica per esclusione di patologia di pertinenza. In tale sede veniva eseguita biopsia osteo-midollare da cui emergeva una componente T cellulare meritevole di integrazione con dati di biologia molecolare per escluderne una natura clonale e una eventuale espansione T-LGL. La tipizzazione linfocitaria e indagini di biologia molecolare per il riarrangiamento del TCR su sangue periferico evidenziavano la presenza di una piccola popolazione T-LGL monoclonale, verosimilmente responsabile della neutropenia, in assenza di una franca leucemia e più compatibile con uno scenario linfoproliferativo clonale di incerto significato. Si decideva di monitorare tale popolazione nel tempo e, stante la riattivazione di poliartrite dopo sospensione di etanercept, si reintroduceva MTX a basso dosaggio, efficace sia sul dominio articolare che ematologico, e si associava Abatacept, terapia di successo in alcuni casi di FS e proposta come salvataggio nella leucemia T-LGL. A +1 mese dall'avvio della terapia remissione di malattia con netto incremento dei neutrofili (1600/mmc).
Conclusioni. La linfoproliferazione T-LGL gioca un ruolo cardine in alcune forme di AR associate a neutropenia. La presenza di una popolazione clonale T-LGL andrebbe quindi sempre ricercata su sangue periferico e/o midollare di pazienti con un quadro clinico compatibile al fine di impostare dall'inizio una strategia terapeutica adeguata sia sul versante autoimmunitario che ematologico.

Keywords: *Artrite reumatoide, T-LGL, Sindrome di Felty.*



EVIDENCE OF SARCOPENIA IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH LOW DISEASE ACTIVITY

PO:02:65

A. Lercara, A. Sulli, A. Casabella, S. Paolino, A. Cere, E. Gotelli, M. Cutolo
Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova

Objectives. Sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis (RA) correlates with long disease duration and high disease activity (1). Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with higher disease activity in RA (2). The aim of this study was to evaluate the sarcopenic status in low disease activity RA patients supplemented with vitamin D.

Methods. Forty-one female RA patients (mean disease duration 12±7 years, mean age 65±10 years) with low disease activity (mean DAS28-CRP 2.8±1.4) were enrolled after informed consent. Patients had been showing low disease activity and had been on stable treatment for at least one year, with low-dose prednisone (2-5 mg/day), one csDMARD (methotrexate or leflunomide) and vitamin D supplementation (average cholecalciferol 1,500 IU/day). No major concomitant comorbidities were present. All patients underwent Dual X-ray Absorptiometry (by DXA Scan Lunar Prodigy) to measure the body composition (total body mass, lean mass, fat mass, bone mineral content, and composition of the three major areas-arms, legs and trunk). Sarcopenia was assessed by evaluating the Relative Skeletal Muscle Index according to Baumgartner's equation: RSMI <5.5 kg/m^2 in women (3). Bone mineral density (BMD) was also analysed by DXA. Vitamin D serum levels were measured by standardised chemiluminescence Liaison 25OH-Vitamin D Total Assay by DiaSorin. Statistical analysis was performed by non-parametric tests and regression analysis.

Results. Mild sarcopenia was detected in 16 out of 41 patients (39%, mean RSMI 5.1±0.2). Sarcopenic patients showed a statistically significant lower BMD in all body areas (0.95±0.1 vs 1.10±0.1, p=0.006) than those without sarcopenia, as well as longer disease duration (mean 13.3±8 vs 10.8±7 years) and higher DAS28 score (mean 2.99±1 vs 2.74±1), but these last two differences were not statistically significant (p=0.14), possibly due to the small cohort of enrolled patients. A statistically significant positive correlation was observed between RSMI and BMD (r=0.7, p<0.0001). Mean vitamin D serum levels were 30±10 ng/ml (almost normal level), and only three RA patients had serum 25OH-vitamin D deficiency (<20 ng/ml) despite supplementation. Interestingly, no statistically significant correlation was observed between vitamin D serum levels and both body composition parameters and DAS28 values in supplemented RA patients.

Conclusions. This study demonstrates that sarcopenia also affects low disease activity RA patients, with acceptable vitamin D levels. This clinical condition should always be taken into consideration in all RA patients.

REFERENCES

1. Tekgoz E, et al. Int J Rheum Dis. 2020; 23: 1685-1691.
2. Vojinovic J, et al. Autoimmun Rev. 2017; 16: 548-554.
3. Baumgartner RN, et al. Am J Epidemiol. 1998; 147: 755-763.

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

PASSING ON THE PATIENT SIDE: ACHIEVING AN ACCEPTABLE SYMPTOM STATE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH JAK INHIBITORS

PO:02:66

C. Garufi, F.R. Spinelli, S. Mancuso, F. Ceccarelli, F. Miranda, V. Orefice, V. Pacucci, C. Pirone, S. Truglia, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Riccieri, R. Scrivo, F. Conti
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Objective. In patients with Rheumatoid Arthritis (RA), the assessment of disease activity includes both objective measures - tender joins (TJ), swollen joints (SJ), acute phase proteins - and the Patients Global Assessment (PGA); the latter greatly impacts disease activity scores and may impede the achievement of treatment target. Patients Acceptable Symptom State (PASS) is a patient reported outcome consisting of a single question with dichotomized answer. No previous studies used PASS to evaluate the satisfaction of patients treated with JAK inhibitors (Jakinibs). We aimed to investigate PASS achievement after 4 weeks of treatment with Jakinibs, factors associated and baseline predictors of PASS achievement.

Patients and Methods. We recruited RA patients starting baricitinib or tofacitinib. At baseline we recorded demographic data, previous and concomitant treatment - csDAMRDs, b/tsDMARDs, glucocorticoids - and the coexistence of fibromyalgia (FM). At baseline and at week-4 we calculated disease activity indices (DAS28, CDAI, SDAI) and disease status [index-based remission and low-disease activity (LDA), Boolean remission]. At week-4 we evaluated the percentage of patients achieving PASS and the time to PASS. To assess the impact of baseline characteristics on PASS and the possible correlations between clinically relevant variables and PASS at week-4, we used the multivariate logistic regression analysis.

Results. Table I summarizes demographic and baseline clinical features of the 113 enrolled patients. Overall, 90 (79.6%) patients achieved PASS at week-4; median time to PASS was 10(8) days. A similar percentage of PASS achievers and non-achievers was in remission/LDA at week-4. Boolean remission was achieved by 9.4% of patients and 15.3% were in "near remission" due to PGA. The reduction of disease activity was significantly greater in PASS achievers [DAS28 34(31)%, CDAI 54(39)%, SDAI 55(37)%] compared to non-achievers [17.5(27.6)%, 37(44.5)% and 37.5(42.6)% for DAS28, CDAI and SDAI] (p=0.007, p=0.005 and p=0.02). Only for DAS28, PGA contribution was significantly higher (p=0.0008) and CRP significantly lower (p=0.02) in patients not achieving PASS compared to PASS achievers (Figure 1). Univariate analysis showed a significant correlation between PASS attainment and CDAI (p=0.0035) and SDAI (p=0.0014), but not DAS28. PASS achievers had significantly lower pain and PGA scores (p<0.0001 for both). At multivariate analysis, PASS was inversely associated exclusively with pain and PGA. Baseline age, sex, disease duration, ACPA, concomitant FM, previous treatment lines, glucocorticoid dose, VAS pain and PGA, DAS28, CDAI and SDAI scores were not predictors of PASS achievement at multivariate analysis.

Table I - Patients' demographic and clinical characteristics at baseline.

	Tot.	Baricitinib	Tofacitinib	p
Patients, n	113	76	37	
Age, years	59.6 (16.9)	58.5 (14.6)	64 (16.5)	ns
Female: Male	98:15	66:10	32:5	ns
Disease duration, months	144 (132)	144 (144)	150 (102)	ns
bDMARDs naïve, n (%)	25 (22.1)	14 (18.4)	11 (29.7)	ns
1 previous bDMARD, n (%)	20 (17.7)	13 (17.1)	7 (18.9)	ns
≥ 2 previous bDMARDs, n (%)	68 (60.2)	49 (64.4)	19 (51.3)	ns
Previous tsDMARDs, n (%)	3 (2.6)	0	3 (8.1)	NA
Concomitant MTX, n (%)	44 (38.9)	32 (42.1)	12 (32.4)	ns
Prednisone equivalent, mg/day	5 (6.37)	5 (6.12)	5 (6.25)	ns

All data are expressed as median (IQR). IQR=interquartile range; n=number; bDMARDs: biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs; MTX: methotrexate; tsDMARDs: targeted Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

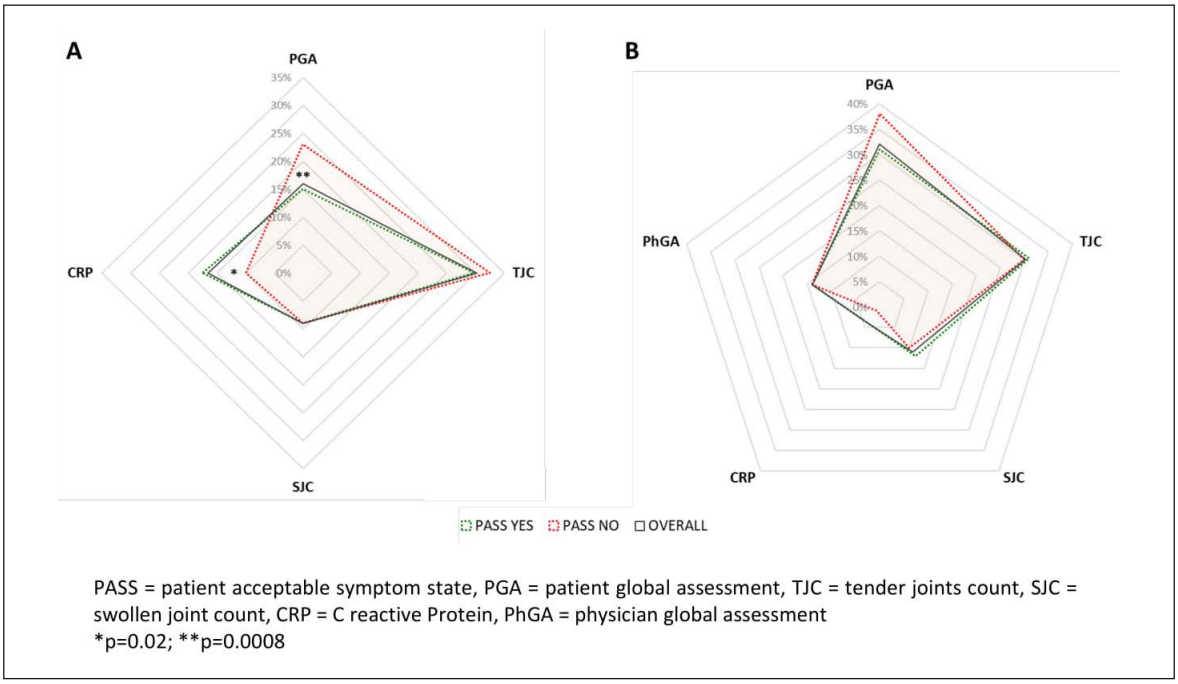


Figure 1 - Contribution of each single item of DAS28 (A) and SDAI (B) in overall population, PASS achievers PASS non-achievers.

Conclusions. In our experience, PASS is strictly associated with PGA and pain, and Jakinibs allow to obtain PASS in a great percentage of patients. PASS is a quick and easy tool inquiring about health satisfaction. Besides disease activity indices, patients' satisfaction could help rheumatologists understand patients' needs and treatment adequacy.

Keywords: *Patient reported outcome, Jak-inhibitors, Rheumatoid arthritis.*

PLATELETS DIFFERENTIALLY MODULATE THE EXPANSION OF T REGULATORY AND T HELPER 17 CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND HEALTHY CONTROLS

PO:02:67

G. Cafaro [1], S. Cipriani [1], E. Petito [2], E. Falcinelli [2], O. Bistoni [1], F. Topini [1], C. Perricone [1], L. Mandolini [1], P. Gresele [2], R. Gerli [1], E. Bartoloni Bocci [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia; [2]Section of Internal and Cardiovascular Medicine, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia

Objectives. It has been demonstrated that platelets (PLT) are able to bind leukocytes through multiple receptors but little is known on the relationships with T cells. The few studies available on the topic have been performed on healthy subjects and show conflicting results due to different experimental conditions. A differential modulatory activity on Th17 and Treg cells was suggested. Virtually no data are available in rheumatoid arthritis (RA). The objective of this study is to investigate the in vitro immunomodulating effects of healthy and RA PLT on T cell subpopulations.

Materials and Methods. Four patients with new-onset RA not treated with b/tsDMARDs and 4 healthy controls (HC) were enrolled. CD3+ cells and ultrapurified PLT were isolated from peripheral blood and co-cultured at a Tcell to PLT ratio of 1:100 in anti-CD3-coated plates in the presence of soluble anti-CD-28, in the following combinations: HC Tcells + HC-PLT; HC Tcells + RA PLT; RA Tcells + HC PLT; RA Tcells + RA PLT. At day 2 and 5 of culture, Tcells were harvested and stained to identify Th1, Th2, Th17 and Treg subpopulations by flow Cytometry.

Results. No significant effect of PLT on Th1 and Th2 subpopulation was observed. A progressive increase of the Treg/Th17 ratio was observed in cultures of HC Tcells from baseline to day 2 and 5 (0.5, 1.3, 4.9). However, in the presence of homologous PLT, a massive preferential expansion of Treg cells was observed both at day 2 (9.2) and 5 (13.9). Although the effect of heterologous (RA) PLT was similar at day 2 (7.8) it seemed weaker at day 5 (7.0) (Fig. 1A).

A weaker but similar effect was observed in RA Tcell cultures (1.0 at baseline, 2.2 at day 2 and 3.4 at day 5), which was amplified in the presence of homologous PLT both at day 2 (3.9) and day 5 (6.0) but not in the presence of heterologous PLT isolated from HC (1.8 at day 2 and 3.7 at day 5) (Fig. 1B).

Conclusion. These preliminary data confirm that PLT favour the expansion of Treg over Th17 cells, which play a role in the pathogenesis of RA.

Despite an overall expansive effect in favour of Treg cells can be appreciated in both HC and RA patients, the Treg/Th17 ratio is higher in HC and such difference is likely a consequence of distinct Tcell behaviour in HC and RA patients.

Cross-culture experiments suggest that the preferential expansion of Treg cells is stronger with homologous PLT. In the case of RA Tcells, heterologous PLT do not seem to exert any effect compared to control conditions. The mechanisms underlying such differences are worth further investigation to understand whether targeting PLT may represent a future therapeutic strategy.

Keywords: *Platelets, Treg, Th17.*

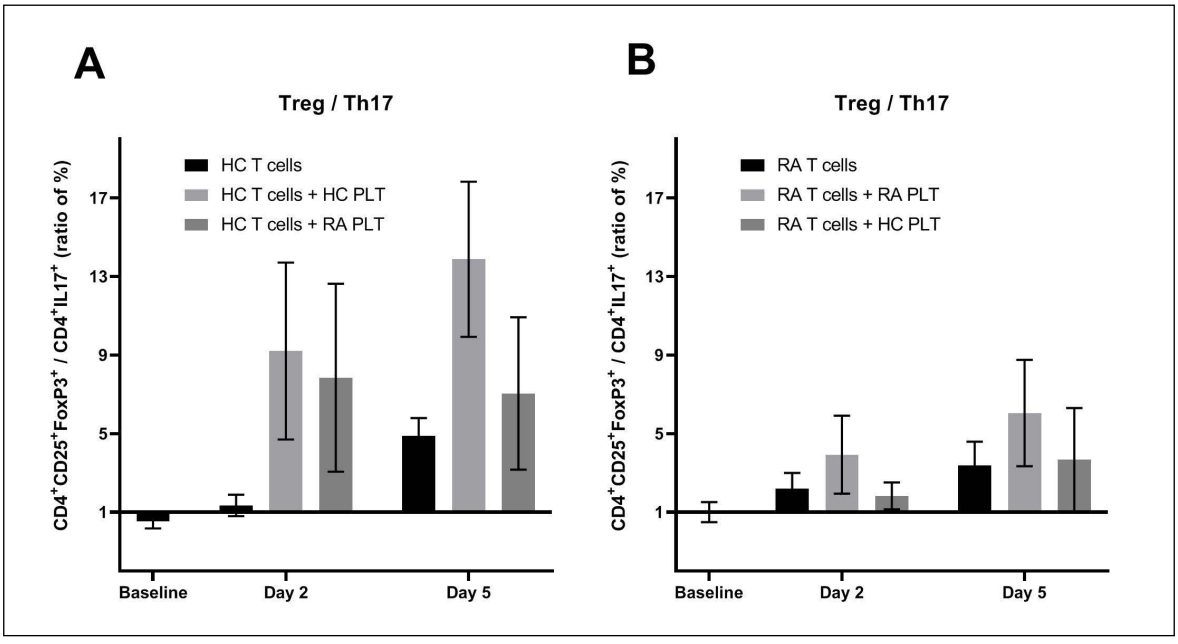


Figure 1

SUSTAINABILITY OF RESPONSE BETWEEN UPADACITINIB AND ADALIMUMAB AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND PRIOR INADEQUATE RESPONSE TO METHOTREXATE

PO:02:68

Y. Song [1], P. Nash [2], A. Kavanaugh [3], M. Buch [4], B. Combe [5], L. Bessette [6], I. Song [7], J. Subotícki [8], R. Fleischmann [9]
[1]AbbVie, North Chicago, Illinois, United States; [2]Griffith University, Brisbane, Australia; [3]Baylor College of Medicine, Houston, Texas, United States; [4]University of Manchester, United Kingdom; [5]Montpellier-Nimes University, Montpellier, France; [6]Department of Medicine, Université Laval, Quebec, Canada; [7]AbbVie, Immunology Clinical Development, North Chicago, Illinois, United States; [8]AbbVie, Mettawa, Illinois, United States; [9]Department of Internal Medicine at the University of Texas, Dallas, Texas, United States

Objectives. To assess the long-term sustainability of response to upadacitinib (UPA), a JAK-i, and adalimumab (ADA), both with background MTX, among pts with RA and prior inadequate response to MTX.

Methods. In the phase 3, randomized, PBO and active-controlled SELECT-COMPARE trial, pts on stable background MTX received UPA15 mg once daily, PBO, or ADA40 mg every other week. Pts not achieving 20% improvements in

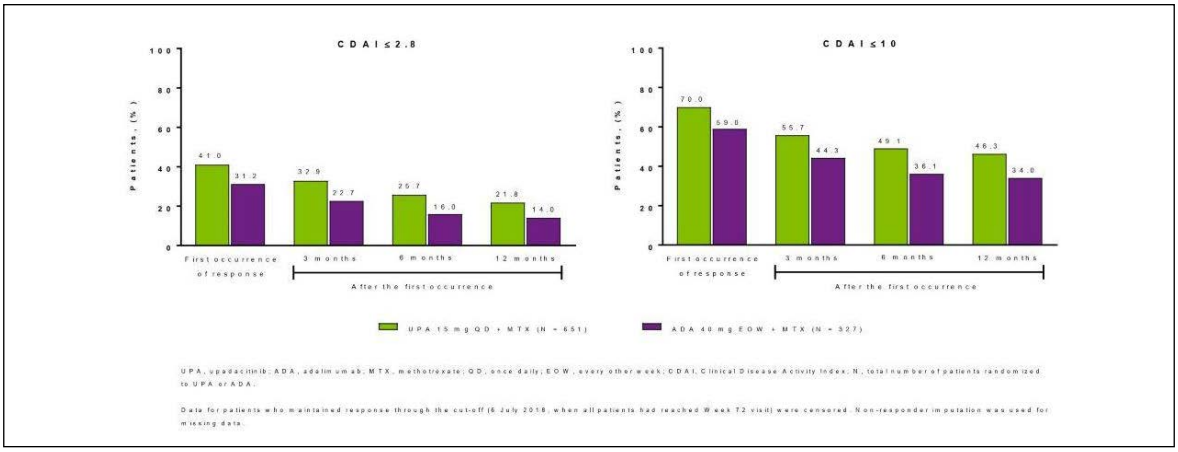


Figure 1 - Proportion of patients sustaining CDA remission or low disease activity 3, 6, and 12 months after the first occurrence of response among the total randomized population.

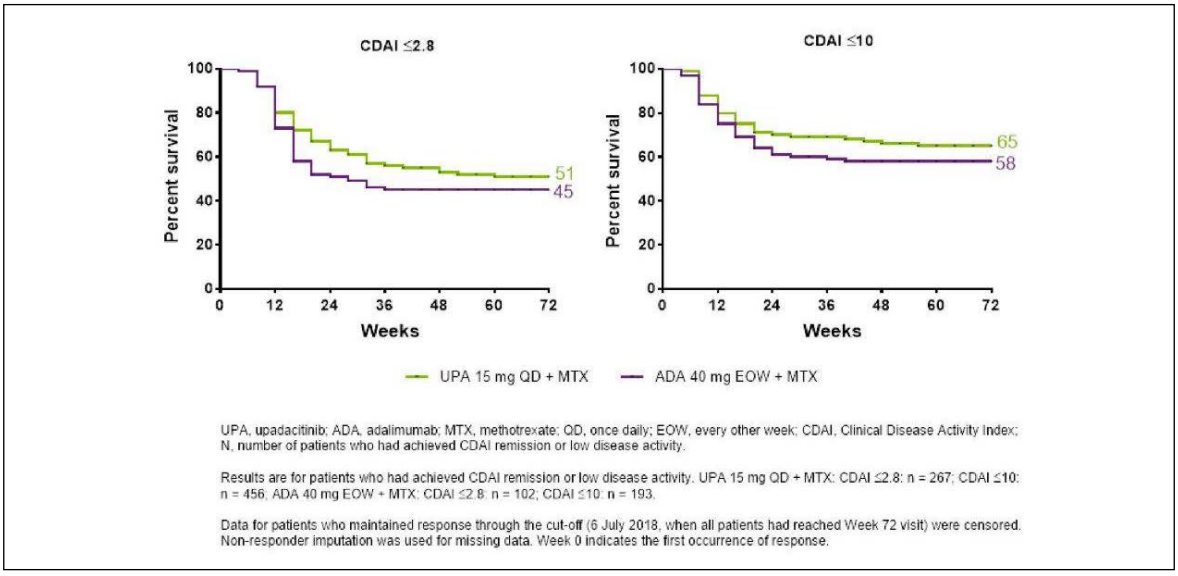


Figure 2 - Kaplan-Meier analysis of time to loss CDAI remission or low disease activity after the first occurrence of response.

tender/swollen joint counts (Weeks 14-22) or LDA (CDAI < or =10 at Week 26) were rescued from UPA to ADA or PBO/ADA to UPA; all non-rescued PBO pts were switched to UPA at Week 26. This post-hoc analysis evaluated clinical REM (CDAI < or =2.8; SDAI < or =3.3), LDA(CDAI < or =10; SDAI < or =11), and DAS28(CRP) <2.6/< or =3.2 at first occurrence before Week 72 or prior to treatment switch; additionally, these measures were evaluated at 3,6, and 12 months after the first occurrence for the total number of pts randomized to UPA (n=651) or ADA (n=327). Sustainability of response was evaluated by Kaplan-Meier only for those pts who achieved REM/LDA and was defined as time to the earliest date of losing response at two consecutive visits, discontinuation of study drug, or losing response at the time of rescue. The predictive ability of time to clinical REM/LDA was assessed using Harrell's concordance (c)-index(for reference, an index~0.5, indicates no ability to predict; an index of 1 or -1 would be a perfect prediction).The date of the last follow up was 6July, 2018, when all pts had reached the Week 72 visit.

Results. Through Week 72, a significantly higher proportion of pts receiving UPA+MTXvsADA+MTX achieved CDAI REM (41% vs 31%, p=.0035) as well as CDAI LDA (70% vs 59%, p=.0007), 26%/22% of pts randomized to UPA+MTX and 16%/14% of pts randomized to ADA+MTX achieved sustained CDAI REM at 6/12 months after the first occurrence. Additionally, 49%/46% of pts randomized to UPA+MTX and 36%/34% of pts randomized toADA+MTX achieved sustained CDAI LDA at 6/12 months after the first occurrence (Figure 1). Time to initial clinical REM/LDA did not appear to be associated with sustained disease control. The c-indices (95% CI) for CDAI REM in the UPA+MTX and ADA+MTX groups were 0.528 (0.48, 0.58) and 0.510 (0.43,0.59) and that of LDA were 0.601 (0.56,0.64) and 0.555 (0.50,0.61), respectively. Through last follow-up visit, 51% of UPA+MTX pts and 45% of ADA+MTX pts remained in CDAI REM while 65% of UPA+MTX pts and 58% of ADA + MTX pts remained in CDAI LDA, respectively (Figure 2). Similar results were observed across other disease activity measures (SDAI REM/LDA and DAS28 (CRP) <2.6/< or =3.2).

Conclusions. A significantly greater proportion of pts with RA and prior IR to MTX receiving UPA+MTX vs ADA+MTX achieved clinical REM or LDA across disease activity measures. REM and LDA were sustained through Week 72 in both treatment arms, with numerically higher proportions retaining response among UPA-treated pts.

Keywords: *Upadacitinib, Adalimumab, Rheumatoid arthritis.*

AIR POLLUTION IS A PREDICTOR OF POOR RESPONSE TO BIOLOGICAL THERAPIES IN CHRONIC INFLAMMATORY ARTHRITIDES

PO:02:69

G. Adami, A. Fassio, M. Pontalti, E. Bertoldo, C. Benini, D. Gatti, O. Viapiana, M. Rossini
Università degli Studi di Verona

Objective. There is increasing evidence that environmental air pollution is associated with both developments of chronic inflammatory arthritides (CIA). The role of air pollutants on the treatment response of CIA (including psoriatic arthritis [PsA] and ankylosing spondylitis [AS]) is still unclear. The objective of the present study is to determine the association between the concentration of air pollutants and biological drug retention rates in CIA.
Methods. We retrieved longitudinal data of patients affected by CIA on biological therapies and of the daily concentration of air pollutants in the Verona area. We designed a case-crossover study to compare the exposure to pollutants in the 30-day and 60-day periods preceding a drug switch or swap due to disease progression referent to the 30-day and 60-day periods preceding a visit with stable treatment for at least 6 months.
Results. 1,286 patients with CIA (888 with RA, 260 with PsA and 138 with AS) with 5,454 follow-up visits were included in the study. 13,636 daily air pollution records were retrieved. We found an exposure-dependent relationship between exposure to air pollutants and CRP serum levels in CIA. At PM10 exposures of >50 μg/m^3 and >40 μg/m^3 we found a 150% and 65% higher risk of having CRP above 5 mg/L respectively (OR 2.564, 95% CI 2.114-3.110 and OR 1.659, 95% CI 1.440-1.910, respectively). If the threshold was set at >30 ug/m^3 of PM10 (below the European Union health protection limit) we still found a 38% higher risk of having altered CRP (OR 1.383, 95% CI 1.206-1.588). Among CIA patients, 280 patients (21.7%) had at least 2 follow-up visits with at least one drug switch or swap due to drug inefficacy and one visit with stable treatment for at least 6 months, serving as our sample for the case-crossover study. We found that air pollutants concentrations were higher before a switch or swap due to drug inefficacy (Figure 1A). Figure 1B shows the receiver operating characteristic (ROC) curve for the prediction of switch or swap due to drug inefficacy. Discriminatory capacity of disease activity alone was the highest (AUC 0.841) but when the prediction model included the concentrations of air pollutants in the 60 days before the visit the discriminatory capacity increased (AUC 0.879).
Conclusion. We found that environmental air pollution was a determinant of poor response to biological treatment in a cohort of patients with CIA followed over a 5-year period.

Keywords: *Air pollution, Arthritis, Biologics.*

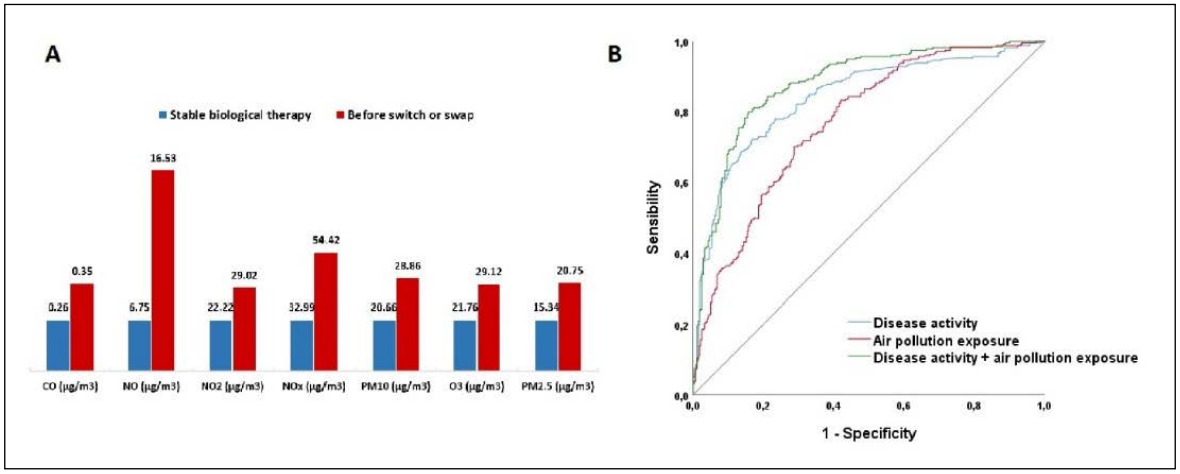


Figure 1 - A) Mean concentrations of air pollutants in the 60-day period before switch or swap visit compared to the stable treatment visit. p<0.001 between all groups. B) ROC curves for the prediction of switch or swap due to drug inefficacy.

RUOLO DI PROGRAMMED DEATH LIGAND 1 (PD-L1) NEI PROCESSI DI IMMUNOMODULAZIONE MEDIATI DALLE CELLULE STAMINALI DELLA POLPA DENTALE UMANA (hDPSC) IN CONDIZIONI INFIAMMATORIE FISIOLOGICHE E NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI INFIAMMATORIE OSTEOEROSIVE

PO:02:70

E. Pignatti [1], R. Di Tinco [1], A. Pisciotta [1], G. Bertani [1], L. Bertoni [1], S. Croci [2], M. Bonacini [2], M. Maccaferri [1], C. Salvarani [1,2,3], G. Carnevale [1]

[1]Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia-IRCCS, Reggio Emilia; [3]Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Scopo del lavoro. Le terapie mirate nel trattamento delle artriti infiammatorie non sono risolutive nella riparazione del danno articolare. La comprensione dei meccanismi alla base dei processi infiammatori, come ad esempio, il blocco del checkpoint e l'alterazione della via PD-1/PD-L1 potrebbero consentire di identificare nuovi bersagli terapeutici. PD-L1 sembra essere un importante effettore nella soppressione dell'attivazione del sistema immunitario, mentre PD-1 è fortemente indotta da stimoli apoptotici. Le cellule staminali che derivano dalla polpa dentale umana (hDPSC) rappresentano un ottimo modello di studio poichè, oltre ad avere capacità rigenerativa sui tessuti ossei e cartilaginei, sono in grado di aumentare l'espressione di PD-L1 quando esposte a un microambiente infiammatorio per la loro azione immunomodulatoria. Lo scopo del nostro studio è quello di approfondire il ruolo/coinvolgimento della via PD-1/PD-L1 nelle proprietà immunomodulatorie delle hDPSC e come la loro plasticità immunomodulatoria possa essere influenzata simulando un microambiente infiammatorio in vitro in condizioni sia fisiologiche che patologiche.

Materiali e Metodi. hDPSC c-Kit+ e STRO-1+, isolate da materiale di scarto, sono state poste in co-coltura con peripheral blood mononuclear cells (PBMC) attivate con anticorpi CD3 e CD28, ottenute da donatori adulti sani. L'espressione di PD-L1 nelle hDPSC, nonché PD-1 nelle PBMC sono stati valutati mediante analisi di Western Blot (WB) ed immunofluorescenza (IF). La concentrazione delle citochine è stata determinata mediante la tecnologia MagPix e analisi di Real-Time PCR. Esperimenti preliminari sono stati eseguiti anche con PBMC ottenute da paziente affetto da artrite reumatoide (RA).

Risultati. Si osserva un aumento statisticamente significativo dell'espressione di PD-L1 nelle hDPSC in seguito al contatto con PBMC attivate di donatori sani. Dal dosaggio delle citochine presenti nei surnatanti, dopo co-coltura, solo il rilascio di IL-6 è aumentato in modo statisticamente significativo (Figura 1). Questi risultati sono stati supportati anche da analisi di Real-Time PCR e IF (Figura 2). Un dato preliminare dell'analisi delle PBMC attivate ottenute da paziente affetto da RA, ha rivelato che è aumentata sia l'espressione di PD-L1 nelle hDPSCs, che di caspase 3 nelle PBMC del paziente in seguito a co-coltura (Figura 3).

Conclusioni. I dati preliminari mostrano come le hDPSCs a contatto con PBMCs attivate di paziente con RA esprimono alti livelli di PD-L1, analogamente a ciò che accade in condizioni fisiologiche; inoltre nelle PBMCs del paziente si ha l'attivazione delle caspasi. In condizioni infiammatorie fisiologiche, dopo co-coltura, solo il rilascio di IL-6 è aumentato in modo statisticamente significativo. Questi dati dimostrano che le cellule staminali esercitano proprietà immunomodulatorie ed anti infiammatorie per controllare la risposta immunitaria anche attraverso la via PD-1/PD-L1. Queste proprietà potrebbero essere sfruttate per lo sviluppo di approcci terapeutici per le patologie infiammatorie auto immuni e croniche che ad oggi non trovano una risoluzione definitiva.

Keywords: *DPSC, PBMC, PD-L1.*

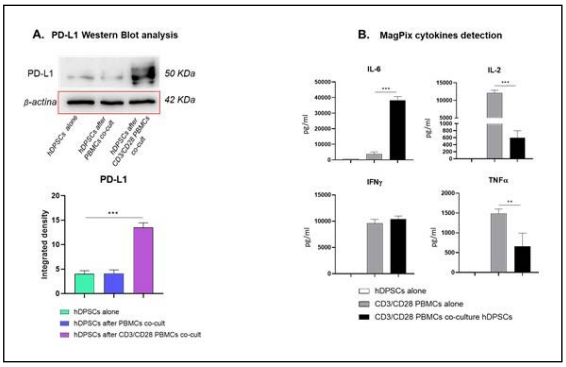


Figure 1

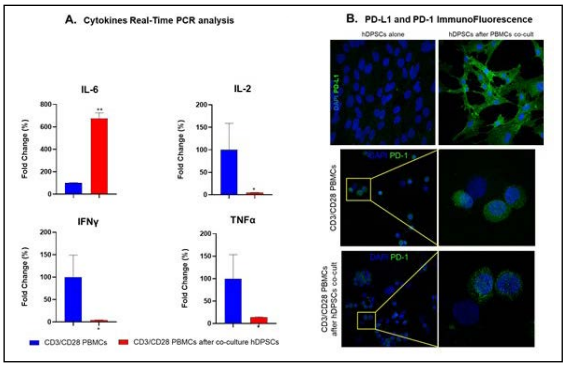


Figure 2

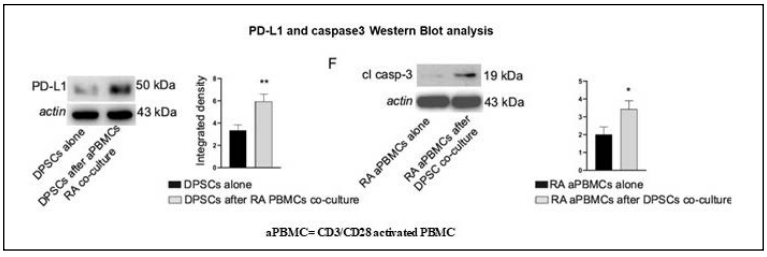


Figure 3

IMPROVEMENT OF THE DIFFERENT CORE DOMAINS OF DISEASE ACTIVITY VARIES IN RELATION TO THE AUTOANTIBODY STATUS IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:02:71

B. D'Onofrio, L. De Stefano, E. Mauric, M. Di Lernia, A. Manzo, C. Montecucco, S. Bugatti
Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

Background. Composite measures of disease activity are robust measures of disease severity when used in rheumatoid arthritis (RA) cohorts. However, in individual patients, each of the components of disease activity may have a different impact and response to therapy. Aim of this study was to analyse the association between autoantibody status and rate of improvement of core domains of disease activity in patients with early RA upon initiation of treatment with conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs).
Methods. The study population included 718 patients with early RA (<12 months from symptoms' onset), treatment-naive at inclusion, followed-up for 6 months upon initiation of therapy with csDMARDs (methotrexate in 81.6% of cases) (+ low dose prednisone if not contraindicated) aimed at achievement of low disease activity according to the 28-joints disease activity score (DAS28). Time-to-achieve remission was evaluated separately for C-reactive protein (CRP <=1 mg/dl), swollen joints (SJC28 <=1), tender joints (TJC28 <=1) and patient global assessment (PGA <=1). Results were analysed in relation to the autoantibody status (positive for anti-citrullinated protein antibodies [ACPA] vs negative) by means of Cox proportional-hazards regression adjusted for age, gender, baseline disease activity, use of methotrexate and prednisone, and calendar year.
Results. At inclusion, the mean (SD) DAS28 was 4.80 (1.24), the median (IQR) SJC28 was 6 (4-10) and the median (IQR) PGA 5.5 (4-8). Over follow-up, nearly all patients (94.2%) achieved CRP values <=1 mg/dl, 72% TJC28 <=1, 51.9% SJC28 <=1 and 52.5% PGA <=1. In the overall cohort, time-to-achieve SJC28-remission was significantly longer compared to time-to-achieve TJC28-remission (mean [SD] 3.5 [1.6] vs 3.0 [1.5] months, p<0.001) and PGA-remission (mean [SD] 3.3 [1.5] months, p=0.04). No significant differences were observed in the frequency nor in time-to-achieve CRP- and SJC28-remission in relation to the ACPA status (Figure 1A, B). In contrast, TJC28- and PGA-remission were achieved less frequently (68.1% vs 79.7, p=0.003; 48.8% vs 59.9%, p=0.01) and with a significant delay (mean [95% CI] difference 0.44 [0.17-0.72] and 0.54 [0.21-0.88] months, p=001) in ACPA-negative patients (Figure 1C, D). Of note, the proportion of patients in PGA-remission among those in SJC28-remission was significantly lower in ACPA-negative subjects (58.3% vs 74.8%, p=0.004). At Cox regression, ACPA-negative patients failed to achieve TJC28-and PGA-remission with an adjusted HR (95% CI) of 0.83 (0.68-0.99, p=0.04) and 0.73 (0.58-0.92, p<0.01).
Conclusions. Despite adequate control of objective inflammation, ACPA-negative patients with early RA fail to achieve resolution of subjective parameters of disease activity such as tender joint count and PGA. This occurs irrespective of early diagnosis and treatment institution with methotrexate and glucocorticoids. Additional strategies are therefore needed to reduce the impact of RA in ACPA-negative patients.

Keywords: *Early rheumatoid arthritis, Autoantibodies, Boolean remission.*

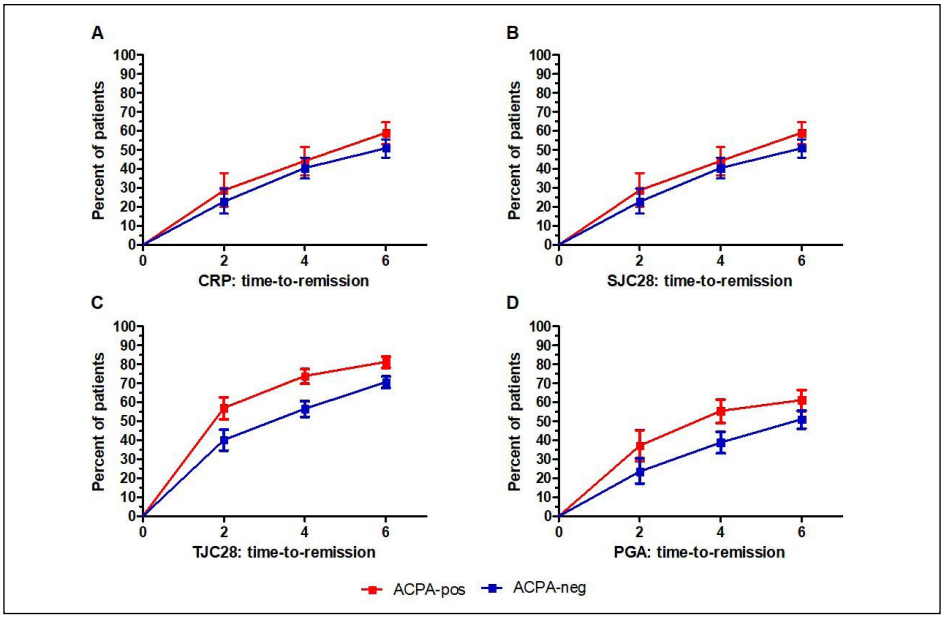


Figure 1

PERSISTENZA ALLA TERAPIA CON BARICITINIB, DATI DA UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

PO:02:72

E. D'Ignazio [1], C. Baldi [1], P. Falsetti [1], A. Cartocci [2], R. D'Alessandro [1], S. Gentileschi [1], M. Fabbroni [1], E. Conticini [1], M. Bardelli [1], L. Cantarini [1], B. Frediani [1]

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

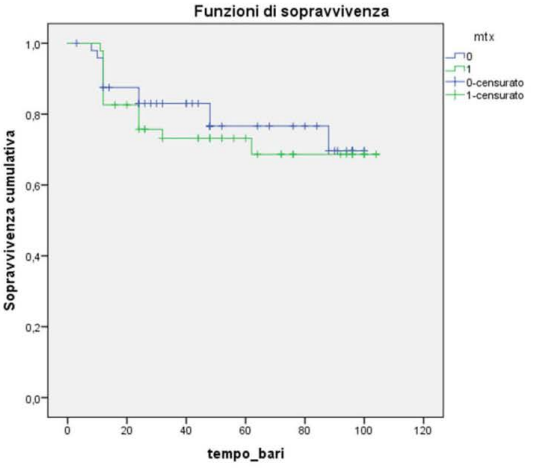
Scopo del lavoro. Baricitinib è un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi JAK1/JAK 2, impiegato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave.
L'obiettivo primario del nostro studio era di valutare la drug retention rate (DRR) a lungo termine di baricitinib in pazienti affetti da AR.
Obiettivi secondari erano: confrontare l'impatto della monoterapia sulla persistenza in trattamento; valutare l'impatto della sopravvivenza alla terapia in relazione ad altre variabili quali l'uso di steroide, il tempo della durata di malattia del paziente, la linea di trattamento, la sieropositività nonché la presenza di eventuali comorbilità.
Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto i dati clinici, terapeutici e demografici dei pazienti, afferenti all'ambulatorio artrite, tra Maggio 2018 e Luglio 2020, trattati con baricitinib 4 mg e 2 mg in combinazione con methotrexate od in monoterapia. Il tempo totale di osservazione è stato di 104 settimane.
La persistenza in trattamento è stata stimata utilizzando l'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier. L'analisi univariata delle variabili quantitative sono state eseguite utilizzando modelli di regressione dei rischi proporzionali di Cox, con la valutazione dell'Hazard ratio (HZ). L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS v. 24.
Risultati. Sono stati arruolati 95 pazienti di cui 18 (19%) in terapia con baricitinib 2 mg e 77 (81%) con baricitinib 4 mg. Quarantanove pazienti (51,6%) erano trattati in monoterapia e 46 (48,4%), in terapia di combinazione con methotrexate. 53 soggetti (55,7%) assumevano terapia steroidea, a un dosaggio medio di prednisone 5,5 (DS) mg/die. Il farmaco rappresentava la prima linea di trattamento al fallimento della terapia con methotrexate in 32 pz (33,7%).
A 104 settimane, la persistenza alla terapia era del 74,7%.
Non emergevano differenze statisticamente significative di retention rate tra i pazienti trattati in monoterapia e quelli in terapia di combinazione con Methotrexate. I pazienti trattati con steroide presentavano una persistenza in trattamento significativamente inferiore (P=0,002) rispetto ai soggetti non trattati. Allo stesso modo, i pazienti trattati con baricitinib in prima linea (dopo il fallimento del methotrexate) presentavano una drug retention rate statisticamente superiore (P<0,046) a quelli trattati in seconda linea o superiori.
Conclusioni. Dalla nostra esperienza nella real life, è emerso che la concomitante terapia con methotrexate non cambia la persistenza alla terapia con baricitib, questa è invece influenzata dalla concomitante terapia con lo steroide o dalle precedenti linee terapeutiche.
I pazienti che assumono lo steroide, sono solitamente pazienti con una malattia più severa e quindi più frequentemente falliscono la terapia. Analogamente i pazienti multifailure rappresentano pz più complessi, con una storia di malattia più lunga e hanno una persistenza minore, rispetto al gruppo naïve.

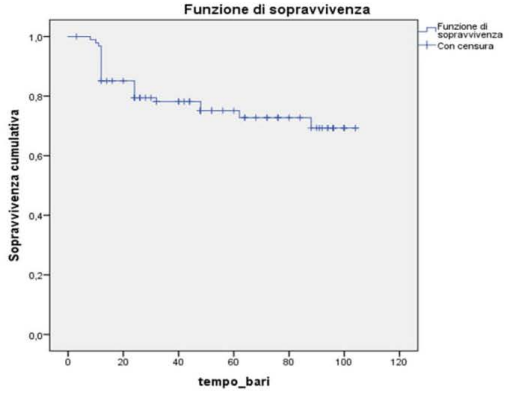
Keywords: *Artrite reumatoide, Baricitinib, Retention rate.*

Tabella I - Caratteristiche demografiche al baseline.

F:M	67:28
ETA' [mediana (IQR)], anni	63 (13,5)
DURATA DI MALATTIA [mediana (IQR)], mesi	120 (136)
FR + (%)	80 (84,2%)
ACPA n (%)	55 (57,9%)
Comorbidità	61 (64,2%)
In terapia con **MTX** n (%)	46 (48,4%)
Precedenti **bDRMARDs** n (%)	63 (66,3%)
In terapia con **STEROIDE** n° pazienti (%)	42 (44,2%)
Dosaggio **Baricitinib 4 mg** n° pazienti (%)	77 (81%)
Dosaggio **Baricitinib 2 mg** n° pazienti (%)	18 (18,9%)

F = femmine; M = maschi; FR= Fattore Reumatoide; ACPA = Anticorpi anti peptide ciclico citrullinato





INCIDENZA DEL COINVOLGIMENTO DELLA COLONNA CERVICALE NELL'ARTRITE REUMATOIDE, RISULTATI DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

PO:02:73

A. Conforti [1], D. Currado [2], F. Bruno [1], O. Berardicurti [1], L. Navarini [2], I. Di Cola [1], V. Pavlych [1], A. Biaggi [2], S. Di Donato [2], A. Marino [2], S. Lorusso [2], A. Barile [1], C. Masciocchi [1], R. Giacomelli [2], P. Cipriani [1], P. Ruscitti [1]
[1]Dipartimento di Scienze Biotecnologiche e Cliniche Applicate, L'Aquila; [2]Unità di Reumatologia e Immunologia, Dipartimento di Medicina, Roma

Scopo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una malattia articolare cronica e simmetrica; qualsiasi articolazione sinoviale può essere coinvolta e la colonna cervicale è un altro possibile sito interessato. In questo lavoro, abbiamo valutato l'incidenza del coinvolgimento del tratto cervicale della colonna vertebrale in pazienti con AR e le caratteristiche cliniche associate.
Materiali e Metodi. Abbiamo eseguito una revisione delle cartelle cliniche dei pazienti con AR seguiti longitudinalmente per indagare l'incidenza del coinvolgimento del tratto cervicale della colonna vertebrale.
Risultati. In questa revisione sono stati studiati 717 pazienti (per lo più donne 56,6% con età media di 64,7±12,3 anni). Il coinvolgimento della colonna cervicale si è verificato in 15 pazienti su 717, con una percentuale di incidenza del 2,1% [1,5-2,5]. Tale coinvolgimento è stato documentato sia dalla risonanza magnetica (RM) che dalla Tomografia assiale computerizzata (TAC). Considerando oltre 3091 persone-anno, è stato stimato anche un tasso di incidenza di 5,2×1000 [2,9-8,3] persona-anno. Le analisi univariate sono state eseguite per valutare possibili fattori predittivi di insorgenza del coinvolgimento della colonna cervicale. Il sesso maschile (HR 10.97, 95%CI 2.47-48.81, p=0.002) e una durata della malattia più lunga (HR 1.06, 95%CI 1.01-1.10, p=0.022) sono risultati fattori predittivi significativi del coinvolgimento della colonna cervicale. Allo stesso modo, la positività per ACPA (HR 4.87, 95%CI 1.10-21.60, p=0.037) e le manifestazioni extra-articolari (HR 7.83, 95%CI 2.81-21.81, p<0.0001) sono risultati fattori predittivi per il coinvolgimento cervicale nella nostra coorte.
Conclusioni. Nel nostro studio, l'incidenza del coinvolgimento della colonna cervicale nei pazienti con AR è stata stimata in real life; tale manifestazione non comune ma grave della malattia può causare severi danni neurologici. La valutazione attraverso la RM può fornire informazioni utili per valutare precocemente il coinvolgimento della colonna cervicale nella AR. Il genere maschile, la positività ACPA, la lunga durata di malattia e le manifestazioni extra-articolari potrebbero essere fattori predittivi del coinvolgimento della colonna cervicale nella AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Colonna cervicale, Risonanza magnetica.*

NON MEDICAL SWITCH FROM ADALIMUMAB ORIGINATOR TO THE BIOSIMILAR GP2017 IN PATIENTS AFFECTED BY CHRONIC ARTHRITIS

PO:02:74

M. Colaci, M. Aprile, L. Malatino
Università di Catania, Centro di Reumatologia, U.O.C. di Medicina Interna, A.O.E. Cannizzaro, Catania

Aim of the Study. The non-medical switch (NMS) from originator drugs to biosimilars is a possible strategy adopted by rheumatologists in order to control the expansion of pharmaceutic costs for the treatment fo patients affected by chronic arthritis. To date, few real life data on the switch from adalimumab (ADA) originator to its biosimilars are available.
We aimed to evaluate efficacy and safety in a single-Centre cohort of patients affected by chronic arthritis who switched from ADA originator to the biosimilar GP2017.
Materials and Methods. Patients affected by rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PA) and axial spondyloarthritis (axSpA) already on therapy with ADA originator in remission or low disease activity for at least 6 months were switched to GP2017 (March-June 2020). Data on disease activity (DAS28-PCR/CDAI/SDAI; DAPSA; BASDAI), eventual adverse events and causes of withdrawal of therapy were collected during a 12-months follow-up, including medical visits every 2 months.
Results. 88 patients were enrolled (M/F 36/52; mean age 55.8±12 years; 25 RA, 32 PA, 31 axSpA, mean duration of therapy 6.3±3.8 years). No significant variations were observed in clinimetric parameters between the baseline and the end of 12 months-follow-up: median DAS28-PCR 1.03 (0.96-3.43) vs. 1.21 (0-3.7); median CDAI 0 (0-15) vs. 0 (0-17); median SDAI 0 (0-15) vs. 0.5 (0-17.5); median DAPSA 0 (0-12.2) vs. 0 (0-15); and median BASDAI 0 (0-4.3) vs. 0 (0-6.4). Twelve out of 88 (13.6%) patients suspended the therapy and switched back to the originator, with a retention rate of 86.4%. The causes of discontinuation were:

1) disease reactivation in 3 cases (3.4%);
2) subjective reasons/nocebo effect in 9/88 cases (10.2%), including: general malaise and transient increased of blood pressure (n. 1), dizziness, paraesthesia, arthralgia, headache (n. 1), itch sine materia (n. 2) and subjective worsening without objective disease flare (n. 5).

Age, gender, disease duration, type of arthritis were not associated with the probability of failure of the NMS. Notably, 6/12 (50%) patients who interrupted the treatment were also affected by fibromyalgia ($p<0.0001$).
Conclusion. To our knowledge, this is the first real life study showing that the NMS from ADA originator to GP2017 represents a safe practice that maintains the efficacy of the current treatment in the majority of patients. Interestingly, the nocebo effect was the main cause of withdrawal of therapy in our cohort study, particularly in the case of coexistence with fibromyalgia.

Keywords: *Adalimumab, Biosimilare, Artriti croniche.*

NON MEDICAL SWITCH FROM ETANERCEPT ORIGINATOR TO BIOSIMILAR GP2015 IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY ARTHROPATHIES

PO:02:75

M. Colaci, M. Aprile, L. Malatino
Università di Catania, Centro di Reumatologia, U.O.C. di Medicina Interna, A.O.E. Cannizzaro, Catania

Aim of the Study. In the last decades, new biologic drugs were introduced for the treatment of chronic inflammatory arthropathies, progressively leading to a relevant increase of medical costs. However, the introduction of biosimilars (biologic molecules similar to branded drugs with expired patent) permitted to optimize the financial resources. The non-medical switch (NMS) is the switch from a biologic originator to a biosimilar agent for economic reasons only, on the basis of the substantial equivalence as regards efficacy and safety between originator and biosimilar drugs.
In literature, several evidences from clinical trials and registry studies showed that the switch from etanercept originator to biosimilar SB4 was safe. Instead no sufficient data may be found regarding the biosimilar GP2015.
We aimed to evaluate efficacy, safety, and retention rate in a series of patients with chronic arthritis treated with etanercept originator who underwent to NMS towards the ETN biosimilar GP2015.
Materials and Methods. From March to June 2020, all patient referred in our Centre affected by rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PA) and axial spondyloarthritis (axSpA) treated with etanercept originator and in remission/low disease activity for at least 12 months underwent to NMS. Data on disease activity (DAS28-PCR/CDAI/SDAI; DAPSA; BASDAI), eventual adverse events and causes of withdrawal of therapy were collected during a 12-months follow-up, including medical visits every 2 months.
Results. We recruited 70 consecutive patients (M/F: 24/47; mean age 55.8±11.1 years; 39 RA; 16 PA; 15 axSpA; mean duration therapy 7.4±3.8 years). Disease activity was unchanged for almost all patients after 12 months from the switch (median variations of DAS28-PCR/CDAI/SDAI: 0.1/0/0.5; median variation of DAPSA: 0; median variation of BASDAI: 0). Moreover, the 12-months retention rate was 95.8%. Only 3 patients (4.2%) switched back to the originator because of loss of efficacy in 2 cases (one case 2 months after the NMS and the other one after 10 months) and for adverse events (nocebo effect) in one case who complained paraesthesia, headache, dizziness and diffuse arthralgia.
Conclusion. Our study confirmed that the NMS from ETN originator to GP2015 represents a safe practice that maintained the disease control.

Keywords: *Etanercept, Biosimilare, Artriti croniche.*

SOPRAVVIVENZA AL TRATTAMENTO CON ABATACEPT IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI REAL-LIFE

PO:02:76

E. Molteni, F. Ceccarelli, C. Pirone, C. Castellani, F. Giardina, G. Olivieri, S. Mancuso, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Riccieri, F.R. Spinelli, R. Scrivo, F. Conti
Sapienza Università degli Studi di Roma

Obiettivo dello Studio. I dati derivanti da trial di fase II e III hanno evidenziato per abatacept (ABA, CTLA4-Ig) un buon profilo di efficacia e sicurezza nel trattamento dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR). Restano tuttavia limitati i dati relativi all'impiego del farmaco in un contesto di real-life. Pertanto, nel presente studio abbiamo valutato l'efficacia e la sopravvivenza al trattamento con ABA in un'ampia coorte monocentrica di pazienti con AR.
Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio monocentrico, retrospettivo, longitudinale che ha incluso pazienti affetti da AR (criteri ACR/EULAR 2010) trattati con ABA per via endovenosa (EV) o sottocutanea (SC). L'attività di malattia è stata analizzata al basale e dopo 4 e 12 mesi di trattamento, utilizzando il DAS28-PCR. Il metodo di Kaplan-Meier è stato applicato per l'analisi della sopravvivenza al trattamento, con applicazione del Log-rank test. L'hazard ratio (HR) di sospensione della terapia veniva calcolato mediante regressione multivariata di Cox.
Risultati. La presente analisi è stata condotta su 161 pazienti (M/F 21/140, età mediana 65 anni, IQR 18.7, durata mediana di malattia 169 mesi, IQR 144.0). Il 70.3% dei pazienti risultava positivo per fattore reumatoide e il 65.4% per anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato. Per quanto riguarda la modalità di somministrazione di ABA, 111 (68.9%) pazienti ricevevano il farmaco per via SC, i restanti 50 per via EV. Nel 61.9% dei pazienti, ABA veniva associato a MTX e risultava il primo farmaco biotecnologico nel 41% dei pazienti, frequenza significativamente più elevata nei soggetti trattati per via SC (p=0.006).
L'analisi di efficacia ha dimostrato una significativa diminuzione del DAS28-PCR a 4 e 12 mesi di follow-up (p<0.0001). Si osservava inoltre una risposta EULAR buona o moderata nel 51% dei pazienti a 4 mesi e nel 67.7% a 12. La sopravvivenza mediana al trattamento con ABA è risultata pari a 66 mesi (IC 95% 57.3-74.7), 88% a 6 mesi, 75% a 12 mesi e 50.9% a 60 mesi di follow-up. La sopravvivenza al trattamento si associava significativamente al genere maschile e alla somministrazione SC (p=0.018, p=0.039, rispettivamente). Settantadue pazienti sospendevano il trattamento con ABA, nel 23.6% dei casi per inefficacia primaria, 23.6% per perdita di efficacia,18.0% per evento avverso. Diciotto pazienti (11%) passavano dalla somministrazione EV a quella SC.
Conclusioni. I risultati del nostro studio confermano l'efficacia di ABA anche in un contesto di real-life. In particolare, i nostri dati evidenziano una migliore sopravvivenza nel sesso maschile e nei soggetti trattati per via SC.

Keywords: *Artrite reumatoide, Abatacept, Real-life.*

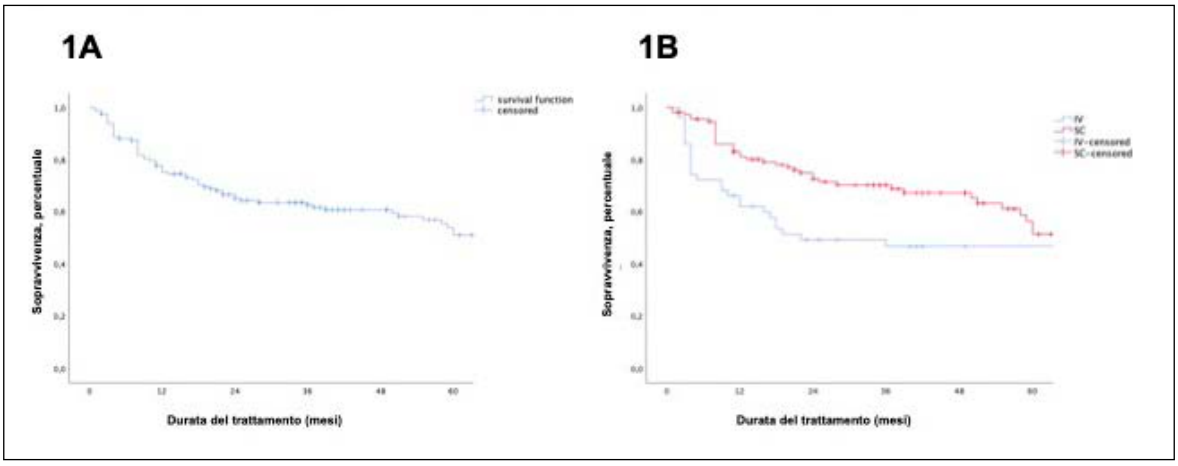


Figura 1 - Curva di Kaplan Meier in pazienti con AR trattati con ABA. (A) Analisi dell'intera coorte (N=154): (B) Confronto tra i pazienti con ABA EV (N=50) e ABA SC (N=111).

PREVALENCE OF TYPE II DIABETES MELLITUS IN A COHORT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS FROM THE BIOPURE REGISTRY

PO:02:77

D. Mandunzio, M. Fornaro, G. Lopalco, F. Montini, S. Colella, F. Cacciapaglia, A. Abbruzzese, F. Iannone
Rheumatology Unit, Department of Emergence and Transplantation (DETO), University of Bari

Aim of the Study. Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by systemic inflammation and joint involvement (1). Type II Diabetes Mellitus (T2DM) represents an important cardiovascular risk factor in general population. Systemic inflammation (2) leads to insulin resistance, that is one of the main causes of the high prevalence of T2DM in RA patients.

We perform an observational retrospective study to evaluate the prevalence of T2DM in RA patients included in the Biologic Apulian registry (BIOPURE), the clinical response assessed as a DAS28-ESR <2.6 at the last follow-up visits and the therapeutic management of patients with RA and T2DM.

Materials and Methods. RA patients included in the BIOPURE from January 1 2017 were enrolled in this study.

Table I - Demographic and clinical data of the BIOPURE population with Rheumatoid Arthritis, divided by Type II Diabetes Mellitus diagnosis; T2DM: Type e II Diabetes Mellitus; SD: Standard Deviation; RF: Rheumatoid factor; ACPA: anti-citrullinated peptide antibody; DAS28-ESR: Disease Activity Score-28 Rheumatoid Arthritis with Erythrocyte Sedimentation Rate; csDMARDs: conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; MTX: Methotrexate; b/tsDMARDs: biological/targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs; CD20i: CD20 inhibitors; CTLA-4 Ig: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 Immunoglobulin; IL-1i: Interleukin-1 inhibitors, IL-6i: Interleukin-6 inhibitors; JAKi: janus kinase inhibitor; TNFi: Tumor Necrosis Factor inhibitor.

VARIABLES		T2DM (78)	NO-T2DM (778)	TOT	p
Sex	Female	55 (7.73%)	657 (92.27%)	712	0.002
	Male	23 (15.97%)	121 (84.03%)	144	
Age (mean ± SD, years)		67.82 ± 12.52	59.63 ± 13.09	856	0.000
BMI (mean ± SD, Kg/m^2)		28.99 ± 6.21	26.02± 5.22	822	0.000
Disease duration (mean ± SD, months)		167.24 ± 107.03	173.12 ± 115.52	856	0.666
RF/ACPA		64 (82.1%)	619 (79.6%)	683	0.602
Last available DAS28-ESR (mean ± SD)		2.76 ± 1.16	2.65 ± 1.13	855	0.393
STEROIDS	Yes	33 (42.3%)	372 (47.8%)	405	0.353
	No	45 (57.7%)	406 (52.2%)	451	
csDMARDs	MTX	39 (50.0%)	364 (46.8%)	511	0.728
	Others	9 (12.7%)	99 (91.3%)	108	
	No	30 (38.5%)	315 (40.5%)	345	
THERAPEUTIC LINE (biologic drugs)	0	6 (7.7%)	93 (12.0%)	99	0.77
	1	35 (44.9%)	319 (41.0%)	354	
	2	17 (21.8%)	167 (21.5%)	184	
	3	12 (15.4%)	104 (13.4%)	116	
	>4	8 (10.3%)	95 (12.2%)	103	
b/tsDMARDs	0	13 (16.7%)	159 (20.4%)	172	NS
	CD20i	8 (10.3%)	60 (7.7%)	68	NS
	CTLA-4 Ig	17 (21.8%)	103 (13.2%)	120	<0.05
	IL-1i	1 (1.3%)	2 (0.3%)	3	NS
	IL-6i	13 (16.7%)	127 (16.3%)	140	NS
	JAKi	8 (10.3%)	99 (12.7%)	107	NS
	TNFi	18 (23.1%)	228 (29.3%)	246	NS

Table II - Comparison of Type 2 Diabetes Mellitus prevalence, divided by age ranges, between the Biologic Apulian (BIOPURE) population of patients with Rheumatoid Arthritis and ISTA (Italian National Institute of Statistics) data. RA: Rheumatoid Arthritis.

Age ranges	20-24	25-35	35-44	45-54	55-59	60-64	65-74	≥75
Italy	0,5%	0,6%	0,8%	2,9%	6,7%	8,3%	12,8%	19,8%
RA population	0 %	9,6%	2,7%	2,6%	4,3%	6,3%	15,2%	18%

DAS28-ESR was collected at the last available follow-up visit. Clinical, demographic, and therapeutic characteristics were recorded. Logistic regression models were built to assess risk factors associated to diagnosis of T2DM, and if T2DM had an impact on remission achievement (DAS28-ESR <2.6) (Table I). Finally, the prevalence of T2DM was compared between our cohort of RA patients and Italian national data (3), evaluating the prevalence of T2DM by age ranges.

Results. Of the 856 patients with a diagnosis of RA, 78 (9.1%) had a diagnosis of T2DM. A higher prevalence of T2DM was found in male patients (M 19.97% vs F 7.73%, p<0.01); moreover, a higher BMI was highlighted in patients with T2DM (T2DM 28.99±6.21 kg/m^2 vs no-T2DM 26.02±5.03 kg/m^2, p<0.001). No statistically significant differences were found in treatments, serological status and disease activity between patients with and without T2DM, except for a higher prescription of Abatacept in patients with T2DM (ABT and T2DM 21.8% vs ABT and no-T2DM 13.2%, p<0.05) (Table I).

Logistic regression highlighted that female gender decreased the risk of T2DM (OR: 0.5, 95% CI 0.3-0.9), while an older age (OR: 1.05, 95% CI 1.03-1.08) and a higher BMI (OR: 1.09, 95% CI 1.04-1.14) increased the risk of T2DM. No other clinical or therapeutic variables impact the diagnosis of T2DM. Furthermore, T2DM did not impact the remission achievement at the last follow-up visit (OR: 1.2, 95% CI 0.7-2.1).

The prevalence of T2DM is higher in our population than Italian population data for the age groups below 44 years of age, while the prevalence is similar over 44 years (Table II).

Conclusions. T2DM showed a prevalence of 9.1% in the Apulian population with RA and seems to have a higher prevalence in RA patients below 44 years than Italian population of the same age. T2DM does not seem to impact the remission achievement or the behaviour of Apulian Rheumatologists.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Type II diabetes mellitus, Comorbidities.*

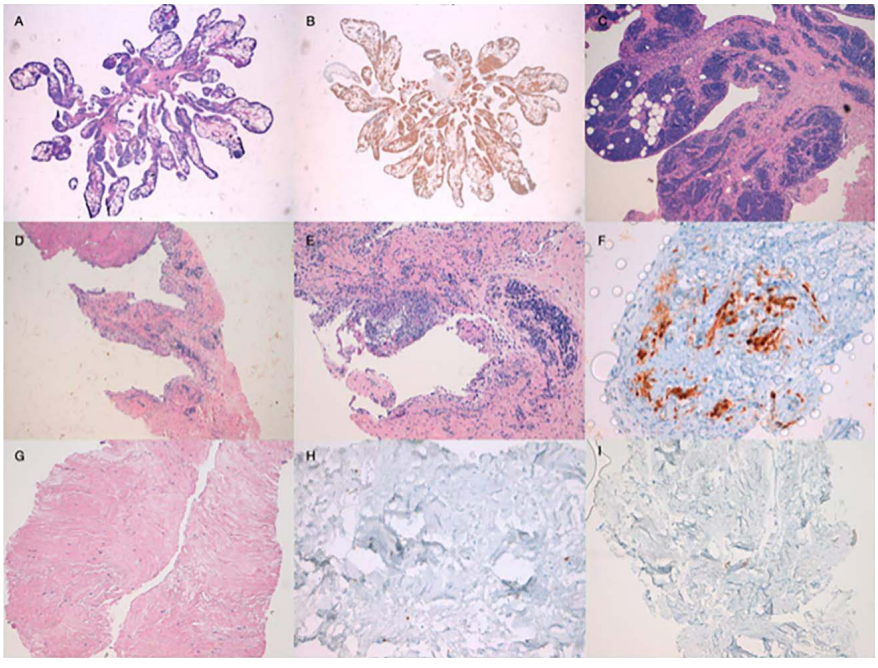
USO DELLA BIOPSIA SINOVIALE NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA: ESPERIENZA MONOCENTRICA IN CASI MULTI FAILURE O DI DIFFICILE INTERPRETAZIONE

PO:02:78

M. Capassoni [1], F. Galluccio [1,2], S. Ketabchi [3], S. Guiducci [1,2]
[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica A.O.U. Careggi, Firenze; [2]S.O.D. Reumatologia A.O.U. Careggi, Firenze; [3]Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

Scopo del lavoro. Valutare l'utilità della biopsia sinoviale nella pratica clinica di un centro reumatologico nei casi di difficile interpretazione o che presentavano multipli fallimenti di terapia.
Materiali e Metodi. Sono state valutate le cartelle cliniche dei pazienti sottoposti a biopsia sinoviale con studio dell'architettura cellulare e immunoistochimica per tipizzazione dell'infiltrato infiammatorio. Sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti alla procedura in caso di dubbio diagnostico non risolvibile con le comuni indagini bioumorali, cliniche e strumentali o che presentavano multipli fallimenti di terapia.
Risultati. Dalla valutazione delle cartelle sono emersi 9 pazienti con le seguenti caratteristiche:
La diagnosi iniziale era 1 artrite idiopatica giovanile, 2 artriti reumatoidi, 1 spondiloartrite, 3 artriti psoriasiche, 1 febbre mediterranea familiare, 1 monoartrite in corso di sclerosi multipla.
Tutti i pazienti presentavano persistenza di sinovite in almeno una sede all'esame ecografico nonostante multipli trattamenti escluso il paziente con monoartrite al polso dx in corso di sclerosi multipla (in terapia con Interferone Beta 1a).
4/9 erano pazienti con forme di sinovite pauci-immune che sono stati trattati con Tofacitinib e successiva remissione dell'artrite.
3/9 erano pazienti con sinovite ad architettura villonodulare non pigmentosa e sono state inviate al chirurgo per sinoviectomia con risoluzione del quadro.
2/9 erano pazienti con sinovite linfo-mieloide e sono state trattate con Rituximab e remissione.
Nessun evento avverso si era verificato nei pazienti e tutti i prelievi eseguiti mediante ago tranciante tru-cut in eco guida sono risultati sufficienti ed adeguati per analisi istopatologica ed immunoistochimica.
è una procedura SEMPLICE, SICURA e RIPETIBILE (sia in follow-up, sia in caso di risposta anomala al trattamento) gravata da un pressoché nullo tasso di complicanze e ben tollerata (nella nostra esperienza nessun sanguinamento o reazione avversa).
Eseguibile in pressoché tutte le sedi.
Conclusioni. Il nostro lavoro mostra che è possibile applicare metodiche proprie della ricerca traslazionale, come la biopsia sinoviale alla pratica clinica, con minima richiesta di risorse e anche in contesti ambulatoriali.
Nella pratica reumatologica quotidiana unire clinica, dati anamnestici e dati di letteratura applicati al riscontro istologico permette di targettizzare la terapia in maniera rapida e con risultati soddisfacenti mediante l'utilizzo di una metodica oncology-like per il trattamento mirato.
Questa risulta essere una strada utile e interessante da percorrere per ottenere remissione e low-disease activity.
La coorte qui mostrata suggerisce efficacia anche nei pazienti con multipli fallimenti o persistenza di malattia.

Keywords: *Biopsia sinoviale, Artrite reumatoide, JAKi.*



INTEGRATED SAFETY PROFILE OF UPADACITINIB WITH UP TO 4.5 YEARS OF EXPOSURE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:02:79

Y. Song [1], S. Cohen [2], R. Van Vollenhoven [3], J. Curti [4], L. Calabrese [5], C. Zerbini [6], Y. Tanaka [7], L. Bessette [8], C. Richez [9], I. Lagunes-Galindo [10], J. Liu [11], H. Camp [12], S. Anyanwu [12]

[1]Abbvie Inc., North Chicago, IL, USA; [2]Department of Internal Medicine University of Texas, Dallas, Texas, USA; [3]Clinical Immunology and Rheumatology Department at the Academic Medical Center (AMC-UvA), Amsterdam, Netherlands; [4]University of Alabama in Birmingham, Birmingham, United Kingdom; [5]Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, USA; [6]Centro Paulista de Investigaçao Clínica, São Paul, Brazil, [7]University of Occupational and Environmental Health, Japan; [8]Université Laval, Quebec, Canada, [9]Université de Bordeaux, France; [10]Abbvie Inc., Mettawa, Illinois, USA; [11]Abbvie Inc., Waukegan, IL, USA, [12]Abbvie Inc., North Chicago, IL, USA

Background. The safety and efficacy of the oral JaK inhibitor upadacitinib(UPA) has been evaluated across a spectrum of patients with rheumatoid arthritis(RA) in the phase-3 SELECT-clinical program.

Objectives. To describe the long-term integrated safety profile of UPA relative to active comparators (cutoff date: June 30, 2020) in patients with RA treated in the SELECT clinical program.

Methods. This analysis included updated data from 6 randomized controlled UPA RA trials. Treatment-emergent adverse events (TEAEs; onset after first dose and < or =30 days after last dose of study drug or < or =70 days for adalimumab [ADA]) including AEs of special interest were summarized as follows: pooled UPA 15 mg once daily (QD; UPA15, 6 trials); pooled UPA 30 mg QD (UPA30, 4 trials); methotrexate (MTX, 1 trial), and ADA (1 trial). TEAEs were reported as

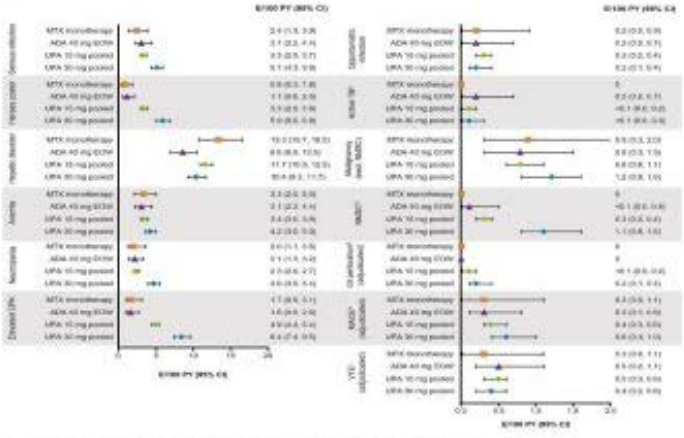
Table TEAEs in patients treated with UPA, MTX, and ADA

	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	ADA 40 mg EOW	MTX
n	3209	1204	579	314
Exposure				
Total, PY	7023.8	3091.6	1051.8	637.4
Mean (SD), weeks	114 (64)	134 (66)	95 (70)	106 (67)
Median (range), weeks	136 (0, 232)	160 (0, 231)	118 (2, 231)	144 (1, 221)
E/100 PY (95% CI)				
Any AE	230.7 (227.2, 234.3)	283.6 (277.7, 289.6)	216.6 (207.8, 225.7)	227.8 (216.2, 239.8)
Any SAE	13.0 (12.2, 13.9)	18.8 (17.3, 20.4)	13.3 (11.2, 15.7)	10.4 (8.0, 13.2)
Any AE leading to discontinuation of study drug	5.6 (5.0, 6.1)	8.5 (7.5, 9.6)	6.8 (5.3, 8.5)	6.3 (4.5, 8.5)
Deaths[a]	0.4 (0.3, 0.6)	0.6 (0.3, 0.9)	0.9 (0.4, 1.6)	0.5 (0.1, 1.4)

[a]Both treatment and non-treatment-emergent deaths

EOW, every other week

Figure TEAEs of special interest in patients treated with UPA, MTX, and ADA[a]



MTX: n=314, PY=637.4; ADA 40 mg EOW: n=579, PY=1051.8; UPA 15 mg pooled: n=3209, PY=7023.8; UPA 30 mg pooled: n=1204, PY=3091.6

AEs are defined using standardized MedDRA query or compound MedDRA query search criteria

[a]Patients who switched from placebo, ADA, or MTX to UPA were included in the UPA analysis set from the start of UPA, while those who switched from UPA to ADA were included in the ADA analysis set from the start of ADA, and were censored at the time of switch. MTX monotherapy was censored at time of rescue to combination therapy (addition of UPA). [b]AGA: 2 events; UPA 15 mg, 6 events; UPA 30 mg, 3 events. [c]UPA 15 mg, 26 events reported in 26 patients (no recurrent events); UPA 30 mg, 55 events reported in 23 patients. [d]UPA 15 mg, 5 events; UPA 30 mg, 6 events. [e]MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke. [f]VTE defined as deep vein thrombosis and pulmonary embolism

ADA, adalimumab; CI, confidence interval; DPN, creatine phosphokinase; E/100 PY, events per 100 patient-years; EOW, every other week; GI, gastrointestinal; MACE, major adverse cardiovascular event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTX, methotrexate; NMSC, non-melanoma skin cancer; PY, patient-years; TB, tuberculosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; UPA, upadacitinib; VTE, venous thromboembolic event

exposure-adjusted adverse event rates (EAERs; events/100 patient-years [E/100 PY]), which included both incident and recurrent events.

Results. 4413 patients (UPA15, n=3209; UPA30, n=1204) received >or=1dose of UPA, providing 10,115.4 PY of exposure. EAERs for AEs, serious AEs (SAEs), and AEs leading to discontinuation were similar for UPA15, MTX, and ADA; rates for UPA30 were numerically higher than UPA15 (Table I).The most common AEs were upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, and urinary tract infection for both UPA doses, and for UPA30 only, increased creatine phosphokinase (CPK). Pneumonia was the most common SAE for both UPA15 and UPA30. Serious infection rates were similar for UPA15, MTX, and ADA but higher for UPA30 (Figure). Rates of herpes zoster (HZ) were higher for both UPA groups (dose-dependent) vs MTX and ADA. Most HZ cases with UPA were non-serious (94%) and involved a single dermatome (74%). CPK elevations, which were mostly asymptomatic, were more common for both UPA groups (dose-dependent) vs MTX and ADA. EAERs of adjudicated gastrointestinal perforations were <0.1 and 0.2 E/100 PY for UPA15 and UPA30, respectively. Rates of non-melanoma skin cancer (due in part to more recurrent events with UPA30), anemia, and neutropenia were higher with UPA30 vs other treatment groups. Events of anemia and neutropenia were generally mild/moderate and treatment discontinuation due to these events was uncommon (<0.4%). Rates of other AEs of special interest, including major adverse cardiovascular and VT events, were broadly similar across treatment groups. The rate of deaths in UPA-treated patients with RA was not higher than expected for the general population (standardized mortality ratio [95% confidence interval (CI)]: UPA15, 0.43 [0.29, 0.63]; UPA30, 0.68 [0.40, 1.08]).

Conclusions. The updated safety profile of UPA with up to 4.5 years of exposure in patients with RA was comparable to previous analyses, 7 with no new safety signals reported. With the exception of HZ and elevated CPK, the safety profile of UPA15, the approved dose for RA, was similar to that observed for ADA.

Keywords: *Upadacitinib, Safety, Rheumatoid arthritis.*

PERSISTENZA IN TRATTAMENTO DOPO LO SWITCH DA INFLIXIMAB ORIGINATOR A BIOSIMILARE: DATI A 5 ANNI DA UNA CASISTICA MONOCENTRICA

PO:02:80

M. Manara [1], L. Coletto [1,2], E.G. Favalli [1], R. Caporali [1,2]
[1]ASST Gaetano Pini, Milano; [2]Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Nei pazienti con artriti croniche trattati con inibitori del TNF-α è riportata una più frequente sospensione del trattamento in seguito allo switch dall'originator al suo biosimilare, con risultati tuttavia estremamente eterogenei tra diverse casistiche osservazionali. Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare la retention rate di infliximab biosimilare dopo lo switch da infliximab originator in pazienti con artriti croniche con un follow-up fino a 5 anni.
Materiali e Metodi. Dal dicembre 2015, ai pazienti con Artrite Reumatoide (AR), Artrite Psoriasica (APs) e Spondiloartrite (SpA) in terapia con infliximab originator e con malattia in fase di bassa attività o remissione, è stato proposto lo switch al biosimilare, che è stato effettuato previa adesione volontaria da parte del paziente. Tale analisi retrospettiva include tutti i soggetti seguiti presso il nostro centro che hanno effettuato lo switch e per i quali sia disponibile almeno una visita di follow-up. La retention rate è stata calcolata con il metodo Kaplan-Meier.
Risultati. Sono stati inclusi nell'analisi 62 soggetti: 18 con AR, 17 con Aps e 27 con SpA (Spondilite Anchilosante o spondiloartrite associata a malattia infiammatoria cronica intestinale, MICI). Di questi, 60 hanno effettuato lo switch da infliximab originator a CT-P13 e 2 a SB2.
I pazienti con AR avevano un'età media (deviazione standard, DS) di 63,7 (10,9) anni; 13 (72%) erano femmine e 11 (61%) sieropositivi per Fattore Reumatoide ed ACPA. Dei 17 pazienti con APs, 9 (53%) erano maschi, con un'età media (DS) di 53,4 (10,4) anni; il 65% mostrava un interessamento prevalentemente articolare periferico. Il 67% dei 27 pazienti con SpA erano di sesso maschile; l'allele HLA-B27 era presente in 13 (48%) pazienti e una concomitante MICI in 4 (15%) pazienti. A un anno dallo switch, si osservava globalmente una persistenza in trattamento dell'85.5%, che si riduceva al 69% dopo 2 anni, al 64% a 3 anni e al 60% a 4 anni, mantenendosi poi costante fino al 5° anno. Tra le cause di sospensione, 4 erano riconducibili ad eventi avversi e 9 ad inefficacia/perdita di efficacia del trattamento. Nei pazienti con AR la retention rate ad un anno era pari all'83%, in quelli con APs al 94% e nei soggetti con SpA all'81%.
Conclusioni. La retention rate ad un anno dallo switch da infliximab originator a biosimilare appare sovrapponibile a quella riportata in casistiche analoghe e superiore all'80%. La maggior parte delle sospensioni avviene nei primi due anni dopo lo switch e la persistenza in trattamento sembrerebbe ridursi più lentamente nei successivi anni. L'adesione volontaria allo switch, non imposto dagli enti regolatori, può avere favorito l'aderenza al trattamento, paragonabile a quella riportata in studi in cui sono state implementate strategie di comunicazione volte a ridurre l'effetto "nocebo".

Keywords: *Biosimilari, Infliximab, Retention rate.*

ASSOCIAZIONE FRA ANTICORPI ANTI-ALPHA1 ANTITRIPSINA OMOCISTEINILATA E DANNO EROSIVO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

PO:02:81

M. Speziali, F. Ceccarelli, F. Natalucci, A. Celia, T. Colasanti, C. Barbati, F. Ucci, C. Ciancarella, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti
Università Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. L'Artrite reumatoide (AR) è una malattia multifattoriale, cronica, sistemica, infiammatoria che colpisce prevalentemente le articolazioni. Il mancato controllo della patologia può determinare la progressiva distruzione delle articolazioni, con conseguente disabilità, limitazione nelle attività della vita quotidiana e deterioramento della qualità della vita. Dal punto di vista sierologico, la malattia è caratterizzata dalla presenza in circolo di autoanticorpi, quali Fattore Reumatoide (FR) ed anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA). La positività per questi autoanticorpi è utile a fini diagnostici e prognostici. Nel il 20% circa dei pazienti, però, non è possibile rilevare la presenza di questi marcatori sierologici, sebbene siano presenti tutte le caratteristiche cliniche tipiche della malattia. Questo ha portato all'identificazione di nuove specificità anticorpali, quali anticorpi diretti contro proteine carbamilate e, più recentemente, contro alpha 1 antitripsina omocisteinilata (anti-HATA). L'obiettivo del presente studio è pertanto quello di valutare l'associazione fra anti-HATA e la presenza di danno erosivo in una coorte di pazienti affetti da AR.
Materiali e Metodi. Sono stati valutati pazienti ambulatoriali consecutivi affetti da AR, diagnosticata in accordo con i criteri ACR/EULAR del 2010. Sono stati registrati i principali dati demografici e clinico-laboratoristici, inclusa la determinazione di FR e ACPA; l'attività di malattia è stata determinata mediante DAS28. Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso. È stata ricercata la presenza degli anticorpi anti-HATA nel siero dei pazienti arruolati, con metodica ELISA home made, utilizzando alpha 1 antitripsina nativa modificata in vitro per ottenere alpha 1 antitripsina omocisteinilata. Infine è stata eseguita valutazione ultrasonografica a livello delle articolazioni metacarpo-falangee, interfalangee prossimali e metatarsofalangee. La presenza di danno erosivo è stata dimostrata in accordo con le definizioni OMERACT.
Risultati. La presente analisi ha incluso 31 pazienti affetti da AR (M/F 5/26, età media 54 anni (DS 23 anni), durata media di malattia 10.5 anni (DS 20 anni). Relativamente al profilo anticorpale, 23 pazienti (74.2%) presentavano positività per anti-HATA, 25 pazienti (80.6%) per FR e 24 pazienti (77.4%) per ACPA. Una concomitante positività ai tre autoanticorpi (FR, ACPA, anti-HATA) veniva osservata in 17 pazienti (54.8%). La patologia risultava erosiva in 20 pazienti (64.5%), come evidenziato dalla valutazione ultrasonografica. La frequenza del danno erosivo risultava significativamente più alta nei pazienti con triplice positività rispetto ai rimanenti pazienti valutati (82.3% versus 42.8%, p=0.00001).
Conclusioni. I risultati del presente studio confermano una elevata prevalenza di anti-HATA nei pazienti con AR. La presenza di più autoanticorpi diretti verso differenti proteine modificate a livello post-traslazionale è associata al danno erosivo e suggerisce un loro ruolo patogenetico nell'AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Anti-HATA, Danno erosivo.*

USO REAL-LIFE DI BARICITINIB NELL'ARTRITE REUMATOIDE IN SPAGNA: UNO STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE IN 182 PAZIENTI

PO:02:82

B. Hernández [1], J. Rosas [2], C. Díaz-Torne [3], J. Belzunegui [4], R. García-Vicuña [5], J. Inciarte-Mundo [6], A. Pons [2], A. Millán [3], S. Jeria [3], J. Valero [4], N. García-Castañeda [5], C. Valero [5], I. Llorente [5], A. Calvo [5], S. Díaz [7], M. Núñez [7], R. Galetta [8]

[1]Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain; [2]Hospital Marina Baixa, Alicante, Spain; [3] Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; [4]Hospital Universitario Donostia, Guipúzkoa, Spain; [5]Hospital Universitario de La Princesa, IIS-IP, Madrid, Spain; [6]Hospital Clínic de Barcelona, Spain; [7]Medical Department, Lilly, Madrid, Spain; [8]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino (FI)

Baricitinib (BARI) è un inibitore selettivo orale delle Janus-chinasi (JAK)1/JAK2 approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) moderata-grave. Vi sono pochi dati sull'utilizzo di BARI nel contesto real-life.

Obiettivo. Presentare dati real-life nei pazienti AR trattati con BARI in Spagna.

Materiali e Metodi. Studio multicentrico, retrospettivo, osservazionale, in pazienti adulti AR (criteri ACR 2010) trattati con BARI con >=6 mesi di follow-up. I dati demografici, di attività di malattia (DAS28-ESR, SDAI, CDAI, EULAR) e la valutazione del dolore mediante VAS (0–10mm) sono stati raccolti prima dell'inizio del trattamento con BARI (basale) e dopo 6 e 12 mesi. L'efficacia è stata valutata come variazione dei differenti indici di attività di malattia vs. basale mediante t-test appaiato. La persistenza al trattamento con BARI è stata valutata come percentuale di pazienti con trattamento mantenuto a 6, 12 e 18 mesi.

Risultati. Sono stati inclusi 182 pazienti. Le principali caratteristiche basali erano: 83.5% donne, età 62.2(DS 12.3) anni, BMI 26.8(5.1), 47.8% non-fumatori, durata di malattia 13.2(10.8) anni, 79.1% FR+, 80.2% ACPA+, 64.8% con erosioni ossee, Charlson Comorbility Index 2.4(1.9). Tutti i pazienti avevano ricevuto >=1 precedente cDMARD e il 78% >=1 bDMARD (1, 2,>=3: rispettivamente 24.2%, 17.0%, 36.8%). Il 90.1% ha iniziato con BARI 4mg/die: il 17.6% in monoterapia, il 56.6% in associazione con cDMARDs (37.4% con metotrexato). Al momento della raccolta dei dati, il 61.5% ha continuato BARI; media: 14.1(0.5) mesi. La persistenza a 6, 12, 18 mesi è stata del 79.7%, 64.8%, 59.1%. La persistenza a 18 mesi variava dal 72.6% (senza bDMARDs) al 52.2% (>3 bDMARDs). 70/182 pazienti hanno interrotto BARI, soprattutto per perdita di efficacia (68.6%) [60.4% fallimento primario, 39.6% secondario] e eventi avversi (18.6%). 91 pazienti avevano dati di follow-up per >=1 variabile. Il 71.6% e il 76.3% dei pazienti ha raggiunto la remissione o un basso livello di malattia, definiti come qualsiasi indice di attività di malattia rispettivamente dopo 6 e 12 mesi: DAS28-ESR (73.1%; 73.5%), SDAI (62.4%;75.0%), CDAI (66.7%;78.1%). L'80.0% e il 78.2% dei pazienti ha avuto una risposta EULAR buona o moderata, rispettivamente a 6 e 12 mesi. Il dolore è diminuito da 6.6(2.0) al basale a 4.1(2.5) a 6 mesi (N=93) e da 6.5(2.2) al basale a 3.4(2.2) a 12 mesi (N=75).

Conclusioni. In Spagna, pazienti con AR trattati con BARI avevano una malattia di lunga durata, refrattaria al trattamento. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto BARI 4 mg in associazione con cDMARD. È stata osservata un'elevata persistenza nel tempo, specie nei pazienti con minore fallimento con precedenti bDMARD. Il miglioramento più evidente nell'attività di malattia è stato osservato a 6 mesi ed è stato mantenuto fino a 12 mesi, indipendentemente dall'indice di malattia utilizzato, a conferma dell'efficacia di BARI in un contesto real-life.

Keywords: *Baricitinib, Artrite reumatoide, Moderata-grave.*

PREDICTORS OF RESPONSE: BASELINE CHARACTERISTICS AND EARLY TREATMENT RESPONSES ASSOCIATED WITH ACHIEVEMENT OF REMISSION AND LOW DISEASE ACTIVITY AMONG UPADACITINIB-TREATED PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:02:83

Y. Song [1], A. Kavanaugh [2], E. Keystone [3], A. Rubbert-Roth [4], S. Hall [5], R. Xavier [6], J. Polido-Pereira [7], I. Song [8], N. Martin [9], S. Anyanwu [10], P. Nash [11], Z. Szekanecz [12]

[1]Abbvie Inc., North Chicago, IL, USA; [2]Center for Innovative Therapy (CIT) at UC San Diego, CA, USA; [3]Mount Sinai Hospital, Ontario, Canada; [4]Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland; [5]Cabrini Hospital, Malvern, Victoria, Australia; [6]Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; [7]University of Lisbon, Portugal, [8]Abbvie Inc., North Chicago, IL, USA; [9]Abbvie Inc., North Chicago, IL, USA; [10]Abbvie Inc., North Chicago, IL, USA; [11]Griffith University, Brisbane, Australia; [12]University of Debrecen, Hungary

Background. Upadacitinib (UPA) 15 mg once daily (QD) has demonstrated efficacy in phase-3 studies of patients with rheumatoid arthritis (RA). Early prediction of response to treatment with UPA could help to optimize therapy.

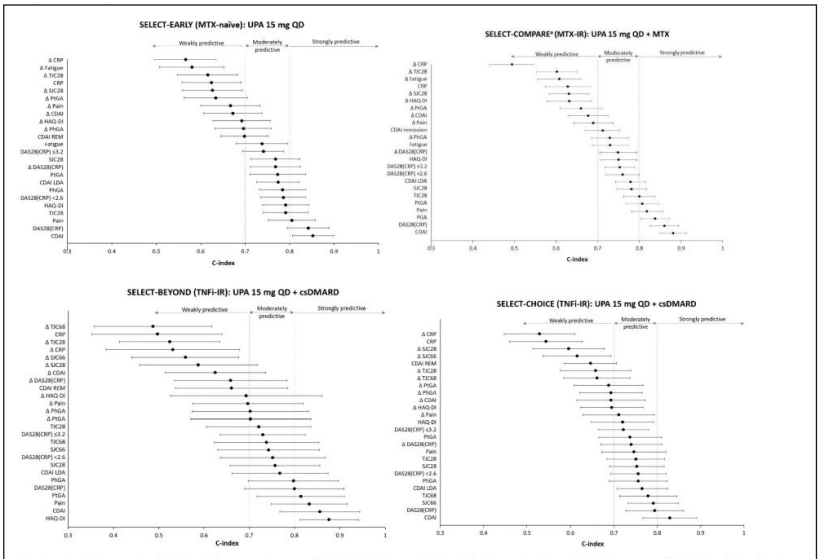
Objectives. To identify baseline (BL) characteristics or Wk12 disease activity measures that may predict the achievement of remission (REM) or low disease activity (LDA) at 6 months in patients with RA receiving UPA15 mg.

Methods. This ad hoc analysis included patients who were randomized to UPA15 mg QD, as monotherapy in methotrexate (MTX)-naïve patients (SELECT-EARLY) or in combination with csDMARDs, in patients with an inadequate

Table I - Achievement of CDAI LDA and REM al Wk 24/26[a].

	SELECT-EARLY	SELECT-COMPARE	SELECT-BEYOND	SELECT-CHOICE
Patient population	MTX-naïve	MTX-IR	TNFi-IR	TNFi-IR
Treatment	UPA 15 mg monotherapy (n=317)	UPA 15 mg + MTX (n=651)	UPA 15 mg + csDMARD (n=146)	UPA 15 mg + csDMARD (n=263)
Efficacy at Wk 24/26[a], n (%)				
CDAI REM (≤2.8)	90 (28.4)	150 (23.0)	16 (11.0)	60 (22.8)
CDAI LDA (≤10)	178 (56.2)	343 (52.7)	73 (50.0)	154 (58.6)

[a] Wk 26 for SELECT-COMPARE only



[a]Determined by a univariate logistic regression model. C-statistics provide a C-index value from 0.5 (chance prediction) to 1 (perfect prediction). Error bars indicate 95% CI. [b] Wk 26 for SELECT-COMPARE only.

CRP, C-reactive protein; DAS28(CRP), Disease Activity Score in 28 joints using C-reactive protein; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; PhGA, Physician Global Assessment; PtGA, Patients Global Assessment; SJC28/66, swollen joint count in 28/66 joints; TJC28/68, tender joint count in 28/68 joints

Figure 1 - Wk 12 predictors[a] for CDAI remission at Wk 24/26[a].

response (IR) toMTX (SELECT-COMPARE) or>or=1 tumor necrosis factor inhibitors (TNFis) (SELECT-BEYOND and SELECT-CHOICE). The association of BL characteristics (including age, disease duration, prior/concomitant treatments, C-reactive protein [CRP], seropositivity, and disease activity) and Wk12 disease activity parameters with the achievement of Clinical Disease Activity Index(CDAI) REM (<or=2.8) or LDA (<or=10) at Wk 24 (or Wk26 in SELECT-COMPARE) was assessed by concordance statistics (C-statistics), or area under the receiver operator characteristic curve. C-index values and 95% confidence intervals were calculated by fitting a univariate logistic regression model for: demographic and BL characteristics, Wk12 disease activity measures, and change from BL at Wk12 in disease activity measures. A multivariate logistic regression with stepwise model selection was also performed. The proportion of patients achieving Wk24/26 CDAI REM/LDA was stratified by>or=50% improvement from BL in swollen and/or tender joint count in 66/68 joints (SJC66/TJC68).

Results. A total of 1377 patients were included in the analysis. Across the 4 studies, CDAI REM and LDA were achieved in 11.0-28.4% and 50.0-58.6% of patients, respectively (Table I). BL demographics and disease characteristics were weakly predictive (C-index <0.70) of Wk24/26 CDAI REM (C-index 0.49-0.69) orLDA (C-index 0.47-0.65), with the exception of BL Health Assessment Questionnaire-Disability Index in SELECT-BEYOND, which was moderately predictive of CDAI REM (C-index 0.73). Changes from BL in disease activity measures at Wk12 were weakly or moderately predictive of Wk24/26 CDAI REM (Figure 1) or LDA. CDAI value at Wk12 was strongly predictive (C-index >0.80) of Wk24/26 CDAI REM or LDA. Disease Activity Score in 28 joints using CRP and pain at Wk12 were strongly predictive of Wk24/26 CDAI REM (except in SELECT-CHOICE). Physician's global assessment at Wk12 was the only common predictor in the multivariate regression models for CDAI REM/LDA at Wk24/26 across the 4 studies. A greater proportion of patients achieving >or=50% improvement in SJC66 and TJC68 at Wk12 achieved CDAI REM (16.5-37.8% vs 0-9.4%) or LDA (66.0-72.8% vs 20.9-35.7%) at Wk24/26 than those who did not.

Conclusions. BL characteristics did not strongly predict response to UPA, but composite disease activity scores at Wk12 predicted Wk24/26 REM/LDA with UPA15 mg QD across MTX-naïve, MTX-IR, and TNFi-IR patients. >or=50% improvement in SJC/TJC at Wk12 was also associated with Wk24/26 REM/LDA.

Keywords: *Upadacitinib, Early treatment, Early arthritis.*

EFFECTIVENESS AND RAPIDITY OF ACTION OF NEW JAK1 INHIBITORS: REAL-LIFE DATA FROM THE BIOPURE REGISTRY

PO:02:84

A. Capuano [1], M. Fornaro [1], L. Serafino [2], G. Lopalco [1], M.G. Anelli [1], C. Scioscia [1], V. Venerito [1], F. Cacciapaglia [1], F. Iannone [1]

[1]*Rheumatology Unit, Department of Emergence and Transplantation (DETO), University of Bari;*
[2]*Rheumatology, San Paolo Hospital, Bari*

Janus Kinase Inhibitors (JAKi) are a new class of Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD). They have been recently introduced, adding to conventional synthetic (cs)DMARDs and biological (b)DMARDs. Despite the use of targeted biological drugs inhibiting specific proinflammatory cytokines, a significant percentage of RA patients do not achieve clinical remission. For this reason, more recently, attention increased to the inhibition of kinases involved in the signal transduction of inflammatory pathways. Upadacitinib and Filgotinib, selective inhibitors of JAK1, belong to this group of new drugs.

Objectives. The aim of this real-life study is to evaluate the effectiveness of Upadacitinib and Filgotinib in a group of patients with rheumatoid arthritis (RA) included in the Apulian BIOPURE registry.

Methods. Demographic and clinical characteristics were collected from patients who, due to uncontrolled disease, started Upadacitinib or Filgotinib. After the baseline visit, patients were examined at 1 month and 3 months after the start of therapy and every 3 months thereafter.

Results. Seventeen patients were treated with JAKi (13 upadacitinib, 4 filgotinib); 94% women; average age 54 years; positive rheumatoid factor in 82.4% and anti-citrullinated protein antibodies positive in 82.2% of cases. Baseline bone erosions were present in 29.4% of patients. Nine (53%) patients were inadequate responders to csDMARDs, while 3 (18%) patients were in second line and 5 (29%) patients in other lines of treatment with ts/bDMARDs. At the start of JAKi treatment, 64.5% were on low-dose steroid therapy, whereas 41.2% were on therapy with at least 1 csDMARD (Table I).

At 1 month treatment (Table II), we observed a statistically significant reduction in all indices of disease activity [median DAS28 (IQR) from 5.3 (4.5-6.9) to 2.5 (1.6-4.4), p<0.01], disability degree [median (IQR) HAQ-DI from 1.4 (1-2.3) to 0.5 (0.2-1), p<0.01] and average dose of steroid [median steroid (IQR) from 5 (5-10) mg/dl to 4(2.5-5), p<0.05]. This trend was also confirmed at 3 months of follow-up. Median follow-up (IQR) was 5 (3-9) months. To date, no patient has discontinued JAKi treatment. Overall, 4 adverse events were recorded: 1 infection with SARS-COV-2 (temporary JAKi suspension), 1 otitis (temporary JAKi suspension), 1 low-grade fever (temporary JAKi suspension), 1 alopecia (MTX discontinuation). None of the adverse events led to permanent discontinuation of JAKi treatment.

Conclusion. Treatment with selective JAK1i showed good effectiveness and safety in our cohort of RA patients from a real-life setting, resulting in a significant reduction in disease activity, disability, and average dosage of glucocorticoids. Finally, it should be noted the rapidity of onset of action, already in the first month, and an extremely low rate of adverse events.

Keywords: *Jak1 inhibitors, Rheumatoid arthritis, DAS28.*

Table I - Baseline characteristics of RA patients.

n.17 patients (13 upadacitinib, 4 filgotinib)	Variables
female	16/17 (94%)
Age, median (IQR)	54 (40.5-62)
Disease duration, months, median (IQR)	80 (38-144)
RF positive	14/17 (82.4%)
ACPA positive	15/17 (82.2%)
Erosive	5/17 (29.4%)
b/tsDMARDs line first second others	 9 (53%) 3 (18%) 5 (29%)
Glucocorticoids	11/17 (64.7%)
Dose glucocorticoids, median (IQR)	5 (5-10)
csDMARD	7/17 (41.2%)
VAS ptGA heath, median (IQR)	40 (16.5-60)
VAS PtGA disease activity, median (IQR)	80 (65-90)
VAS PhGA, median (IQR)	70 (40-82.5)
VAS pain, median (IQR)	75 (62-90)
Morning stiffness, median (IQR)	60 (35-100)
HAQ-DI, median (IQR)	1.4 (1-2.3)
DAS28, median (IQR)	5.3 (4.5-6.9)
CDAI, median (IQR)	23 (18.5-42.5)

Table II - Follow-up assessment of RA patients on JAK1i.

	Baseline (pt.17) (13 upadacitinib, 4 filgotinib)	First month (pt.11) (11 upadacitinib)	Third month (pt.8) (8 upadacitinib)
glucocorticoids	11/17 (64.7%)	7/11 (64%)	3/8 (37.5%)
Dose glucocorticoids, median (IQR)	5 (5-10)	4 (2.5-5)*	2.5 (5-7.5)
csDMARD	7/17 (41.2%)	3/11 (27%)	2/8 (25%)
VAS ptGA heath, median (IQR)	40 (16.5-60)	77.5 (62.5-80)**	77.5 (62.5-80)*
VAS PtGA disease activity, median (IQR)	80 (65-90)	22.5 (11.3-30)**	22.5 (11.3-30)*
VAS PhGA, median (IQR)	70 (40-82.5)	10 (10-40)**	10 (10-40)*
VAS pain, median (IQR)	75 (62-90)	30 (20-60)**	30 (20-60)*
Morning stiffness, median (IQR)	60 (35-100)	10 (2.5-18.8)**	10 (2.5-18.8)*
HAQ-DI, median (IQR)	1.4 (1-2.3)	0.5 (0.2-1)**	0.5 (0.2-1)*
DAS28, median (IQR)	5.3 (4.5-6.9)	2.5 (1.6-4.4)**	2.5 (1.6-4.4*)
CDAI, median (IQR)	23 (18.5-42.5)	5.25 (3.1-13.5)**	5.2 (3.1-13.5)

*p<0.05 vs baseline, **p<0.01 vs baseline

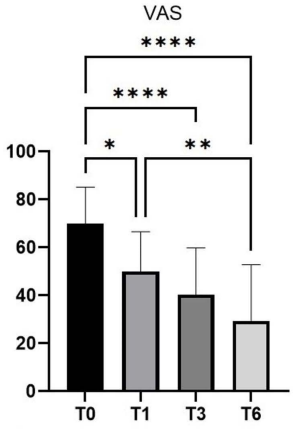
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DEL BARICITINIB, IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, AL FALLIMENTO DEL TRATTAMENTO CON METOTREXATO E DI ALMENO UN bDMARD: STUDIO CLINICO ED ECOGRAFICO

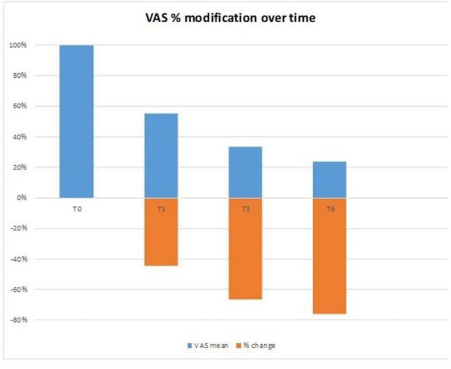
PO:02:85

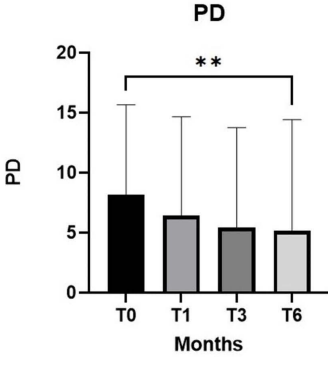
C. Baldi, P. Falsetti, E. Conticini, S.G. Al Khayyat, M. Bardelli, S. Gentileschi, F. Bellisai, L. Cantarini, B. Frediani
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Baricitinib, un inibitore della Janus chinasi (JAK) 1-2 orale, utilizzato, come trattamento di seconda linea, dopo il fallimento del methotrexato (MTX) nell'artrite reumatoide (AR). L'ecografia Power Doppler (PDUS) è un metodo di imaging non invasivo per valutare la sinovite nell'AR: i risultati di numerosi studi mostrano che possa fornire ulteriori informazioni rispetto all'RX e all'esame clinico.
Obiettivi. L'obiettivo principale era di valutare l'efficacia a breve termine di Baricitinib nel ridurre la sinovite, utilizzando la scala composita semiquantitativa PDUS (0-3 gradi), (OMERACT-EULAR), oltre che i singoli parametri ecografici.
Obiettivo secondario era valutare la concordanza tra i risultati riportati dal paziente (PRO), i markers di infiammazione, l'esame obiettivo e l'ecografia.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 30 pazienti che soddisfacevano i criteri ACR del 2010 per l'AR. Tutti i pazienti avevano fallito almeno un anti-TNF. Tutti i pazienti sono stati valutati al basale (T0), a un mese (T1), a 3 mesi (T2) e a 6 mesi (T3) di trattamento. Ad ogni paziente è stato prescritto Baricitinib 4 mg/die, oltre a MTX e/o steroidi orali a un dosaggio <7,5 mg/die di Prednisone o equivalente. Ad ogni visita, è stato effettuato, un esame clinimetrico e gli esami ematochimici comprensivi di VES e PCR. L'attività di malattia è stata valutata ad ogni visita utilizzando DAS28, CDAI e SDAI, oltre alla valutazione del PGA, del PhGA, e della VAS. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando Graph Pad versione 9.0.0.
L'esame PDUS, è stato eseguito da due reumatologi (PF e CB) in cieco rispetto alle condizioni cliniche dei pazienti, utilizzando un Esaote Mylab Twice (Genova, Italia), dotato di sonda lineare ad alta frequenza (6-18 MHz), con parametri Doppler standardizzati (PFR 500-750 Hz; Doppler tra 7 e 11,1 MHz). La PDUS è stata eseguita a ogni visita bilateralmente per 22 siti articolari [MCP 1-5, articolazioni interfalangee prossimali (PIP) 1-5, polso, gomito, gleno-omerale, ginocchio, tibio-talare, talo-navicolare e calcaneo-cuboidea e articolazioni metatarso-falangee (MTP) 1-5] per un totale di 44 articolazioni per ogni paziente.
Risultato. È stata osservata una riduzione della VAS (T0 vs T6 p<0,0001) punteggio composito PDUS (T0 vs T6 p<0,0001), iperplasia sinoviale (T0 vs T6 p<0,0001), Power Doppler (T0 vs T6 p=0,0002), PCR (T0 vs T6 p<0,0001) e VES (T0 vs T6 p<0,0001). Parallelamente, anche DAS-28, CDAI e SDAI hanno mostrato una riduzione significativa (DAS-28: T0 vs T6 p<0, 0001; CDAI: T0 vs T6 p<0, 0001; SDAI: T0 vs T6 p=0, 0003).
Conclusioni. Nella nostra coorte di real life, il trattamento con baricitinib ha determinato un miglioramento globale dei parametri clinici, bioumorali e strumentali, rilevabile fin dal primo mese di terapia e sostenuto nel tempo.

Keywords: *Artrite reumatoide, Ecografia, Baricitinib.*







UN CASO DI MENINGITE REUMATOIDE E POSSIBILE RIATTIVAZIONE DA INFEZIONE DA SARS-CoV-2

PO:02:86

G. Virelli, I. Montanari, R. Bixio, E. Pedrollo, F. Pistillo, E. Fracassi, M. Rossini
A.O.V.R. Verona

Scopo del lavoro. Presentare il percorso diagnostico-terapeutico in un caso clinico di meningite reumatoide, l'efficacia della terapia rituximab e il possibile ruole dell'infezione di SARS-CoV-2 nella riacutizzazione di malattia.
Materiali e Metodi. Descrizione di caso clinico attraverso la documentazione sanitaria del paziente e revisione della letteratura.
Risultati. La paziente, una donna di 74 anni affetta da artrite reumatoide sieropositiva in terapia con abatacept 125 mg/settimana, presentava nel settembre 2020 sintomatologia neurologica caratterizzata da progressiva ipostenia, prevalentemente all'emilato di sinistra, difficoltà nella deambulazione, nell'eloquio, nella masticazione e confusione mentale. Veniva quindi ricoverata presso il nostro nosocomio per accertamenti diagnostici, con esecuzione di RM encefalo con mdc che mostrava intenso enhancement meningeo, sia a carico del rivestimento durale che corticale lungo tutta la regione sia frontale che temporo-basale e temporo-laterale. Eseguiva inoltre rachicentesi con esame del liquor (proteine 0,65 g/L, GB 40, di cui 98% mononucleati), esame colturale, sonda molecolare per agenti patogeni e micobatteri tubercolari e citologia tumorale risultati negativi. Il quadro radiologico e clinico ha portato ad ipotizzare una diagnosi di meningite reumatoide, per cui veniva avviata terapia con Solumedrol 1 gr/die per 5 giorni consecutivi. La paziente presentava un iniziale miglioramento clinico durato due mesi, dopo i quali si assisteva a successiva ripresa dei sintomi neurologici, seppur di minore intensità, e peggioramento della sintomatologia articolare, per cui si recava in pronto soccorso nel dicembre 2020, dove eseguiva tampone per SARS-CoV-2, risultato positivo (negativo al precedente ricovero), in assenza di sintomatologia SARS-CoV-2 correlata e alterazioni all'RX torace. La paziente veniva quindi nuovamente ricoverata per eseguire accertamenti, tra cui una nuova RM encefalo che mostrava un quadro meningeo sostanzialmente invariato. Per tale motivo veniva ripetuta terapia steroidea con metilprednisolone 125 mg/die per 5 giorni e modificata la terapia di fondo, avviando trattamento con rituximab 1000 mg dopo la negativizzazione del tampone. Al successivo follow-up a tre mesi la paziente presentava un significativo miglioramento clinico e radiologico, sia dell'interessamento neurologico che articolare.
Conclusioni. La meningite asettica è una rara forma di interessamento neurologico in pazienti affetti da artrite reumatoide la cui diagnosi e trattamento rappresenta una sfida per reumatologi e neurologi. Il caso presentato conferma l'efficacia del Rituximab nell'induzione della remissione di tale manifestazione clinica dell'artrite reumatoide. Mostra inoltre una possibile ruolo dell'infezione da SARS-CoV-2 nel peggioramento delle manifestazioni articolari e neurologiche nei pazienti affetti da meningite reumatoide.

Keywords: *Artrite reumatoide, Meningite, COVID.*

PROFILO DI RISCHIO ED INCIDENZA DI EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI O TROMBOEMBOLISMO VENOSO IN CORSO DI TERAPIA CON BARICITINIB, ESPERIENZA MONOCENTRICA

PO:02:87

F. Brandolino [1], A. Milanesi [1], C. Rocca [1], S. Balduzzi [1,2], S. Monti [1,2], C. Montecucco [1,2]
[1]Scuola di Specializzazione in Reumatologia, Università di Pavia; [2]S.C. Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) hanno un rischio raddoppiato rispetto alla popolazione generale di sviluppare patologia cardiovascolare su base aterosclerotica o malattia tromboembolica. Tale rischio si riduce con l'avvio precoce di un trattamento con DMARDs e il raggiungimento di una remissione rapida di malattia. I DMARDs convenzionali (csDMARDs) e biologici (bDMARDs) mostrano un buon profilo di sicurezza cardiovascolare [2]. Riguardo i JAK inibitori (JAKi) vi sono dati confortanti rispetto agli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) [3], sebbene siano ancora in corso studi di valutazione sul lungo periodo (studio RA-BEYOND), mentre è più dibattuta la sicurezza rispetto al tromboembolismo venoso (VTE), sia rispetto alla durata di terapia che alla posologia della stessa. Abbiamo voluto dunque valutare il profilo di rischio cardiovascolare e l'impatto in real-life dei MACE e del VTE in una popolazione monocentrica di pazienti affetti da AR in terapia con Baricitinib.
Materiali e Metodi. Pazienti affetti da AR in terapia stabile con Baricitinib 4 mg/die, valutati retrospettivamente tra il 2018 e il 2021.
Risultati. Sono stati considerati 73 pazienti. Il 68% presentava un follow-up dall'avvio di Baricitinib superiore ai 12 mesi. Il 92% era di sesso femminile. L'età media era 54 anni (DS +/-12,4), con il 22% di età maggiore o uguale a 65. Il profilo auto-anticorpale per FR e/o ACPA era: 63% doppia positività, 5% solo FR positività, 7% solo ACPA positività, 25% doppia negatività. All'avvio di Baricitinib la media della durata di malattia era 11 anni (DS +/-8,5), con DAS28VES medio di 3,9 (DS +/-1,19). Il 38% dei pazienti era in monoterapia con Baricitinib, il 62% assumeva concomitante Metotressato. Riguardo il profilo di rischio cardiovascolare abbiamo osservato le seguenti caratteristiche: 31% fumatori attivi/pregressi; 27% ipertesi; 20% ipercolesterolemici al basale; 5% con diabete mellito di tipo 2; BMI medio 23,8 kg/m² (DS +/-4,54), con 4 soggetti (5%) sopra 30; 1 paziente aveva subito un intervento chirurgico con immobilizzazione prolungata durante il periodo di osservazione; 1 paziente assumeva terapia ormonale sostitutiva estrogenica topica (vaginale). Solo un paziente aveva sofferto in passato di MACE (infarto del miocardio nel 2008). Nessun paziente aveva sofferto in passato di VTE. Nella nostra coorte in nessun paziente è stato riscontrato alcun MACE o VTE dall'avvio di Baricitinb. Tale buon profilo di sicurezza si confermava anche nei soggetti con precedenti fattori di rischio per eventi cardiovascolari o tromboembolici.
Conclusioni. La nostra esperienza mostra un buon profilo di sicurezza di Baricitinib al dosaggio pieno (4 mg/die) riguardo sia i MACE che il VTE, anche nelle condizioni considerate più a rischio in scheda tecnica (età avanzata, obesità, immobilizzazione prolungata). Risultano comunque necessari studi su più larga scala e di durata prolungata per confermare questi dati.

Keywords: *Baricitinib, Rischio cardiovascolare, Rischio trombotico.*

Caratteristiche cliniche della popolazione in studio.

TOTALE	73	
ETÀ (MEDIA)	54 (DS +/- 12,4; min 19 – max 80); 16 SOGGETTI (22%) ≥ 65 aa	
GENERE	M 13 (18%); F 60 (92%)	
DURATA DI MALATTIA (ANNI IN MEDIA)	11 (DS +/- 8,5; min 0 – max 48)	
RA TEST+ / ACPA+	46 (63%)	
RA TEST+ / ACPA-	4 (5%)	
RA TEST- / ACPA+	5 (7%)	
RA TEST- / ACPA-	18 (25%)	
FOLLOW UP <12 MESI	23 (32%)	
FOLLOW UP DI 12 MESI	29 (40%)	
FOLLOW UP DI 24 MESI O OLTRE	21 (28%)	
NAÏVE AI BIOLOGICI	29 (40%)	
1 PREGRESSA TERAPIA BIOLOGICA	13 (18%)	
2 O PIÙ PREGRESSE TERAPIE BIOLOGICHE	31 (42%)	
TERAPIA CON BARICITINIB 4 MG/DIE	MONOTERAPIA: 28 (38%)	COMBINAZIONE CON METOTRESSATO: 45 (62%)
DAS28VES AL BASALE (MEDIA)	3,9 (DS +/- 1,19)	
MACE DURANTE IL FOLLOW UP	0	
VTE DURANTE IL FOLLOW UP	0	

Fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione in studio.

FUMO (ATTUALE O EX)	23 (31%)
IPERTENSIONE ARTERIOSA	20 (27%)
IPERCOLESTEROLEMIA AL BASALE	15 (20%)
BMI (MEDIA)	23,8 Kg/m² (DS +/- 4,54); 4 SOGGETTI (5%) > 30, di cui 2 > 35
DIABETE MELLITO TIPO 2	4 (5%)
PREGRESSI MACE	1 (1,3%)
PREGRESSI VTE	0
INTERVENTO CHIRURGICO / IMMOBILIZZAZIONE PROLUNGATA	1 (1,3%)
TERAPIA ESTROGENICA	1 SOLO TOPICA (1,3%)

INCIDENZA DI FLARE DI MALATTIA DOPO VACCINAZIONE PER IL COVID-19 CON BNT162B2 (PFIZER/BIONTECH) IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE

PO:02:88

R. Bixio, D. Bertelle, F. Pistillo, M. Masia, A. Carletto, M. Rossini
U.O.C. Reumatologia - A.O.U.I. Verona

Scopo del lavoro. Valutare l'incidenza di flare di artrite reumatoide dopo vaccinazione per il COVID-19 con vaccino a mRNA BNT162B2 (Pfizer/BionTech) in pazienti in remissione clinica.
Materiali e Metodi. Abbiamo valutato prospettivamente 77 pazienti con diagnosi di Artrite Reumatoide (AR) secondo i criteri ACR/EULAR 2010 in remissione (DAS28-PCR <2.6) e in terapia stabile nei tre mesi precedente la vaccinazione. I pazienti si sono sottoposti a vaccinazione per il COVID-19 con il vaccino a mRNA BNT162B2 secondo il programma vaccinale del governo italiano. Eventuali farmaci anti-reumatici sono stati sospesi secondo le raccomandazioni dell'American College of Rheumatology (ACR) recepite dal Collegio Reumatologi Italiani (CReI). L'attività di malattia è stata rivalutata a 3 mesi usando il DAS28-PCR e i flare sono stati valutati secondo i criteri proposti dall'OMERACT (concordanza tra paziente e reumatologo, elevazione DAS28-PCR >1.2).
Risultati. Sei pazienti (7.8%) hanno presentato un flare di malattia ciascuno. La maggior parte (5/6) è avvenuta dopo la seconda dose di vaccino (in media 2.6 giorni) e si sono tutti risolti entro 2 settimane (media 6.4 giorni). Solamente un flare è stato classificato come 'severo' e il numero medio di articolazion coinvolte è stato 2.7. Tutti i pazienti sono stati trattati con steroide (6/6) e FANS (3/6). I pazienti che hanno presentato un flare di malattia dopo vaccinazione erano in terapia con JAK inibitori (3/6), methotrexate (2/6), abatacept endovena (1/6), inibitori del TNFα sottocute (1/6) e rituximab (1/6). Non ci sono state variazioni statisticamente significative nell'attività di malattia a tre mesi. Tutti i dati clinici sono riassunti in tabella I.
Conclusioni. I nostri dati mostrano un'incidenza di flare di malattia molto bassa nei pazienti con AR in remissione dopo vaccinazione con BNT162b2, in linea con i precedenti dati riguardo la vaccinazione per VZV (6.7%) e HBV (2.2%) (5) vaccinations. La maggior parte (5/6) dei pazienti che hanno presentato flare di malattia erano in trattamento con farmaci antireumatici che le linee guida ACR e CReI suggeriscono di sospendere o rimandare. Perciò riteniamo che la sospensione o il ritardo di somministrazione di farmaci antireumatici possa influenzare i flare di artrite nei soggetti con AR in remissione clinica sottoposti a vaccinazione per COVID-19.

Keywords: *Artrite reumatoide, COVID-19, Vaccini.*

Tabella I - Caratteristiche cliniche dei pazienti con artrite reumatoide sottoposti a vaccinazione per il COVID-19 con il vaccino BNT162b2.

Età (anni ± DS)	62.2 ± 13.2
Donna, n (%)	62 (80.5)
Sieropositività (FR o antiCCP), n (%)	53 (68.8)
PCR media (mg/dl ± DS)	
Basale FU 3 mesi	2.1 ± 1.9 2 ± 1.9 N/S (*p-value 0.81*)
DAS28-PCR media ± DS	
Basale FU 3 mesi	1.9 ± 0.5 2.1 ± 0.8 N/S (*p-value 0.33*)
Farmaci antireumatici, n (%)	
Steroide Dose media di prednisone (mg/die)	20 (27.4) 1.3
Methotrexate	15 (20.5)
Leflunomide	11 (15)
Idrossiclorochina	3 (4)
Inibitori del TNFα	26 (35.6)
Inibitori del IL-6	9 (81.8)
Rituximab	10 (13.7)
JAK inibitori	10 (13.7)
Legenda: DS deviazione standard, n numero, FR fattore reumatoide, antiCCP anticorpi anti citrullina, PCR proteina C reattiva, FU follow-up, N/S non significativo, DAS disease activity score, TNF tumor-necrosis factor, IL-6 interleuchina-6, JAK Janus-kinase	

TOFACITINIB: DATI DI REAL WORLD E PERSISTENZA DEL TRATTAMENTO IN ARTRITE REUMATOIDE

PO:02:89

I. Bertoldi [1], R. Caporali [2]

[1]Dipartimento Medica, Pfizer Italia, Roma; [2]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università di Milano e Ospedale ASST Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. Tofacitinib è un inibitore orale della Janus chinasi (JAK) indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR). L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di tofacitinib sono state ampiamente valutate come monoterapia e terapia combinata in studi randomizzati, multicentrici, in pazienti con AR, per diverse linee di trattamento (1-8). Tra gli anti-JAK, tofacitinib vanta una mole importante di dati real world, che supportano e confermano le evidenze derivate dagli studi clinici randomizzati e controllati. Questa revisione narrativa della letteratura ha lo scopo di raggruppare le evidenze real world di tofacitinib a partire da aprile 2018, data in cui terminava una precedente revisione, a ottobre 2020 (9).

Materiali e Metodi. Ai fini di completare questa review narrativa, utilizzando come parole chiave i termini di ricerca 'tofacitinib' e 'artrite reumatoide' abbiamo vagliato le pubblicazioni presenti in PUBMED e gli abstract ai principali congressi reumatologici nell'intervallo di tempo da aprile 2018 fino a ottobre 2020 Sono stati valutati per la loro rilevanza un totale di 290 articoli, in setting di real life.

Risultati. Questi studi, sia retrospettivi e prospettici dimostrano l'efficacia di tofacitinib, supportando così i dati pivotal del programma di sperimentazione clinica. La persistenza del trattamento è stata generalmente paragonabile a quella dei farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia, impiegati nell'AR. I risultati relativi alla sicurezza sono risultati coerenti con il profilo di sicurezza noto, alla dose approvata di 5 mg, due volte al giorno.

Conclusioni. Le evidenze derivanti dagli studi condotti in setting di real life, oltre che indirizzare i clinici verso la terapia più appropriata aiuta i decisori in politica sanitaria nell' approvare i percorsi terapeutici (10). Questa review narrativa, prendendo in considerazione i dati recenti della letteratura, raccolti in vari setting di vita reale, fornisce un aggiornamento e consolida l'efficacia e la sicurezza di tofacitinib nel trattamento del paziente con AR.

Table 1. Patient characteristics, treatment patterns and outcomes in real-world studies with tofacitinib

Study	Data source	N	Design and patients	Objectives	Tofacitinib treatment	Main findings	Treatment persistence, discontinuation & adherence
Harnett et al. 2019[11]	US-based ERAP (MarketScan® Commercial and Medicare Supplemental Insurance claims database) (January 2014–October 2017) and CORRONA (September 2016)	745 matched from 4054 in ETN to TOF (n=640) cohort between ADA and ETN (n=397)	Retrospective cohort study	Impact of TNFi cycling with ADA & ETN vs switching to TOF	NA	Patients switching from ADA/ETN to TOF had higher persistence, effectiveness, and significantly lower change in RA-related costs vs patients switching from ADA to ETN	Persistence when switching from ADA to TOF vs ADA to ETN: 50.0% vs 34.7% (p<0.05); from ETN to TOF vs ETN to ADA: 49.8% vs 36.4% (p<0.05) Median duration of therapy: ADA to TOF vs ADA to ETN: 239.0 (CI 211.0–NE) days (p=0.04); ETN to TOF vs ETN to ADA: 238.5 (CI 211.0–NE) days (p=0.18)
Cohen et al. 2020[12]	US ERAP (MarketScan® Commercial and Medicare Supplemental Insurance claims database; March 2014–October 2017) and CORRONA (February 2016–August 2018)	US claims databases: TH (n=322) TB (n=322) RA Registry (n=402 TH-11 mg QD; n=247 TH-11 mg BID; n=322)	Retrospective, non-interventional cohort studies	Compare real-world utilization & effectiveness between patients initiating TBA and TH formulations	TOF modified-release (MR) 11 mg QD vs an immediate-release (IR) 5 mg BID	Effectiveness of TOF MR 11 mg QD was non-inferior to TOF IR 5 mg BID, assessed using Non-CDAI-based outcomes. Patients with CDAI improvement, TOF MR vs IR: 20.0% vs 22.1% (p=0.73)	TOF MR 11 mg QD: improved adherence lower likelihood of an IR initiation; 12-month persistence: mTOF vs sTOFIR (p=0.003); 12-month mean duration of treatment for TOF MR vs IR: 218.4 vs 226.7 days (p=0.06)
Fisher et al. 2020[13]	Canadian ERA MarketScan Commercial Claims database (2012–December 2017)	New TOF users (n=1233); new SOBRATO users (n=1,853)	Retrospective cohort study	Compare medication persistence on TOF vs injectable SOBRATO		New TOF users had shorter persistence compared with new SOBRATO patients	Median persistence: TOF: 0.81 yr; SOBRATO: 1.92 yr Adjusted persistence: mTOF vs SOBRATO = 1.14 (95% CI 1.06–1.23)
Winchester et al. 2020[14]	Ontario Best Practices Research Initiative (OBRI) provincial registry, Canada	562 patients initiating TOF (n=256) or TNFi (n=281)	Retrospective cohort study	Discontinuation rates of TOF in comparison with TNFi, with/ without concurrent MTX	NA	TOF retention in patients with/without MTX was similar	Discontinuation rates: TOF: 39% (n=75); TNFi: 29% (n=50) No significant difference in TOF discontinuation in patients with/ without MTX (Logrank, p=0.31)
Pope et al. 2020[15]	Canadian ultra-programme (2014–2017)	4,278 patients	Post hoc observational aggregated study	Describe clinical/economic treatment patterns and outcomes in RA patients treated with TOF	TOF 5mg BID; n=4160 (36.7%) 5 mg QD; n=164 (4.1%)	Increased use of DSF among 2014, especially among sDMARD-naïve/1 prior bDMARD patients. Median persistence was ~2 years for TOF-treated patients vs ~1 year for patients treated with non-bDMARD-experienced patients and those aged ≥65 (not ≥65 years	Discontinuation rate for TOF (n=4,692): 18.9%, due to ineffectiveness (8.7%), AEs (20.9%). Persistence: at 1 yr, 68.7%; at 2 yr, 49.8%
Tanaka et al. 2019[16]	Post-marketing surveillance in Japan	5,829	Post-marketing interim analysis (first 6-month observation period) of 3-year follow-up	Rates of SAEs, malignancies, and deaths in Japanese RA patients treated with TOF (See Safety section Table 2)		See Safety section (Table 2)	6-month discontinuation rate: 22.7%; due to AEs (8.9%); ineffectiveness (8.5%)
Mori & Ueki 2019[17]	Japanese single-centre, IMHO Rheumatic Diseases Network Hospital (August 16, 2012–December 31, 2017)	100	Prospective observational study	Compare outcomes at dose reduction, withdrawal, and restart of TOF in RA	TOF 5 mg, BID for 1 year	At 1 year, remission (DAS) 23% (19%); incidence rates (95% CI) of disease flare after withdrawal: 0.73 per person-year (0.45–1.23) after dose reduction; 0.46 (0.25–0.91) after withdrawal; 0.46 (0.25–0.91)	1-year discontinuation rate 32%; due to ineffectiveness (24%); AEs (4%); patient preference (4%)
Elkina et al. 2020[18]	Kaiser District, Japan Registry; data (2001–2019)	3,567 patients (6,413 treatment courses: ETN (n=856), TCZ (n=1,011), ABA (n=1,011), TOF (n=1,011), ADA, (n=1,006), CZP (n=524), TOF (n=1,011)	Multicentre, retrospective ANSWER study	Assess retention rates & reasons for discontinuation between TOF and other TOF & non-sDMARD naïve and bDMARD-switched RA patients	NA	Significant difference between agents for drug retention in bDMARD-naïve and bDMARD-switched patients	TOF drug discontinuation rates (bDMARD-switched patients): ineffectiveness, 31.8%; ADRs, 13.2%; non-ADR reasons, 7.7%; remission, 2.0%; all-cause/study ends, 38.5%
Cordiero et al. 2019[19]	Israeli RA registry (January 2013 – February 2019)	882 treatment courses: TCZ (n=211), ABA (n=207), mTOF (n=153), TOF (n=131), SAR, (n=89), CZP (n=53), TOF (n=31),	Prospective cohort study	Real life retention of TOF in RA		TCZ had longer drug persistence compared with TOF, ETN, mTOF & SAR	TOF-maintaining persistence was 72.8 months (95% CI: 8.4–20.1); persistence with TCZ, ABA, mTOF, SAR, ETN, and CZP was 20.1 (95% CI: 16.1–NE), NE, 13.1, 12.1, 10.1, and 8.4 months, respectively ART (20.0 months; 95% CI: 13.6–NE) (p=0.012); & SAR (15.1 months; 95% CI: 9.9–NE) (p=0.046)
Khattri et al. 2019[20]	Swiss SI. Gallen & Aarau Cohorts (January 2010 – April 2017)	144	Retrospective cohort study	Assess the clinical tolerability and effectiveness of TOF	Initiated on TOF 5 mg BID	Most (34/228 decreased significantly from 4.4 at baseline to 3.13 at 360 days; 52% achieved LDA & 46% DAS28 defined remission	Discontinuation rate during follow-up was similar 1.22 years), 38.2% due to insufficient response (14.6%), AEs (23.6%)
Fiocchi et al. 2020[21]	Swiss Clinical Quality Management in rheumatoid arthritis (SCQM-RA) Registry	2,604 patients: 4,833 treatment courses: TOF (n=1,011), ABA (n=1,011), SAR (n=1,011), TOF (ENL) initiators	Observational/nested cohort study	Overall drug retention	TOF: 21mg/ml (68.9%), >5–10 mg (21.4%), 4% monotherapy/22% combination with csDMARDs	TOF drug maintenance comparable with non-TNFi bDMARDs and significantly higher than TNFi	Overall drug maintenance: 48% (29.28%/21.1/16.1/47) for TOF, ABA, SAR, TOF (ENL); 24 M = 29/mo TOF vs non-TNFi bDMARDs
Zerajic et al. 2019[22]	Turkish nationwide TURKBIO registry	100	Cohort study in patients with RA	Investigate the persistence, effectiveness and safety of TOF in RA patients	NA	VAS pain scores, DAS28, HAQ-S, CRP significantly reduced from baseline to week 60	TOF persistence rates of 75% at 40 weeks & 48% at 127 weeks; Main reasons for drug discontinuation: ineffectiveness (50%); AEs (25%)
Bilgici et al. 2020[23]	Turkish single-centre, Hacettepe University Rheumatology Unit RA/AS database	Retention and safety (n=267)	Retrospective longitudinal study	Assess real-life effectiveness, retention rate and safety in RA patients receiving TOF	TOF effective as monotherapy or in combination with csDMARDs (Mean ± SD DAS28-ESR levels at baseline: 4.7 ± 1.4; 6 bio-naïve patients receiving TOF	1-year retention rate 64%; Median duration of drug retention was 24.8 months
Strand et al. 2019[24] & Strand et al. 2020[25]	Australian Outcomes Patient outcomes in Australian Rheumatology (OPAL) dataset (March 2015–September 2018)	1,804 patients: propensity score matched for treatment cohorts with: sDMARDs (n=1,330) TOF (n=452)	Retrospective, non-interventional cohort study	Evaluate treatment effectiveness & persistence	TOF monotherapy, 43.4%	TOF and bDMARDs had similar treatment effectiveness and persistence DAS28-ESR remission rates at 18 months: TOF: 51.8%; bDMARDs: 50.2% CDAI remission at 18 months: TOF: 39.9%, bDMARDs: 39.8%; SDAI remission at 18 months: TOF: 39.6%; bDMARDs: 39.2%	Median treatment persistence: TOF: 24.2 months (95% CI: 20.2–not reached); bDMARDs, 32.9 months (95% CI: 29.4–40.4)

ABP, abatacept; ABA, sublimumab; AE, adverse event; bDMARDs, biologic DMARDs; BID, twice daily; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CRP, C-reactive protein; CZP, certolizumab pegol; CI, confidence interval; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DAS, disease activity score; DAS28-CRP, disease activity score in 28 joints using-erythrocyte sedimentation rate; ETN, etanercept; GIMF, golimumab; HAQ, Health Assessment Questionnaire; IFX, infliximab; IMR, hazard ratio; LDA, low disease activity; MCID, minimum clinically important difference; MMR, medication possession ratio; MTX, methotrexate; NA, not applicable; OR, odds ratio; QD, once daily; PDC, proportion of days covered; RTX, rituximab; SD, standard deviation; SDAI, Simplified Disease Activity Index; TCZ, tocilizumab; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; TOF, tofacitinib

Table 2. Real-world studies with tofacitinib: safety

Study	Data source	N	Design and patients	Objectives	Main findings	Discontinuation rate due to AEs
Kremer et al. 2019[26]	US Corrona RA registry	1,044 TOF & 7,000 bDMARD cohorts; Propensity score matching: 1,177 TOF & 3,942 bDMARD starters	Prospective, observational 5-year study	Exclude 5-year AE incidence rates (IRs) in new starters of TOF vs bDMARDs	Patients starting TOF vs bDMARDs had similar MACE, SVE, and VTE rates; TOF numbers too low for comparison	NA
Tanaka et al. 2019[27]	Post-marketing surveillance in Japan	5,829	Post-marketing interim analysis (first 6-month observation period) of 3-year follow-up	Rates of SAEs, malignancies, and deaths in Japanese RA patients receiving TOF	SAEs in 7.3% of patients; commonly herpes zoster (1.6%) and pneumonia/bacterial pneumonia (0.8%). See Malignancy section below for cancer rates	NA
Mueller et al. 2019[28]	Swiss SI. Gallen & Aarau Cohorts (January 2010 – April 2017)	144	Retrospective	Assess the clinical tolerability and effectiveness of TOF	TOF was safe with an AE discontinuation rate comparable with LTC studies	AE discontinuation n=6 (23.6%): SI symptoms (12.3%), infections (3.9%), cytopenia (3.9%), cancer (1.4%), benign, like benign lymphoma, cholelithiasis, and cardiovascular risk increased but not recurrent
Bilgici et al. 2020[23]	Turkish single-centre, Hacettepe University Instanbul RA/AS database	Retention and safety (n=267)	Retrospective longitudinal study	Assess real-life effectiveness, retention rate and safety in RA patients receiving TOF	TOF was well-tolerated Most common infections: UI, skin/soft tissue infection (3.3 per 100 patient-years); oral/laboratory AE was ALT elevation (0.7 per 100 patient-years)	TOF discontinuation rate due to AEs: 10.5%, most commonly allergic skin reaction (5.4%)
Cardiovascular disease						
Curtis et al. 2019[29]	US ERYMARIS database - The National Database for Rheumatic Diseases, (1998–2017)	17,903	Retrospective	Compare effects of bDMARDs and TOF vs. csD-RMDDs on incident CVD in RA patients	Significant CVD risk reduction with TNFi and ABT compared with csDMARDs; Adjusted HR (95% CI) for CVD vs csDMARDs: TNFi: 0.70 (0.58–0.82); ABT, 0.70 (0.52–0.94); IL6i, 0.70 (0.49–1.00); TOF, 0.91 (0.64–1.31); RTX: 1.02 (0.64–1.61); JAKi, 0.98 (0.59–1.62)	
Yun et al. 2019[30]	US Medicare claims databases (2010–2015)	TOF (n=2,155) & adalimumab (n=8,022) initiators	Retrospective cohort study	Evaluate risk of VTE, myocardial infarction (MI) or stroke in RA patients initiating TOF or adalimumab	Comparable risk for VTE, myocardial infarction (MI) or stroke in RA patients initiating TOF or adalimumab VTE incidence rates: TOF, 1.21 per 100 patient-years (95% CI: 0.91–1.61); adalimumab, 0.93 (95% CI: 0.80–1.14)	
Desai et al. 2019[31]	US Truven MarketScan database (2012–2016); Medicare claims database (2012–2015)	31,192: 24,574 (Truven); 11,666 (Medicare)	Retrospective cohort study	Evaluate risk of VTE in RA patients receiving TOF versus TNF inhibitors	No significant difference in risk of VTE between TOF- and TNFi-treated patients	
Wang et al. 2020[32]	US Corrona, ACCESS, ESPOIR/Microbiome research (n=1,100); Mayo Clinic RA Biologic Registry (n=1,100); MarketScan database for RA; all bDMARD initiators (n=1,100); TOF (n=3,621); TOF matched cohort (n=3,621)	Corrona RA registry: bDMARD initiators (n=1,100); TOF initiators (n=1,100); MarketScan database for RA; all bDMARD initiators (n=1,100); TOF (n=3,621); TOF matched cohort (n=3,621)	Retrospective real-world database analysis	Serious cardiovascular thromboembolic events in TOF RA, FDA & Post-hoc real-world data	VTE and ATE incidence rates comparable for bDMARDs and TOF initiators Corrona RA registry: incidence rates (95% CI) for VTE: bDMARD initiators 0.58 (0.20–0.97); TOF initiators 0.18 (0.04–0.61) MarketScan database for RA: incidence rates (95% CI) for VTE: bDMARD initiators, 0.36 (0.30–0.43); TOF, 0.35 (0.26–0.46); for ATE: bDMARD initiators, 0.54 (0.03–0.97); TOF, 0.64 (0.00–0.77)	
Infectious diseases						
Medlock et al. 2019[33]	US MarketScan® & Medicare (1/1/2117–31/12/14)	31,852 patients treated with TOF (1mg) over TNFi biologics (2,803); TNFi therapy (13,367); other DMARDs (5,700)	Retrospective cohort study of adults with RA previously treated with MTX	Study of effectiveness & safety of NNTs exposed patients with RA, newly prescribed with TOF, vs bDMARDs (mdTNFi), or biologics	Similar hospitalized infection rates for TOF + DMARDs, ENAHSAs and TNFi + DMARDs Rates of serious infections: TOF + DMARDs: 3.67 per 100 patient-years (95% CI: 3.39–3.97); ENAHSAs: 2.91 (95% CI: 1.92–3.46); TNFi + DMARDs, 2.14 (95% CI: 1.66–2.26)	NA
Curtis et al. 2019[34]	US MarketScan and Medicare databases (2011–2016)	8,030 new TOF users	Retrospective cohort study	Evaluated herpes zoster risk in TOF users with / without MTX & glucocorticoids	Herpes zoster infection rate approximately 4% per year in TOF users	
Harari et al. 2020[35]	US Medicare (2012–2016); Optum Clinformatics (2012–2016) & MarketScan (2012–2017) databases	130,716	Retrospective multi-database cohort study	Compared risk of serious infection in RA patients initiating TOF or other bDMARDs	Serious infection risk with TOF was significantly higher than ethanercept, significantly lower than infliximab & non-significantly higher than ABT, SAR, & TCZ; Serious infection risk with TOF was significantly higher than with ABT, SAR, & TCZ;	
Weinberg et al. 2021[36]	US Corrona RA Registry	Registry data set (n = 19,567); TOF (n=1,999); bDMARD (n=8,356)	Retrospective cohort study	Answered age-based (≥65 vs <65 yrs) risk in RA patients receiving TOF or bDMARD initiators	TOF incidence rates higher in older vs younger patients in both TOF initiators and bDMARD initiators; IDE incidence lower/greater TOF and bDMARD initiators Incidence rates (95% CI) of SIEs in the Corrona TOF and bDMARD initiators: TOF initiators, 1.69 (1.34–2.04); bDMARD initiators, 2.22 (1.99–2.46) (aged ≥65 years); TOF initiators, 5.35 (4.02–6.67); bDMARD initiators 4.82 (4.03–5.60)	
Tanaka et al. 2019[37]	Post-Marketing Surveillance in Japan	5,829	Interim analysis (first 6-month observation period) of 3-year surveillance	Incidence of SIEs in Japanese RA patients treated with TOF	At month 6, SIEs in 137 (3.3%) patients: herpes zoster (n=24; 0.6%), pneumonia (n=19; 0.5%); SIEs primarily proven pneumonia (n=15; 0.4%), bacterial pneumonia (n=12; 0.3%)	
Bilgici et al. 2020[23]	HUSRAD Registry, Turkey	304	Retrospective longitudinal study	Assessed the real-life incidence of herpes zoster in RA patients receiving TOF	Herpes zoster incidence rate: 3.9 (95% CI: 2.3–6.5) per 100 patient-years	
Malignancy						
Tanaka et al. 2019[27]	Post-marketing surveillance in Japan	5,829	Post-marketing interim analysis (first 6-month observation period) of 3-year follow-up	Rates of SAEs, malignancies, and deaths in Japanese RA patients treated with TOF	All-causality malignancy in 0.6% (n=35); 0.3% (n=12) reported to be treatment-related	
Kremer et al. 2019[26]	US Corrona RA registry (Nov 5, 2012 – July 31, 2018)	TOF (n=1,999) & bDMARD (n=8,356) initiators	Recently approved, real-world evidence for new users prescribing MMEs (1, MMD, & death	Serious infection and malignancy rates for 1,000 IL-6 RA patients exposed to non-TNFi biologics or TOF therapy	TOF incidence rates/100 PY of bDMARDs from similar rates of Kaiser cancer including MMEs; MMSC, died death	
Strand et al. 2020[25]	Meta-analysis of 10 observational studies	42,158 patients & >67,837 patient-years of exposure to non-TNFi biologics, 2,221 patients with >4,556 patient-years of exposure to TOF	Meta-analysis of real-world data	Answered risk of developing cancer overall or in specific cancer types in RA patients receiving TOF compared with csDMARDs or TNFi	No increased risk of developing cancer overall or in specific cancer types in RA patients receiving TOF compared with csDMARDs or TNFi	

ADAs, adverse drug reactions; AEs, adverse events; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ATE, arterial thromboembolism; bDMARDs, biologic DMARDs; CI, confidence interval; CRP, C-Reactive Protein; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs; DLT, deep vein thrombosis; GI, gastrointestinal; HR, hazard ratio; LDA, low disease activity; MACE, major adverse cardiovascular events; MTX, methotrexate; NA, not available; MMSC, non-melanoma skin cancer; PE, pulmonary embolism; PsA, psoriatic arthritis; PsO, psoriasis; RR, relative risk; SAE, serious adverse event; SIE, serious infection event; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; TOF, tofacitinib; VTE, venous thromboembolism.

IMMAGINI ILLEGGIBILI

BIBLIOGRAFIA

1. Burmester GR, et al. Lancet. 2013; 381: 451-60.
2. Fleischmann R, et al. N Engl J Med. 2012; 367: 495-507.
3. Fleischmann R, et al. Lancet. 2017; 390: 457-68.
4. Kremer J, et al. Ann Intern Med. 2013; 159: 253-61.
5. Lee EB, et al. N Engl J Med. 2014; 370: 2377-86.
6. Van Der Heijde D, et al. Arthritis Rheumatol. 2019; 71: 878-91.
7. Van Der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2013; 65: 559-70.
8. Van Vollenhoven RF, et al. N Engl J Med. 2012; 367: 508-19.
9. Caporali R, et al. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37: 485-495.
10. Bowrin K, et al. J Med Econ. 2019; 22: 545-53.

Keywords: *Artrite reumatoide, Real world data, Efficacia e persistenza.*

REMISSIONE DAS28PCR IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON BARICITINIB

PO:02:90

F. Iaquinta, M. Massimino, S. Naty, R. Grembiale
Rheumatology Research Unit - Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

Scopo dello Studio. Obiettivo dello studio è stato di valutare la percentuale di remissione clinica in pazienti trattati con Baricitinib, seguiti per un periodo di un anno.
Materiali e Metodi. 12 pazienti (8 F, 4M), età media 56±12 anni, affetti da Artrite Reumatoide la cui durata di malattia era di 9.8±6 anni, sono stati trattati con Baricitinib e valutati a distanza di 3, 6 e 12 mesi dall'introduzione del farmaco. Ai tempi 0, 3, 6 e 12 mesi è stata valutata l'attività di malattia tramite il DAS28 (PCR), emocromo, profilo lipidico, transaminasi e creatinina. La malattia è stata considerata in remissione per valori di DAS28 (PCR) inferiore a 2.6. Analisi statistiche sono state condotte al fine di determinare differenze tra sottogruppi di pazienti.
Risultati. Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella tabella I. Undici pazienti erano stati precedentemente trattanti con almeno un DMARDs convenzionale, nello specifico il Methotrexate era stato somministrato a tutti, cinque avevano assunto anche Idrossiclorochina, mentre due Leflunomide. Farmaci biologici sono stati utilizzati prima del Baricitinib in cinque pazienti, mentre sette erano naïve. Inoltre, alla data del follow-up ad un anno, due pazienti assumevano contemporaneamente Methotrexate, due Idrossiclorochina e uno metilprednisolone. Il DAS28 (PCR) medio ad inizio trattamento era pari a 4.39 (attività di malattia moderata). Dei 12 pazienti inseriti nello studio, uno è stato considerato perso al follow-up, avendo effettuato controlli solo ai tempi 3 e sei mesi, tuttavia era in remissione al sesto mese (DAS28 2.27 vs 5.14 al basale). La remissione a distanza di un anno è stata riscontrata nell' 83% dei pazienti il cui DAS28 (PCR) medio era pari a 1.97.
Conclusioni. Il trattamento con Baricitinib è stato in grado di determinare, nella nostra coorte e in tempi brevi, la remissione nella quasi totalità dei pazienti seguiti, indipendentemente dalle terapie addizionali. Il Baricitinib è, pertanto, un valido approccio terapeutico per il raggiungimento degli outcomes clinici anche in pazienti con elevata durata di malattia.

Keywords: *Artrite reumatoide, Baricitinib, Remissione.*

Tabella I - Caratteristiche dei Pazienti.

Età	56±12
Sesso F	8 (67)
Durata di Malattia	9.8±6
csDMARDs precedenti n. Si	11 (92)
bDMARDs precedenti n. Si	5 (42)
DAS28 (PCR) t0	4.39
DAS28 (PCR) t1	1.97
Le variabili continue sono indicate come media e deviazione standard, quelle categoriche come numeri e percentuali. T0: visita basale, t1: visita a 12 mesi	

PO:03:91 - PO:03:99 SESSIONE POSTER 3

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

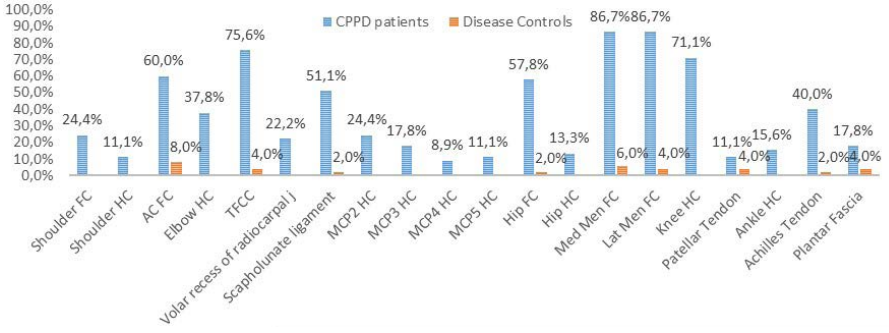
A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

DIAGNOSI ECOGRAFICA DI CPPD: QUANTE E QUALI SEDI VALUTARE? PO:03:91

E. Cipolletta, J. Di Battista, F. Francioso, A. Di Matteo, W. Grassi, E. Filippucci
Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. Negli ultimi anni, l'ecografia si è rivelata uno strumento accurato ed affidabile per la diagnosi della malattia da deposito di pirofosfato di calcio (CPPD) nella pratica quotidiana. In passato, altri studi hanno analizzato il valore diagnostico dei rilievi ecografici nelle diverse sedi [es. anca vs ginocchio; fibrocartilagine (FC) vs cartilagine ialina (HC)]. Tuttavia, nessun lavoro ha investigato quale sia il miglior protocollo ecografico per la diagnosi di CPPD.
Scopo del lavoro. Selezionare il protocollo ecografico ottimale per la diagnosi di CPPD in fase inter-critica.
Materiali e Metodi. Studio caso-controllo trasversale e monocentrico. Sono stati arruolati pazienti con una diagnosi di CPPD [positività del liquido sinoviale per cristalli di pirofosfato di calcio (CPP)] e controlli accoppiati per età e sesso. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un'indagine ecografica bilaterale di 9 HC, 6 FC, 5 tendini, un recesso articolare ed un legamento, come riportato di seguito: spalla (FC glenoidea, HC omerale e FC acromio-claveare), gomito (HC omerale e tendine del tricipite), polso (FC triangolare, legamento scafo-lunato, recesso volare dell'articolazione radio-lunata), mano (HC delle articolazioni metacarpo-falangee dal II al V dito), anca (FC acetabolare e HC femorale), ginocchio (HC del condilo femorale, FC meniscale, tendini patellari e quadricipitale), caviglia (HC del talo, tendine d'Achille e fascia plantare). La valutazione ecografica è stata condotta da un reumatologo in cieco rispetto ai dati clinici. I depositi di CPP sono stati registrati come presenti/assenti secondo le definizioni dell'OMERACT.
Risultati. Sono stati arruolati 95 pazienti, 45 con CPPD (età: 72±10,6 anni, durata della malattia: 5,6±7,8 anni, ratio femmine/maschi 1,3) e 50 controlli accoppiati per sesso e per età (18 con artrite reumatoide, 13 con osteoartrite, 10 con artrite psoriasica e 9 con gotta). La figura 1 mostra la distribuzione e la prevalenza dei depositi di CPP nei casi e nei controlli. È stato osservato che le FC del menisco laterale e mediale erano i siti più frequentemente convolti dai depositi di CPP nei casi (81,8% e 77,3% dei pazienti, rispettivamente), seguiti dalla FC della cartilagine triangolare del carpo (68,2%) e la HC dei condili femorali (54,5%). In tutte queste sedi, i rilievi ecografici indicativi di depositi di CPP sono stati individuati in una percentuale significativamente maggiore dei casi rispetto ai controlli ($p<0,01$).
I protocolli ecografici con la miglior accuratezza diagnostica, i più sensibili ed i più specifici sono mostrati nella tabella I.
Conclusioni. La valutazione ecografica bilaterale di tre articolazioni (ginocchio, polso e anca) ha mostrato la miglior accuratezza diagnostica per la diagnosi di CPPD.

Keywords: *Condrocalcinosi, Ecografia, CPPD.*



Sedi anatomiche	SE	SP	VP+	VP-
FC meniscale del ginocchio e FC triangolare del polso	0,86 (0,76-0,96)	0,86 (0,73-0,94)	6,35 (3,17-12,72)	0,13 (0,06-0,30)
FC meniscale del ginocchio, FC triangolare del polso e FC acetabolare dell'anca	0,93 (0,82-0,99)	0,82 (0,69-0,91)	5,19 (2,85-9,42)	0,08 (0,03-0,24)
FC acetabolare dell'anca, HC dei condili femorali nel ginocchio e legamento scafo-lunato del polso	0,67 (0,51-0,80)	0,96 (0,86-0,99)	16,67 (4,22-65,82)	0,35 (0,23-0,53)

Legenda. FC: fibrocartilagine, HC: cartilagine ialina, SE: sensibilità, SP: specificità, VP: valore predittivo.

EFFETTO ANTI-INFIAMMATORIO E CONDROPROTETTIVO DELLA COMBINAZIONE DI CELECOXIB E GLUCOSAMINA SOLFATO SU COLTURE DI CONDROCITI UMANI OSTEOARTROSICI STIMOLATI CON IL-1BETA

PO:03:92

S. Cheleschi, B. Frediani, I. Seccafico, S. Tenti, A. Fioravanti
Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, AOUS, Policlinico Le Scotte, Siena

Scopo del lavoro. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il possibile effetto anti-infiammatorio e condroprotettivo del celecoxib e della glucosamina solfato (GS) di prescrizione (farmaco), testati singolarmente o in combinazione, in colture di condrociti umani osteoartrosici (OA) sottoposti allo stimolo negativo dell'interleuchina (IL)-1beta. Al fine di identificare il possibile meccanismo di azione dei farmaci in studio è stata effettuata un'analisi della regolazione della via di trasduzione del segnale del fattore nucleare (NF)-kB.
Metodi. Condrociti OA sono stati isolati dalla cartilagine articolare ottenuta da teste di femore di pazienti con OA sottoposti ad intervento chirurgico, e successivamente sono stati trattati con celecoxib (1.85 μM) e GS (9 μM) testati singolarmente o in combinazione, per 24 e 48 ore, in presenza dell'IL-1 (10 ng/mL). Al termine del trattamento, l'espressione genica ed il rilascio nel sopranatante delle principali citochine infiammatorie, delle metalloproteasi (MMPs) e del collagene di tipo II (Col2a1) sono stati analizzati in PCR real time ed in ELISA. L'apoptosi e la produzione di specie reattive dell'ossigeno sono state misurate tramite citometria a flusso, mentre l'espressione della proteina anti-apoptotica BCL2, degli enzimi anti-ossidanti, così come delle sub-unità p50 e p65 dell'NF-kB in PCR.
Alcune colture sono state pre-incubate con un inibitore specifico dell'NF-kB (BAY 11-7082, 1 μM), prima del trattamento farmacologico, e l'analisi di tutti i geni target è stata eseguita tramite PCR.
Risultati. Il celecoxib e la GS testati singolarmente hanno determinato una riduzione statisticamente significativa dell'espressione genica e del rilascio nel sopranatante della COX-2, della prostaglandina E2, dell'IL-1, -6, del fattore di necrosi tumorale alfa, e delle MMP-1, -3, -13, mentre inducevano un aumento dei livelli di mRNA del Col2a1, rispetto alla condizione basale o allo stimolo con l'IL-1. Entrambi i farmaci hanno ridotto la ratio di apoptosi e la produzione dell'anione superossido mitocondriale, oltre ai livelli trascrizionali della superossido dismutasi 2, della catalasi, e del fattore nucleare eritroide (NRF) 2, aumentando invece BCL2. L'espressione delle sub-unità p50 e p65 risultava significativamente aumentata dall'incubazione con i due farmaci in studio.
Il trattamento combinato (celecoxib+GS) induceva una significativa riduzione degli effetti dell'IL-1 sull'infiammazione, sull'apoptosi, sullo stress ossidativo, e sul metabolismo cartilagineo, e tale effetto risultava significativamente aumentato rispetto a quanto osservato per ogni molecola testata singolarmente. Inoltre, l'inibizione dell'NF-kB risultava significativamente aumentata dalla co-incubazione delle cellule con i due farmaci in studio.
Conclusioni. I nostri risultati hanno dimostrato un effetto sinergico del celecoxib e della GS sulla regolazione del metabolismo cartilagineo, dell'apoptosi e dello stress ossidativo, ipotizzabile attraverso la modulazione della via di trasduzione del segnale dell'NF-kB. Pertanto, i nostri dati possono supportare l'uso di una terapia di combinazione con celecoxib e GS nei pazienti con OA.

Keywords: *Osteoartrosi, Celecoxib, Glucosamina sulfato.*

IMPACT OF THUMB OSTEOARTHRITIS ON PAIN, FUNCTION AND QUALITY OF LIFE: A COMPARATIVE STUDY BETWEEN EROSIVE AND NON-EROSIVE HAND OSTEOARTHRITIS

PO:03:93

S. Tenti [1], S. Cheleschi [1], B. Frediani [1], R. Gusinu [2], F. Ferretti [3], A. Fioravanti [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena;
[2]Medical & Health Services Manager of Santa Maria alle Scotte University Hospital, Siena;
[3]Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, Santa Maria alle Scotte University Hospital of Siena

Aim. The study was aimed to compare the impact of thumb base osteoarthritis (TBOA) on pain, function and quality of life in patients with erosive or non-erosive hand osteoarthritis (HOA).

Methods. This observational retrospective study included 232 patients: 64 with erosive HOA (EHOA) and concomitant TBOA, 36 with isolated EHOA, 97 with non-erosive HOA (non-EHOA) and TBOA and 35 with isolated non-EHOA. Hand pain by a visual analogue scale (VAS), Functional Index for Hand Osteoarthritis (FIHOA) score, Health Assessment Questionnaire (HAQ), the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) and the possible correlations between VAS and FIHOA with radiological score were assessed.

Results. No differences were found between EHOA with TBOA and isolated EHOA in VAS and FIHOA scores; opposite, there was a significant difference in VAS ($p<0.01$) and FIHOA ($p<0.001$) between subjects with non-EHOA and rizoarthrosis and patients with only non-EHOA. VAS and FIHOA values resulted slightly higher in patients with EHOA and TBOA versus non-EHOA and rizoarthrosis; they were significantly more elevated in EHOA and TBOA group compared to isolated non-EHOA ($p<0.001$) and in isolated EHOA versus isolated non-EHOA ($p<0.01$ and $p<0.001$, respectively). HAQ, SF-36 resulted significantly better in isolated non-EHOA patients compared to the other groups. Finally, we observed a significant correlation between FIHOA and all the Kallman's scales in EHOA patients with TBOA and between FIHOA and Kallman's thumb score in non-EHOA-TBOA group.

Conclusions. EHOA has a more severe clinical burden than non-EHOA; the presence of rizoarthrosis appeared an important determinant of pain and disability in non-EHOA.

Keywords: *Erosive hand osteoarthritis, Hand osteoarthritis, Thumb osteoarthritis.*

EFFICACIA DELLA TERAPIA INFILTRATIVA CON ACIDO IALURONICO NELL'ARTROSI D'ANCA SECONDARIA AD ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) VERSUS ARTROSI D'ANCA PRIMARIA: VALUTAZIONE PROSPETTICA A DUE ANNI

PO:03:94

A. Luppino [1], O. De Lucia [2], F. Pregnolato [1], A. Murgo [2], I. Pontikaki [3], M. Gattinara [3], T. Ubiali [2], R. Cimaz [1,3], R. Caporali [1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano;
[2]U.O.C. Reumatologia Clinica, ASST-Pini-CTO, Milano; [3]U.O.C. Reumatologia Pediatrica, ASST-Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. L'infiammazione cronica articolare che caratterizza l'artrite idiopatica giovanile (AIG) causa diverse complicanze a lungo termine, incluso il danno articolare secondario; nel 22% dei pazienti risulta necessario il ricorso ad interventi di chirurgia maggiore. Il coinvolgimento dell'anca si verifica in oltre il 60% dei pazienti, rappresentando un'importante causa di dolore e disabilità. La protesi totale di anca (PTA) è il trattamento d'elezione nell'artrosi d'anca secondaria quando la terapia farmacologica risulta inefficace. Tuttavia, l'approccio chirurgico nei pazienti con AIG presenta numerose limitazioni e complicanze. Attualmente nessuno studio ha valutato l'approccio medico nel management dell'osteoar-

Tabella I - Caratteristiche cliniche e demografiche dei due gruppi di pazienti.

Variabili al basale	OA primaria (N=26)	AIG (N=14)	p-value
Età, anni	41.7±6.8	32.5±10.1	0.006
Sesso, %F (M)	26.9 (7)	64.3 (9)	0.041
BMI > 25 Kg/m^2	53.8 (14)	35.7 (5)	0.333
Durata malattia AIG, anni	---	23.9±11.7	
Durata coxalgia, anni	3.4±4.2	11.9±9.4	0.003
K-L rating score, % (N)			0.556
Grado 2	42.3 (11)	28.6 (4)	
Grado 3	46.2 (12)	57.1 (8)	
Grado 4	11.5 (3)	14.3 (2)	

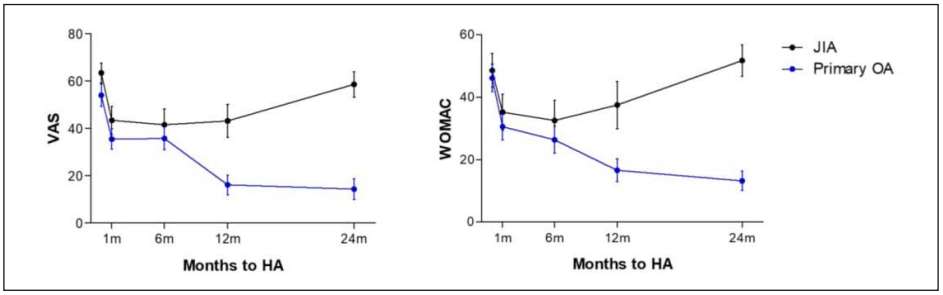


Figura 1 - Trend di VAS and WOMAC score stratificati per diagnosi (OA primaria vs OA secondaria ad AIG) dopo iniezione intra-articolare di acido ialuronico a livello dell'anca.

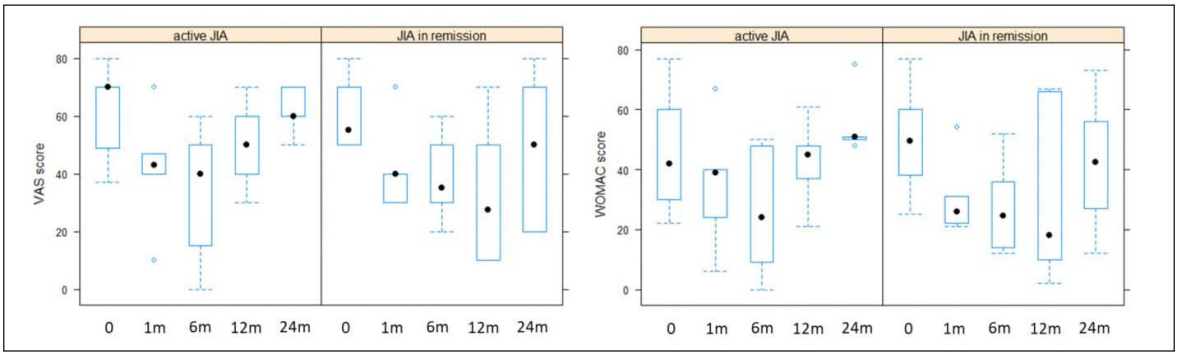


Figura 2 - Boxplots di VAS e WOMAC nei pazienti con AIG stratificati per attività di malattia secondo i criteri di Wallace.

trosi (OA) secondaria ad AIG. L'obiettivo del presente studio è di valutare efficacia e tollerabilità della terapia infiltrativa eco-guidata con acido ialuronico (AI) nei pazienti con artrosi d'anca secondaria ad AIG rispetto ai pazienti con coxartrosi primaria.

Metodi. Entrambi i gruppi di pazienti sono stati trattati con AI intra-articolare, Hylan G-F 20 2 ml, a cadenza mensile per 3 mesi consecutivi e, successivamente, a cadenza semestrale per 2 anni. L'efficacia della terapia infiltrativa in termini di riduzione di indici clinimetrici (VAS e WOMAC score) e di ridotto consumo di analgesici e anti-infiammatori non steroidei (FANS), la tollerabilità e l'eventuale sospensione della terapia sono stati valutati retrospettivamente dopo 1 mese, 6 mesi, 1 anno e 2 anni dall'inizio della terapia e confrontati nei due gruppi di pazienti. Inoltre sono stati raccolti i dati riguardanti BMI, grado radiologico, durata del dolore e le caratteristiche di malattia (sottotipo, durata) nei pazienti con AIG. Un metodo statistico simile al propensity score è stato applicato per bilanciare le caratteristiche dei pazienti e rendere comparabili i due gruppi.

Risultati. 14 pazienti con OA d'anca secondaria ad AIG e 26 pazienti con OA d'anca primaria sono stati inclusi nello studio (le caratteristiche cliniche e demografiche sono riportate in Tabella I). È stata osservata una significativa e rapida riduzione in termini di VAS e WOMAC score, con conseguente riduzione del consumo di analgesici/FANS in entrambi i gruppi di pazienti durante i primi 6 mesi ed in particolare dopo un mese. Una divergenza nella risposta clinica nei due gruppi è stata osservata dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento, con un graduale peggioramento di VAS e WOMAC score nei pazienti con AIG, fino al ritorno ai valori basali (Figura 1). Il peggior outcome è stato osservato nei pazienti con AIG in fase attiva (Figura 2).

Conclusioni. La durata della risposta clinica al trattamento con AI intra-articolare dipende dalla natura dell'artrosi (primaria vs secondaria). La degenerazione articolare nell'OA secondaria a malattie reumatologiche infiammatorie potrebbe differire rispetto a quella dell'OA primaria, a causa del peculiare microambiente sinoviale, che potrebbe influenzare la risposta all'AI esogeno. Un diverso schema terapeutico che preveda infiltrazioni ravvicinate potrebbe essere necessario nei pazienti con AIG.

Keywords: *Artrosi secondaria, Acido ialuronico, Artrite idiopatica giovanile.*

LA STIMA ECOGRAFICA DELL'ENTITÀ DEI DEPOSITI DI URATO MONOSODICO PREDICE IL SODDISFACIMENTO DEI CRITERI DI REMISSIONE PER LA GOTTA DEL 2016. UNO STUDIO PROSPETTICO A 12 MESI.

PO:03:95

E. Cipolletta, J. Di Battista, A. Di Matteo, W. Grassi, E. Filippucci
Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. I criteri di remissione per la gotta del 2016 includono i seguenti cinque domini: uricemia <6 mg/dl, assenza di tofi sottocutanei, assenza di attacchi acuti, dolore (dovuto alla gotta) <2/10 e valutazione globale del paziente dell'attività di malattia <2/10. Per definire la remissione, tutti i criteri devono essere soddisfatti e mantenuti per 12 mesi.
Scopo del lavoro. Valutare se l'entità dei depositi ecografici di MSU al basale possa predire il soddisfacimento dei criteri di remissione nei successivi 12 mesi.
Materiali e Metodi. In questo studio monocentrico, osservazionale e prospettico a 12 mesi, i pazienti affetti da gotta (in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR del 2015) e in terapia con ipouricemizzanti da almeno sei mesi sono stati reclutati consecutivamente.
Dopo una valutazione clinica basale, solo i pazienti che al basale soddisfacevano tutti i domini della remissione (e pertanto in grado di poter soddisfare e mantenere i criteri nell'arco di 12 mesi) sono stati inclusi e monitorati ad intervalli semestrali per un anno.
Al basale, i pazienti sono stati sottoposti ad una ecografia delle seguenti sedi: gomiti, polsi, 2° articolazioni metacarpo-falangee, ginocchia, caviglie e 1° articolazioni metatarso-falangee). La presenza di rilievi ecografici indicativi di depositi di MSU (in accordo con le definizioni OMERACT) è stata registrata. Uno score derivante dalla somma dei singoli rilievi elementari (aggregati, segno del doppio contorno e tofi) ed uno score totale sono stati calcolati per ciascun paziente.
Risultati. Sono stati reclutati 70 pazienti. 20 sono stati esclusi al basale perché non soddisfacevano tutti i criteri di remissione. Nei 50 pazienti inclusi, i criteri di remissione sono stati mantenuti per 12 mesi in 21 (42.0%). Non sono state identificate differenze statisticamente significative tra i pazienti che soddisfacevano e che non soddisfacevano i criteri di remissione nelle variabili cliniche e laboratoristiche ad eccezione dell'uso di colchicina (7, 33% vs 20, 69%, p=0.02).
L'entità dei depositi ecografici di MSU era significativamente più bassa nei soggetti in remissione che in quelli non in remissione a 12 mesi (score totale 1.9±1.8 vs 5.1±3.1, p<0.01).
I criteri di remissione sono stati soddisfatti nel 87.5% dei soggetti senza rilievi ecografici di MSU e solo nel 33% di coloro con uno o più rilievi ecografici di MSU (p<0.01).
All'analisi di regressione univariata, gli score ecografici e l'uso di colchicina sono state le uniche variabili significativamente associate con il raggiungimento
della remissione (Tabella I).
Il rischio di non soddisfare i criteri di remissione aumenta all'aumentare dell'entità dei depositi ecografici di MSU (Figura 1).
Conclusioni. La stima ecografica dei depositi di MSU al basale è un predittore indipendente della remissione nell'arco di 12 mesi. Pertanto, la valutazione ecografica in pazienti in grado di soddisfare la remissione può migliorarne la loro gestione terapeutica.

Keywords: *Gotta, Ecografia muscoloscheletrica, Remissione.*

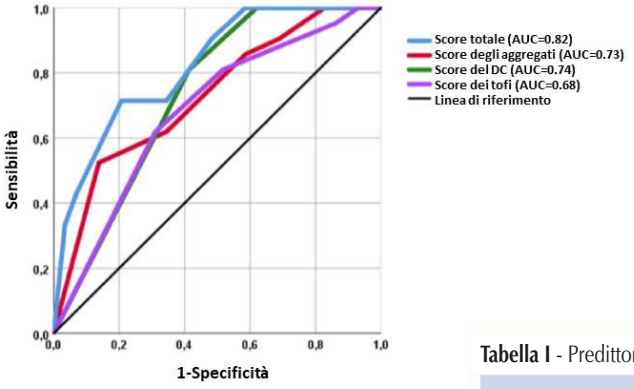


Tabella I - Predittori al basale della remissione a 12 mesi.

	OR (95%CI)	Valore di P
Profilassi con colchicina	0.23 (0.07-0.75)	0.02
Score totale (per ogni incremento unitario)	1.81 (1.27-2.60)	0.04
Score degli aggregati ((per ogni incremento unitario)	1.73 (1.14-2.64)	<0.01
Score del DC (per ogni incremento unitario)	4.16 (1.56-11.3)	<0.01
Score dei tofi (per ogni incremento unitario)	1.95 (1.07-3.56)	<0.01
95%CI: intervallo di confidenza al 95%, OR: odds ratio		

ASSESSING RELEVANT JOINTS FOR MONITORING CPPD DISEASES: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF IMAGING TECHNIQUES BY THE OMERACT ULTRASOUND - CPPD SUBGROUP

PO:03:96

A. Adinolfi [1], S. Sirotti [2], G. Sakellariou [3], E. Cipolletta [4], E. Filippucci [4], F. Porta [5], P. Sarzi-Puttini [2], C.A. Scirè [6], H. Keen [7], P. Mandl [8], C. Pineda [9], L. Terslev [10], M.A. D'Agostino [11], N. Damjanov [12], A. Iagnocco [13], G. Filippou [2]

[1]Rheumatology Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]Rheumatology Department, Luigi Sacco University Hospital, Milano; [3]Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, University of Pavia; [4]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Molecular Sciences, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [5]INS, Institute of Neurosciences, Firenze; [6]SIR Epidemiology, Research Unit, Milano; [7]Medicine and Pharmacology Department, The University of Western Australia, Murdoch, Perth, Australia; [8]Internal Medicine 3, Division of Rheumatology, Medical University Vienna, Austria: [9]Rheumatology Department, Instituto Nacional de Rehabilitacion, Mexico City, Mexico; [10]Center for Rheumatology and Spine Diseases, Rigshospitalet, Copenhagen University, Copenaghen, Denmark; [11]Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma; [12]Rheumatology, University of Belgrade School of Medicine, Belgrade, Serbia; [13]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Biological Sciences, Università degli Studi di Torino

Objective. Imaging has been extensively used for the diagnosis of Calcium Pyrophosphate Deposition Disease (CPPD) but the exact prevalence of joint calcifications at imaging in patients with CPPD has not been thoroughly assessed.
This systematic literature review (SLR) is aimed to estimate the prevalence of calcium crystal deposition in peripheral joints by imaging in suspected or definite CPPD patients to establish relevant joints for CPPD monitoring.
Methods. After defining PICOs, Pubmed and Embase were searched from inception to October 2020 for identifying studies that evaluated the application of Conventional Radiography (CR), Ultrasound (US), Computed Tomography (CT) and Dual Energy Computed Tomography (DECT) in detecting calcifications at peripheral joints in patients with defined or probable CPPD diagnosis. Search strategies based on Mesh terms and free text were applied. Six reviewers independently screened the articles. In a first step, the evaluation was based only on titles and abstracts and then, the eligible articles were

Confirmed CPPD Diagnosis

		KNEE	WRIST	HAND	ELBOW	SHOULDER	AC	HIP	ANKLE	FOOT
XR	Imaging positive cases/all cases	383/568 67%	283/411 69%	34/146 23%	53/109 49%	50/144 35%	37/84 44%	115/189 61%	56/209 27%	15/59 25%
	Cases positive bilaterally	59/103 57%	40/79 51%	0/1	3/11 27%	1/6 17%	9/17 53%	33/52 63%	2/36 0,06%	0
US	Imaging positive cases/all cases	265/324 82%	177/211 84%	4/42 9%	1/1 100%	0/30	4/30 13%	47/80 59%	90/209 43%	0
	Cases positive bilaterally	83/96 86%	56/80 70%	1/ 4 25%	0	0	3/ 4 75%	1/2 50%	44/68 65%	0

CPPD Ongoing Diagnosis

		KNEE	WRIST	HAND	ELBOW	SHOULDER	AC	HIP	ANKLE	FOOT
XR	Imaging positive cases/all cases	2453/2829 87%	537/1020 53%	104/617 17%	39/78 50%	85/192 44%	27/31 87%	327/889 37%	25/58 43%	27/51 53%
	Cases positive bilaterally	548/1167 50%	218/339 63%	67/89 75%	27/28 96%	46/52 88%	0/2	101/201 50%	22/22 100%	20/21 95%
US	Imaging positive cases/all cases	241/260 93%	30/84 36%	2/39 5%	1/1 100%	4/12 33%	29/29 100%	1/1 100%	11/49 22%	8/37 22%
	Cases positive bilaterally	1/3 33%	1/2 50%	0	0	0	0	0	0	0

For each joint, are illustrated the ratio between positive joints and the overall number of evaluated joints and the ratio between the joints positive bilaterally and the overall number of joints evaluated bilaterally. AC: Acromion-Clavicular, XR: X-Ray, US: ultrasound

evaluated in full text for inclusion and data extraction. Prespecified criteria were used for including or excluding the articles.

Results. The SLR identified 1826 manuscripts. 543 papers entered in the full text evaluation and 162 articles were finally included. Regarding the first phase, were excluded 954 abstracts, 352 as duplicate, 156 for the language, 47 for the study type, 171 for the population, 171 for the intervention and 57 for the outcome. During the full text evaluation, were excluded 49 for the unavailability of the full text, 18 as duplicate, 8 for the language, 113 for the study type, 48 for the population, 19 for the intervention and 126 for the outcome. Among included, 36 papers considered patients with definite CPPD with a total population of 1530 patients, 977 cases and 533 controls and 126 papers referred to patients with suspected CPPD with a total population of 30569 patients, 3125 affected by CPPD and 27444 controls.

The results about each joint included are summarized in the table but since the low number of studies that evaluated CT and DECT (respectively 7 and 1), the data are not shown. In patients with definite diagnosis, knee and wrist are the joints with the higher prevalence of calcifications at both XR and US, followed by the hip, while in patients with suspected CPPD, the knee is the most prevalent followed by the wrist, hip and shoulder (only sites with more than 50 patients assessed considered). The hand joints have the lowest prevalence of CPPD at imaging. The presence of bilateral imaging findings varies depending on the technique used, the site and the type of patient.

Conclusion. According to the results of this SLR, knees and wrists could be the sentinel joints for CPPD detection by imaging.

Keywords: *Ultrasound, CPPD, Imaging.*

EFFICACIA DELLE INFILTRAZIONI ECOGUIDATE DI ACIDO IALURONICO CROSS-LINKATO COMBINATO CON TRIAMCINOLONE ESACETONIDE PER L'ARTROSI SINTOMATICA DI GINOCCHIO

PO:03:97

F. Porta [1,2], S. Sirotti [3,4], G. Sakellariou [5], G. Filippou [3]

[1]Unità di Medicina del Dolore, Ospedale Santa Maria Maddalena, Occhiobello; [2]Istituto di Neuroscienze, Firenze; [3]Rheumatology Unit ASST Fatebenefratelli Luigi Sacco University Hospital, Milano; [4]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; [5]Division of Rheumatology, University of Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è valutare l'efficacia a lungo termine delle infiltrazioni ecoguidate di una nuova associazione di acido ialuronico cross-linkato combinato con triamcinolone esacetonide (Cingal®) in pazienti con artrosi del ginocchio (KOA).

Materiali e Metodi. Sono stati esaminati retrospettivamente i dati clinici ed ecografici di pazienti con KOA trattati con infiltrazioni intra-articolari ecoguidate di Cingal® con un protocollo fisso di 1 infiltrazione ogni 6 mesi. I pazienti con artropatie infiammatorie concomitanti sono stati esclusi ad eccezione della malattia da deposito di cristalli di pirofosfato di calcio (CPPD). La guida ecografica è stata condotta con tecnica "in plane" e le procedure sono state eseguite in asepsi attraverso il portale più idoneo per le caratteristiche del ginocchio. I pazienti venivano valutati dopo 2 settimane con una visual analogic scale per il dolore (painVAS 0-10); successivamente a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi. venivano compilate una painVAS 0-10 e il questionario WOMAC e veniva effettuata un'ecografia per la valutazione dell'infiammazione utilizzando un grading semiquantitativo (0-3) per versamento, ipertrofia sinoviale e vascolarizzazione (PD). Il confronto delle variabili nel tempo è stato effettuato con il Wilcoxon singol rank test, il McNemar test o il paired samples t-test in relazione alla variabile esaminata.

Risultati. Sono state incluse nello studio 49 ginocchia di 43 pazienti (età mediana 70.6 anni, 24 donne). Il grado di Kellgren Lawrence era 1 per 5 ginocchia, 2 per 10, 3 per 17 e 4 per 9 ginocchia. Il corretto posizionamento del farmaco nello spazio articolare è stato documentato con la guida ecografica e non si sono verificati eventi avversi. Delle 49 ginocchia valutate inizialmente, per 28 era disponibile il follow up a 6 mesi e per 21 a 12 mesi, con una perdita di dati legata principalmente all'epidemia da COVID-19. È stato osservato un decremento rapido e sostenuto, statisticamente significativo, della painVAS (già significativa a 2 settimane) e delle sottoscale WOMAC. Alla valutazione ecografica, il versamento è significativamente diminuito in tutte le valutazioni, l'ipertrofia sinoviale si è ridotta con un effetto sulla percentuale delle articolazioni coinvolte non così rilevante e la riduzione del PD è stata significativa fino al nono mese (Tabella I).

Conclusioni. I risultati di questo studio mostrano che le infiltrazioni ecoguidate di Cingal® inducono una risposta clinica rapida e persistente in pazienti con artrosi sintomatica del ginocchio. L'ecografia ha permesso di documentare un effetto del farmaco anche sulla componente infiammatoria della patologia, probabilmente grazie alla presenza dello steroide. La guida ecografica ha garantito un corretto posizionamento del prodotto in tutte le ginocchia, eliminando i bias legati al malposizionamento del farmaco che può avvenire nelle infiltrazioni in cieco e quindi consentendo di trarre conclusioni solide circa l'efficacia del Cingal® nel trattamento della KOA.

Keywords: *Artrosi, Ecografia, Acido ialuronico.*

Tabella I - Misurazioni cliniche ed ecografiche. I valori della p si riferiscono al confronto di ogni follow up con il baseline. Le sottoscale WOMAC sono state confrontate con il paired samples t test. *test di ipotesi non applicabile.

	baseline	2 settimane	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi
VAS (mediana,ICC)	6 (5-8)	3 (1-4.25) p<0.0001	2 (0.5-3-5) p<0.0001	1.5 (0-3) p<0.0001	1.5 (0-4) p<0.0001	1 (0-2.75) p<0.0001	1 (0-3.25) p<0.0001
WOMAC dolore	-	-	p 0.028	p 0.0004	p 0.0036	p 0.0096	p 0.0064
WOMAC rigidità	-	-	p 0.048	p 0.040	p 0.0388	p<0.0001	p 0.0083
WOMAC funzione	-	-	p 0.043	p 0.0005	p 0.0014	p 0.01	p 0.007
Versamento 0-1 (n,%)	44/49 (89.79)	-	24/38 (64.86) p 0.039	15/28 (53.57) p 0.0005	16/26 (74.07) p 0.0039	13/19 (68.42)*	13/21 (61.90) p 0.015
Versamento 0-3 (mediana,ICC)	2 (1-2)	-	1 (0-1) p<0.0001	1 (0-1) p<0.0001	1 (0-1) p 0.0001	0 (0-1) p<0.0001	1 (0-1) p<0.0001
Ipertrofia sinoviale 0-1 (n,%)	42/49 (85.71)	-	31/37 (83.78) p 0.25	23/28 (82.14) p 0.25	20/26 (76.92) p 0.31	12/19 (63.15) p 0.015	16/21 (76.19) p 0.062
Ipertrofia sinoviale 0-3 (mediana,ICC)	1 (1-2)	-	1 (1-1) p 0.002	1 (1-1) p 0.0001	1 (1-1) p 0.0001	1 (0-1) p 0.0001	1 (0.5-1) p 0.0001
PD 0-1 (n,%)	15/49 (30.61)	-	0/38 (0) p 0.03	0/28 (0) p 0.03	0/26 (0) p 0.001	1/19 (5.2) p 0.62	1/21 (4.76) p 0.37
PD 0-3 (mediana,ICC)	0 (0-0)	-	0 (0-0) p 0.03	0 (0-0) p 0.03	0 (0-0) P 0.06	1 (0-1) p 0.01	0 (0-0) p 0.31

IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 SULLA PRATICA INFILTRATIVA: RISULTATI DI UN'INDAGINE MULTICENTRICA E MULTIDISCIPLINARE ITALIANA

PO:03:98

S. Tenti [1], S. Cheleschi [1], N. Mondanelli [2], A. Bernetti [3], F. Agostini [3], M. Capassoni [4], R. De Chiara [5], G. Farì [6], B. Frediani [1], A. Frizziero [7], S. Giannotti [2], S. Guiducci [4], S. Masiero [8], M. Megna [6], C. Messina [9], L. Moretti [10], L. Tognolo [8], G. Gigliucci [11], V. Santilli [3], A. Migliore [11], A. Fioravanti [1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena; [2]Orthopedics and Traumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [3]Department of Anatomy, Histology, Forensic Medicine and Orthopedics, Sapienza University, Rome; [4]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence; [5]Rehabilitation Unit, Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio, Catanzaro; [6]Physical Medicine and Rehabilitation, Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, Bari; [7]Outpatient and Orthogeriatric Rehabilitation Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Parma; [8]Physical Medicine and Rehabilitation Unit, Department of Neuroscience, University of Padua; [9]IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milan; [10]Orthopaedic & Trauma Unit, Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, University of Bari; [11]Unit of Rheumatology, San Pietro Fatebenefratelli Hospital, Rome

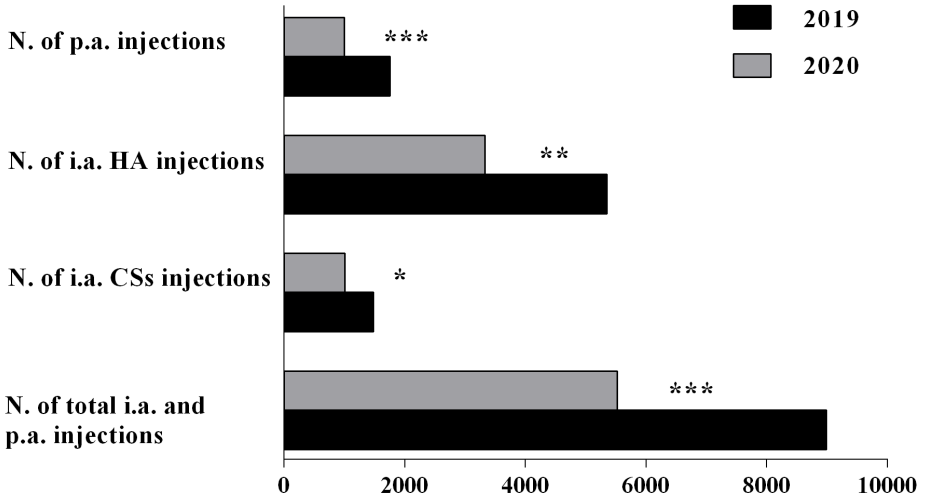
Scopo del lavoro. La recente pandemia da COVID-19 ha indotto una sostanziale riduzione dell'erogazione di servizi sanitari non ritenuti essenziali; parallelamente si è assistito ad una radicale riorganizzazione e temporanea sospensione dell'attività ambulatoriale dedicata a patologie croniche, tra cui l'Osteoartrosi (OA). Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare l'impatto della pandemia da COVID-19 sulla pratica infiltrativa nel nostro paese.

Materiali e Metodi. Questo studio trasversale retrospettivo è stato realizzato tramite l'invio per mail di una 'survey' volta ad indagare l'attività infiltrativa durante l'anno 2020 rispetto all'anno 2019, a differenti centri di Reumatologia, Medicina Fisica e Riabilitativa e Ortopedia, distribuiti in maniera omogenea nel territorio nazionale.

Risultati. Undici centri del Servizio Sanitario Nazionale hanno completato l'indagine, compresi tre centri di Reumatologia, due di Ortopedia, cinque di Medicina Fisica e Riabilitativa e uno di Diagnostica interventistica. Le attività dei servizi infiltrativi sono risultate notevolmente diminuite su tutto il territorio nazionale con una percentuale di riduzione del 60% rispetto al periodo pre-pandemico. È stato registrato un significativo calo del numero delle infiltrazioni sia intra-articolari che peri-articolari, in particolare di acido ialuronico. Le rigide restrizioni governative e la paura dei pazienti di contrarre l'infezione rappresentavano i fattori condizionanti.

Conclusioni. La significativa diminuzione della pratica infiltrativa durante la pandemia COVID-19, emersa dal nostro studio, sottolinea ancora una volta l'esistenza di effetti indiretti della pandemia, solo in apparenza secondari, ma in realtà responsabili di possibili conseguenze negative in termini di disabilità e qualità della vita, in pazienti affetti da malattie muscolo-scheletriche.

Keywords: *COVID-19, Intra-articular therapy, Hyaluronic acid.*



HYDROSTATIC PRESSURE REGULATES OXIDATIVE STRESS THROUGH MICRORNA IN HUMAN OSTEOARTHRITIC CHONDROCYTES

PO:03:99

S. Cheleschi, B. Frediani, S. Tenti, A. Fioravanti
Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, AOUS, Policlinico Le Scotte, Siena

Aim of the Study. Hydrostatic pressure (HP) modulates chondrocytes metabolism, however, its ability to regulate oxidative stress and microRNAs (miRNA) has not been clarified. The aim of this study was to investigate the role of miR-34a, miR-146a, and miR-181a as possible mediators of HP effects on oxidative stress in human osteoarthritis (OA) chondrocytes.
Methods. Chondrocytes were exposed to cyclic low HP (1-5 MPa) and continuous static HP (10 MPa) for 3 hrs. Metalloproteinases (MMPs), disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif (ADAMTS)-5, type II collagen (Col2a1), miR-34a, miR-146a, miR-181a, antioxidant enzymes, and B-cell lymphoma 2 (BCL2) were evaluated by quantitative real-time polymerase chain reaction qRT-PCR, apoptosis and reactive oxygen species ROS production by flow cytometry, and b-catenin by immunofluorescence. The relationship among HP, the studied miRNA, and oxidative stress was assessed by transfection with miRNA specific inhibitors.
Results. Low cyclical HP significantly reduced apoptosis, the gene expression of MMP-13, ADAMTS5, miRNA, the production of superoxide anion, and mRNA levels of antioxidant enzymes. Conversely, an increased Col2a1 and BCL2 genes was observed. b-catenin protein expression was reduced in cells exposed to HP 1-5 MPa. Opposite results were obtained following continuous static HP application. Finally, miRNA silencing enhanced low HP and suppressed continuous HP-induced effects.
Conclusions. Our data suggest miRNA as one of the mechanisms by which HP regulates chondrocyte metabolism and oxidative stress, via Wnt/b-catenin pathway.

Keywords: *Osteoartrosi, Pressione idrostatica, Microrna.*

PO:04:100 - PO:04:107 SESSIONE POSTER 4

DOLORE CRONICO E FIBROMIALGIA

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

OVERACTIVE BLADDER SYNDROME AND SEXUAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH FIBROMYALGIA AND THEIR EFFECT ON DISEASE SEVERITY

PO:04:100

F. Salaffi [1], M. Di Carlo [1], S. Farah [1], V. Giorgi [2], P. Sarzi-Puttini [2]

[1]Rheumatological Clinic, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona; [2]Rheumatology Unit, Internal Medicine Department, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan; University School of Medicine, Milano

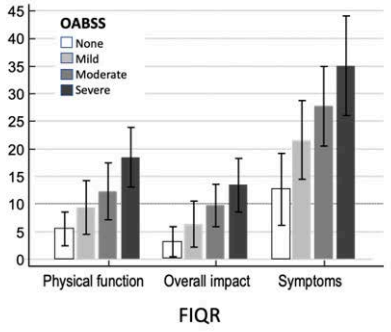
Objective. The aim of this study was to evaluate the prevalence and severity of overactive bladder syndrome (OAB) and sexual dysfunction in fibromyalgia (FM) patients, as well as how they affect disease severity.

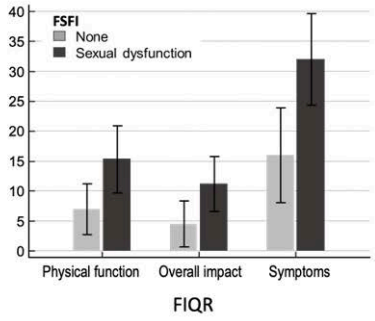
Methods. Consecutive adult female patients with FM were consecutively enrolled. Patients filled in a comprehensive questionnaire package including demographic variables, disease severity assessment (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire [FIQR]), neuropathic pain features (Pain Detect Questionnaire [PDQ]), severity of OAB symptoms (Overactive Bladder Symptom Score [OABSS]), and determining sexual functioning (Female Sexual Function Index [FSFI]). The OABSS had a reasonable to excellent test-retest reliability. Daytime frequency (score 0-2), nighttime frequency (score 0-3), urgency (score 0-5), and urgency incontinence (score 0-5) are the four symptom ratings that make up the overall OABSS. A higher score indicates more severe OAB symptoms. The overall score varies from 0 to 15, with a higher score suggesting more severe OAB symptoms. The 19-item scale assesses sexual function over the previous four weeks and produces domain scores in six areas: sexual desire, arousal, lubrication, orgasm, pleasure, and pain. On a scale of 0 (or 1) to 5, each domain is rated. The ideal cut-off for distinguishing women with and without sexual dysfunction was found to be a total FSFI score of 26.55.

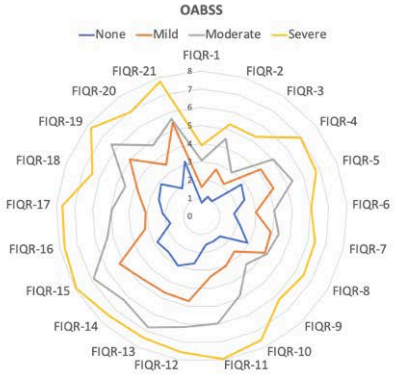
Results. The study included 481 patients, 116 (24.11%) had mild OAB, 82 patients (17.04%) had moderate OAB, and 34 patients had serious OAB (7.06%). In 14.17% of patients the bladder condition was causing them major issues in terms of discomfort. In 7.87% of patients the bladder condition was causing them significant problems. Sexual dysfunctions were found in 91 patients (18.91%). Using the FSFI as dependent variable, multivariate analysis revealed a positive relationship between sexual dysfunction and variables of disease burden (FIQR, p<0.0001; PDQ, p<0.0001, widespread pain index [WPI], p 0.0037). Using OABSS as the dependent variable, multivariate regression revealed a substantial contribution from FIQR (p<0.0001), PDQ (p=0.0037), and WPI (p=0.0030).

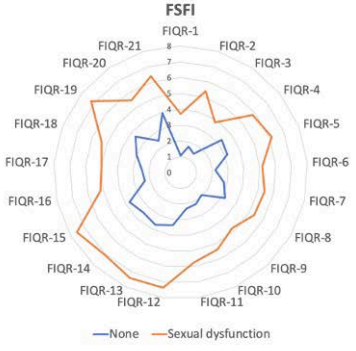
Conclusion. FM has the potential to affect both psychological and physiological processes in women with OAB and sexual dysfunction. These results emphasize the importance of a multidisciplinary approach to treat patients with overactive bladder syndrome and sexual dysfunction in FM. To establish the causal relationship and mechanism of association between FM and genitourinary and sexual dysfunction, further longitudinal studies are required.

Keywords: *Fibromyalgia, Overactive bladder symptoms, Sexual dysfunction.*









NUOVE STRATEGIE DI VISCOSUPPLEMENTAZIONE NELLA GONARTROSI SINTOMATICA: EFFICACIA E SICUREZZA DI UN PROTOCOLLO MONODOSE TRIMESTRALE DI ACIDO IALURONICO A CINQUE ANNI

PO:04:101

F. Galluccio [1], A. Allam [2], M. Capassoni [3], S. Guiducci [3], M. Matucci Cerinic [3]

[1]S.O.D. Reumatologia, Dipartimento Medico Geriatrico, A.O.U. Careggi, Firenze; [2]Department of Physical Medicine, Rheumatology and Rehabilitation, Tanta University Hospitals and Faculty of Medicine, Tanta, Egypt;
[3]S.O.D. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Firenze

Scopo del lavoro. Scopo del lavoro è valutare l'efficacia a lungo termine di una singola iniezione intra-articolare trimestrale di HA ad alto peso molecolare nell'OA sintomatica del ginocchio.

Materiali e Metodi. Studio osservazione in aperto che ha incluso 60 pazienti con gonartrosi sintomatica di grado I-III secondo Kellgren-Lawrence (KL) e trattati con infiltrazione ecoguidata trimestrale di acido ialuronico (Hyalubrix®) a cadenza trimestrale per 60 mesi.

I pazienti sono stati valutati come segue: punteggio WOMAC e scala del dolore NRS 0-10 al basale (T0) e ad ogni trattamento (T1-T8), classificazione Kellgren-Lawrence (KL) al basale e a 24 mesi e poi a 36, 48 e 60 mesi per valutare la progressione dell'artrosi. Le analisi descrittive e il modello di regressione lineare GEE sono stati eseguiti con SAS 9.3.

Risultati. 60/63 pazienti arruolati hanno completato 60 mesi di follow-up. Al basale il 46,6% dei pazienti erano in K-L di grado I, il 26,6% in K-L II e il 26,66% in K-L III. Tre pazienti hanno abbandonato a causa di complicazioni non correlate allo studio.

Il WOMAC è diminuito significativamente (T0 48,62±8,95 vs T11 10,75±4,36; p<0,0001) così come NRS (6,38±1,06 vs T11 0,95±0,89; p<0,0001). Il modello di regressione lineare ha mostrato che il trattamento ha raggiunto il suo massimo effetto tra il 6° e il 9° mese quando si è stabilizzato ed è rimasto invariato fino al 60° mese. Il consumo di FANS e analgesici si è ridotto e non sono state registrate reazioni avverse.

Conclusioni. I dati presentati mostrano l'efficacia di 24 mesi di un ciclo regolare di HA ad alto peso molecolare nell'OA del ginocchio riducendo significativamente il dolore e migliorando la funzione articolare. Inoltre, i risultati di Kellgren potrebbero suggerire che il trattamento potrebbe rallentare la progressione radiografica dell'OA.

L'attuale studio è il primo che somministra Hyalubrix®, un acido ialuronico con un peso molecolare di 1500 kDa circa, ogni 3 mesi, per 60 mesi (5 anni). La scelta di questo schema di trattamento si fonda sull'ipotesi che una somministrazione ripetuta regolarmente, possa garantire una lunga e costante durata dell'effetto desiderato.

Il modello di regressione lineare GEE utilizzato in questo studio ha infatti dimostrato che il trattamento ha raggiunto il suo picco di effetto tra il 6° e il 9° mese quando l'effetto si è stabilizzato ed è rimasto invariato fino al 60° mese.

Tale significativo controllo stabile a lungo termine del dolore e del miglioramento della funzione articolare può essere attribuito al ripristino della viscoelasticità e al mantenimento della lubrificazione dell'articolazione del ginocchio, all'inibizione dell'infiammazione e dell'ipertrofia sinoviale, al miglioramento della propriocezione e della forza muscolare isocinetica con conseguente stabilizzazione dell'articolazione nel tempo. Questo protocollo si è dimostrato infine sicuro e ha permesso la riduzione di assunzione di FANS e analgesici.

Keywords: *Osteoartrosi, Ginocchio, Acido ialuronico.*

	TOT	KELLGREN-LAWRENCE 1	KELLGREN-LAWRENCE 2	KELLGREN-LAWRENCE 3
PATIENTS	60	28(46,66%)	16(26,66%)	16(26,66%)
AGE (M/F)	61.066±9.151 59.310±9.4/62.709±8.745	60.821±9.899 58.066±9.91/64±9.246	64.437±8.64 63.375±9.395/65.5±8.315	58.125±7.623 57±7.668/58.8±7.8
SEX (M/F)	29/31	15(25%)/13(21,66%)	8(13.33%)/8(13.33%)	6(10%)/10(16,66%)
BMI (M/F)	22.075±2.422 22,079±2,89/22,070±1,927	21.864±2.777 21.773±3.331/21.969±2.094	22.293±2.388 22.837±3.034/21.75±1.530	22.225±1.824 21.833±1.306/22.46±2.105

ANALYSIS OF GEE PARAMETER ESTIMATES

WOMAC GEE LINEAR REGRESSION MODEL

QIC 786.9301
QICU 784.0000

EMPIRICAL STANDARD ERROR ESTIMATES

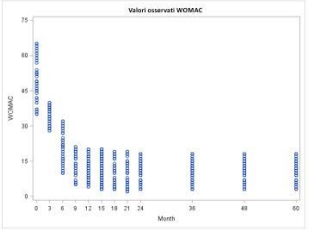
PARAMETER	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	Pr > Z
INTERCEPT	47.2741	0.9623	45.3881	49.1601	49.13	<.0001
MONTH	-3.9713	0.1501	-4.2655	-3.6770	-26.45	<.0001
MONTH_9	-36.3520	1.0672	-38.4436	-34.2604	-34.06	<.0001
INT_MONTH_9	3.9716	0.1505	3.6767	4.2666	26.39	<.0001

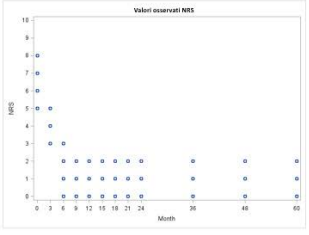
NRS PAIN 0-10 GEE LINEAR REGRESSION MODEL

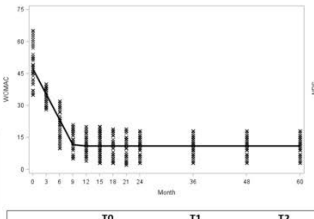
QIC 786.2167
QICU 784.0000

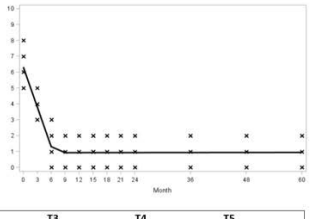
EMPIRICAL STANDARD ERROR ESTIMATES

PARAMETER	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z	Pr > Z
INTERCEPT	6.3047	0.1183	6.0728	6.5366	53.29	<.0001
MONTH	-0.8337	0.0361	-0.9045	-0.7630	-23.10	<.0001
MONTH_6	-5.3853	0.1356	-5.6510	-5.1196	-39.72	<.0001
INT_MONTH_6	0.8340	0.0363	0.7628	0.9052	22.96	<.0001









	T0	T1	T2	T3	T4	T5
WOMAC	48.62 ± 8.95	34.55 ± 3.81	20.90 ± 6.72	13.92 ± 4.97	11.78 ± 4.55	11.91 ± 5.49
NRS	6.38 ±1.06	3.68 ± 0.75	1.53 ± 1.16	0.87 ± 0.87	0.73 ± 0.82	1.04 ± 0.81

	T6	T7	T8	T9	T10	T11
WOMAC	10.15 ± 5.31	9.57 ± 5.35	10.72 ± 4.38	10.73 ± 4.37	10.72 ± 4.38	10.75 ± 4.36
NRS	1.03 ± 0.80	0.92 ± 0.85	0.93 ± 0.88	0.95 ± 0.89	0.93 ± 0.88	0.95 ± 0.89

FIBROMYALGIA AND CHRONIC PROSTATITIS/CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME (CP/CPPS): OVERLAPPING CONDITIONS FOR MEN

PO:04:102

F. Salaffi [1], M. Di Carlo [1], S. Farah [1], C. Mariani [1], V. Giorgi [2], D. Marotto [3], P. Sarzi-Puttini [2]

[1]Rheumatological Clinic, Ospedale Carlo Urbani Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]Rheumatology Unit, Internal Medicine Department, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan; University School of Medicine, Milano; [3]Rheumatology Unit, ATS Sardegna, ASSL Olbia

Introduction. There is significant overlap in the clinical features of fibromyalgia (FM) with those of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). CPPS, also known as category III prostatitis (or chronic prostatitis), is a form of prostatitis that accounts for 90% of all cases of prostatitis. CPPS is a nonbacterial manifestation of the disease, and its use signifies a recognition that central pain hypersensitivity is the most common symptom of nonbacterial prostatitis. This study aimed to examine this association by comparing the risk of prior FM between patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS).

Methods. This study enrolled 142 adult male patients with FM, diagnosed according to the 2016 ACR diagnostic criteria in a rheumatological setting. All patients were asked to complete the NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI). Based on the total of items 1-9, the severity of CPPS was classified as mild (10-14 points), moderate (15-29 points), or severe (more of 31 points). Furthermore, we stratified FM patients by category of severity by the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire [FIQR) the modified Fibromyalgia Assessment Status (ModFAS) questionnaire, and the Polysymptomatic Distress Scale (PDS). Pairwise comparisons were performed with Bonferroni's adjustment.

Results. Data were retrieved from two rheumatology centres, by the Italian Registry of FM. The study included 142 cases with FM. We found that a total of 36 (25.3%) of the 142 sampled patients had CP/CPPS. 106 (74.6%) had mild CP/CPPS, 22 patients (15.5%) had moderate CP/CPPS, and 14 patients had serious CP/CPPS (9.9%). Using the NIH-CPSI as dependent variable, multivariate analysis revealed a positive relationship between CP/CPPS and variables of disease burden (FIQR, $p<0.0001$; PDQ, $p<0.0001$, widespread pain index [WPI], $p=0.0037$).

Conclusion. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome are frequently associated in patients with FM symptoms. Urologists should be aware of the association between CP/CPPS and FM when treating patients.

REFERENCES

1. Gasperi M, Krieger JN, Forsberg C, Goldberg J, Buchwald D, Afari N. Chronic prostatitis and comorbid non-urological overlapping pain conditions: A co-twin control study. J Psychosom Res. 2017; 102: 29-33.
2. Warren JW, Howard FM, Cross RK, et al. Antecedent non-bladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. Urology. 2009; 73: 52-57.
3. Nguyen C, Shoskes D. Evaluation of the Prostatitis Patient. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. 2008: 1-16.
4. Giubilei G, Mondaini N, Crisci A, Raugei A, Lombardi G, Travaglini F, Del Popolo G, Bartoletti R. The Italian version of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. Eur Urol. 2005; 47: 805-11.

Keywords: *Fibromyalgia, Chronic pelvic pain syndrome, Chronic prostatitis.*

BODY MASS COMPOSITION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH FIBROMYALGIA: PRELIMINARY RESULTS FROM A CROSS-SECTIONAL MONOCENTRIC STUDY

PO:04:103

E. Hysa [1], S. Paolino [1], R. Mascaro [1], A. Casabella [1], L. Carmisciano [2], E. Gotelli [1], C. Pizzorni [1], A. Sulli [1], V. Smith [3], M. Cutolo [1]

[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, Genova; [2]Department of Health Sciences (DISSAL), Section of Biostatistics, University of Genova; [3]Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Aim of the Study. Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic musculoskeletal widespread pain, fatigue, sleep disturbances and functional symptoms. The primary endpoint of our study aimed to determine whether FM could affect body composition of post-menopausal women. The secondary objectives investigated potential correlations between disease severity, measured subjectively by patient-compiled questionnaires, with body mass variables.

Materials and Methods. Thirty post-menopausal FM female patients (median age 58 years, BMI=25.8) were diagnosed according to either ACR 1990 fibromyalgia classification criteria or ACR 2010 preliminary diagnostic criteria. They underwent Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) for clinical purposes (i.e. screening for osteoporosis). The parameters analyzed by a dedicated software (GE Lunar, USA) were the spine and femoral bone mineral density (BMD), the total lean mass and the total body fat (TBF), quantitative variables of bone, muscle and fat composition. Additionally, qualitative analysis of the bone was indexed by the trabecular bone score (TBS). All the variables were compared with the parameters of 30 healthy controls (median age 59 years, BMI=24.4) matched for sex and age. For each patient, data on disease duration, comorbidities, current treatment and disease severity self-reported scores were collected. The last ones derived from the Italian Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised version that each patient independently compiled before the medical visit: widespread pain index (WPI), symptom severity scale (SSS), polysymptomatic distress scale (PDS), modified fibromyalgia assessment status (modFAS) and FIQR total score (FIQ-R).

Results. The clinical features of the patients included in our cohort are reported in table I. No statistically significant differences were observed between femoral/spine BMD, TBS and muscle mass between patients and controls (p=0.3, p=0.06, p=0.16, p=0.8 respectively). Conversely, both total and central body fat were significantly higher in patients compared with healthy controls (29.4 kg vs 25.2 kg, 15.7 kg vs 13.2 kg, p=0.006 and p=0.01 respectively). No significant correlations were observed between body mass composition indexes with scores of disease severity. Body mass composition variables did not statistically differ when patients were sub-analyzed according to pharmacological treatment and comorbidities.

Conclusions. Our preliminary results suggest that FM does not significantly impair bone mass and quality in post-menopausal women, a conclusion in line with the majority of literature evidences. Interestingly, total and central adipose tissue mass resulted higher in our cohort of patients compared with controls despite these findings did not correlate with disease severity. This might be due to a disease-induced sedentary lifestyle and reinforces the concept that physical activity not only should be the mainstay of treatment but also represents the best preventive method of overweight and obesity, one of most reported comorbidities of FM patients.

Table I - Clinical features of FM patients included in our cohort.

Anagraphic, anthropometric and disease severity data	Patients, N = 30
Age	58.0 [53.8, 69.2]
BMI	25.8 [23.0, 28.4]
Disease duration (years), Median [IQR]	4.5 [2.2, 9.2]
ModFAS, Median [IQR]	24.5 [20.0, 29.2]
PDS, Median [IQR]	17.5 [16.0, 23.2]
SSS, Median [IQR]	8.0 [6.0, 9.0]
WPI, Median [IQR]	12.0 [7.8, 15.0]
FIQ-R, Median [IQR]	57.9 [32.4, 68.8]
Current pharmacological treatment	
Cyclobenzaprine N (%)	24 (80)
Fluoxetine N (%)	5 (16.6)
Duloxetine N (%)	4 (13.3)
Gabapentinoids N (%)	2 (6.6)
Tizanidine N (%)	2 (6.6)
Benzodiazepines N (%)	2 (6.6)
Cannabinoids N (%)	3 (10)
Non-pharmacological treatment	
Aerobic physical activity N (%)	5 (16)
Comorbidities	
Hypertension N (%)	10 (33.3)
Diabetes N (%)	3 (10)
Osteoarthritis N (%)	10 (33.3)
Anxiety/depression N (%)	3 (10)
Psoriasis N (%)	3 (10)

Keywords: *Fibromyalgia, Total body composition, Disease severity.*

CEFALEA IN FIBROMIALGIA: SINERGIA DI MECCANISMI DI SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE AL DOLORE?

PO:04:104

A. Capacci [1], P. Rubortone [1], G. Alonzi [1], G. Tanti [1], C. Di Mario [2], B. Tolusso [1], E. Gremese [2], S. Alivernini [2], M.A. D'Agostino [2]
[1]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. La Fibromialgia (FM) è una delle cause più comuni di dolore cronico diffuso e rientra tra le sindromi da sensibilizzazione centrale essendo caratterizzata da un variegato spettro di sintomi quali astenia, alterazioni del sonno, dell'alvo, della memoria, ansia e depressione. L'alta prevalenza di cefalea associata a FM suggerisce che le due patologie possano condividere alcuni aspetti eziopatogenetici.
Obiettivi. Lo scopo dello studio è valutare l'impatto della cefalea nei pazienti con FM in termini di caratteristiche cliniche e attività di malattia.
Metodi. Pazienti con diagnosi di FM secondo i criteri ACR (1), seguiti nel 2020-2021 nell'ambulatorio del nostro centro sono stati arruolati nello studio e suddivisi in due gruppi in relazione alla storia anamnestica positiva per cefalea (definita come almeno 4 episodi/mese). Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: caratteristiche demografiche, durata dei sintomi, livello d'istruzione, stile di vita e parametri clinici. Inoltre, ogni paziente arruolato ha compilato l'Italian-Fibromyalgia impact questionnaire (FIQR), il Widespread Pain Index (WPI) e la Symptom Severity Scale (SSS) rispettivamente. Per ogni paziente è stato registrato il concomitante schema terapeutico in atto al momento dell'arruolamento.
Risultati. Sessantaquattro pazienti con FB sono stati arruolati (sesso femminile: 95.3%; età: 46.88±13.59 anni; durata di malattia 58.09±84.49 mesi) e di questi 34 (53.2%) presentavano concomitante anamnesi positiva di cefalea. I pazienti con FM e cefalea non differivano in termini di caratteristiche demografiche, dello stile di vita e in termini di terapia farmacologica concomitante dai pazienti FM senza cefalea. Tuttavia, i pazienti con FM e cefalea presentavano più frequentemente sindrome sicca primitiva (71% vs 29% senza cefalea p=0.036), e una prevalenza più elevata di dolore a livello del massiccio facciale (74% vs 26% p=0.012). Inoltre i pazienti con FM e cefalea presentavano un indice WPI maggiore (9.6±1.8) rispetto a chi non presentava tale sintomo (8.5±2.2; p=0.032), e score maggiori della distribuzione differenziale dei punteggi individuali dei domini fisici/psicologici dell'Italian - FIQR, (FIQR items da 12 a 21) soprattutto per maggiore sensibilità a rumore, luce, odore e stimolo termico.
Conclusioni. I pazienti con FM e cefalea, appaiono essere un subset caratterizzato da una maggiore sensibilità a fattori trigger esterni che potrebbero contribuire ai meccanismi di sensibilizzazione centrale del dolore.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolf F, et al. Arthritis Rheum. 1990.

Keywords: *Fibromialgia, Dolore, Cefalea.*

EVALUATION OF PERIPHERAL NEUROPATHY IN FIBROMYALGIA PO:04:105

R. Galiero [1], M. Borrelli [1], F. Masini [1], R. Ferrara [1], T. Salvatore [2], F. Sasso [1], G. Cuomo [2]
[1]Internal Medicine, Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania Luigi Vanvitelli, Napoli;
[2]Internal Medicine, Department of Precision Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Background. Etiopathogenesis and characteristics of peripheral neuropathy in Fibromyalgia (sFM) are still unknown. However, over the last years, some anatomical evidence suggests a direct involvement of large myelinated and small unmyelinated nerve fibers. Thus, aim of this study was the evaluation of peripheral neuropathy in a population of subjects affected by sFM.
Methods. This is a pilot observational study which involved 46 subjects, respectively 23 with sFM and 23 healthy controls (HC). Each subject performed validated tests for diabetic peripheral neuropathy (DPN) and quantitative sensory testing. sFM patients also performed validated questionnaires for the evaluation sFM general disorders.
Finding. A statistically significant difference between the two subgroups emerged as for DN4 positivity (56.3% vs 0% in HC, $p<0.001$) and mean DNS (2.57 (SD 1.45) vs 0.35 (SD 0.71) in HC, $p<0.001$), while no difference was observed as for Michigan Neuropathy Screening instrument (MNSI) and NerveCheck Master. At bivariate analysis, no significant association was observed between sFM scores and neuropathy tests.
Interpretation. Validated scores currently performed for the evaluation of DPN are positive in sFM patients. This might express the presence of a peripheral neuropathy also in this subset of patients. Due to this reason, the use of validated score also in sFM would be worthied to screen patients potentially affected by peripheral neuropathy.

Keywords: *Fibromialgia, Neuropatia, Screening.*

ERAMEMO: STUDIO PRELIMINARE SU UN NUOVO NUTRACEUTICO NEL TRATTAMENTO DELLA FIBROFOG

PO:04:106

A. Albanese [1], E. Battisti [1], F. Filippi [2]
[1]D.S.F.T.A. Università di Siena; [2]Sanimed - Fisiomed, Vicenza

Scopo del lavoro. La Fibromialgia è una sindrome ad eziologia sconosciuta, colpisce soprattutto le donne con un rapporto 9:1 rispetto agli uomini e si manifesta con dolore muscolare diffuso, disturbi del sonno, astenia, ansia, fino alla depressione. Non esistono esami diagnostici specifici né una terapia ben definita. Lo scopo di questo studio è di valutare pazienti che si presentano affette da Fibrofog, ovvero Fibromialgia associata a disturbi della concentrazione e dell'attenzione, trattate con ERAMEMO, un prodotto a base di bacopa, astaxantina, fosfatidilserina e vitamina E e valutarne il possibile effetto terapeutico.
Materiali e Metodi. Sono state arruolate 10 pazienti già diagnosticate come fibromialgiche secondo i criteri ACR 2010, di età compresa tra 35 e 50 anni affette da Fibrofog. In tutte le pazienti la valutazione della risposta terapeutica veniva effettuata con 3 test: il Trail Making Test versione A e versione B, il test delle Matrici Attentive e il Test di Erikson, per la valutazione di attenzione e concentrazione. Tutte le pazienti assumevano 1 compressa di ERAMEMO dopo colazione per 40 giorni e proseguivano la terapia con analgesici precedentemente prescritta ed eseguivano attività fisica 15-20 minuti al giorno. I controlli venivano effettuati al basale, dopo 20 e dopo 40 giorni dall'inizio della terapia.
Risultati. Le pazienti al primo controllo dopo 20 giorni mostravano al Trail Making Test A e B una riduzione dei tempi di completamento del test cartaceo che si confermava al controllo dopo 40 giorni. Anche nel Test cartaceo delle Matrici Attentive i tempi di risposta erano migliorati al controllo dopo 20 giorni e tornati nella norma dopo 40. Per quanto riguarda il test di Erikson, eseguito su piattaforma computerizzata, già al primo controllo si riduceva il deficit di concentrazione e l'attenzione migliorava. Al termine del trattamento nelle pazienti, benché non fossero completamente normalizzati, i due aspetti cognitivi risultavano sensibilmente migliorati rispetto al basale.
Conclusioni. La Fibromialgia è una patologia complessa e la Fibrofog è un aspetto di cui finora non sono stati effettuati studi per cercare un trattamento terapeutico che possa coadiuvare la terapia farmacologica già in atto. In questo studio abbiamo valutato un nuovo nutraceutico (ERAMEMO) a base di bacopa, astaxantina, fosfatidilserina e vitamina E che agisce sulla concentrazione e sull'attenzione di pazienti che oltre alla sintomatologia caratteristica della Fibromialgia presentano anche una Fibrofog dove i disturbi dell'attenzione e della concentrazione sono molto evidenti e possono essere anche prevalenti sugli altri sintomi. Dai risultati ottenuti ERAMEMO si mostra efficace nel migliorare questi disturbi in tutti i pazienti come rilevato in tutti e tre i test effettuati, senza provocare effetti collaterali. Ulteriori studi con casistica più ampia e tempi più lunghi di osservazione devono confermarne la validità terapeutica e la tollerabilità per un uso più esteso.

Keywords: *Fibrofog, Disturbi attenzione, Nutraceutico.*

RISPOSTA CLINICA ALL'IMPIEGO DI PALMITOILETANOLAMIDE, CRUCUME E PIPERINA IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO

PO:04:107

M. Bardelli, S. Gentileschi, C. Baldi, G. Vallifuoco, A. Pata, E. D'Ignazio, B. Frediani
U.O.C Reumatologia, Le Scotte, Siena

Scopo del lavoro. Valutare la risposta clinica al trattamento con un prodotto nutraceutico a base di palmitoiletanolammide (PEA), curcumina e piperina in pazienti affetti da Fibromialgia.
Materiali e Metodi. Valutazione osservazionale-prospettica dei dati demografici, terapeutici e clinici in una coorte di pazienti affetti da Fibromialgia e trattati con un prodotto nutraceutico a base di PEA, curcumina e piperina (Dolpeasin®). Per la diagnosi di fibromialgia venivano impiegati i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) 2010. Al baseline ed in seguito dopo 40 e 100 giorni, sono stati valutati: il numero dei tender points positivi; la Visual Analog Scale (VAS) dolore; lo Short Form (SF)-36; Insomnia severity Index (ISI). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a terapia con Dolpeasin® 600 mg 1 compressa/die per i primi 40 giorni e successivamente a Dolpeasin® 400 mg 1 compressa/die per i successivi 60 giorni.
Risultati. Sono stati arruolati 53 pazienti (37 di sesso femminile - 69.8%) affetti da Fibromialgia. L'età media(±DS) dei pazienti era di 48.5 (±10.7). Dei pazienti osservati, 20 (37.7%) non assumevano altre terapie concomitanti (anti-infiammatori non steroidei, oppioidi, antidepressivi, miorilassanti, altri analgesici), 11 (20.8%) assumevano farmaci oppioidi mentre 22 soggetti assumevano FANS o miorilassanti. Dall'analisi univariata risultava un miglioramento statisticamente significativo dei patient reported outcomes (PROs) dopo 40 giorni di terapia con Dolpeasin®, rispetto al baseline. La VAS media (±DS) al baseline, al controllo a 40 giorni ed in seguito a 100 giorni erano rispettivamente 7.4±1.4, 6.1±1.6 e 6±2 ($p<0.001$ tra il T0 e T40 e il T0 e il T100). L'ISI medio (±DS) al baseline, al controllo a 40 e 100 giorni erano rispettivamente 17.6±4.1, 15±3.5 e 14.6±3.6 ($p<0.001$ tra T0 e T40 e T0 e T100).
Conclusioni. I dati emersi dal nostro studio osservazionale suggeriscono che l'impiego di Dolpeasin® nei pazienti affetti da fibromialgia, indipendentemente dalle terapie concomitanti, è in grado di favorire e mantenere un miglioramento dei patient reported outcomes in termini di qualità della vita, dolore percepito e qualità del sonno.

Keywords: *Dolore, Fibromialgia, Curcumina.*

PO:05:108 - PO:05:118 SESSIONE POSTER 5

INNOVAZIONE TECNOLOGICA

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

ANTI-TNF ALPHA: ORIGINATORS VS BIOSIMILARS, COMPARISON IN CLINICAL RESPONSE ASSESSMENT IN A MULTICENTER COHORT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHROPATHIES

PO:05:108

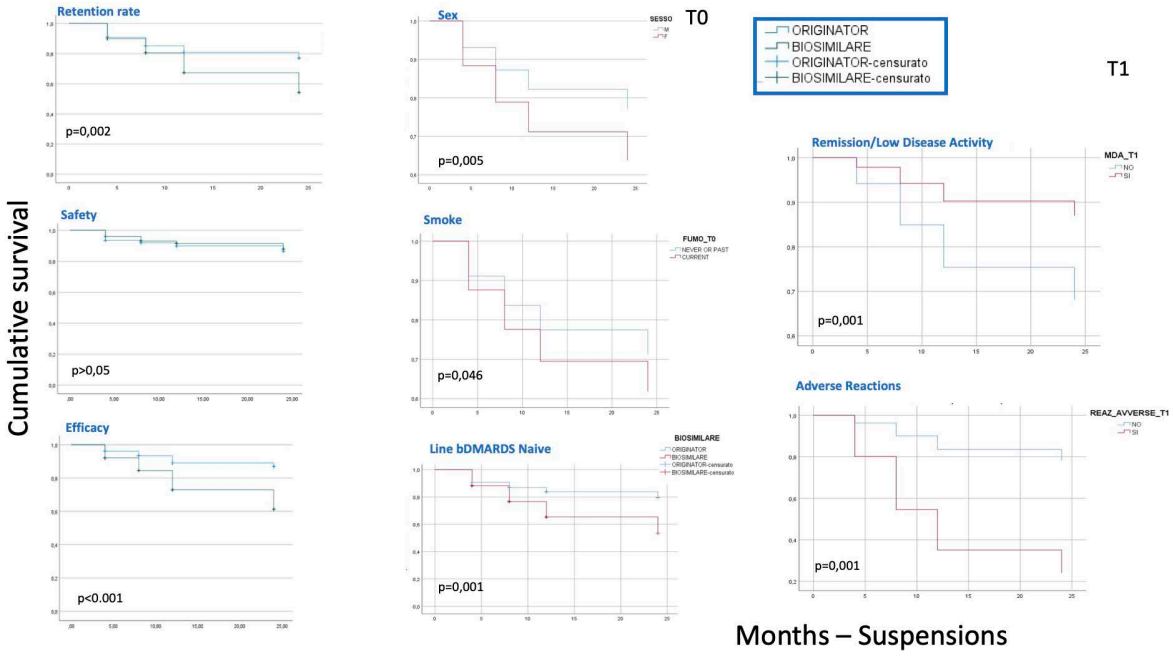
C. Gioia [1], A. Picchianti Diamanti [2], R. Perricone [3], M.S. Chimenti [3], A. Afeltra [4], L. Navarini [4], A. Migliore [5], U. Massafra [5], V. Bruzzese [6], P. Scolieri [6], C. Meschini [7], M. Paroli [8], R. Caccavale [8], P. Scapato [9], R. Scrivo [1], F. Conti [1], B. Laganà [2], M. Di Franco [1]

[1]Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università, Roma; [2]Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Policlinico Universitario Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma; [3]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [4]Allergologia, Immunologia Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma; [5]Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; [6]Dipartimento di Medicina Interna, Reumatologia e Gastroenterologia, Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma; [7]Medicina Generale, Ospedale Belcolle, Viterbo; [8]Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-chirurgiche, Sapienza Università di Roma, Polo Pontino, Latina; [9]Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Ospedale S. Camillo de Lellis, Rieti

Aim of the Study. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha is one of the principal proinflammatory cytokines involved in pathogenesis of different inflammatory arthropathies as Rheumatoid Arthritis (RA), Psoriatic Arthritis (PsA) and Ankylosing Spondylitis (SA). Biotechnological drugs, represented among others by monoclonal antibodies directed against TNF alpha, lead to a revolution in RA and spondyloarthritis treatment. They were the first biological drugs used to treat these diseases, with good results in terms of safety and efficacy. Also because of high cost of these drugs, for some years biosimilars have been introduced in clinical practice. Biosimilars are less expensive (in Italy, less of 30% than bioriginators); they underwent to a severe process of "comparability" to assess safety and efficacy similar to their originators. In Italy, AIFA authorized SB4 (etanercept biosimilar), SB5 and ABP501 (adalimumab biosimilars) after passing III-phase randomized clinical trials; but real-life data and registers are lacking. Aim of this study is to compare biosimilars and bioriginators in terms of safety and efficacy in a real-life contest.

Materials and Methods. We consequently enrolled patients, affected by inflammatory arthropathies (RA, PsA, AS) and treated with biosimilars (SB4, ABP501), belonging to any of the main biological prescribing centers in the Lazio region, from 2017 to 2020. Moreover, we enrolled patients, affected by same inflammatory diseases, but treated with corresponding originator. Clinical and laboratory data as well as disease activity indices, were collected at recruitment (T0) and after 4 (T1), 8 (T2), 12 (T3) and 24 (T4) months of therapy. Adverse events were registered.

Results. The multicenter cohort was composed by 455 patients treated with biosimilars (SB4/ABP501 276/179; F/M 307/146; naïve 56%, median age/IQR 55/46-65) and 436 treated with originators (etanercept/adalimumab 186/259, F/M 279/157, naïve 67,2%, median age/IQR 53/43-62). No differences were found about safety, but biosimilar group presented a higher number of discontinuations due to inefficacy (p<0.001), observed at all time-points. Female gender, to be smoker and b-DMARDs naïve, the initial non-response to the



drug were predictive factors of reduced drug survival (p=0,05, p=0,046, p=0,001 respectively). Retention rate at 24 months was 81.1% for bioriginators and 76.5% for biosimilars (with a median retention time of 20.7 and 18.9 months, respectively) (p=0.002). Patients with remission/low disease activity achievement at T1 showed a cumulative survival of 90% to biosimilar therapy until at T4 (p=0.001); early adverse reactions instead represented an important cause of subsequent drug discontinuation (p=0.001).

Conclusion. Real-life data demonstrated the same safety between biosimilars and originators but a reduced biosimilar retention rate at 24 months, about 76%. Despite their loss efficacy, biosimilars could be considered valid and safe, and a good and less expensive alternative to the originators, allowing access to these innovative treatments to a wider patient population.

Keywords: *Biosimilars, Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis.*

ESPERIENZA DI GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA PATOLOGIA REUMATICA NELL'AMBULATORIO DI TELEREUMATOLOGIA DURANTE LA PANDEMIA SARS-CoV-2

PO:05:109

A. Fassio, M. Pontalti, G. Adami, M. Masia, C. Benini, L. Idolazzi, D. Gatti, M. Rossini
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. La pandemia causata da SARS-CoV-2 ha costretto a rivedere molte delle modalità di gestione del paziente affetto da patologia cronica. L'impiego di nuove tecnologie nella pratica medica, tuttavia, ha permesso di colmare questa necessità ed è stato possibile applicare nuovi paradigmi di cura per far fronte a tale emergenza. Scopo di questo lavoro è stato valutare quali fossero i fattori determinanti il gradimento e una efficace gestione del paziente in stato di ambulatorio virtuale di telereumatologia.

Materiali e Metodi. Presso un ambulatorio dedicato, un medico dotato di webcam ad alta definizione e microfono oppure utilizzando il telefono, ha condotto visite per tutti i pazienti che non desideravano o erano impossibilitati a recarsi presso il centro. I dati raccolti durante la visita comprendevano i dati

	Tutti i pazienti (98)	REMISSIONE (29)	RECIDIVA (15)	IMPOSSIBILITATI (50)
Età (media ± deviazione standard)	53,25±14,62	51,77±14,17	50,71±14,3	52,34 ± 15,56
MASCHI/FEMMINE	41/57	12/17	5/10	24/26
Intra O extra provincia	70/28	20/9	11/4	36/14
Web/telefono	64/34	18/11	7/8	36/14
Risolutiva	83	28	5	45
convertite in presenza	4	0	3	1
Distanza dal centro (media ± deviazione standard)	39,68±45,35	37,09±43,69	63,85±80,71	30,86 ± 24,57
Tempo medio visita (min) (media ± deviazione standard)	14,22±6,76	12,83±5,73	16,79±8,34	15,16 ± 6,02
Tempo medio totale di visita (min)	21,17±8,05	20,76±8,20	21,14±9,1	21,48 ± 7,2
NRS attività di malattia del paziente (media ± deviazione standard)	3,08±2,81	0,93±1,2	4,79 ± 3,33	4,17 ± 2,57
NRS attività media del medico (media ± deviazione standard)	2,57 ± 2,65	0,41±0,82	5,08 ± 3,06	3,55 ± 2,09
RAPID3 (media ± deviazione standard)	1,98 ± 2,68	0,18 ± 0,61	N.A.	2,96 ± 2,14
PAS2 (media ± deviazione standard)	2,65 ± 3,0	0,50±0,81	4,06 ± 3,18	3,88 ± 3,6

anagrafici e di distanza geografica del paziente dal centro, lo stato clinico, gli esiti degli esami ematochimici, se eseguiti, un Numeric Rating Score (NRS) dell'attività di malattia su una scala da 0 a 10 e del gradimento della tipologia di visita, sia in termini di buona riuscita sia di fattibilità della stessa, la terapia assunta e i seguenti patient reported outcomes: RAPID3 o PAS2.

Risultati. Lo studio ha coinvolto 116 pazienti, contattati consecutivamente tra Maggio 2020 e Febbraio 2021. Di questi, 8 hanno rifiutato qualunque modalità di telemedicina e 2 non sono stati in grado di avviare la visita nonostante le informazioni e l'adeguato supporto. Altri 8 sono stati esclusi per inidoneità della condizione di base. Le caratteristiche dei 98 pazienti rimasti sono indicate in Tabella I.

Non sono emerse differenze statisticamente significative nella capacità di usare tecnologia mirata quale webcam e microfono, sulla base degli NRS raccolti durante i colloqui, ma è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa nel gradimento a favore di chi utilizzava una comunicazione completa audio e video rispetto alla sola comunicazione telefonica. Non è emersa una differenza di gradimento nemmeno tra pazienti distanti o prossimi al centro, riscontrando uguale soddisfazione. Lo stato di malattia non è risultato ostativo per la buona riuscita della visita e i pazienti in stato di urgenza hanno riportato un successo di visita sovrapponibile a quelli in stato di remissione.

Conclusioni. L'ambulatorio di Telereumatologia è risultato un valido strumento di supporto per il paziente e per il medico, con possibilità di applicazione che si estendono oltre quelle necessarie alla gestione dell'urgenza pandemica. L'indice di gradimento e l'efficacia clinica sono risultate evidenti, con un vantaggio superiore quando la comunicazione avveniva con modalità di audio e video e non solo a mezzo telefonico. Non sono stati individuati specifici elementi sfavorenti la buona riuscita della visita.

Keywords: *Telereumatologia, Telemedicina, SARS-CoV-2.*

TELEMEDICINE FOR TIGHT MONITORING OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: HIGH SPECIFICITY AND SENSITIVITY OF FOLLOW-UP VIRTUAL VIDEO-ASSISTED CONSULTATIONS

PO:05:110

E. Chessa, M. Piga, A. Floris, M. Congia, M. Angioni, I. Cangemi, A. Cauli
Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze Medica e Salute Pubblica, Cagliari

Objective. Telemedicine applications have gained a growing role in the past years and boomed during COVID-19 pandemics allowing rheumatologists to continue caring for patients remotely. However, not enough evidence is available about the application of virtual consultations to rheumatology. The aim of the study is to report the reliability of adding virtual consultations to the tight control of inflammatory rheumatic diseases.
Methods. Routinely followed-up adult patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), ankylosing spondylitis (AS) and systemic lupus erythematosus (SLE), who performed a video-assisted consultation during the COVID-19 lockdown, were asked to complete the rheumatology evaluation through a face-to-face visit within 2-weeks collecting the same disease activity measures, patient-reported outcomes (PROs), laboratory results and ongoing medications data. Sensitivity and specificity of virtual visits for treatment decisions (unchanged treatment, adjusted for active disease, tapered/discontinued for persistently adequate disease activity control, need further examinations) were calculated. The intraclass correlation coefficient (ICC) for virtually measured disease activity and PROs was calculated using face-to-face visits as the reference method (ICC <0.5 poor, 0.5-0.75 moderate, 0.75-0.90 good, >0.90 excellent). Patients were asked to assess the impact and satisfaction with the telemedicine service by completing an anonymous, self-administered, web-based, 5-point Likert scale questionnaire.
Results. Overall, 106 (25 RA, 22 AS, 30 PsA, 29 SLE) out of 120 patients who performed a virtual video-assisted consultation between 25 May and 9 June 2020 agreed to participate. In 89 out of 106 (84.0%), face-to-face visits confirmed the remotely delivered treatment decisions and SLE diagnosis (OR 10.0; 95%CI 3.1-32.3; p<0.001) was the only factor independently associated with discordance. The best video-visiting performance was recorded in detecting the need for adjusting treatment due to inadequate disease control with 94.1% sensitivity (95%CI 71.3% to 99.9%) and 96.7% specificity (95%CI 90.8% to 99.3%) (Table I). Reliability of disease activity measures between virtual and face-to-face consultations showed heterogeneous results ranging from moderate (DAPSA ICC 0.50, 95%CI 0.18-0.73; SLE-PGA ICC 0.66, 95%CI 0.39-0.83) to excellent (DAS28 ICC 0.90, 95%CI 0.79-0.96; ASDAS ICC 0.95, 95%CI 0.87-0.98), while PROs showed higher agreement ranging from good (PSAID12 ICC 0.84, 95%CI 0.67-0.92; PtGA ICC 0.80, 95%CI 0.70-0.87) to excellent (LIT ICC 0.90, 95%CI 0.79-0.96; BASDAI ICC 0.94, 95%CI 0.85-0.97; RAID ICC 0.95, 95%CI 0.88-0.98). Overall, patients reported high level of satisfaction with the telemedicine service.
Conclusion. Video-assisted visits proved high reliability and might effectively support the standard tight-control strategy, in previously followed up patients, to increase the number of consultations. This evidence could be useful when local measures of social distancing are in effect or in case the patient cannot attend the face-to-face visit or when the capacity of rheumatology services is severely reduced.

Keywords: *Telemedicine, Tight-control, Reliability.*

Table I - Sensitivity, specificity and accuracy of virtual visits for treatment decisions.

Treatment decisions	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	Accuracy (95%CI)
Unchanged	**91.9%** (78.1% to 98.3%)	**92.8%** (83.9% to 97.6%)	**92.5%** (85.7% to 96.7%)
Adjusted	**94.1%** (71.3% to 99.9%)	**96.7%** (90.7% to 99.3%)	**96.3%** (90.9% to 99.0%)
Tapering/cessation	**55.6%** (21.2% to 86.3%)	**93.8%** (87.0% to 97.7%)	**90.6%** (83.3% to 95.4%)
Need further exam	**36.4%** (10.9% to 66.2%)	**95.8%** (89.6% to 98.8%)	**89.6%** (82.2% to 94.7%)

LA CO-PROGETTAZIONE IN REUMATOLOGIA: IL PROGETTO SIRYOUNG "YOURLAB"

PO:05:111

L. Andreoli [1], S. Alivernini [2], A. Alunno [3], M. Balducci [4], F. Bardelli [4], E. Bassi [4], C. Crotti [5], M.C. Gerardi [6], F. Ghellere [7], M. Giulianelli [8], S. Parisi [8], E. Praino [9], T. Schioppo [10], S. Sciascia [11], N. Ughi [6], R. Caporali [5, 12], M. Todoerti [13], C.B. Chighizola [12,14]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili; DSCS - UniBS, Brescia; [2]U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCSS, Roma; [3]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia; [4]Fab Lab OpenDot, Milano; [5]Dipartimento di Reumatologia, ASST Pini-CTO, Milano; [6]S.C. Reumatologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST G.O.M. Niguarda, Milano; [7]Dip. Medicina Molecolare e Traslazionale, UniBS; AULSS 9, U.O.C. Medicina Generale, San Bonifacio, Brescia, Verona; [8]S.C. Reumatologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; [9]U.O.S. di Reumatologia DSS 4 Barletta, ASL BT Andria, Barletta; [10]U.O.C. Medicina I, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, [11]CMID-Centro di Immunopatologia e Documentazione Malattie Rare, Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino; [12]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; [13]S.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera SS Antonio e Biagio e Arrigo, Alessandria; [14]Unità di Reumatologia Pediatrica, ASST Gaetano Pini - CTO, Milano

Scopo del lavoro. La commissione di Soci under 40 della Società Italiana di Reumatologia (SIRyoung) ha promosso un progetto denominato "youRlab" che, inizialmente previsto per il 2020, è stato avviato in aprile 2021. Si tratta di un percorso di "co-progettazione" ("co-design") per identificare i bisogni insoddisfatti in reumatologia, in particolare in Artrite Reumatoide (AR), e delineare delle soluzioni innovative tramite un percorso metodologico assistito.

Materiali e Metodi. Il progetto si svolge in collaborazione con il Fab Lab OpenDot, uno spazio aperto e accessibile per la fabbricazione digitale e il co-design per l'healthcare, i cui percorsi di co-progettazione supportano medici e pazienti nel concretizzare idee che possano migliorare la cura e la salute. Il percorso prevede un approccio completo al progetto, dalla definizione della necessità da affrontare, fino ad un primo prototipo di cui testare l'efficacia. La metodologia di lavoro si basa sulla creazione di un gruppo interdisciplinare coinvolto in tutte le fasi del progetto per poter sviluppare innovazione in contesti complessi che richiedono la collaborazione di persone con conoscenze e competenze diverse. Il progetto "youRlab" è focalizzato sulle persone affette da AR.

Risultati. Al progetto partecipano 13 medici specialisti Soci SIR under 40 che, con modalità ibrida di lavoro in presenza - a distanza, collaborano con il personale del Fab Lab Open Dot. Al momento della stesura dell'abstract sono state espletate le prime due fasi del progetto:

1) introduzione al processo, definizione dei "need" e creazione di 3 gruppi di lavoro;
2) creazione dei "concept" di progetto, che si sono articolati su 3 "hot topic" emersi durante la fase 1: "comunicazione universale tra medico e paziente", "comunicazione tra medico e paziente al di fuori della visita", "autovalutazione innovativa del paziente". Le prossime due fasi verranno concluse entro settembre 2021:
3) definizione e successivo sviluppo delle soluzioni (dal "concept" al progetto);
4) presentazione finale dei prototipi sviluppati.

Conclusioni. Il progetto youRlab consente ai Soci SIR under 40 di familiarizzare con una metodologia di lavoro basata sulla collaborazione con figure professionali al di fuori dell'ambiente medico per ideare e realizzare soluzioni innovative volte a risolvere quelli che sono ancora i "bisogni insoddisfatti" in reumatologia.

Keywords: *Artrite reumatoide, Patient education, Comunicazione medico-paziente.*

LOW-INTENSITY PULSED ELECTROMAGNETIC FIELDS IMPROVE PHYSICAL PERFORMANCE IN A DOSE- DEPENDENT MANNER: AN OBSERVATIONAL STUDY IN OLDER ADULTS WITH RHEUMATIC DISEASES

PO:05:112

M. Giovale [1], G. Tramontano [1], R. Galli [1], S. Rando [1], A. Giusti [1], L. Bandi [1], F. Russo [1], S. Rampoldi [2], L. Bottaro [3], G. Bianchi [1]

[1]ASL 3 - S.C. Reumatologia, Genova; [2]THS Therapeutic Solutions Department Enginering, Milano; [3]ASL 3 - Direzione Sanitaria, Genova

Aim. Low-intensity pulsed electromagnetic fields (PEMF) have been shown to improve gait parameters and produce progressive improvements in frail older adults at risk of falling. Our aim is to investigate the effects of two different treatment regimens of PEMF on physical performances in older adults presenting with rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) or severe osteoporosis (OP).

Material and Methods. Older adults presenting with RA, OA or OP, at increased risk of falls, evaluated in our Falls Prevention Clinic, were considered for a prospective observational study investigating the effects of PEMF on physical performances. PEMF were supplied by the THS 280 E device (THS-Therapeutic Solutions Srl, Milan, Italy). It provides a new therapeutic approach, named TEPS (Triple Energy Postural Stabilization), that represents an evolution of physical therapy. 1,2 On the basis of the physician judgment, PEMF were administered following an intensive protocol, every 45 days (PEMF-45), or a standard validated protocol 1,2, every 60 days (PEMF-60). All subjects were assessed at baseline and every 3 months with the following tests: 4 meters gait speed test [4MGS, seconds (sec)], timed up and go test (TUG, sec), chair stand test (CST, sec), short physical performance battery (SPPB, score), and hand grip strength (HGS) by hand dynamometer (Kg). Demographic, anthropometric and clinical characteristics, including pharmacological treatments and functional status were evaluated at baseline. Clinical and adverse events were assessed every 45 or 60 days after PEMF administration.

Results. Overall, 94 patients were enrolled between January and December 2020. Of these, 43 subjects (N=33 PEMF-45, N=11 PEMF-60) with a valid 6-month follow-up assessment were considered for the current analysis. The two groups were comparable regarding the main baseline characteristics, and similar % of patients presented with RA, OA or OP. Mean age (±SE) was 78±7 in PEMF-45 and 77±7 in PEMF-60. As expected, all physical performance tests improved significantly from baseline to 6 months in both groups. Mean (±SE) 4MGS increased significantly more in PEMF-45 (from 3.24±0.12 sec to 2.83±0.18 sec) compared to PEMF-60 (from 3.22±0.21 sec to 3.02±0.30 sec, p=.018). Likewise, mean (±SE) CST improved more in PEMF-45 (from 12.4±0.9 sec to 8.7±0.4 sec) compared to PEMF-60 (from 11.1±1.5 sec to 9.8±0.7 sec, p=.002).

No significant difference between groups was found for the other tests, although a trend toward better results in PEMF-45 was manifest: SPPB improved by 6.4% in PEMF-45 and by 3.0% in PEMF-60, and TUG decreased by 7.8% in PEMF-45 and by 6.1% in PEMF-60. During the 6 months observation period no adverse event was observed.

Conclusions. Preliminary results of our ongoing prospective observational study suggest that a more frequent administration of PEMF produces greater improvements in some but not all physical performance parameters compared to a standard validated regimen.

Keywords: *Falling risk, Osteoporosis, PEMF.*

SVILUPPO E APPLICAZIONE DI UNA RETE NEURALE PER L'IDENTIFICAZIONE ED IL CALCOLO DELL'AREA DELLA SEZIONE TRASVERSA DEL NERVO MEDIANO SU IMMAGINI ECOGRAFICHE ACQUISITE A LIVELLO DEL CANALE CARPALE

PO:05:113

G. Smerilli [1], E. Cipolletta [1], G. Sartini [1], E. Moscioni [1], M. Di Cosmo [2], M. Fiorentino [2], E. Frontoni [2], S. Moccia [3], W. Grassi [1], E. Filippucci [1]

[1]Clinica Reumatologica Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona;
[2]Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona;
[3]Istituto di BioRobotica e Dipartimento di Eccellenza in Robotica & Intelligenza Artificiale, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Scopo del lavoro. L'ecografia consente l'individuazione di anomalie morfostrutturali del nervo mediano in pazienti con sindrome del tunnel carpale. Per la valutazione del nervo mediano, il parametro più utilizzato è l'area della sezione trasversa, o Cross Sectional Area (CSA), misurata all'ingresso prossimale del canale carpale. L'identificazione del nervo mediano non è sempre facile per operatori inesperti e la misura della CSA da parte dell'operatore richiede tempo e può non essere facilmente standardizzabile.
Obiettivo del presente studio è stato quello di sviluppare un algoritmo per l'identificazione del nervo mediano e il calcolo della CSA su immagini ecografiche acquisite a livello del canale carpale.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi. L'esame ecografico, condotto bilateralmente con una sonda da 6-18 MHz, ha previsto l'acquisizione di immagini in scansione trasversale a livello dell'ingresso prossimale del canale carpale. L'operatore ha misurato la CSA del nervo mediano tracciando una linea passante per il margine interno dell'epinevrio. Per l'individuazione del nervo è stato sviluppato un algoritmo di intelligenza artificiale (rete neurale convoluzionale). Il dataset di immagini è stato suddiviso in tre parti: training, validation e testing set. L'annotazione manuale del margine interno dell'epinevrio ha costituito il gold standard per verificare la correttezza della predizione dell'algoritmo. La performance dell'algoritmo è stata valutata tramite Precision (Prec), Recall (rec) e mean Average Precision (mAP), considerando le predizioni come corrette per una sovrapposizione di almeno il 70% con l'area misurata dall'operatore. È stato calcolato il Dice Similarity Coefficient (DSC) per valutare la sovrapposizione della sezione predetta con quella di riferimento. Il confronto tra i valori delle aree misurate dall'operatore e quelle calcolate dall'algoritmo (eseguito solo sulle predizioni considerate corrette) è stato condotto con il test di Mann Whitney. È stato calcolato il coefficiente di correlazione intraclasse (ICC) con intervallo di confidenza al 95%.
Risultati. Sono stati arruolati 103 pazienti per un totale di 246 immagini. La fase di testing è stata condotta su 49 immagini acquisite in 23 pazienti. L'algoritmo ha identificato correttamente il nervo in 41/49 immagini (83.7%), ottenendo in termini di valore medio con deviazione standard le metriche Prec pari a 0.86 0.33, Rec 0.88±0.32, mAP 0.88±0.32 e DSC 0.86±0.19.
Non è emersa una differenza fra i valori delle aree misurati dall'operatore e quelli calcolati dall'algoritmo (p=0.91). L'accordo tra operatore ed algoritmo è stato eccellente, con un ICC pari a 0.97 (0.94-0.98).
Conclusioni. La rete neurale proposta è in grado di identificare il nervo mediano e di calcolarne la CSA con grande precisione. L'implementazione di tale rete neurale permetterebbe di velocizzare l'esame ecografico (grazie alla misura automatica della CSA), di standardizzare le misurazioni e di fornire ad operatori inesperti un supporto per la corretta identificazione del nervo mediano.

Keywords: *Rete neurale, Nervo mediano, Ecografia.*

ULTRASOUND-BASED DETECTION OF LOW MUSCLE MASS FOR DIAGNOSIS OF SARCOPENIA IN OLDER ADULTS: INTEROBSERVER AGREEMENT OF VISUAL AND QUANTITATIVE EVALUATION

PO:05:114

A. Poliseno [1], M. Carotti [1], A. Di Matteo [2], M. Di Carlo [2], S. Farah [2], L. Ceccarelli [3], A. Giovagnoni [1], F. Salaffi [2]

[1]Dipartimento di Scienze Radiologiche Clinica di Radiologia, Az. Ospedali Riuniti Torrette Ancona, Università Politecnica, Ancona; [2]Clinica Reumatologica Jesi, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]U.O di Radiologia Ospedale degli Infermi, Azienda AUSL della Romagna, Faenza

Background. Ultrasonography (US) is a noninvasive and reliable method for evaluating muscle pathology. Visual detection of changes, on the other hand, can be challenging. Computer-assisted techniques in image interpretation have been recently introduced to overcome issues and challenges related to subjective detection of pathological changes. The objective of this study was to investigate the interobserver agreement of visual and quantitative skeletal muscle US assessment in older adults with suspected sarcopenia.

Methods. All the US examinations were carried out using a MyLab Class C (Esaote Spa) equipped with a broadband linear probe (frequency range 4-13 MHz). Grayscale gain and dynamic range values were set in order to obtain the maximal contrast resolution of the soft tissues under examination. All 34 patients' measurements (13 men; mean age 60.4 years) were obtained by two independent investigators (A.C.P; M.C), blind to patient clinical data. The same investigators also scored the US images where using the modified Heckmatt's scale, a semi-quantitative scale where grade 0: normal, grade 1: mild rise in muscle echo intensity (EI) while bone echo remained distinct, grade 2: significant rise in muscle EI - with diminished bone echo; grade 3: very high muscle EI with full loss of bone echo (Figure 1) Subsequently greyscale analysis was performed to determine mean gray scale values (mean GSV). The area of interest selected for image analysis included only the rectus femoris muscle (ie. Vastus intermedius muscle, femoral bone and subcutaneous soft tissues were excluded). The mean GSV of this region was then independently calculated by both investigators (A.C.P; M.C) using Fiji 5.2.1's standard histogram function, which is free open-source software released under the GNU General Public License and expressed as a value between 0 and 255 (Figure 2). The mean GSV was calculated using the mean of three images of each muscle group to reduce variance. Cohen's kappa and intraclass correlation coefficents (ICC) were used to determine interobserver agreement.

Results. 57.2 percent of the images were visually graded 0 or 1. Grade 3 was only scored in three patients (8.6%). Images with grade 1 had significantly lower GSV (quantitatively determined) than grade 2, but there was a broad range of EI with both scores. Table I shows quantitative assessment with grayscale histogram analysis values. A higher interobserver agreement of the quantitative evaluation than the visual evaluation (kappa and ICC, respectively, 0.518 and 0.926; $p<0.001$) was observed.

Conclusion. Quantification of mean GSV takes longer and necessitates the establishment of new normal values for each US device, however based on the findings of this investigation, we suggest that muscle US quantification is required to obtain objective and precise measures on which individual decisions can be made.

Keywords: *Sarcopenia, Ultrasound, Agreement.*

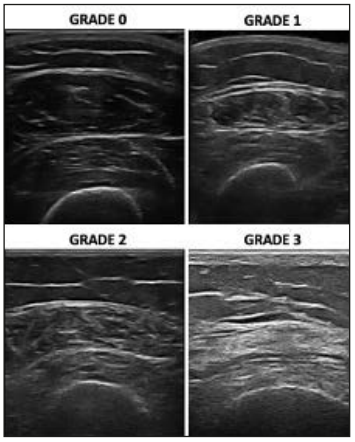


Figure 1
Visual assessment of ultrasound scan of the quadriceps femoris muscle using modified Heckmatt's scale.

Figure 2 - Diagnostic ultrasound image of the rectus femoris region of interest and the corresponding gray scale histogram analysis values. The mean grayscale value (GSV) of the bottom image is 93.033 (StdDev, 44.823) and may indicate a greater proportion of intramuscular adipose tissue.

Table I - Grayscale histogram analysis values.

	Mean	Median	SD	25 - 75 P
Mean gray scale value (GSV) - *observer A*	76.343	70.977	28.8971	58.935 to 94.102
Mean grayscale value (GSV) - *obsserver B*	72.565	69.802	30.0449	47.169 to 96.513
StdDev. GSV - *observer A*	47.139	47.687	6.2958	43.452 to 51.527
StdDev. GSV - *observer B*	47.381	47.893	6.3207	43.208 to 51.118
Skewness GSV - *observer A*	0.996	0.964	0.6149	0.569 to 1.172
Skewness GSV - *observer B*	1.072	0.983	0.5992	0.618 to 1.378
Kurtosis GSV - *observer A*	1.212	0.871	1.6800	0.251 to 1.253
Kurtosis GSV - *observer B*	1.508	0.804	2.0909	0.397 to 1.774

IDENTIFICAZIONE DELLA FRAGILITÀ OSSEA UTILIZZANDO IL FRAGILITY SCORE MISURATO ATTRAVERSO SCANSIONI FEMORALI REMS - RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY

PO:05:115

P. Pisani, D. Ciardo, F. Conversano, E. Casciaro, F. Lombardi, R. Franchini, S. Casciaro
Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce

Scopo del lavoro. Il Fragility Score (FS) misurato attraverso una scansione Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) è una misura della fragilità ossea. Questo parametro varia da 0 a 100 al crescere della fragilità ossea. Questo studio ha l'obiettivo di valutare la capacità del FS, misurato mediante scansioni REMS femorali, di discriminare pazienti con o senza fratture osteoporotiche incidenti dell'anca.

Materiali e Metodi. I pazienti sono stati sottoposti a scansioni del collo del femore con REMS e DXA. Durante il follow-up, sono state raccolte le informazioni sull'occorrenza di eventuali fratture da fragilità incidenti. Successivamente, è stata valutata la capacità del FS di discriminare tra i pazienti che hanno subito o meno una frattura da fragilità incidente all'anca attraverso l'analisi della curva ROC, e confrontata con la

	Media ± deviazione standard	Range
Età (anni)	61.2 ± 10.1	22 – 95
Peso (kg)	68.4 ± 12.9	42 – 130
Altezza (cm)	163.2 ± 8.4	135.0 – 192.0
BMI (kg/m^2)	25.6 ± 3.9	14.4 – 41.0

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti.

	Pazienti con frattura incidente	Pazienti senza frattura incidente	p-value
T-score REMS	-1.9 (-2.7 a -1.1)	-1.6 (-2.2 a -0.9)	0.019
T-score REMS	-2.0 (-2.8 a -1.6)	-1.6 (-2.2 a -0.9)	0.0046
Fragility Score	42.8 (28.2 a 55.3)	23.8 (19.7 a 31.4)	<0.0001

Tabella II - Confronto dei valori di T-score (misurati con REMS e con DXA) e di Fragility Score misurati attraverso scansioni femorali in pazienti con e senza fratture femorali incidenti. I valori riportati sono la mediana e il range interquartile. Il p-value è calcolato mediante un test di Mann-Whitney.

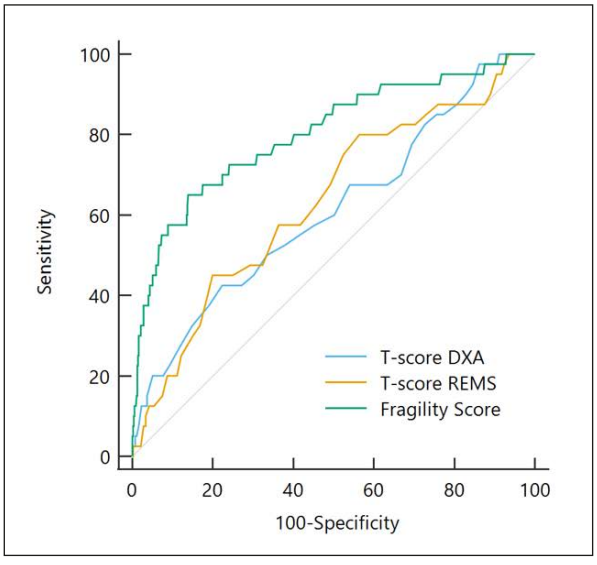


Figura 1 - Curve ROC relative alla capacità del T-score misurato con scansioni DXA femorali, del T-score e Fragility Score misurati con scansioni REMS femorali, di discriminare tra pazienti con e senza fratture incidenti al femore.

stessa capacità espressa dal T-score REMS e dal T-score DXA.
Risultati. Sono state analizzate le scansioni femorali di 618 pazienti, di cui 174 erano uomini e 444 donne. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in Tabella I.
Di questi, 40 pazienti (6.5%) hanno subito una frattura da fragilità dell'anca durante il periodo di follow-up. Confrontando i valori del T-score tra pazienti con e senza frattura incidente, nei pazienti con frattura sono stati trovati valori inferiori rispetto ai non fratturati, sia per DXA che per REMS, sia per DXA che per REMS, come riportato in Tabella II. Per quanto riguarda il FS, valori più alti sono stati trovati nei pazienti con fratture dell'anca incidenti rispetto ai pazienti senza fratture, e la differenza è statisticamente significativa.
Considerando le curve ROC, l'area sotto curva (AUC) relativa al FS era pari a 0.802, significativamente superiore rispetto alla AUC osservata per il T-score DXA (AUC=0.61, p=0.0003) e per il T-score REMS (AUC=0.63, p-value=0.001), come mostrato in Figura 1.
Risultati simili sono stati trovati analizzando separatamente sottogruppi di pazienti donne e uomini.
Conclusioni. Il FS misurato attraverso una scansione REMS del collo del femore discrimina efficacemente tra i pazienti con e senza fratture da fragilità incidenti all'anca, con prestazioni superiori a quelle osservate per i valori di T-score. L'integrazione di questo strumento nella routine clinica consentirebbe l'identificazione precoce e il monitoraggio dei pazienti fragili.

Keywords: *Osteoporosi, Fratture da fragilità, REMS.*

SICUREZZA DEI VACCINI COVID-19 IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE CRONICA AUTOIMMUNE IN TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

PO:05:116

F. Girelli, S. Bernardi, D. Tirotta, D. Cangini, P. Muratori
Ospedale G.B. Morgani, Azienda USL Romagna. U.O. Medicina Interna, Servizio di Reumatologia, Forlì

La pandemia COVID-19 ha condizionato negativamente numerosi aspetti della vita quotidiana. Dopo la fase acuta, caratterizzata da elevata mortalità e morbilità dell'infezione, persistono oggi numerosi aspetti assistenziali ancora controversi, sia nella popolazione generale che nei pazienti affetti da patologie reumatiche. Fra le numerose domande irrisolte, conoscere la sicurezza dei vaccini per COVID-19, specie in pazienti trattati con farmaci biotecnologici, costituisce una sfida che abbiamo raccolto con il presente studio retrospettivo.
Scopo dello Studio. Valutare la sicurezza della vaccinazione COVID-19 in pazienti affetti da artrite cronica autoimmune in terapia con farmaci biotecnologici (bDMARD) e se vi siano state differenze nei diversi subset clinici o dovute al tipo di vaccino.
Pazienti e Metodi. Coorte monocentrica di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (APs) e Spondilite anchilosante (SA), in terapia con farmaci biotecnologici da almeno tre mesi e in remissione di malattia. Tutti i pazienti avevano ricevuto materiale informativo aggiornato sulla vaccinazione COVID-19 prodotto dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR).
Risultati. Abbiamo analizzato retrospettivamente 74 di 95 pazienti (F 39, M 35; età media 55.5 aa), affetti artrite cronica autoimmune (AR e APs: 26 pazienti, SA: 22 pazienti), sottoposti a vaccino COVID-19. Dei 21 non vaccinati 7 avevano rifiutato, 4 avevano contratto l'infezione COVID-19 entro i tre mesi antecedenti, 2 erano in attesa; di 8 non è stato possibile recuperare informazioni. 39 pazienti erano naïve per antiTN-Falfa biosimilare; 35 avevano operato swicth da originator, seguito da passaggio ad altra molecola in 4 di essi. 31 pazienti (41.9%), tutti vaccinati con mRNA (29 Pfizer®, 2 Moderna®) hanno riferito eventi avversi (ea), risolti con sintomatici entro tre giorni senza esiti: 16 dolore sul sito di iniezione, 10 febbre/febbricola, 14 mialgie/astenia. Fra i 43 pazienti senza ea, 41 avevano ricevuto mRNA (Pfizer®) e 2 adenovirus (1 Astra-Zeneca®, 1 "Johnson-Johnson®). La percentuale di ea è risultata maggiore nei pazienti con AS (63%) mentre era sovrapponibile se calcolata per età anagrafica ed età di malattia. Una maggiore incidenza di ea è stata osservata nei pazienti con SA, senza tuttavia significatività statistica (p 0.52). Un paziente affetto da spondilite enteropatica ha presentato acutizzazione di lombalgia infiammatoria dopo vaccinazione Pfizer®, manifestando peraltro regressione della sintomatologia immediatamente dopo la infusione del suo biotecnologico.
Conclusioni. Nella nostra esperienza, la vaccinazione COVID-19 in pazienti affetti da artrite cronica autoimmune si accompagna ad una elevata percentuale di ea, sia locali che sistemici, che tuttavia si risolvono entro tre giorni senza esiti. Non abbiamo rilevato differenze fra i diversi vaccini impiegati; i pazienti con SA hanno presentato una incidenza relativamente maggiore di ea.

Keywords: *Vaccino COVID-19, Artrite cronica autoimmune, Eventi avversi.*

ASSOCIATION BETWEEN LOSS OF SKELETAL MUSCLE MASS, DETERMINED BY MANUAL SEGMENTATION METHOD IN MRI, HANDGRIP STRENGTH AND PHYSICAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A PILOT STUDY

PO:05:117

M. Carotti [1], C. Poliseno [1], L. Ceccarelli [2], S. Farah [3], A. Giovagnoni [1], F. Salaffi [3]
[1]Dipartimento di Scienze Radiologiche, Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]U.O di Radiologia Ospedale degli Infermi, Azienda AUSL della Romagna, Faenza; [3]Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Background. In sarcopenia, MRI-based measurement of quadriceps muscle fat has been recommended as a surrogate measure. As a result, we used a semiautomatically segmented algorithm analysis in magnetic resonance imaging to identify the correlations between cross-sectional areas (CSA), quadriceps muscle volume (QMV), and pixel-based intensity (PI), with respect to handgrip strength (HGs), and physical performance in rheumatoid arthritis patients (RA).

Methods. Twenty RA patients (13 females; range 22-41 years) were enrolled. A 1.5T MRI machine was used to scan the individuals' bilateral thigh muscles. Horos, open-source DICOM viewer based on OsiriX, was used to measure the region of interest. A dimensional region growth algorithm was used to semiautomatically segment the quadriceps muscle cross-sectional areas (CSA), quadriceps muscle volume (QMV), and pixel-based intensity (PI), which included all muscle

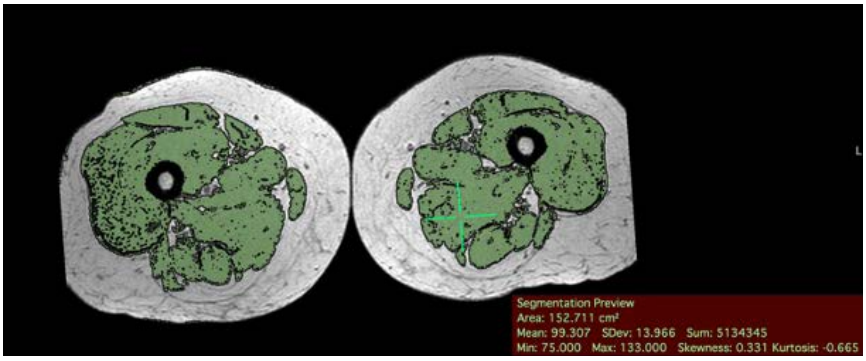


Figure 1 - Exemplary slice of a segmented quadriceps muscle region of interest and mass body MRI of RA 50-year-old female, acquired as axial T1-weighted.

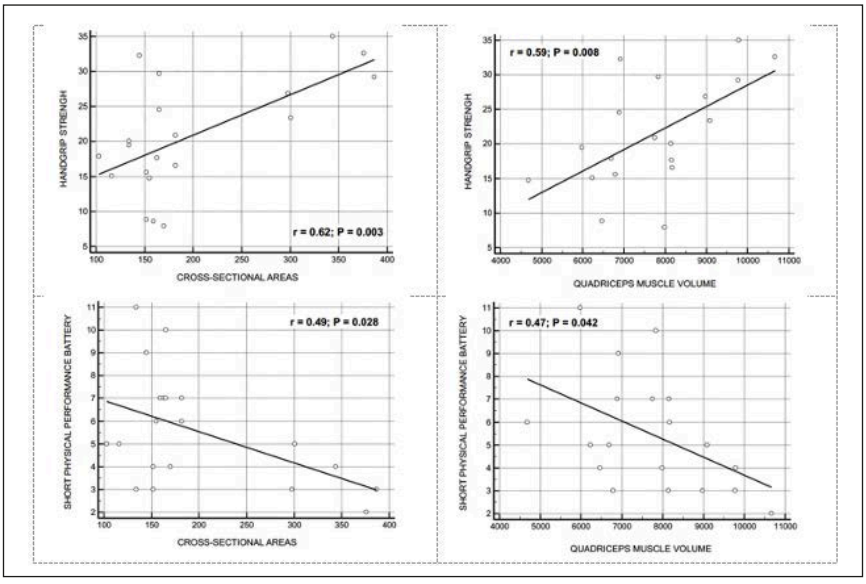


Figure 2 - Interrelation between mean values of CSA and QMV in segmented quadriceps muscle region of interest handgrip strength (HGs) and physical performance (SPPB) in rheumatoid arthritis (RA) patients.

components, muscular fasciae, and intermuscular fat. A cylindrical-shape grip device with five force sensors was used to determine the HGs. The HGs in the dominant hand were measured twice and the average of the two values was used. The participants were assessed while seated in a standardized position with their elbows flexed at a 90-degree angle. Three trials were conducted for right-hand dominant, and the mean value was calculated. The Short Physical Performance Battery (SPPB) is a test that evaluates physical abilities and functional condition. It is composed of three components: the ability to stand for up to 10 seconds in three distinct positions; the time it takes to walk four meters; and the time it takes to get out of a chair five times. Each task is scored out of 4, with a maximum of 12 and a minimum of 0. A higher score indicates a higher level of function, while lower scores indicate a lower level of function. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) was used to assess disease activity in RA patients. It is calculated using a linear sum of five unweighted, untransformed variables: 28 joint counts for swollen and tender joints (SJC and TJC, respectively), evaluator and patient NRS (on an 11-point NRS) assessments of disease activity, and CRP (in mg/dl). Pearson correlations were performed to evaluate the strength of associations.

Results. Between CSA, HGs, and SPPB, we found associations (r 0.62, p=0.003 and 0.49, p=0.028). Statistical relationships between QMV and HGs and physical performance (SPPB) were also discovered (r=0.59; p=0.008 and 0.47; p=0.042, respectively) (Figure 2). No statistically significant correlation was observed towards the PI.

Conclusion. Our findings suggest that semiautomatically segmented algorithm analysis in MRI could be used as a biomarker for sarcopenia and the worsening functional outcomes associated with it in RA patients. More research is needed to better understand sarcopenia, both to clarify its role in RA and to develop therapeutic strategies.

Keywords: *Sarcopenia, Magnetic resonance imaging, Hand grip strength.*

TELEREUMATOLOGIA E WORKING VISIT: ESPERIENZA INIZIALE MONOCENTRICA DI INTEGRAZIONE DELLA TELEVISITA NEL FOLLOW-UP REGOLARE

PO:05:118

F. Cianci [1], O. Addimana [1], M. Magnani [1], F. Ferrara [2], M. Reta [1]
[1]AUSL Bologna - Ospedale Maggiore, Bologna; [2]ALTEMS - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. La pandemia da SARS-COV2 ed il lockdown della primavera 2020 hanno impresso all'utilizzo della telemedicina una netta accelerazione, data l'impossibilità di valutare in presenza un elevatissimo numero di pazienti; questo ha dimostrato che alcune visite possono essere "dematerializzate" mantenendo pari efficacia, candidando quindi la telemedicina ad essere un elemento strutturale della pratica clinica quotidiana e sancendo l'ingresso della medicina digitale tra le prestazioni erogabili dal SSN. I pazienti reumatologici sono, per molti aspetti, i candidati ideali ad eseguire parte del follow-up a distanza, essendo frequentemente giovani in età lavorativa, in terapia immunosoppressiva cronica e richiedenti controlli clinici e laboratoristici frequenti.
Scopo del lavoro. Descrizione di una casistica di 32 pazienti che hanno eseguito una visita di controllo con modalità a distanza in corso di regolare follow-up.
Materiali e Metodi. In collaborazione con l'Osservatorio sulla telemedicina operativa dell'ALTEMS abbiamo realizzato un manuale procedurale per l'esecuzione delle televisite, le cui fasi ricalcassero il più possibile lo scenario in presenza. Abbiamo selezionato pazienti giovani e/o avvezzi all'utilizzo dei dispositivi tecnologici necessari e che presentassero una malattia sostanzialmente stabile ed in fase di attività lieve o in remissione nelle visite precedenti. Per tutti i pazienti sono state prese in considerazione le caratteristiche cliniche, le terapie somministrate e le caratteristiche della televisita (Tabella I). Al termine della televisita a ciascun paziente è stata richiesta una valutazione numerica da 1 a 5 del gradimento complessivo.
Risultati. Sono stati valutati 32 pazienti consecutivi, con età media di 46,5±11,8 anni, affetti dalle più comuni malattie reumatologiche ed in terapia immunosoppressiva cronica con cDMARDs in monoterapia ovvero in associazione con b o tsDMARDs. In un solo caso è stato necessario un seguito in presenza. Il 37,5% dei pazienti ha eseguito la visita da smartphone, la durata media della televisita è stata di 17,4±3,3 minuti ed il gradimento complessivo medio è stato di 4,68/5. La distanza media risparmiata (A/R) è stata di 49,8 km, pari ad un tempo di viaggio evitato di 56 minuti e con una riduzione totale della produzione di CO2 di circa 156 kg. 5 pazienti hanno eseguito la visita dal luogo di lavoro, inventando, di fatto, la working visit.
Conclusioni. La telemedicina è destinata a diventare un elemento imprescindibile della pratica clinica reumatologica, soprattutto per pazienti giovani, attivi e lavoratori, contribuendo così a minimizzare l'impatto complessivo della malattia sulla loro vita, purché adeguatamente selezionati per caratteristiche cliniche e abilità informatiche. La possibilità di eseguire la televisita dal luogo di lavoro consentirà di ridurre la richiesta di permessi, le ore di lavoro perse e gli spostamenti, acquisendo così indubbia utilità sociale. Prossimamente si potrà estendere l'utilizzo della televisita anche ai pazienti con mobilità ridotta e non avvezzi all'uso della tecnologia, avvalendosi dell'aiuto dei loro care-giver.

Keywords: *Telemedicina, Televisita, Working visit.*

Tabella I

Pazienti (n.)	32
Sesso (M/F)	11/21
Età media (anni)	46.5±13.8
Artrite reumatoide n. (%)	11 (34.3)
Artrite psoriasica n. (%)	8 (25)
Spondiloartriti	6 (18.7)
Connettiviti n. (%)	3 (9.3)
Vasculiti n. (%)	3 (9.3)
b o tsDMARDs n. (%)	20 (62.5)
Durata media televisita (min.)	17.4±3.3
Gradimento medio (1-5)	4.68
Device utilizzato (PC/smartphone) %	62.5/37.5
Residenti in altro Comune n. (%)	25 (78.1%)
Distanza media risparmiata A/R (km)	49,8
Tempo di viaggio evitato, media (min.)	56
Emissioni CO2 evitate (kg)	156,16
Working visit n. (%)	5 (15.6)

PO:06:119 - PO:06:125 SESSIONE POSTER 6

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

STUDIO ULTRASONOGRAFICO DELLA PREVALENZA DI LESIONI ELEMENTARI DELLE ENTESI IN PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 2 CONFRONTATI CON PAZIENTI OBESI E CONTROLLI SANI

PO:06:119

D. Rotta, A. Fassio, G. Adami, L. Idolazzi, C. Benini, I. Gavioli, M. Masia, D. Gatti, M. Rossini
Unità di Reumatologia, A.O.U.I. Verona

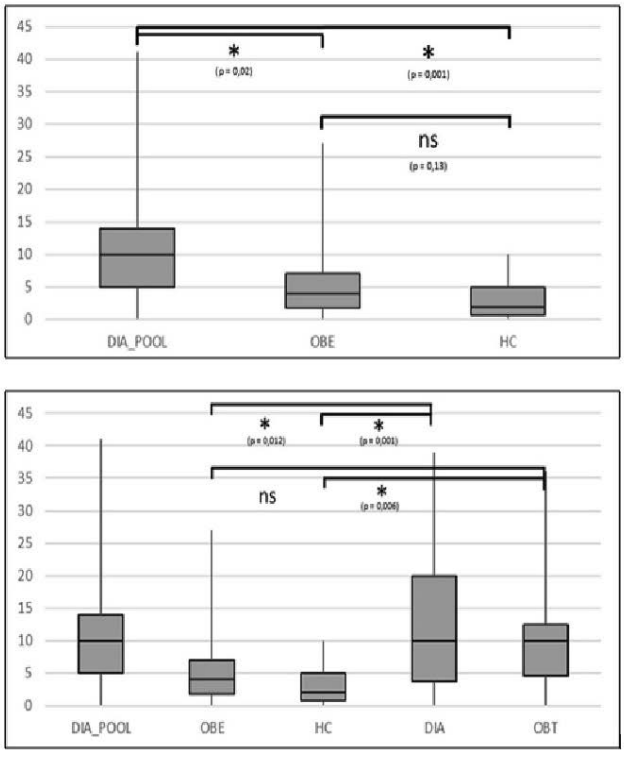
Scopo. Lo scopo primario dello studio era valutare la tipologia e la prevalenza di lesioni elementari delle entesi in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2). Obiettivo secondario era invece la valutazione delle medesime lesioni in due popolazioni di controllo, composte da pazienti sani e pazienti affetti da sola obesità, per confrontarne la prevalenza rispetto a DM2.
Materiali e Metodi. Per questo studio sono stati reclutati pazienti affetti da DM2 confermato da ameno 6 mesi dalla prima diagnosi. I pazienti, dopo aver eseguito una valutazione medica e una valutazione obiettiva, sono stati sottoposti ad un'ecografia (Logiq S8 e sonda lineare a matrice a 15 MHz, PRF 800 KHz) di sedi prestabilite: l'inserzione del muscolo quadricipite al polo superiore della rotula, le inserzioni del legamento patellare al polo inferiore della rotula e superiore della tibia, l'entesi Achillea e della fascia plantare e la placca comune degli estensori del gomito. L'esame è stato condotto bilateralmente e calcolato uno score composito delle lesioni al termine dell'esame.
Risultati. 39 pazienti affetti da DM2 sono stati coinvolti nello studio (DIA_POOL) e confrontati con 28 pazienti affetti da obesità (OBE) e 36 controlli sani (HC) (Tabella I). L'analisi ANOVA ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra DM2 e le due popolazioni di controllo, OBE e HC. L'indice composito di valutazione delle entesi ha rivelato una prevalenza maggiore di lesioni nei pazienti con DM2, con un punteggio complessivo di 11.95±9.02, rapportato a 5.39±5.78 di OBE e 2.94±0.98 di HC (Figura 1). È stata evidenziata inoltre una prevalenza di lesioni a carattere cronico, come ad esempio l'entesofita, in un'alta percentuale di pazienti con DM2 rispetto alle popolazioni di controllo.
Conclusioni. I pazienti affetti da DM2 presentano con maggior frequenza lesioni a livello entesico, con una differenza statisticamente significativa rispetto ad obesi e controlli sani, e questo accade a prescindere dal peso. Tale differenza parrebbe essere infatti dovuta ad alterazioni e meccanismi di danno legati al DM2 di per sé. Tali riscontri possono contribuire ad una miglior comprensione del danno del microcircolo alla base del DM2 e del quadro ecografico in pazienti affetti da comorbidità spesso sovrapposte alla patologia reumatologica, come accade nel campo delle spondiloartriti e della sindrome metabolica.

Keywords: *Ecografia, Entesi, Diabete mellito.*

Tabella I - Statistiche descrittive di popolazione e valori medi dello score delle lesioni elementari dell'entesi. DIA_POOL=tutti i pazienti con DM2; DIA=diabetici con BMI<30; OBT=diabetici con BMI>=30; OBE=pazienti obesi (BMI>=30) senza DM2; HC=controlli sani; SD: deviazione standard; M: maschi; F: femmine.

	DIA_POOL (n)39	DIA (n)20	OBT (n)19	OBE (n)28	HC (n)36
Sesso(M/F) in valore assoluto e percentuali %	19/20 48,7/51,3	10/10 50/50	9/10 47,4/52,6	14/14 50/50	20/16 55,6/44,4
Rapporto lavoro non manuale/lavoro manuale in valore assoluto e percentuali%	20/19 51,3/48,7	8/12 40/60	12/7 63,2/36,8	23/5 82,1/17,9	23/13 63,9/36,1
Età media ± SD	59,62±6,18	59,15±5,56	60,11±6,89	53,07±5,99	51,50±4,896
BMI media ± SD	29,98±3,93	26,99±2,33	33,13±2,53	33,7±3,55	24,57±2,44
OSL (Overall Score Lesion) media ± SD	11,95±9,02	13,80±9,96	10,00±7,71	5,39±5,78	2,94±0,98
Ipoecogenicità media ± SD	1,03±1,56	1,25±1,97	0,79±0,98	0,64±0,91	0,06±0,33
Ispessimento media ± SD	1,33±1,4	1,35±1,63	1,32±1,16	1,07±1,65	0,11±0,39
Entesofiti media ± SD	6,51±5,85	6,65±4,73	6,37±6,97	2,50±2,9	1,81±1,69
Calcificazioni media ± SD	1,59±1,7	2,10±1,97	1,05±1,18	0,79±1,42	0,81±1,65
Irregolarità corticali media ± SD	0,74±1,43	1,15±1,84	0,32±0,58	0,14±0,35	0,06±0,23
Erosioni media ± SD	0,28±0,86	0,40±1,14	0,16±0,37	0,00±0,0	0,00±0,00
PDUS (power Doppler signal) media ± SD	0,92±1,96	1,65±2,48	0,16±0,69	0,32±0,94	0,17±0,69
Lesioni Acute (ipoecogenicità o ispessimento, senza PDUS) media ± SD	3,28±3,52	4,25±4,35	2,26±2,02	2,04±2,72	0,0,33±1,33
Lesioni Croniche (entesofiti o erosioni) media ± SD	9,13±7,54	10,30±7,89	7,89±7,16	3,43±4,07	2,67±2,92
Lesioni Attive (lesioni acute + PDUS) media ± SD	0,85±0,96	1,00±1,17	0,68±0,67	0,57±0,88	0,08±0,37

Figura 1 - Analisi post-hoc relative alla conta globale delle lesioni elementari nelle popolazioni in studio e nei diversi sottogruppi. DIA_POOL=tutti i pazienti con DM2; DIA=diabetici con BMI<30; OBT=diabetici con BMI>=30; OBE=pazienti obesi (BMI>=30); HC=controlli sani; valore P significativo (*) p<0.005.



SHORT-TERM EXPOSURE TO FINE PARTICULATE MATTER AND RISK OF FRAGILITY HIP FRACTURES, A CASE-CROSSOVER STUDY

PO:06:120

M. Pontalti, G. Adami, P. Olivi, D. Gatti, S. Negri, L. Ramazzini, M. Rossini
Università degli Studi di Verona

Aim of the Study. Fragility femoral fractures are a frequent, world-spreaded, medical condition, that has a relevant impact both clinically and economically. Chronic exposure to environmental air pollution has been linked with an higher risk of developing osteoporosis. However, little is known regarding the relationship between short term exposure to air pollution and bone fractures. Our study aims to investigate the link between short term exposure to fine particulate matters and fragility hip fractures.
Materials and Methods. We retrieved data of patients suffering of hip fractures admitted to the Orthopedic Unit of the University of Verona Hospital from 2015 to 2020. We retrieved data on the monitoring of PM10 concentrations from the Italian institute of environment protection and research (ISPRA). We designed a case-crossover study to compare the exposure to particulate matters (PM10) in the 30-day period immediately before the fracture (hazard period) referent to a 30-day control period (from day -30 to -60 from the fracture). Exposure to PM10 was evaluated as mean value and AUC. Case-crossover is a peculiar study design applied to longitudinal datasets that controls for within-person time-invariant and between-patient confounders such as indoor air pollution, chronic comorbidities or concomitant medications and have been used extensively to study the effects of transient, short-term exposures on the risk of acute events (Figure 1A).
Results. 1042 patients (73.7% female n=768), with a hip fracture admitted to the hospital were included in the study. Mean age of the cohort was 82.6 years (±9.55). Average exposure to PM 10 in the control period was 33,84 ug/mm^3, cumulative exposure (AUC) was 952,42 ug/mm^3 compared 31,72 ug/mm^3 and AUC of 920,24 ug/mm^3 in the hazard period (Figure 1B) The differences between levels of PM10 in the two periods was statistically significant as levels of PM10 was higher in the hazard period compared to control period, with a p-value =0,027 (a<0,05) when comparing mean values in the two groups and a p-value =0,024 (a<0,05), when comparing AUCs.

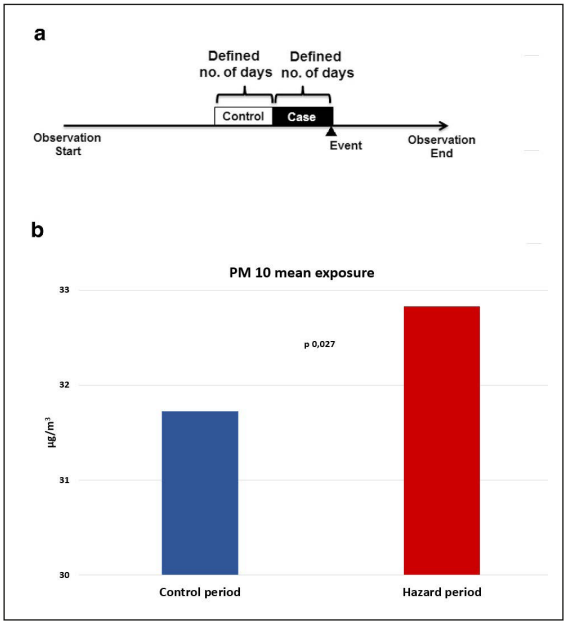


Figura 1

Conclusions. Our study suggests that the short-term exposure to environmental air pollution might increase the risk of femoral fragility fractures. Further studies should be taken to further investigate the biological mechanisms underlining this finding.

Keywords: *Hip fractrues, Particulate matters, Pollution.*

EFFICACIA DEL NERIDRONATO NELL'OSTEOPOROSI TRANSITORIA DELL'ANCA

PO:06:121

R. D'Alessandro, P. Falsetti, S. Gentileschi, M. Bardelli, C. Baldi, S.G. Al Khayyat, L. Cantarini, B. Frediani
U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

Scopo del lavoro. L'osteoporosi transitoria dell'anca (TOH) è una rara entità di origine sconosciuta, spesso autolimitantesi nell'arco di molti mesi, e caratterizzata da edema di testa e collo del femore identificabili alla Risonanza Magnetica (RM) e associata a rilevante dolore e limitazione funzionale. Obiettivo del lavoro è valutare l'efficacia del neridronato nel trattamento della TOH.
Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati clinici, laboratoristici e strumentali dei pazienti affetti da TOH ed afferenti al nostro centro in un arco temporale da gennaio 2016 a gennaio 2021. La diagnosi di TOH era stata posta dopo aver escluso neoplasie, infezioni o artriti. Abbiamo incluso nello studio i pazienti che presentavano VAS-dolore >=80/100 mm ed evidenza strumentale di edema osseo alla RM. I pazienti sono stati trattati con neridronato 400 mg per via endovenosa suddivisi in un totale di 4 infusioni distribuite in 10 giorni. Nel caso di un mancato raggiungimento di valori di VAS-dolore <=20, dopo un mese dal trattamento, lo schema veniva ripetuto.
Risultati. Sono stati arruolati 9 pazienti, di cui 6 uomini. L'età media era 57,4±13,4 anni. Il BMI medio era di 25,9±3,37. Quattro pazienti riferivano un trauma antecedente l'esordio dei sintomi. Un paziente presentava un quadro di osteoporosi regionale migrante. Il tempo medio per arrivare alla diagnosi è stato di 143±218 giorni (range 30-720). Il numero medio di infusioni è stato di 8±2,83. Il tempo medio di guarigione, per ottenere una VAS dolore <=20, è stato di 88±61,6 giorni (range 15-180). La RM è stata ripetuta solo in 6/9 casi, evidenziando risoluzione dell'edema. In un modello di regressione multivariata, i miglior predittori di ritardo nella guari-

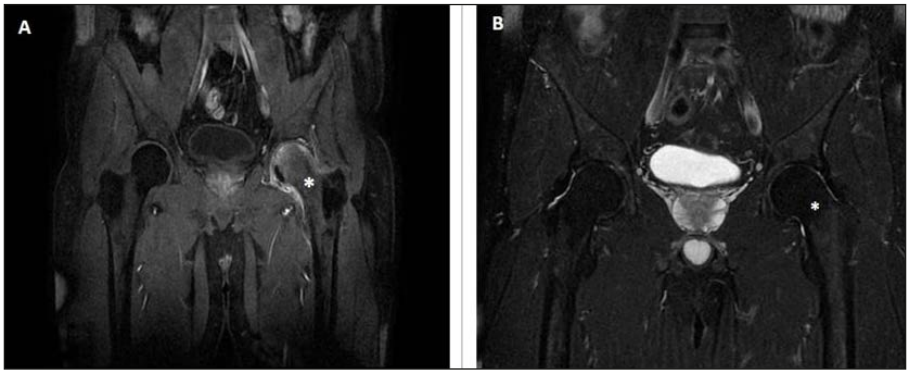


Figura 1 - Risonanza magnetica, in sequenza STIR, del bacino di un paziente affetto da edema transitorio dell'anca. A: evidenza di edema osseo, indicato con asterisco, a carico di testa e collo del femore sinistro, prima della terapia con neridronato. B: evidenza di risoluzione dell'edema osseo, indicato con asterisco, dopo il trattamento.

Tabella I - Caratteristica dei pazienti affetti da edema transitorio dell'anca.

Totale pazienti: 9	
Età (anni)	57,4 ± 13,4
Sesso	6M/3F
BMI (kg/m²)	25,9 ± 3,37
Storia di Trauma	4/9
Ritardo diagnostico (giorni)	143 ± 218 (range 30-720)
Numero medio di infusioni Neridronato	8 ± 2,83
Tempo medio per la guarigione (giorni)	88 ± 61,6 (range 15-180)
Vas dolore basale (mm)	84,7 ± 4,09
Vas dolore dopo trattamento (mm)	9,11 ± 6,79

gione (r2=0,750) erano la maggiore durata dei sintomi prima della terapia (t=3,92, p=0,008) ed una maggiore età (t=2,93, p=0,026). Il test di Spearman ha mostrato una correlazione significativa tra la durata dei sintomi e il tempo di guarigione (r=0,781; p=0,013) e tra il numero di infusioni di neridronato e la durata di malattia (r=0,795 p=0,010) ed il tempo di guarigione (r=0,861 p=0,003). La VAS-dolore ha mostrato una riduzione significativa dopo il trattamento con neridronato (paired Student T-test p<0,001). Nessun evento avverso è stato riportato dai nostri pazienti, ad eccezione di alcuni lievi sintomi post-infusionali, quali artralgie e febbricola, risolti con l'assunzione di paracetamolo.

Conclusioni. La terapia con neridronato si è dimostrata efficace nel trattamento e nella riduzione del dolore dell'TOH ed il suo utilizzo sembra accelerarne i tempi di guarigione. Un maggior numero di infusioni è necessario per trattare pazienti con un maggiore ritardo diagnostico.

Keywords: *Osteoporosi transitoria anca, Edema osseo, Neridronato.*

DIFFUSE IDIOPATHIC SKELETAL HYPEROSTOSIS (DISH) IS ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSIS IN YOUNG PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASES (CAD)

PO:06:122

G. Adami [1], A. Fassio [1], E. Bertoldo [1], F. Ribichini [2], S. Zanon [2], O. Viapiana [1], D. Gatti [1], M. Rossini [1]
[1]Università degli Studi di Verona - U.O.C. Reumatologia, Verona; [2]Università degli Studi di Verona - U.O.C. Cardiologia, Verona

Objective. DISH has been largely associated with metabolic syndrome. However, it is not clear if DISH poses a risk of developing cardiovascular diseases (CVD) independently from traditional CV risk factors. In addition, an association between the extension of vertebral calcification and the severity of CAD has never been demonstrated.
Material and Methods. We conducted an observational study on patients undergoing diagnostic coronarography at the cardiology department of the University of Verona, Italy. We collected clinical and radiographical data of the patients in the study, as well as the SYNTAX II score. The SYNTAX II score characterizes the anatomical extent and prognosis of CAD in terms of the number of lesions, functional importance, and complexity, SYNTAX II >34 is commonly considered a poor prognostic factor for revascularization. To determine the association between the severity of CAD and DISH we performed a binary logistic regression. Syntax II score with a threshold of 34 was considered as the dependant variable, DISH and other important CVD risk factors were considered as independent variables.
Results. 185 patients were enrolled in the study. The mean age of the population was 66.7 years and the vast majority were men (82.9%). 44% of the cohort were diagnosed with DISH (definite diagnosis according to Resnick criteria), 114 (61%) were diagnosed with standard X-rays and 73 (39%) were diagnosed using chest HRCT. Overall, DISH was associated with an increased risk of having SYNTAX II score >34 points. In patients aged <70 years (n 110, 58.8%) the diagnosis of DISH was associated with a 7 fold higher risk of poor prognosis on SYTNAX II score independently from age, sex, glomerular filtration rate, hypercholesterolemia, diabetes, smoking status, familiarity to CVD, stroke, arterial hypertension (aOR 7.24, 95% CI 1.08-48.38, p 0.041). The extension of vertebral calcifications was associated with SYNTAX II score in all patients (rho spearman 0.378 p<0.001) and in patients aged less than 70 years (rho spearman 0.255 p 0.012 - Figure 1).
Conclusion. In our cohort of patients at high risk of CAD, the diagnosis of DISH was associated with complex CAD and poor prognosis independently from traditional CVD risk factors.

Keywords: *DISH, Cardiovascular risk, Coronary artery disease.*

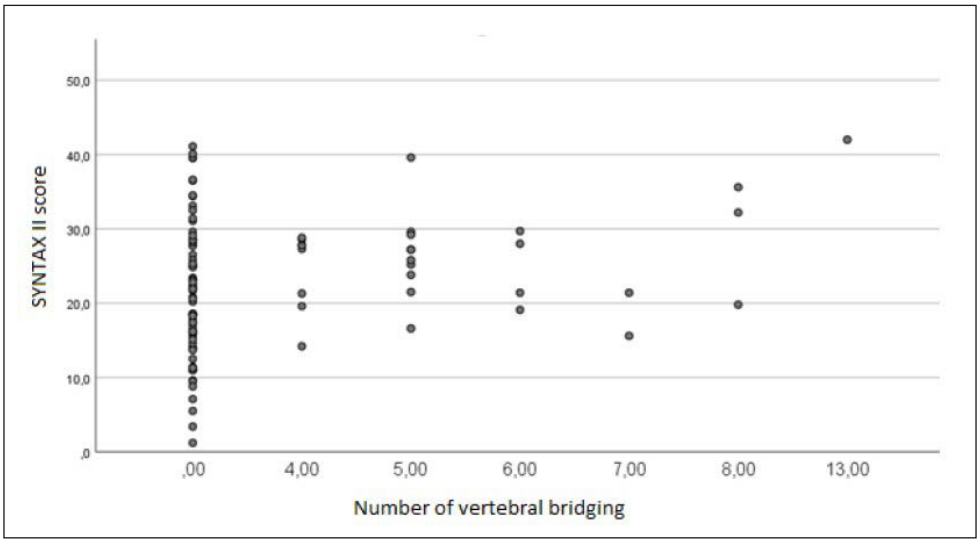


Figure 1 - Association between the extent of vertebral calcifications and complexity of CAD lesions (SYNTAX II Score) p<0.001.

THE USE OF ORAL AMINO-BISPHOSPHONATES AND THE RISK OF COVID-19 PO:06:123

G. Adami [1], L. Degli Esposti [2], V. Perrone [2], D. Sangiorgi [2], A. Fassio [1], E. Bertoldo [1], D. Gatti [1], M. Rossini [1]
[1]Università degli Studi di Verona; [2]Cli.Con. S.r.l. Health, Economics & Outcomes Research, Bologna

Objective. The determinants of the susceptibility to SARS-CoV-2 infection and severe Coronavirus Disease 19 (COVID-19) manifestations are yet not fully understood. Aminobisphosphonates (N-BPs) have anti-inflammatory properties and have been shown to reduce the incidence of lower respiratory infections, cardiovascular events and cancer. We conducted a population-based retrospective observational casecontrol study with the primary objective of determining if oral N-BPs treatment can play a role in the susceptibility to the development of severe COVID-19.
Material and Methods. Administrative ICD-9-CM and ATC data, representative of Italian population (9% sample of the overall population), were analyzed. Oral N-BPs (mainly alendronate and risedronate) were included in the analysis. Patients treated with bisphosphonates (cases) were randomly matched (1:1 ratio) for age, sex and for other clinically relevant variables (presence of treatments other than bisphosphonates and hospitalizations) with all the health-assisted population without this treatment (controls).
Results. Incidence of Covid-19 hospitalization was 12.32 [95%CI 9.61-15.04] and 11.55 [95%CI 8.91-14.20], of ICU utilization due to COVID-19 was 1.25 [95%CI 0.38-2.11] and 1.42 [95%CI 0.49-2.36] and of all-cause death was 4.06 [95%CI 2.50-5.61] and 3.96 [95%CI 2.41-5.51] for oral N-BPs users and non-users, respectively (igure 1A). Sensitivity analyses that excluded patients with prevalent vertebral or hip fragility fractures and without concomitant glucocorticoid treatment yielded similar results (Figure 1B, 1C and 1D).
Conclusion. In conclusion, we found that the incidence of COVID-19 hospitalization, intensive care unit (ICU) utilization and COVID-19 potentially related mortality were similar in N-BPs treated and non-treated subjects. Similar results were found in N-BPs versus other anti-osteoporotic drugs. We provided real-life data on the safety of oral N-BPs in terms of severe COVID-19 risk on a population-based cohort. Our results strongly support national and international guidelines that advocate against the discontinuation of oral bisphosphonates only for the fear of COVID-19.

Keywords: *Bisfosfonati, COVID, Epidemiologia.*

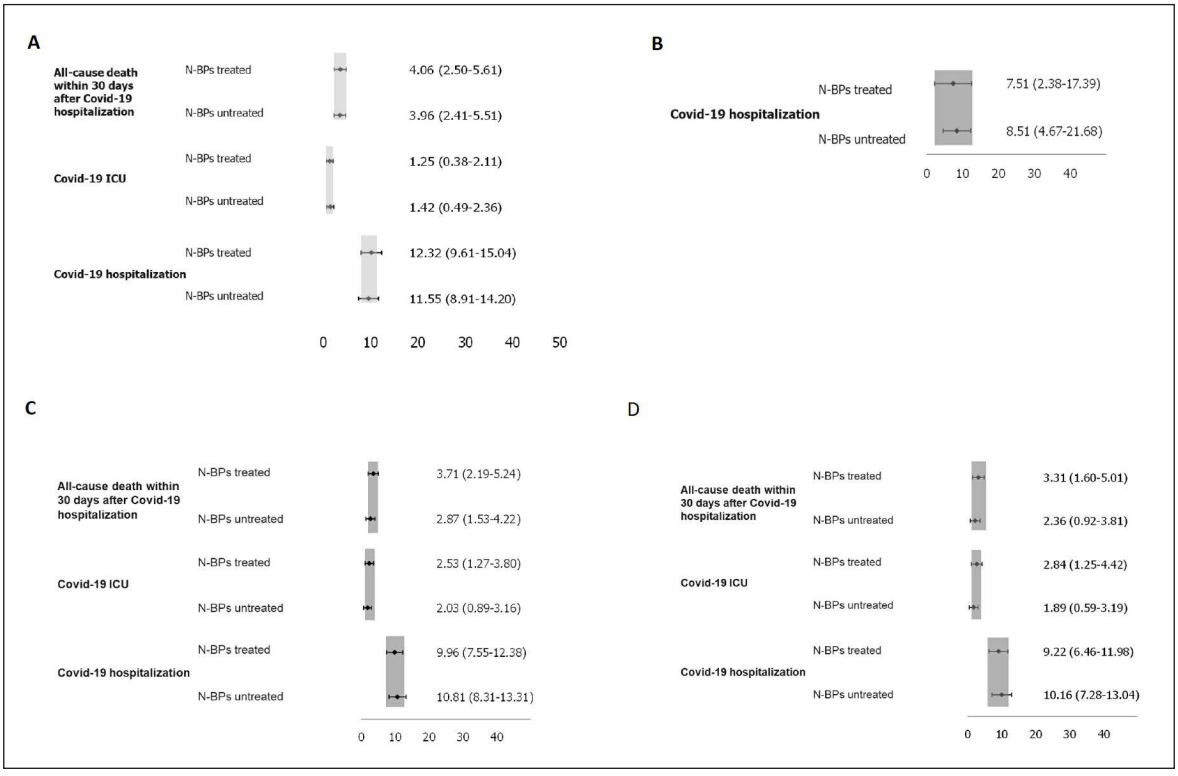


Figure 1 - A. Incidence and 95% CI of COVID-19 related events in N-BPs treated and untreated subjects. B Incidence and 95% CI of COVID-19 related events in N-BPs treated and untreated subjects with anti-osteoporotic drugs and without corticosteroids. C. Incidence and 95% CI of COVID-19 related events in N-BPs treated and untreated without previous vertebral or hip fragility fractures. D. Incidence of COVID-19 related events in bisphosphonates treated and untreated patients without previous vertebral or hip fracture without corticosteroid prescriptions.

EFFECTS OF CHOLECALCIFEROL AND CALCIFEDIOL IN OSTEOPOROTIC WOMEN WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DUE TO SEVERE VITAMIN D DEFICIENCY UNDERGOING ZOLEDRONIC ACID TREATMENT: A RANDOMIZED-CONTROLLED TRIAL

PO:06:124

G. Botticella [1], M. Pizzonia [2], B. Cossu [3], R. Bruno [3], D. Camellino [1], G. Girasole [1], A. Giusti [1], M. Pedrazzoni [1], S. Alexovits [1], G. Pasi [3], F. Pleitavino [3], F. Santolini [4], A. Nencioni [2], G. Bianchi [1]

[1]Local Health Trust 3, Division of Rheumatology, Department of Medical Specialties, Genoa; [2]University of Genoa, Geriatric Clinic, Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Genoa; [3]Local Health Trust 3, Orthopedic and Trauma Unit, Department of Surgery, Genoa; [4]Policlinic San Martino Hospital, Orthopedic and Trauma Unit, Department of Emergency, Genoa

Background. Secondary hyperparathyroidism (sHPTH) due to vitamin D deficiency impairs the bone mineral density (BMD) response to alendronate, but the optimal strategy for its correction in osteoporotic women (PMO) about to start zoledronic acid (ZOL) is still unknown.

Objectives. To evaluate the effects of cholecalciferol (D3) and calcifediol (25OHD) on serum 25-OH-vitamin D (s25OHD), parathyroid hormone (PTH) and BMD in PMO presenting with sHPTH due to vitamin D deficiency.

Methods. PMO with s25OHD <20 ng/ml, sHPTH and BMD T-score at the lumbar spine (LS), femoral neck (FN) or total hip (TH) <-2.5, or between -1 and -2.5 plus one vertebral/femoral fracture, were randomly assigned to receive a dose of D3 (300.000 IU) followed by 175 mcg/weekly of D3, or 175 mcg/weekly of 25OHD alone, 2 months before receiving a single infusion of ZOL. BMD at the LS, FN and TH was assessed at baseline and after 1-year. Serum calcium, PTH and s25OHD were measured at baseline, and 6- and 12-month. Adverse and clinical events were ascertained by 6- and 12-month clinical evaluation.

Results. 45 PMO (25OHD N=23, D3 N=22) were enrolled and 32 subjects (mean age ±SD 75±10 years) completed the 1-year of treatment (25OHD N=17, D3 N=15). PMO discontinued for protocol violation, while three deceased before study ending (25OHD N=1, D3 N=2) for reasons not related to ZOL, D3 or 25OHD. The baseline characteristics were comparable. At baseline mean s25OHD (±SE) was 8±1 ng/ml in the 25OHD group and 8±1 ng/ml in the D3 group. Mean s25OHD (±SE) increased in both groups at 6- and 12-month, being significantly greater in the 25OHD group (12-month, 56±2 ng/ml) compared to the D3 group (12-month, 34±2 ng/ml, P<.001) at both time points. PTH (mean ±SE) decreased in both groups, being significantly lower in the 25OHD group at 12-month (25OHD 46±6 pg/ml versus D3 70±6 pg/ml, P=.007). BMD at the LS, FN and TH increased in both groups (with significant increases versus baseline only at the FN) without significant differences between s25OHD and D3. In PMO receiving D3 serum calcium remained stable over time, while those receiving s25OHD demonstrated a significant increase of serum calcium, with 2 PMO presenting a value close to the upper limit of the reference range at 12-month. No patient reported incident fractures or adverse events.

Conclusions. Calcifediol 175 mcg weekly appears more potent in improving s25OHD and decreasing PTH concentrations compared to cholecalciferol therapeutic dose (300'000 IU) plus 175 mcg weekly in PMO presenting with sHPTH due to severe vitamin D deficiency about to start ZOL therapy. Further studies are warranted to clarify implications on BMD improvements on the long-term of similar 25OHD and D3 regimens.

Keywords: *Vitamina D, Osteoporosi, Fratture.*

TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO ED OSTEOPOROSI: ANALISI DI UNA COORTE DI PAZIENTI CHE AFFERISCONO AD UN AMBULATORIO DI II LIVELLO

PO:06:125

E. Bellis, P. Delvino, A. Biglia, M. Gregorini, F. Meloni, C. Montecucco, L. Bogliolo
IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. L'osteoporosi (OP) e le alterazioni della densità minerale ossea nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido sono cinque volte più frequenti rispetto alla popolazione generale, con un incremento del rischio di fratture da fragilità e, quindi, di morbilità e mortalità.
Lo scopo di questo lavoro è analizzare le caratteristiche cliniche e densitometriche di una popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di organo solido e le terapie prescritte.
Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo includendo i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido valutati presso il nostro Centro.
È stata eseguita un'analisi descrittiva dei fattori di rischio per OP, dei valori densitometrici e delle terapie prescritte.
Risultati. Sono stati inclusi nello studio 101 pazienti, dei quali il 21,8% sottoposto a trapianto polmonare, il 72,3% renale, il 3% cardiaco e il 3% a trapianto di più organi. Si è riscontrata un'età media al trapianto di 50±13 anni. La prima visita in ambulatorio dedicato è stata effettuata a 74±78 mesi dal trapianto.
Il 39,6% era di sesso femminile, di cui il 75% in menopausa al momento della valutazione.
Il 28,7% riferiva una storia di tabagismo, mentre solo il 6,9% riferiva tabagismo attivo. Il 20,8% era affetto da una malattia reumatologica, il 28,7% risultava diabetico e il 69,3% presentava un'alterazione della funzionalità renale. Il 9,9% assumeva cinacalcet o paracalcitolo per iperparatiroidismo secondario ad insufficienza renale cronica.
Il 67,3% assumeva micofenolato o acido micofenolico, il 69,3% tacrolimus, il 19,8% everolimus, il 9,9% sirolimus, il 13,9% ciclosporina, il 2,97% azatioprina, l'87,1% un'associazione di almeno due di questi farmaci immunosoppressori. L'80,2% assumeva in cronico inibitori di pompa protonica. Il 65,4% aveva assunto prednisone >/=5 mg/die per più di un anno, al momento della visita il 50,5% lo stava ancora assumendo, con una dose media di 4,44±4,76 mg di prednisone/die.
Il 21,8% presentava una pregressa frattura femorale o vertebrale e il 17,8% fratture non vertebrali e non femorali, solo l'8,9% riferiva una familiarità per frattura da fragilità.
Alla valutazione densitometrica, si riscontrava una BMD femorale media di 0,66±0,12 g/cm² e una BMD vertebrale di 0,89±0,20 g/cm². Il 53,5% dei pazienti ha necessitato di una terapia specifica per OP: nel 35,6% dei casi è stato prescritto denosumab, nel 14,9% bisfosfonati e nel 4% teriparatide.
Conclusioni. I pazienti sottoposti a trapianto di organo solido presentano numerosi fattori di rischio per OP, legati alle comorbilità, alla malattia stessa che ha portato al trapianto e alla terapia steroidea cronica e con farmaci immunosoppressori.
È importante eseguire una valutazione precoce per OP per poter ridurre il più possibile i fattori di rischio ed impostare una terapia adeguata.

Organo trapiantato	**n. (%)**
Polmone	22 (21,8%)
Rene	73 (72,3%)
Cuore	3 (3%)
Cuore e polmone	1 (1%)
Polmone e rene	1 (1%)
Rene e fegato	1 (1%)
	Media ± DS
Età al trapianto	50,3 ± 12,5
Età alla prima visita	56,6 ± 11,8
Mesi dal trapianto	73,7 ± 77,8
BMD femorale	0,66 ± 0,12
T-score femorale	-2,26 ± 0,97
BMD lombare	0,89 ± 0,2
T-score lombare	-1,6 ± 1,64
Terapia steroidea alla visita	4,44 ± 4,76
	n. (%)
Storio di tabagismo	29 (28,7%)
Diabete mellito	29 (28,7%)
Malattia reumatologica	21 (20,8%)
BPCO	7 (6,9%)
Alterazione della funzionalità renale	70 (69,3%)
M	61 (60,4%)
F	40 (39,6%)
Familiarità per osteoporosi	9 (8,9%)
Assunzione di steroide per più di un anno ≥ 5 mg/die	66 (65,4%)
Prednisone >= 5mg al momento della visita	51 (65,4%)
Pregressa frattura vertebrale o femorale	22 (21,8%)
Pregresse fratture non vertebrale, non femorale	18 (17,8%)
Terapia prescritta	**n. (%)**
Bisfosfonati	4 (4%)
Denosumab	36 (35,6%)
Teriparatide	15 (14,9%)

Keywords: *Osteoporosi, Trapianto di organo solido, Densitometria ossea.*

PO:07:126 - PO:07:131 SESSIONE POSTER 7

REUMATOLOGIA PEDIATRICA

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

LA TENOSINOVITE ECOGRAFICA DI CAVIGLIE CLNICAMENTE ATTIVE IN BAMBINI CON ESORDIO DI ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE NON INFLUENZA LA POSSIBILITÀ DI RAGGIUNGERE LA REMISSIONE CLINICA

PO:07:126

S. Costi [1], S. Lanni [2], O. De Lucia [3], S. Orsi [2,4], F. Pregnolato [1], G. Filocamo [2], F. Chironi [2], G. Beretta [2], T. Giani [5], C. Agostoni [1], R. Caporali [1,3], R. Cimaz [1,3]

[1]Università di Milano; [2]Fondazione IRCCS Policlinico di Milano; [3]ASST G. Pini-CTO, Milano; [4]Istituto Giannina Gaslini, Genova; [5]Universitità di Siena

Introduzione. L'articolazione della caviglia ha una struttura anatomica complessa. Sebbene sia stato studiato il valore predittivo dell'artrite di caviglia rilevata all'ecografia per successive riacutizzazioni, il ruolo prognostico della tenosinovite nell'artrite idiopatica giovanile (AIG) rimane un campo inesplorato.

Obbiettivi. Indagare il valore predittivo prognostico nella ricaduta di malattia della tenosinovite di caviglia rilevata ecograficamente in bambini con AIG di nuova insorgenza e con malattia clinicamente attiva.

Metodi. Sono state revisionate le cartelle cliniche dei pazienti con AIG di nuova insorgenza con interessamento di caviglia tra 05/2018 e 01/2020 presso i centri di studio (Ospedali Policlinico e G.Pini). In base alla valutazione ecografica i pazienti sono stati stratificati in:

1) pazienti con artrite isolata in almeno una delle articolazioni della caviglia;
2) pazienti con tenosinovite in almeno uno dei compartimenti tendinei della caviglia indipendentemente dalla presenza di artrite. In questi gruppi è stata valutata la remissione clinica a 12 mesi dall'insorgenza della malattia.

L'affidabilità dell'ecografia è stata valutata su immagini statiche dai due ecografisti ed è stata calcolata utilizzando le statistiche kappa (k).

Risultati. Ventisette pazienti con diagnosi di AIG di nuova insorgenza hanno mostrato un coinvolgimento clinico della caviglia. Nove di questi (33,3%) hanno presentato un'artrite isolata di caviglia all'ecografia, mentre la tenosinovite con o senza artrite è stata rilevata in 18 pazienti (66,7%). La percentuale di pazienti che sono stati in grado di ottenere la remissione di malattia a 12 mesi è stata la stessa (66,7%) per i pazienti con e senza tenosinovite di caviglia (12/18 e 6/9 pazienti). Diciassette pazienti non sono stati trattati con farmaci biologici: anche in questo gruppo non è stata riscontrata una differenza nel tasso di remissione clinica tra pazienti con artrite isolata (8/17) e pazienti con tenosinovite (9/17) con o senza artrite alla valutazione basale ecografica (5/8 e 4/9 pazienti in remissione clinica). Nei pazienti con tenosinovite e remissione clinica a 12 mesi, il compartimento tendineo laterale (CTL) era il sito più interessato dalla patologia (75%). Al contrario, i pazienti con tenosinovite che non hanno raggiunto la remissione clinica hanno avuto un maggior coinvolgimento del compartimento tendineo mediale (CTM) (83,3%). Il compartimento tendineo anteriore risulta essere il meno colpito in tutti i pazienti (33,3%). L'affidabilità intra-osservatore dell'ecografia è stata eccellente per entrambi gli ecografisti (k=0.92 e k=1,00). L'affidabilità inter-osservatore è stata moderata (k=0.65).

Conclusioni. La tenosinovite di caviglia è comune nei pazienti con AIG di nuova insorgenza ed è più frequente rispetto alla rilevazione di artrite isolata. Il CTM e il CTL sono i compartimenti tendinei più comunemente colpiti. La rilevazione mediante ecografia di tenosinovite di caviglia all'esordio di malattia non sembra influenzare la possibilità di ottenere la remissione clinica rispetto ai pazienti senza interessamento tendineo ma con artrite di caviglia isolata.

Keywords: *Artrite idiopatica giovanile, Ecografia, Tenosinovite caviglia.*

IPERATTIVAZIONE DELLE CELLULE B NEI PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG): VALUTAZIONE DEI PARAMETRI CLINICI E ANALISI MOLECOLARE E FENOTIPICA DELLE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE B

PO:07:127

A. Aquilani [1], E. Marasco [1], D. Pires Marafon [1], G. Tarantino [1], R. Nicolai [1], G. Marucci [1], F. Comitini [2], A. Uva [3], F. De Benedetti [1], S. Magni Manzoni [1]

[1]Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2]Università degli Studi di Cagliari; [3]Ospedale di Ravenna

Scopo del lavoro. Lo scopo del nostro studio è confermare la presenza di alterazioni del compartimento B cellulare nei pazienti con AIG, valutandone l'eventuale correlazione con le caratteristiche cliniche e caratterizzare dal punto di vista molecolare il repertorio immunoglobulinico delle cellule B sia a livello periferico che nel liquido sinoviale.

Materiali e Metodi. Le sottopopolazioni B cellulari nel sangue periferico di 30 pazienti con AIG oligo e poliarticolare e 12 controlli sani sono state analizzate mediante citofluorimetria.

Su un campione di 18 pazienti con AIG oligo e poliarticolare abbiamo effettuato l'estrazione dell'RNA totale dalle cellule mononucleate, la retrotrascrizione del cDNA e le reazioni di PCR per l'amplificazione dei geni delle immunoglobuline.

Risultati. L'analisi delle sottopopolazioni B linfocitarie dei 30 pazienti con AIG oligo e poli articolare (Tabella I) ha mostrato un'espansione delle cellule B totali CD19+ rispetto ai controlli sani (13,1% vs 9,4%; p=0,01). Le cellule B di tipo IgM memory sono risultare ridotte (p=0,008), mentre le cellule B switched memory sono risultate significativamente aumentate nei pazienti rispetto ai controlli (14,2% vs 10%; p=0,04). Nessuna differenza si è osservata per le cellule B naïve tra i due gruppi.

L'analisi del signalling del recettore delle cellule B (BCR) nei pazienti con AIG, effettuata valutando i livelli di fosforilazione di 3 enzimi chiave nella trasduzione del segnale di BCR (Syk, BLNK, ERK1/2) ha evidenziato nelle cellule B naïve una maggior frequenza di fosforilazione di Syk e BLNK, ma non di ERK1/2; nelle cellule B switched memory si è evidenziato un significativo aumento dei livelli di fosforilazione di tutti e 3 gli enzimi nei pazienti con AIG rispetto ai controlli sani.

La caratterizzazione del repertorio immunoglobulinico delle cellule B nel sangue periferico e nel liquido sinoviale su 18 pazienti con AIG oligo e poliarticolare (Tabella II) e 4 controlli sani non ha evidenziato un utilizzo preferenziale di particolari segmenti VH e JH nei pazienti con AIG rispetto ai controlli sani. Lo studio delle caratteristiche molecolari della regione CDR3 delle immunoglobuline ha evidenziato una sequenza nucleotidica significativamente più lunga nei pazienti AIG rispetto ai controlli sani.

Conclusioni. I pazienti con AIG presentano un'espansione delle cellule B switched memory e un significativo incremento dei livelli di fosforilazione di Syk, BLNK, ERK1/2 rispetto ai controlli sani. L'analisi del repertorio immunoglobulinico delle cellule B ha mostrato una sequenza nucleotidica della regione CDR3 significativamente più lunga nei pazienti AIG rispetto ai controlli sani.

Questi risultati supportano l'ipotesi di un'iperattività del BCR e quindi dei centri germinativi nei pazienti con AIG che, riducendo la soglia di attivazione delle cellule B, potrebbe spiegare l'espansione delle cellule B switched memory.

Keywords: *Cellule B, Iperattivazione, Artrite idiopatica giovanile.*

Tabella I

	Totale	Oligo	Poli	ANA+	ANA-
Numero di pazienti	30	18/30 (60%)	12/30 (40%)	19/30 (63%)	11/30 (37%)
Genere Femminile	24/30 (80%)	15/24(62.5%)	9/24 (37.5%)	15/24 (62.5)	9/24 (37.5%)
Età all'esordio (anni) [1]	5.9 (2.5-12.5)	6.2 (2.6-12.5)	6.7 (4.4-12.5)	4.9(2.5-9.5)	6.2 (2.6-12.5)
Durata di malattia (anni) [1]	4.3 (1.5-7.6)				
Terapia in atto - solo cDMARs - cDMARDs + bDMARDs - solo bDMARDs	7 (23.4%) 20 (66.6%) 3 (10%)				

[1] Median (1st-3rd quartile)

Tabella II

	TOTAL	Oligo	Poli	ANA+	ANA-
Numero di pazienti	18	16/20 (80%)	2/20 (20%)	13/20 (65%)	5/20 (25%)
Genere Femminile	13/18 (72%)	11/13(84.6%)	2/13 (15.4%)	10/13 (77%)	3/13(23%)
Età all'esordio (anni)[1]	3,2 (1,8-4,7)	3,2 (1,8-4,7)	1,7 (1,5-2,9	6(3,7-8,9)	7,5 (4,2-9,7)
Prelievo all'esordio	7/18 (39%)	6/7 (86%)	1/7 (14%)	4/7 (57%)	3/7 (43%)
Terapia in atto	8/18 (44%)	7/8 (87,5%)	1/8 (12,5%)	6/8 (75%)	2/8 (25%)

[1] Median (1st-3rd quartile)

INTRA-ARTICULAR GLUCOCORTICOID INJECTIONS (IAGI) IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA): A SINGLE CENTER EXPERIENCE STRADDLING COVID-19 PANDEMIC

PO:07:128

G. Tarantino [1], D. Pires Marafon [1], A. Aquilani [1], G. Marucci [1], A. Uva [2], E. Marasco [1], R. Nicolai [1], F. De Benedetti [1], S. Magni-Manzoni [1]

[1]Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Reumatologia, Roma; [2]Ospedale Santa Maria delle Croci, Dipartimento di Pediatria, Ravenna

Introduction. IAGI allow precise release of steroids in inflamed sites, with proven efficacy in JIA. In younger children and in multiple injections procedures IAGI usually require general sedation, whereas local anesthesia in older patients and in single/few injection(s) procedures is well tolerated. It is not known whether COVID-19 pandemic conditioned the access of JIA children to IAGI and the procedure setting.

Objective. To observe the frequency and the features of IAGI procedures in JIA patients straddling COVID-19 pandemic.

Methods. Records of JIA patients, who underwent IAGI from January 2019 to May 2021, with available information in the medical reports were retrospectively reviewed. Demographic and clinical features, including type, number and setting of intra/peri-articular injections, were registered. Data were analyzed through descriptive statistics.

Results. Of a total of 297 Caucasian patients included in the study (78.8% females), 152 (51.2%) had persistent oligoarthritis, 46 (15.5%) extended oligoarthritis, 89 (30.0%) polyarthritis (only 4 RF-positive), 6 (2.0%) systemic arthritis, 2 (0.7%) psoriatic arthritis and 2 (0.7%) enthesitis-related arthritis (ERA). The median age at IAGI was of 9.4 years in patients undergone general sedation, and of 16.2 years in those treated in local anesthesia. At GCs injection, 167 patients (56.2%) were off therapy, 77 (25.9%) on treatment only with Methotrexate, 30 (10.1%) with TNF-inhibitors association. During the study period, 434 IAGI were practiced, without significant differences in frequency of procedures between the time interval before and after the COVID-19 pandemic outbreak (n=16/month and 14/month, respectively) and the setting (general sedation in 73% and 70%, respectively). The median age of children at IAGI was of 9.4 yrs in those who underwent general sedation, whereas was of 16.2 yrs in those treated in local anesthesia. Most of patients (73%) underwent only one procedure, 19% two and 9% three or more. Of the 149 procedures with single injection, 69% were performed in local anesthesia. Of note, in 117 procedures with multiple injections (27%) 5 or more sites were injected. Of a total of 396 sites injected, 80% were large joints, 47% tendons/bursae, 40% small joints. As expected, the knee, the tibiotalar, the elbow and the wrist were the most frequently injected joints (55.3%, 36.9%, 16.4%, 14.8% respectively). Notably, all of hip injections (n=6) were performed after the COVID-19 outbreak.

Conclusion. The frequency of IAGI procedures in JIA patients did not change with the COVID-19 outbreak at the study center. The knee, the tibiotalar, the elbow and the wrist were the most frequently injected joints. Hip injection were performed only during COVID-19 pandemia. Our results suggest that JIA patients and their caregivers were not limited by the pandemic in accessing the procedures and/or rely on the benefits of this treatment strategy despite potential logistic difficulties.

Keywords: *IAGI, JIA, COVID-19.*

ADALIMUMAB NELLA SCLERITE POSTERIORE IDIOPATICA MULTIREFRATTARIA

PO:07:129

A. Pata [1], A. Vitale [1], C. Gaggiano [2], M. Tarsia [2], C. Fabiani [3], G. Tosi [3], S. Grosso [2], J. Sota [1], S. Gentileschi [1], B. Frediani [1], L. Cantarini [1]

[1]U.O.C. Reumatologia di Siena, Università di Siena; [2]Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena; [3]U.O.C. Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Scopo del lavoro. l'inibitore del TNF adalimumab (ADA) è ad oggi l'unico farmaco biologico autorizzato in Europa per il trattamento dell'uveite non-infettiva. Il suo impiego nella sclerite idiopatica è tuttavia ancora aneddotico in età pediatrica. Si riportano i casi clinici di due pazienti con sclerite posteriore idiopatica multirefrattaria trattati con successo con ADA.
Risultati. Caso 1 - Giulia, 12 anni, manifestava episodi ricorrenti di sclerite posteriore dell'occhio destro. Un ampio work-up diagnostico escludeva la presenza di malattie infettive, neoplastiche e autoimmuni associate; era presente HLA-B51. Gli episodi erano trattati con steroidi sistemici ad alte dosi, con buona risposta clinica ma precoce instaurarsi di cortico-dipendenza. Il trattamento con immunosoppressori convenzionali (ciclosporina A, micofenolato mofetile, ciclofosfamide e azatioprina) risultava infatti inefficace nel tentativo di sospendere la terapia steroidea. Similmente, l'impiego di rituximab e poi di anakinra non consentiva di ottenere un adeguato controllo di malattia, verificandosi frequenti ricadute nel contesto di un'orbitopatia infiammatoria cronica. Era pertanto intrapresa terapia con ADA (40 mg/14 gg), con completa risoluzione del processo infiammatorio e sospensione dello steroide. A 12 mesi di follow-up, G. è in remissione e si osserva un lieve recupero dell'acuità visiva (da 6/10 a 8/10).
Caso 2 - C., noto per agenesia bilaterale del radio e dismorfismo ulnare nel contesto di una sindrome dismorfogenetica non identificata, riferiva all'età di 8 anni la comparsa di dolore e tumefazione orbitaria sinistra; posta diagnosi di sclerite posteriore sulla base dell'esame ultrasonografico e della RM oculare, era intrapresa terapia steroidea sistemica con iniziale risposta favorevole, ma recidiva bilaterale al tentativo di sospensione. La concomitante terapia immunosoppressiva dapprima con methotrexate, quindi con azatioprina, non consentiva la sospensione dello steroide, responsabile di una deflessione della crescita staturale e di accentuate manifestazioni cushingoidi. Si intraprendeva pertanto terapia con ADA (40 mg/14 gg) con rapido miglioramento clinico e sospensione dello steroide a 3 mesi dall'introduzione del farmaco biologico. A 6 mesi di follow-up persiste la remissione clinica e si osserva una ripresa della crescita staturale con guadagno di due linee percentili.
Conclusioni. La nostra esperienza suggerisce che ADA rappresenti una efficace opzione terapeutica nei bambini affetti da sclerite posteriore idiopatica corticodipendente e multirefrattaria.

Keywords: *Farmaci biologici, Malattie infiammatorie oculari, Nuove terapie.*

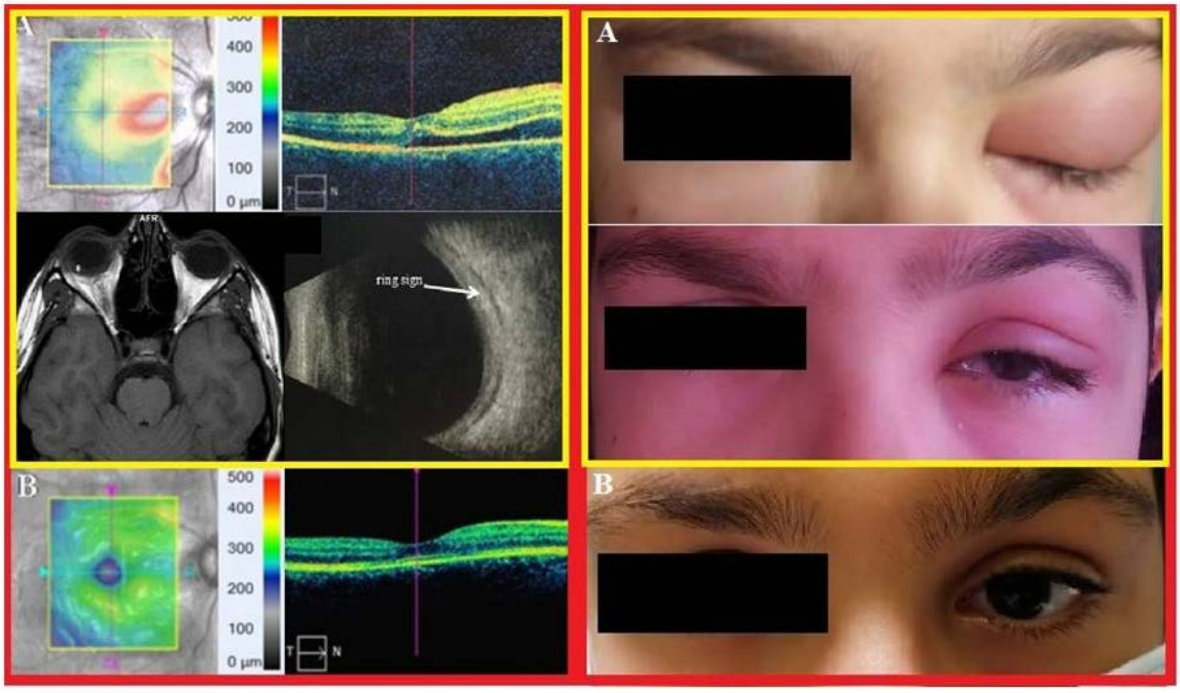


Figura 1 - A sinistra Caso 1: riquadro A rispettivamente OCT, RM encefalo-orbite ed ecografia oculare B-scan prima di intraprendere il trattamento con ADA: riquadro B OCT a 6 mesi dall'inizio con trattamento con ADA in cui evidenzia risoluzione del distacco del neuropeitelio. A destra Caso 2: riquadro A foto del quadro clinico prima di intraprendere il trattamento con ADA; riquadro B foto del quadro clinico dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento con ADA, con risoluzione completa.

ADALIMUMAB IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE: STUDIO MONOCENTRICO

PO:07:130

G. Tarantino [1], D. Pires Marafon [1], G. Zinzanella [2], A. Uva [3], A. Aquilani [1], G. Marucci [1], R. Nicolai [1], D. Rigante [4], F. De Benedetti [1], S. Magni-Manzoni [1]

[1]Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Reumatologia, Roma; [2]Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Oculistica, Roma; [3]Ospedale Santa Maria Delle Croci, Dipartimento di Pediatria, Ravenna; [4]Policlinico Agostino Gemelli, Dipartimento di Pediatria, Roma

Introduzione. L'uveite è la complicanza extra-articolare più severa dell'artrite idiopatica giovanile (AIG). Lo screening dei pazienti a rischio è essenziale, così come un trattamento tempestivo, per ridurre al minimo l'infiammazione intraoculare e preservare la funzione visiva con farmaci immunomodulatori convenzionali (c-DMARD) o inibitori del TNF-alfa (b-DMARD).
Obiettivi. Descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche di una coorte monocentrica di bambini con AIG trattati con adalimumab (ADA), raggruppati in base alla presenza o meno di uveite (AIG-U) ed osservare il decorso clinico della malattia nel gruppo AIG-U durante un periodo di 36 mesi di follow-up (FU).
Metodi. I dati dei pazienti affetti da AIG, in trattamento con ADA nel corso del 2019 sono state raccolti retrospettivamente, in particolare in merito al coinvolgimento articolare e alle valutazioni oftalmologiche. Sono stati esclusi i bambini con FU <12 mesi. L'uveite è stata diagnosticata secondo i criteri del SUN Working Group.
Risultati. Dei 109 pazienti affetti da AIG, solo 96 sono stati inclusi nello studio (Tabella I). Nessuno ha presentato una poliartrite FR+, né un'AIG sistemica. Nella coorte AIG-U, il 60% (35/58) ha presentato un quadro articolare isolato all'esordio. Il tempo medio intercorso tra la diagnosi di AIG ed il I° episodio di uveite è stato di 19 mesi. Infiammazione articolare ed oculare si sono verificate contemporaneamente in 19 bambini; l'uveite ha preceduto l'artrite nel 6,9%. La maggior parte dei pazienti AIG-U (87,9%) era già in trattamento con c-DMARD all'avvio dell'ADA (baseline). Rispetto alla coorte senza uveite, questi pazienti erano avevano una più giovane età sia all'esordio che al baseline, ma hanno avviato inibizione del TNF-alfa più tardivamente. Quarantacinque (77,6%) hanno manifestato uveiti ricorrenti (frequenza media di 3 episodi) prima di iniziare l'ADA. Tra i pazienti AIG-U, non si riscontravano differenze di genere, età d'esordio di malattia, sottotipo ILAR e ANA positività tra le coorti con attività di malattia e remissione clinica in terapia sia a 6 che a 12 mesi dal baseline. All'avvio del TNF-alfa inibitore, 32 dei bambini AIG-U hanno mostrato complicanze oculari, tra cui sinechie posteriori (n=29), perdita del visus (n=10, BCVA 20/40), cataratta (n=9), cheratopatia a bandelletta (n=6) e glaucoma (n=1). Le riacutizzazioni oculari tra 12-24 mesi erano per lo più bilaterali, così come al baseline; quelle verificatisi entro 6 mesi dall'inizio dell'ADA e dopo la sospensione erano più frequentemente unilaterali.
Conclusioni. I risultati sull'utilizzo real-life dell'ADA presso il nostro centro confermano il farmaco come prima scelta tra i b-DMARD per bambini con uveite refrattaria, secondo un tradizionale modello 'step-up'. Saranno necessari ulteriori studi prospettici che valutino l'appropriata tempistica di withdrawal e definiscano i fattori di rischio per eventuali recidive.

	N=96
Female, n (%)	67 (69.8)
Age at disease onset (years), median (IQR)	3.7 (2.1-9.6)
Antinuclear antibody (ANA) positive, n (%)	69 (71.9)
JIA Classification (ILAR Criteria), n (%)	
Persistent oligoarthritis	41 (42.7)
Extended oligoarthritis	25 (26.0)
RF-negative polyarthritis	18 (18.8)
Enthesitis-related arthritis	8 (8.3)
Psoriatic arthritis	4 (4.2)

Keywords: *AIG, Uveite, Adalimumab.*

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 INFECTION AND E. COLI SEPSIS: THE ROLE OF PROCALCITONINE FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

PO:07:131

M. Gilio [1], G.A. Mennillo [2], S. Morella [1], A. Erezanu [1], D. Palazzo [1], F. Picaro [1], C. Acierno [1], M. Frontuto [1], G. Mastroberti [1], G. De Stefano [1-3]

[1]A.O.R. San Carlo U.O.C. Malattie Infettive, Potenza; [2]A.O.R. San Carlo U.O.C. Reumatologia, Potenza; [3]Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

Background. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is typically very mild and often asymptomatic in children. A complication is the rare multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19, presenting 4-6 weeks after infection as high fever, organ dysfunction, and strongly elevated markers of inflammation. The pathogenesis is unclear but has overlapping features with Kawasaki disease suggestive of vasculitis and a likely autoimmune etiology.

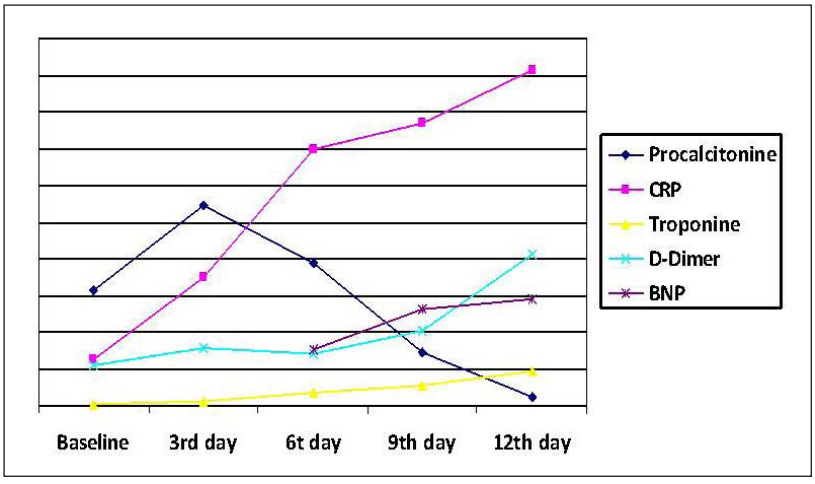
Objectives. We report a case of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in patient with SARS-CoV-2 infection and Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC) sepsis due to acute enteritis, observed at end of December 2020 to a tertiary-care center.

Methods. This healthy 12-year old male patient was tested positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Clinical presentations was characterized by fever, abdominal pain, gastrointestinal complaints and evanescent rash. Laboratory values were remarkable for high levels of procalcitonin, C-reactive protein (CRP), D-dimers, B-type natriuretic peptide (BNP), and troponin. He also had low albumin levels. Autoantibodies tests were negative. Chest tomography showed ground-glass opacities in less than 25% of the lungs, small bilateral pleural effusion and increased cardiac area; abdominal tomography showed enlargement of the lymphnodes and ascites. Evaluation for other infectious etiologies showed molecular test positivity on fecal samples for EPEC E. coli. He received broad spectrum intravenous antibiotics (macrolids and quinolones and then carbapenems). On the ninth day the enteritis resolved and procalcitonin normalized, however he continued to have lymphopenia, thrombocytopenia, hypoalbuminemia, elevated levels of CRP, D-dimers, ferritin, troponin, and increased BNP. On the twelfth day he was feverish again and developed severe cardiac and respiratory failure requiring advanced respiratory support and admission to the intensive care unit. He received IVIG (intravenous immunoglobulin at 2 g/kg, glucocorticoids (Methylprednisolone 1 mg/kg) and enoxaparin.

Results. The patient was discharged asymptomatic at home after 28 days of hospital stay.

Conclusion. We observed multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in a previously healthy patient with SARS-CoV-2 infection and E. coli sepsis, who became critically ill with multisystem involvement. In this case viral and bacterial infections could be considered as a double hit for the etiopathogenesis of MIS-C. The trend of procalcitonin was better than C-reactive protein for differentiating bacterial from non-bacterial phase of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in this critically ill child. Although the accuracy of both tests is moderate. Diagnostic accuracy could be enhanced by combining these tests with bedside clinical judgment.

Keywords: *MIS-C, COVID-19, Procalcitonine*



PO:08:132 - PO:08:148 SESSIONE POSTER 8

VASCULITI

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

CLINICAL FEATURES AT DISEASE ONSET OF DIFFERENT SUBSETS OF LARGE-VESSEL-GIANT CELL ARTERITIS IN A MONOCENTRIC COHORT OF 100 PATIENTS

PO:08:132

F. Regola [1], G. Bosio [2], L. Andreoli [1], F. Franceschini [1], P. Toniati [1]
[1]Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;
[2]Medicina Nucleare, ASST Spedali Civili di Brescia

Objectives. Giant Cell Arteritis (GCA) is the most frequent systemic vasculitis in patients older than 50 years involving medium-sized and large arteries. Inflammation of the extracranial branches of the carotid artery gives rise to the classic symptoms of GCA. However, GCA involves also the aorta and its major branches in almost two-thirds of patients (1, 2). Large vessel involvement leads to a different atypical clinical picture which can be challenging to diagnose (3). More information on clinical presentation and vessel involvement in large-vessel GCA are needed to better diagnose it.
The aim of this study is to analyze a large cohort of GCA comparing patients with large-vessel involvement to patients with classical cranial disease.
Methods. 100 consecutive patients with a clinical diagnosis of GCA were enrolled in this retrospective study. All patients were older than 50 years of age, met the ACR criteria for GCA (4) or had a positive temporal artery biopsy or evidence of large vessel vasculitis at FDG-PET/CT scan.
Results. Based on vascular involvement, patients were classified into three group: 61 patients with only cranial arteritis (C-GCA), 16 patients with only extracranial large vessel vasculitis (LV-GCA) and 23 patients with both cranial and large vessel involvement (LV-C-GCA).
Compared to C-GCA, patients with large vessel involvement (LV-GCA and LV-C-GCA) were younger and more frequently women, and the difference was further significant for patients with isolated LV-GCA. Patients with isolated LV-GCA had also the longer duration of symptoms at GCA diagnosis [LV-GCA 20(16-82) vs LV-C-GCA 12(4-16) vs C-GCA 4(3-12) weeks; p<0.001]. Systemic symptoms, as fever and fatigue, were associated with large vessel involvement, both in LV-GCA and LV-C-GCA groups. Polymyalgia rheumatica was equally reported in all three groups and no significant differences were found in inflammatory markers levels according to vessel involvement.
In patients with large vessels involvement (LV-GCA and LV-C-GCA) thoracic aorta, subclavian arteries and abdominal aorta were the most frequently involved arteries.
Conclusions. GCA is not a single entity but includes several patterns of disease. Female gender, younger age and systemic symptoms are associated with large vessel involvement, regardless the presence or absence of cranial symptoms. The different clinical manifestations of large vessel GCA lead to a longer time to diagnosis if compared to C-GCA. For these reasons, in patients with the aforementioned characteristics, a large vessel involvement should be considered in order to reduce the time to diagnosis.

REFERENCES

1. De Boysson H, et al. Clin Exp Rheumatol. 2019.
2. Prieto-González S, et al. Ann Rheum Dis. 2012.
3. Muratore F, et al. Rheumatol. 2015.
4. Hunder GG, et al. Arthritis Rheum. 1990.

Keywords: *Vasculiti, Arterite gigantocellulare, Giant cell arteritis.*

	GCA (n: 100)	C-GCA (n: 61)	LV-C-GCA (n: 23)	LV-GCA (n: 16)	*p*
Age: median (IQR)	76 (67-79)	75 (71-80)	74 (69-77)	63 (59-72)	0.001
Female	68 (68%)	38 (62%)	17 (74%)	13 (81%)	0.276
Male	32 (32%)	23 (38%)	6 (26%)	3 (19%)	0.276
Time between symptom onset and diagnosis (weeks)	8 (4-20)	4 (3-12)	12 (4-16)	20 (16-82)	<0.001
Cranial symptoms (overall)	84 (84%)	61 (100%)	23 (100%)	0 (0%)	<0.001
New temporal headache	77 (77%)	58 (95%)	19 (83%)	0 (0%)	<0.001
Visual symptoms	39 (39%)	34 (56%)	5 (22%)	0 (0%)	<0.001
Jaw or tongue claudication	35 (35%)	27 (44%)	8 (35%)	0 (0%)	0.004
Fever	48 (48%)	23 (38%)	14 (61%)	11 (69%)	0.032
Fatigue	75 (75%)	40 (66%)	21 (91%)	14 (88%)	0.023
Weight loss	52 (52%)	28 (46%)	13 (57%)	11 (69%)	0.235
Polymyalgia rheumatica	43 (43%)	27 (44%)	13 (57%)	3 (19%)	0.061
Arm or leg claudication	5 (5%)	0 (0%)	4 (17%)	1 (6%)	0.005
CRP (C-reactive protein)	83 (45-127)	77 (39-115)	89 (50-134)	95 (20-124)	0.461
ESR (erythrocyte sedimentation rate)	72 (47-96)	70 (46-88)	75 (28-105)	66 (44-91)	0.711
Cranial arteries	84 (84%)	61 (100%)	23 (100%)	0 (0%)	<0.001
Carotid arteries	19 (19%)	0 (0%)	12 (52%)	7 (44%)	<0.001
Subclavian and upper limb arteries	21 (21%)	0 (0%)	10 (43%)	11 (69%)	<0.001
Thoracic aorta	29 (29%)	0 (0%)	15 (65%)	14 (88%)	<0.001
Abdominal aorta	21 (21%)	0 (0%)	10 (43%)	11 (69%)	<0.001
Iliac and inferior limb arteries	10 (10%)	0 (0%)	6 (26%)	4 (25%)	<0.001

GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE CON IMPEGNO POLMONARE E RENALE, INSORTA IN SEGUITO A POLMONITE BILATERALE DA SARS-CoV-2

PO:08:133

A. Finucci [1], B. Lucchino [1], F. Ghellere [1], L. Minichini [1], A. Tedesco [1], L. De Marco [2], A. Petrolino [1], A. Corvo [1], L. Gammaro [1], S. Lombardi [1]

[1]Ospedale Fracastoro San Bonifacio AULSS 9 Scaligera, Verona; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Scopo. Descriviamo il caso di un paziente caucasico di 62 anni, con esordio di granulomatosi con poliangioite (GPA), in recente infezione da SARS-CoV-2.

In anamnesi. ricovero a Dicembre 2020 per polmonite COVID bilaterale trattata con glucocorticoidi, profilassi antitrombotica, ventilazione meccanica, remdesivir e plasma iperimmune. A Febbraio 2021 persistente positività al tampone nasofaringeo (TNF) per SARS-CoV2. Storia di sinusiti ricorrenti.

Il paziente veniva ricoverato a Marzo per dispnea ed artralgie, con riscontro di PCR 121.9 mg/L, GB 24.650/mm^3, Hb 75 g/L, PTL 770000/mm^3, creatinina 1.56 mg/dl, microematuria, TNF negativo, insufficienza respiratoria ipossico-ipocapnica. Alla TC torace: non segni di embolia, ddensamenti parenchimali bilaterali (F1). Si impostava ossigenoterapia con MR10 L/min e terapia con piperacillina/tazobactam. Risultavano negativi antigenuria per Legionella e Pneumococco e 2 set di emocolture. Il paziente peggiorava rapidamente e veniva trasferito in terapia intensiva e sottoposto a intubazione. Sulla base del sospetto clinico si ricercavano gli ANCA, con rilevazione di anti-PR3 1450 U/L, per cui si poneva diagnosi di GPA. Negativi gli anticorpi anti-MBG, antifosfolipidi, ANA, ENA, antidsDNA. Per riscontro di PCT 8 mcg/L e quadro radiologico suggestivo di sovrapposizione infettiva si introducevano linezolid e caspofungin. Venivano contemporaneamente iniziati 3 boli di metilprednisolone (500, 250, 250 mg) ed IvIg (400 mg/kg per 5 giorni). Si eseguiva broncolavaggio alveolare, negativo per miceti e batteri e per segni di alveolite emorragica. Negativi quantiferon, markers di epatiti virali, ricerca di beta-D-glucano e galattomannano, sierologia per EBV, CMV e HIV. Si assisteva ad un peggioramento della funzione renale, con anuria, rialzo della creatinina e proteinuria (1,46 g/24 h). Si eseguivano otto sedute di plasma-exchange ed emodialisi. Seguiva un progressivo miglioramento delle condizioni generali con detersione degli addensamenti alla TC e ripresa della diuresi (F2). Per miglioramento degli scambi respiratori, veniva estubato e trasferito nuovamente presso il nostro reparto, dove le condizioni cliniche miglioravano, con possibilità di sospensione dell'ossigenoterapia e negativizzazione degli indici di flogosi. Per il trattamento della GPA, veniva impostato Rituximab (anti-CD20) secondo schema di induzione, proseguendo la terapia in regime di DH. Veniva impostata profilassi con trimetoprim/sulfametossazolo e proseguito graduale scalaggio dello steroide.

Conclusioni. Il paziente ha sviluppato una GPA con coinvolgimento polmonare e renale, con elevato titolo anticorpale, a seguito di polmonite da SARS-CoV-2. In letteratura sono descritti alcuni casi di vasculite in seguito a COVID-19 (Selvaraj et al. 2021, Bressler et al. 2021). L'upregolazione delle citochine infiammatorie nella risposta immunitaria contro la severa polmonite virale sembrerebbe aver favorito una disregolazione immunitaria che potrebbe aver scatenato l'esordio della vasculite. Gli esiti della polmonite da COVID, sia per l'impegno interstiziale che per la disregolazione immunitaria, potrebbero aver favorito la sovrapposizione settica a verosimile partenza polmonare.

Keywords: *Granulomatosi con poliangioite, COVID-19, Vasculite.*

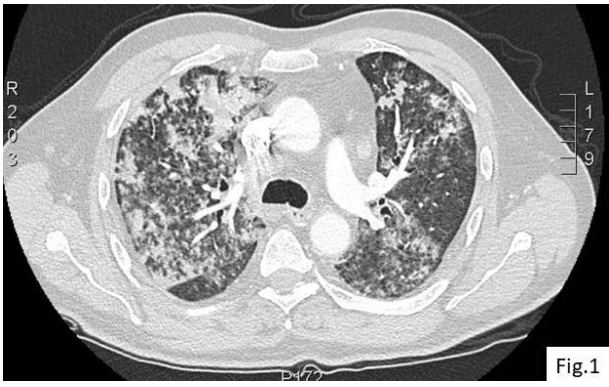


Fig.1

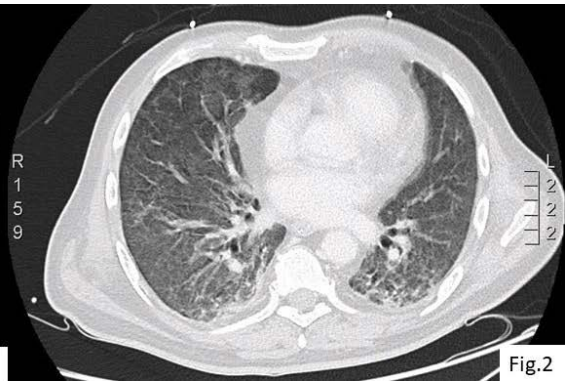


Fig.2

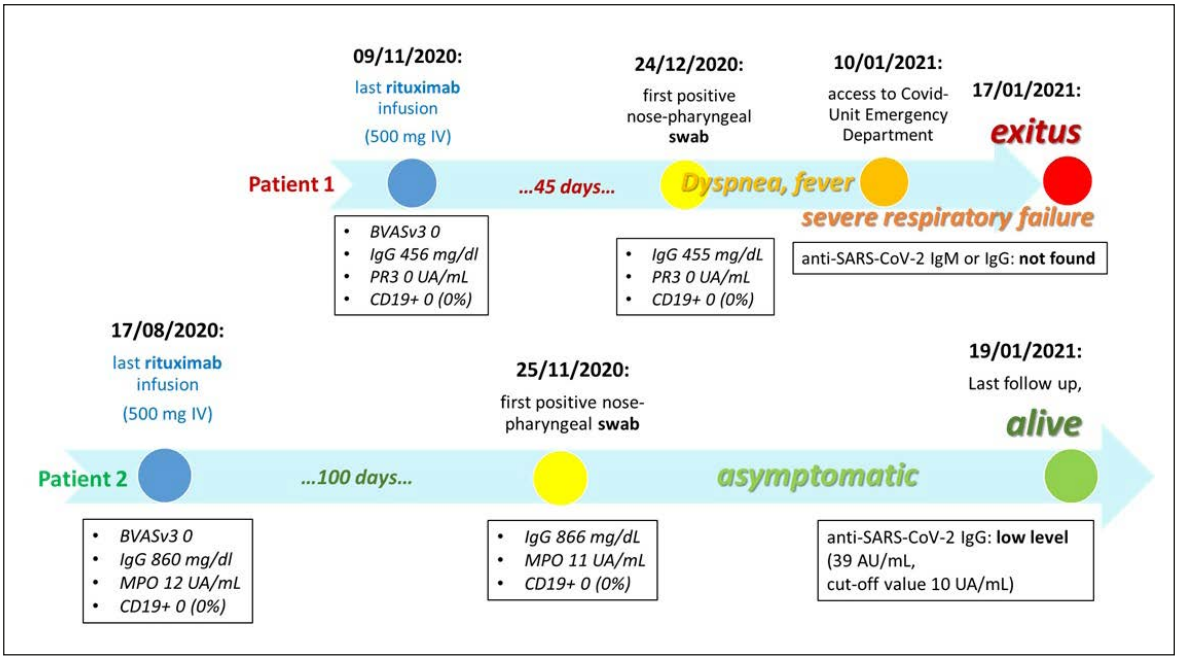
PANDEMIA DA COVID-19 E VASCULITI ANCA ASSOCIATE: IMPATTO CLINICO DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NEI PAZIENTI TRATTATI CON RITUXIMAB

PO:08:134

E. Treppo, M. Binutti, G. Del Frate, N. Cabas, S. Guella, S. De Vita, L. Quartuccio
A.S.U.F.C., Clinica di Reumatologia, Udine

Scopo del lavoro. Analisi retrospettiva dell'incidenza e dell'outcome dell'infezione da SARS-CoV-2 in una coorte monocentrica di pazienti affetti da vasculite ANCA associata (AAV).
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati di 100 pazienti affetti da AAV valutati presso il nostro centro da febbraio 2020 a dicembre 2020, e sono stati documentati i casi di infezione da COVID-19. L'infezione da COVID-19 è stata dimostrata con positività del tampone molecolare naso-faringeo e, successivamente, sono stati ricercati gli anticorpi SARS-CoV-2 IgM e/o IgG.
Risultati. Nei 100 pazienti (53 femmine, 47 maschi) affetti da AAV considerati, l'età mediana era di 65 anni e la durata media (DS) di malattia era 8.8 (6.8) anni. La diagnosi più frequente era la granulomatosi con poliangioite (GPA) (65%), seguita da granulomatosi eosinofila on poliangioite (EGPA) (31%) e poliangioite microscopica (MPA) (13%). All'esordio di malattia il BVASv3 medio (DS) era 12.6 (5.6). Più della metà dei pazienti (59%) aveva avuto un impegno polmonare e/o ORL all'esordio di malattia. Complessivamente, l'84% dei nostri pazienti riceveva un farmaco immunosoppressore e il 45% riceveva glucocorticoidi. Al 15% dei pazienti era stato somministrato il rituximab durante l'emergenza pandemica. La diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 è stata documentata in 2 pazienti (2%), ed entrambi erano stati trattati con rituximab nei mesi antecedenti. Il paziente 1 (P1) (donna, 73 anni, GPA ANCA-PR3+) e il paziente 2 (P2) (donna, 74 anni, MPA ANA-MPO+) avevano ricevuto l'ultima infusione di rituximab 500 mg, rispettivamente, il 9 novembre 2020 e il 17 agosto 2020. Al momento della prima positività del tampone naso-faringeo per COVID-19 (il 24 dicembre 2020 per P1 e il 25 novembre 2020 per P2), entrambe le pazienti erano in remissione clinica con un BVASv3 pari a 0 e negatività degli anticorpi ANCA. Entrambe erano B-CD19+ deplete e il livello di IgG era, rispettivamente, 455 mg/dl per P1 e 866 mg/dl per P2. P1 ha sviluppato una polmonite severa da COVID-19 con exitus 25 giorni dopo l'inizio dell'infezione. P2 è rimasta asintomatica con una positività del tampone naso-faringeo protratta fino al 56esimo giorno dal primo riscontro. Non si sono sviluppati anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgM o IgG nel P1, mentre bassi livelli anticorpali sono stati dimostrati in P2 (39 AU/mL, cut-off value 10 AU/mL).
Conclusioni. Il rituximab compromette la funzione B-cellulare e comporta un'immunodeficienza umorale, causando l'incapacità di sviluppare anticorpi anti-SARS-CoV-2 IgG. Nei nostri 2 pazienti, la temporalità tra la somministrazione di rituximab e l'infezione (45 giorni per P1, 100 giorni per P2), così come i livelli di IgG iniziali, potrebbero aver influenzato l'outcome finale. I pazienti sottoposti a terapia anti-CD20 devono essere considerati maggiormente vulnerabili in caso di infezione da SARS-CoV-2, e perciò una categoria prioritaria per la vaccinazione.

Keywords: *AAV, COVID-19, Rituximab.*



L'ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE DA CRIOGLOBULINE: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

PO:08:135

A. Adinolfi, N. Ughi, D. Filippini, M. Chevallard, L. Belloli, C. Casu, M. Di Cicco, M.C. Gerardi, M. Muscarà, E. Verduci, O.M. Epis

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

Scopo del lavoro. La xerostomia e la xeroftalmia sono frequentemente riscontrate in molte patologie reumatologiche e non (1). D'altra parte, l'ecografia è stata ampiamente utilizzata per la valutazione delle ghiandole salivari (2).
L'obiettivo di questo studio è stato valutare, attraverso l'ecografia, la frequenza e il grado delle alterazioni strutturali delle ghiandole salivari nei pazienti affetti da vasculite crioglobulinemica.
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato tutti i pazienti [pz] affetti da vasculite crioglobulinemica, consecutivamente giunti all'ambulatorio dedicato tra febbraio 2020 e marzo 2021. Sono stati esclusi i soggetti affetti da altre patologie reumatologiche o non reumatologiche associate a xerostomia/oftalmia e che assumessero farmaci causa della sintomatologia.
Sono stati raccolti i dati anamnestici e le manifestazioni della vasculite, i trattamenti farmacologici (in atto e pregressi). Sono stati raccolti i valori della velocità di eritrosedimentazione [VES], proteina C reattiva [PCR], Fattore Reumatoide [FR], crioglobuline e C4. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a: Test di Schirmer e Scialometria. Il test di Schirmer è stato considerato patologico se <5 mm/5 min in almeno un occhio, la scialometria per una secrezione salivare <1,5 ml/15 min.
Tutti i pz sono stati sottoposti ad ecografia (Esaote MyLab Twice) di entrambe le ghiandole parotidi e sottomandibolari. Per ciascuna ghiandola, le alterazioni sono state valutate con uno score semiquantitativo 0-3, in accordo con le definizioni OMERACT (2). Inoltre, per ciascun pz, è stato fornito uno score dicotomico normale/patologico (definito patologico se, almeno in una ghiandola, lo score semiquantitativo era superiore/uguale a 2. Tutti gli esami sono stati condotti da un ecografista esperto e in cieco agli altri test.
Risultati. Sono state arruolate 20 donne, con un'età media di 65,52 anni (SD±13,32). L'intervallo alla diagnosi era 11,76 anni (SD±8,71). 18/20 avevano una storia di epatite C, 17/18 erano state sottoposte a terapia eradicante con negativizzazione in 16/17.
8/20 presentavano xerostomia e 5 pz xeroftalmia. Considerando i parametri ematochimici, la VES era superiore ai limiti in 7 pz, la PCR in 3, il FR era positivo in 12, le crioglobuline presenti in 14 pz, il C4 consumato in 9. Il Test di Schirmer è risultato patologico in 9 pz e la scialometria in 3. L'ecografia ha evidenziato alterazioni di grado 1 in almeno una ghiandola in 7 pz e di grado superiore/uguale a 2 in una singola ghiandola di due pz.
Conclusioni. L'ecografia ha evidenziato prevalentemente alterazioni di grado lieve del parenchima delle ghiandole salivari nei pazienti con vasculite da crioglobuline, suggerendo che la genesi della sindrome sicca in questi pazienti sia di origine multifattoriale. Questi risultati, tuttavia, sono preliminari e andranno confermati aumentando la numerosità del campione e mediante confronto con un gruppo di controllo.

BIBLIOGRAFIA

1. Baer AN, Rheum Dis Clin North Am. 2018.
2. La Paglia G, Clin Rheumatology. 2019.

Keywords: *Ecografia, Vasculite da crioglobuline, Ghiandole salivari.*

EFFICACIA TERAPEUTICA DEL BELIMUMAB DOPO INEFFICACIA DI RITUXIMAB IN VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA ESSENZIALE CON MANIFESTAZIONI ORTICARIOIDI

PO:08:136

M. Rizzo, V. Manfrè, E. Treppo, N. Cabas, R. Agarinis, L. Quartuccio, S. De Vita
A.S.U.F.C., Clinica di Reumatologia, Udine

La crioglobulinemia è una malattia rara caratterizzata dalla presenza di crioglobuline nel siero, immunoglobuline che precipitano a bassa temperatura (4°C) e tornano solubili alla temperatura corporea di 37°C. Si distinguono tre isoforme di crioglobuline e la loro presenza si associa a molteplici patologie. Le espressioni cliniche delle crioglobulinemie sono eterogenee, variano anche rispetto all'isoforma presente in circolo (tipo I correlata spesso a una malattia ematologia sottostante; tipo II e III correlate a malattie autoimmuni o infettive). Le manifestazioni cutanee rappresentano le espressioni più comuni e caratteristiche di malattia: tipica è la porpora recidivante. Altra manifestazione dermatologica è l'orticaria a frigore. L'esposizione al freddo può infatti indurre la comparsa di lesioni eritemato-pomfoidi in pazienti affetti da crioglobulinemia, definendo un quadro di orticaria secondaria, il cui meccanismo patogenetico risulta ancora poco chiaro.

G.G donna di 65 anni giunge alla nostra attenzione nel Maggio 2020 con storia di vasculite crioglobulinemica tipo II caratterizzata da porpora ricorrente (dal 2005), rash eritematopomfoide recidivante, neuropatia sensitiva-motoria assonale agli arti inferiori, fenomeno di Raynaud e sindrome sicca orooculare.

Durante il ricovero eseguiva:

– Esami di laboratorio. Negativa la ricerca di HBV e HCV; negativo il profilo autoimmunitario (ANA, ENA, anti-dsDNA, anti-fosfolipidi, ANCA e anti-C1q); flogosi spenta; ipogammaglobulinemica 7.1 g/L, C4 consumato 5 mg/dL, crioglobulinemia con criocrito 3.3%, rapporto k/l 1.91 e presenza di componente monoclonale IgGk e IgMk.
– EMG. Stabile il quadro di danno assonale di tipo sensitivo-motorio agli AAII.
– Scialometria e Schirmer test positivi. Grado OMERACT 1 all'ecografia delle ghiandole salivari.
– Visita dermatologica. Lesioni pomfoidi in quadro di orticaria correlata a vasculite crioglobulinemica in assenza di trigger riconosciuto (indagine allergologica negativa per allergeni alimentari e inalatori sensibilizzanti).

In Aprile e Novembre 2019, la paziente veniva sottoposta a trattamento con Rituximab (1 g x 2, poi 1 g, rispettivamente) con risposta clinica e biologica parziale (persistenza di poussée purpuriche e di orticaria, crioglobuline persistentemente circolanti, FR ad alto titolo e C4 consumato) nonostante la deplezione B periferica persistente; assumeva inoltre Metilprednisolone 4 mg/die, Colchicina 1 mg/die e Idrossiclorochina 200 mg/die.

In considerazione della sicurezza ed efficacia di Belimumab nella sindrome di Sjögren, anche dopo terapia B depletiva, si avviava a Settembre 2020 terapia con Belimumab ev 10 mg/kg mensile off label.

Da Dicembre 2020 (mese +3 da avvio Belimumab) riferito miglioramento clinico.

La paziente sta attualmente proseguendo la terapia con Belimumab, iniziato a Settembre 2020. La B deplezione risulta ancora persistente all'ultimo follow-up.

Il quadro appare stabile clinicamente con un unico riscontro di porpora transitoria agli AAII, non sono state più segnalate invece le manifestazioni orticarioidi.

La terapia con Belimumab appare quindi un trattamento promettente nella orticaria autoimmune associata alla vasculite crioglobulinemica.

Keywords: *Vasculite crioglobulinemica, Orticaria, Belimumab.*

VASCULITE ANCA ASSOCIATA AD IMPEGNO RENALE IN PAZIENTE AFFETTA DA SCLEROSI SISTEMICA TRATTATA EFFICACEMENTE CON RITUXIMAB

PO:08:137

G. Del Frate, V. Manfrè, S. Sacco, L. Quartuccio, S. De Vita
Clinica Reumatologica A.S.U.F.C., Udine

Scopo del lavoro. Descrivere un caso di vasculite ANCA associata ad impegno renale in paziente affetta da Sclerosi Sistemica (SSc) trattata efficacemente con rituximab (RTX).
Background: la SSc è una rara malattia autoimmune che si può complicare con la crisi renale sclerodermica (RSC) fino al 10% dei casi, soprattutto nei primi anni dall'esordio di malattia; la vasculite ANCA associata (AAV) si associa nel 2.5-9% di casi alla SSc e tipicamente si presenta dopo anni di malattia; in caso di coinvolgimento renale, la biopsia renale è l'unico modo per dirimere le due condizioni.
Caso clinico. B.N. è una paziente di 60 anni, affetta dal 2008 da SSc ScL70+ ad impegno cutaneo e polmonare in overlap con Sindrome di Sjögren (sicca oro-oculare e positività SSA e SSB). Per l'interstiziopatia polmonare è stata trattata nel 2008 con ciclofosfamide (CFM) fino a DC 3.6 g e successivamente in mantenimento con micofenolato mofetile che ha sospeso nel 2017 per stabilità clinico-funzionale. Nel 2020, dopo infezione respiratoria non Covid relata, in corso di ematochimici di controllo si evidenzia rialzo creatinina a 2.5 mg/dL con clearance creatinina (ClCr) di 15 mg/min; per l'insufficienza renale acuta veniva indirizzata alla nostra attenzione. Inizialmente si avviava ACE inibitore nel sospetto che il rialzo di creatinina fosse attribuibile a iniziale RSC normotensiva, con stabilizzazione dei valori di creatinina a 2.5 mg/dL. Agli ematochimici si evidenziava anemia fino a Hb 6.9 g/dL con negatività degli indici di emolisi, non si evidenziavano piastrinopenia nè alterazioni delle prove emogeniche; all'esame urine si rilevavano GB e GR al sedimento, emazie dismorfiche 39%, con proteinuria >600 mg/24 h. Si dosavano quindi gli anticorpi ANCA e si rilevava positività ANCA MPO. Veniva quindi eseguita biopsia renale che confermava la presenza di glomerulonefrite micronecrotizzante con proliferazione extracapillare p-ANCA relata. Si avviavano boli di metilprednisolone 500 mg per 3 giorni consecutivi, a seguire cicli di PEX e si avviava terapia con CFM ma veniva subito sospesa per tossicità ematologica; perciò, si decideva per infusione di RTX secondo schema d'induzione 375/m^2 per 4 settimane. Si è verificata riduzione dei valori di creatinina da 2,02 mg/dl a 1.48 mg/dl e della proteinuria delle 24 h da 359 mg/24 h a 281 mg/24 h con aumento della ClCr a 41 ml/min e negativizzazione del titolo MPO. A 6 mesi dalla terapia di induzione si segnala replezione dei CD19 (CD19 assoluti 5), mentre il titolo MPO rimane negativizzato. Non è stata affetta da COVID-19 e ha eseguito vaccinazione anti-COVID a 4 mesi dalla conclusione della terapia d'induzione. Proseguirà RTX secondo schema MAINRITSAN.
Conclusioni. Il caso clinico descrive l'importanza di ricercare gli anticorpi ANCA e dell'esecuzione della biopsia renale nei pazienti affetti da SSc con impegno renale di nuova insorgenza e l'efficacia di RTX come terapia di induzione.

Keywords: *Vasculite ANCA associata, Sclerosi sistemica, Rituximab.*

UNA RARA PANARTERITE NODOSA RESPONSIVA AD ANTI-TNF

PO:08:138

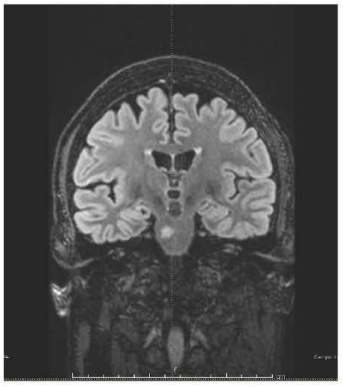
F. Trentin, L. Carli, C. Tani, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

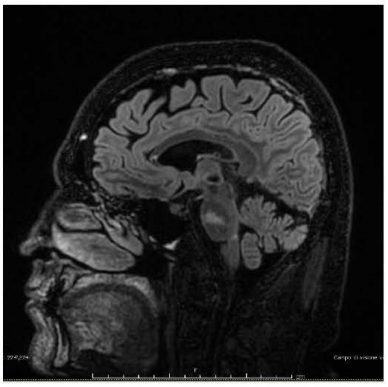
F. è un uomo di 40 anni con una storia di attacchi ischemici transitori (TIA) ricorrenti, iniziati all'età di 9 anni. Il primo ictus ischemico, localizzato a livello mesencefalico, risale all'età di 11 anni. Agli esami era presente rialzo importante degli indici di flogosi e positività a basso titolo delle ACLA IgG, non confermata a successive determinazioni.
Negli anni il quadro si è caratterizzato per la presenza di TIA, noduli sottocutanei (con biopsia suggestiva di vasculite dei vasi di piccolo e medio calibro), splenomegalia, fenomeno di Raynaud, polineuropatia sensitivo-motoria asimmetrica e asincrona, neurite ottica, ischemia testicolare, livedo reticularis, ulcere ischemiche, ipertensione diastolica, afte e colite ulcerativa.
Anche il fratello M. ha iniziato a manifestare un quadro simile, ma più severo, complicato da una colite stenosante e due ictus (uno ischemico massivo e uno emorragico), in seguito ai quali, all'età di 33 anni, ha perso completamente la sua autonomia.
Nel corso degli anni F. è stato trattato con alte dosi di steroidi, immunosoppressori tradizionali, interferone e plasmaferesi con risultati insoddisfacenti e continue ospedalizzazioni.
Dal 2012 ha quindi iniziato infliximab con beneficio, sostituito nel 2016 con etanercept (ETN) per perdita di efficacia. Grazie ad ETN, F. ha raggiunto una remissione stabile e una normalizzazione degli indici di flogosi. Sfortunatamente nel 2018 sono subentrate alcune complicanze infettive per le quali ha dovuto sospendere la terapia immunosoppressiva.
A maggio 2019, dopo quasi un anno di interruzione di etanercept, F. ha avuto un episodio di disartria, disfagia e ipostenia all'arto superiore, con riscontro alla risonanza magnetica di una nuova lesione ischemica a livello pontino. È stato trattato con boli di cortisone e trasferito presso il nostro reparto, dove ha proseguito il decalage degli steroidi con lento recupero dei deficit neurologici. Durante il ricovero abbiamo riscontrato un andamento fluttuante dei markers infiammatori, lieve trombocitopenia (113000-154000/mm^3) e linfopenia (630-1560/mm^3).
Nonostante la storia clinica di F. soddisfacesse pienamente i criteri per la classificazione della poliarterite nodosa, l'esordio in età pediatrica, l'andamento cronico-recidivante, la splenomegalia, la trombocitopenia e in particolare la familiarità di primo grado costituivano caratteristiche molto atipiche.
Nel sospetto di una vasculite su base genetica, è stata richiesta l'analisi del gene Cat eye syndrome critical region protein 1 (CECR1), con riscontro di una mutazione omozigote 078A>G (Thr360Ala) nell'esone 6.
È stata posta diagnosi di deficit di adenosina deaminasi 2 (DADA2) e abbiamo reintrodotto ETN 50 mg a settimana con beneficio. Sfortunatamente, dopo sette mesi di remissione, il paziente ha avuto una nuova infezione a livello dei piedi. Poco dopo la sospensione di ETN sono comparse ulcere vasculitiche sul dorso dell'avampiede e un dito di una mano. Abbiamo trattato F. con antibiotici, medicazioni locali, prostanoidi per via endovenosa e, una volta risolta l'infezione, reintrodotto etanercept con beneficio.

Keywords: *DADA2, Poliarterite nodosa, Ictus giovanile.*

Tabella I - "Mimickers" di DDA2 nel setting reumatologico.

MIMICKERS	Caratteristiche simili	Caratteristiche diverse
Poliarterite nodosa	- Istologia - Coinvolgimento cutaneo e sistemico (spesso indistinguibile)	- Esordio più tardivo - Spesso è correlata a infezione da HBV o HCV - No splenomegalia, no citopenie - Trombocitosi - "rosary sign" all'imaging - Responsiva a steroidi e immunosoppressori tradizionali - Decorso solitamente monofasico
Morbo di Behçet	- Ulcerazioni orali e gastrointestinali - coinvolgimento del tronco encefalico - noduli sottocutanei - coinvolgimento testicolare - decorso cronico o relapsing/remitting - ottima risposta agli anti-TNF	- Aftosi genitale - panuveite - patergia - coinvolgimento venoso
Lupus eritematoso sistemico	- Splenomegalia, linfadenomegalie - febbre - citopenie - Ulcerazioni orali - early-onset stroke - ipertensione nefrogena - livaedo reticularis - vasculite mesenterica e cutanea - artralgie - fenomeno di Raynaud - neurite ottica - decorso cronico o relapsing/remitting	- Presenza di autoanticorpi - sindrome nefritica e nefrosica - rash fotosensibile - psicosi -ipergammaglobulinemia - le citopenie sono solitamente su base autoimmune
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	- Livaedo reticularis - ulcerazioni e necrosi cutanea - ischemia digitale - trombocitopenia - early-onset stroke - ipertensione nefrovascolare	- Presenza di anticorpi antifosfolipidi ad alto titolo - Complicanze ostetriche - Trombosi senza significativa infiammazione del vaso - Solitamente assenti le complicanze emorragiche (a meno che non sia presente una trombocitopenia su base autoimmune) - Responsiva a terapia antiaggregante e/o anticoagulante





POLMONITE DA COVID-19 DURANTE LA FASE DI INDUZIONE DI UNA VASCULITE ANCA PR3+ A COINVOLGIMENTO RENO-POLMONARE ESORDITA CON ALVEOLITE EMORRAGICA

PO:08:139

D. Colatutto, M. Binutti, S. Longhino, S. Guella, A. Sonaglia, S. Sacco, L. Quartuccio, S. De Vita
A.S.U.F.C., Clinica di Reumatologia di Udine

Le vasculiti ANCA possono presentarsi con insufficienza respiratoria e renale acuta; è importante il rapido riconoscimento di tale patologia sul territorio per centralizzare il paziente e offrire le migliori terapie considerando l'attuale emergenza COVID-19.
PR, uomo di 59 anni, accedeva il 21 dicembre 2020 in Pronto Soccorso (PS) per dispnea ingravescente e veniva ricoverato in Terapia Intensiva (TI). Agli esami ematochimici emergeva Hb 7.3 g/dl, PCR 110 mg/l, Creatinina 1.22 mg/dl, tampone COVID 19 negativo. La TAC torace evidenziava un grave quadro infiammatorio polmonare bilaterale. Su consulenza reumatologica venivano dosati gli anticorpi ANCA che risultavano positivi con specificità anti proteinasi 3 (PR3) ad alto titolo (2712 UA/ml) mentre gli anti Membrana Basale Glomerulare (GBM) risultavano negativi. Per progressiva anemizzazione legata ad alveolite emorragica e progressione di insufficienza renale acuta avviava Plasmaferesi (PEX) 13 cicli totali e 3 boli da 1 grammo di Metilprednisolone (MP) seguiti da 1 mg/kg a scalare con miglioramento della flogosi e del quadro respiratorio.
Veniva quindi trasferito presso il nostro reparto, dove, per proteinuria nefrosica e sedimento persistentemente attivo con aumento progressivo della creatinina (fino a 3.11 mg/dl), eseguiva biopsia renale che confermava la vasculite microscopica ANCA in evoluzione fibrosa.
Eseguiva infusioni di Rituximab (RTX) 375 mg/m^2 a settimana per 4 settimane e successivamente Immunoglobuline endovena repletive per ipogammaglobulinemia (IgG 376 mg/dl). Il paziente veniva dimesso a inizio Marzo 2021 con MP 16 mg/die a scalare, profilassi con Trimetoprim-sulfametossazolo, senza ossigenoterapia, e la funzione renale mostrava una Creatinina 2.5 mg/dl, proteinuria ancora 7 grammi die, titolo ANCA PR3 calato a 70 UA/ml.
Ad aprile (mese +2 dal RTX) il paziente accedeva al PS per febbre e dispnea e veniva ricoverato per polmonite da COVID19 (tampone nasofaringeo positivo e quadro TAC di polmonite bilaterale con estensione del 75%).
Veniva quindi trattato con O2-terapia, plasma iperimmune e MP 40 mg/die rapidamente scalato in 10 giorni fino a 10 mg/die che manteneva.
Per peggioramento respiratorio veniva tuttavia trasferito in TI e ripeteva la TAC a maggio con riscontro di tromboembolia polmonare di rami sub-segmentari e concomitante polmonite interstiziale con aree di escavazione (la maggiore di 3 cm di diametro). Per il concomitante riscontro di positività del Beta-D Glucano nel sospetto di Aspergillosi avviava Voriconazolo in aggiunta alla terapia antibiotica ad ampio spettro già in corso con miglioramento clinico.
Il presente caso illustra come sia importante il dosaggio degli anticorpi ANCA nel work up dell'insufficienza respiratoria severa e/o renale per una rapida diagnosi di una patologia ad elevata mortalità. Pone inoltre il problema dell'uso degli immunosoppressori e soprattutto del RTX in corso di pandemia da COVID19. Risulta quindi importante una capillare vaccinazione della popolazione a rischio per poter usare le terapie immunosoppressive con maggiore sicurezza.

Keywords: *Vasculite ANCA, Rituximab, COVID-19.*

TELEMEDICINA E GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA ARTERITE A CELLULE GIGANTI DURANTE LA PANDEMIA DI COVID-19 - PROTOCOLLO TELEMACOV

PO:08:140

S. Parisi [1], M.C. Ditto [1], R. Borrelli [1], R. Talotta [2], A. Laganà [1], C. Peroni [1], R. Degiovanni [1], C. Centanaro Di Vittorio [1], C. Realmuto [1], E. Fusaro [1]

[1]S.C. Reumatologia A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]Dipartimento di Clinica e Medicina Sperimentale, Unità di Reumatologia, Università di Messina, A.O.U. G. Martino, Messina

Scopo del lavoro. L'arterite a cellule giganti (ACG) è la vasculite sistemica primitiva più comune nei paesi occidentali, che richiede un attento monitoraggio. EULAR ha individuato, nel 2018, un data set minimo per i pazienti affetti da ACG, finalizzato alla ricerca e per uso clinico, che comprende i principali dati clinici e strumentali da prendere in considerazione nel monitoraggio del paziente. Abbiamo attivato il protocollo TELEMACOV (TELEMedicina e gestione del paziente affetto da ACG durante la pandemia COVID-19) monitorando il follow-up dei pazienti affetti da ACG attraverso strumenti di telemedicina al fine di mantenere un follow-up efficace e privo di rischi in una patologia ad alto rischio di recidiva. Lo scopo dello studio è stato di valutare l'efficacia della telemedicina nel follow-up del paziente con ACG, rispetto all'insorgenza di recidive, all'aderenza alla terapia e alla soddisfazione del paziente.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato i pazienti con diagnosi clinica di ACG in accordo ai criteri ACR afferenti alla nostra Unità di Reumatologia. I pazienti avevano ricevuto in precedenza diagnosi di ACG; nel periodo compreso tra il 9 marzo 2020 e il 9 giugno 2020 sono stati monitorati telefonicamente. In accordo al protocollo, è stato eseguito un contatto telefonico a cadenza mensile per 3 mesi da parte del reumatologo.

A tutti i pazienti sono state poste domande suddivise secondo i sottogruppi elencati di seguito:

– Insorgenza di nuovi sintomi o loro ricorrenza: temperatura, PAO, peso, cefalea, alterazioni della vista, alterazioni della masticazione, dolorabilità del cuoio capelluto.
– Esami effettuati: verifica delle prove strumentali e di laboratorio effettuate dall'ultima visita.
– Terapia in corso: verifica dell'assunzione di terapia antireumatica, verificare il rispetto del trattamento e dello schema terapeutico proposto, terapia concomitante.

Risultati. Abbiamo eseguito 74 visite di monitoraggio remoto in 37 pazienti. La coorte era composta principalmente da pazienti di sesso femminile (77,8%) e aveva un'età media di 71,85±9,25 anni. La durata media di malattia rilevata era di 5,3±2,3 mesi. Le caratteristiche di questi pazienti e il decorso della malattia sono riportati nella Tabella I. I pazienti trattati con TCZ hanno ridotto in modo statisticamente significativo la loro dose di steroidi rispetto ai pazienti trattati con solo GC (p: 0,032). Solo un paziente (trattato con solo GC) ha avuto un flare oculare con la necessità di aumentare il dosaggio dello steroide con buona risposta e rapido miglioramento. Inoltre, tutti i pazienti hanno ritenuto questo tipo di monitoraggio soddisfacente secondo la scala Likert.

Conclusioni. Il nostro studio ha mostrato come la telemedicina possa essere ben utilizzata nei pazienti con ACG come possibile alternativa, per un periodo limitato, alle visite tradizionali, soprattutto in una popolazione fragile come quella anziana e per coloro che sono più esposti al rischio di infezione da SARS-CoV-2.

Keywords: *Arterite a cellule giganti, COVID-19, Telemedicina.*

Tabella I - Andamento dei parametri esaminati nei pazienti trattati con GC e nei pazienti trattati con GC+TCZ.

Parametri	Baseline (alla diagnosi)		Valori pre-lockdown		Primo contatto telefonico		Secondo contatto telefonico	
Pazienti trattati solo con GC								
	Media	ds	Media	ds	Media	ds	Media	ds
VES	74,08	23,95	13,02	8,2	12,75	6,42	9,84	6,63
PCR mg/l	47,4	42,2	1,01	1,1	1,55	2,29	1,56	2,24
Hb mg/dl	11,6	2,6	13,2	2,24	12,75	3,19	13,58	2,12
PGA (1-10)	7,55	2,05	2,71	1,79	2,24	1,59	2,15	1,04
EGA (1-10)	6,99	1,85	2,19	1,42	1,97	1,13	1,43	0,97
GC mg	52,72	18,3	10,1	6,95	7,6	4,51	6,67	3,1
Pazienti trattati con GC e TCZ								
VES	74,56	36,58	11,3	3,85	9,89	4,71	3,37	4,4
PCR mg/l	47,8	41,7	1,13	0,65	1,58	0,85	1,62	0,73
Hb mg/dl	11,36	3,88	12,98	4,91	12,43	4,3	13,25	5,15
PGA (1-10)	7,14	3,11	2,47	2,15	1,89	0,4	1,93	0,72
EGA (1-10)	6,93	2,72	0,95	0,73	0,68	0,43	0,41	0,72
GC mg	51,76	18,85	8,04	4,38	5,88	3,92	4,16	4,32

GC: glucocorticoidi; TCZ: Tocilizumab; VES: velocità di eritrosedimentazione; PCR: proteina C-reattiva; PGA: Patient Global Assessment EGA: Evaluator Global Assessment; GC: glucocorticoidi; ds: deviazione standard

NON È SEMPRE POLIMIALGIA REUMATICA: PRESENTAZIONE ATIPICA DI UN'ARTERITE A CELLULE GIGANTI CON INTERESSAMENTO QUASI ESCLUSIVO DELLE ARTERIE VERTEBRALI

PO:08:141

D. Corradini, S.A. Lari, A. Pau, A. Vacca, P. Garau, M. Piga, A. Cauli
Università degli Studi di Cagliari

Donna di 87 anni, con il sospetto clinico e laboratoristico di Polimialgia Reumatica, viene ricoverata presso la nostra unità di Reumatologia.
La sintomatologia è esordita circa tre mesi prima con cefalea severa associata a dolore e rigidità cervicale e importante rialzo degli indici di flogosi. All'ingresso presso il nostro reparto la cefalea si era attenuata ma erano presenti artralgie a livello del cingolo scapolare.
All'esame obiettivo la paziente non mostrava dolorabilità a sollevare gli arti superiori oltre la linea delle spalle ma solo parziale limitazione alla mobilizzazione attiva a passiva.
Gli esami radiografici eseguiti hanno evidenziato una modesta artrosi cervicale. L'ecografia muscoloscheletrica segnalava una tendinopatia degenerativa della cuffia dei rotatori bilaterale e l'ecocolor-Doppler delle arterie temporali risultava negativa per patologia acuta.
La biopsia dell'arteria temporale non è stata eseguita per via delle multiple comorbidità.
La 18 FDG PET/CT ha mostrato un'atipica importante concentrazione del radioisotopo quasi esclusivamente a livello delle arterie vertebrali bilateralmente (immagine), indirizzando la diagnosi verso un'arterite a cellule giganti (GCA) con impegno dei grandi vasi.
Il coinvolgimento delle arterie vertebrali in corso di GCA è stato descritto in letteratura come una manifestazione rara, tuttavia il nostro lavoro sembrerebbe essere il primo report che descrive un coinvolgimento pressoché unico e bilaterale di questi vasi.
Il coinvolgimento extracranico in corso di GCA è raro e pertanto spesso non considerato, portando a un grave ritardo diagnostico. Raggiungere tempestivamente un'adeguata diagnosi è fondamentale per iniziare un'adeguata terapia ed evitare le importanti complicanze a breve termine che questa patologia porta con sé.
La biopsia dell'arteria temporale è considerato il gold standard diagnostico nella GCA ma presenta importanti limitazioni, specialmente se il coinvolgimento vascolare è extracranico.
La 18 FDG PET/CT sta emergendo come un utile strumento in questo tipo di vasculiti, sia per l'alta sensibilità che per la possibilità di escludere forme secondarie a neoplasie o a infezioni.

Keywords: *Vasculite dei grandi vasi, Arterie vertebrali, 18 FDG PET/CT.*

PROFILASSI DELLA POLMONITE DA PNEUMOCYSTIS JIROVECII NEI PAZIENTI CON VASCULITE-ANCA ASSOCIATA IN TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

PO:08:142

G. Martino [1], F. Marconi [1], M. Fortuna [2], G. Amadio [2], S. Girotti [3], G. Bitti [1], S. Angelici [1]
[1]U.O.C. Medicina Interna ASUR Area Vasta 4, Fermo; [2]U.O.C. Malattie Infettive ASUR Area Vasta 4, Fermo; [3]A.O.U. Ospedali Riuniti, Ancona

Una donna di anni 55 giungeva in PS per insufficienza respiratoria ipossiemica in corso di alveolite emorragica; veniva formulata la diagnosi di Granulomatosi con Poliangioite.
In accordo alle linee guida EULAR 2016 (EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis) per indurre la remissione di malattia si intraprendeva steroide ad alte dosi, plasma exchange, ciclofosfamide e.v. (schema del CYCLOPS).
La gestione di medio periodo del paziente immunocompromesso nell' ambulatorio internistico-reumatologico ci imponeva di considerare, come da indicazioni EULAR 2016, la profilassi per la polmonite da Pneumocystis jirovecii, un'infezione opportunistica fungina.
Il management per la polmonite da Pneumocystis jirovecii rispetto alla terapia ed alla profilassi del paziente immunocompromesso si basa in larga misura sui numerosi studi condotti nel contesto clinico del paziente con infezione da HIV.
La terapia profilattica per la polmonite da Pneumocystis jirovecii è da considerare nei pazienti con:
– neoplasie solide/ematologiche riceventi terapia citotossica;
– condizioni infiammatorie trattate con terapia immunosoppressiva;
– trapianto d'organo o cellule staminali ematopoietiche.

Malgrado non ci siano linee guida pubblicate per la profilassi della polmonite da Pneumocystis jirovecii al di fuori della casistica dei pazienti con HIV, neoplasia o trapianto, una metanalisi (1) su trial randomizzati della profilassi in pazienti immunocompromessi senza infezione da HIV (tra cui pazienti con patologia reumatologica in terapia immunosoppressiva) suggerisce comunque di praticarla documentando un "number needed to treat" di prevenire la polmonite da Pneumocystis jirovecii di 19 pazienti.
Esclusa la possibilità della profilassi di scelta con trimethoprim-sulfamethoxazole per una documentata allergia alla molecola ed impossibilitati alla somministrazione di Atovaquone in un setting ambulatoriale abbiamo praticato un regime profilattico di terza linea derivato dall'esperienza in ambito HIV: Pentamidina 300 mg in aerosol via nebulizzatore ogni 4 settimane.
La paziente viene attualmente monitorata presso l'ambulatorio internistico-reumatologico per la gestione della vasculite sistemica.

BIBLIOGRAFIA

1. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non HIV immunocompromised patients. AU Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L SO Cochrane Database Syst Rev. 2014.

Keywords: *Vasculite, Pneumocystis jirovecii, Profilassi immunosoppressione.*

TROMBOSI VENOSE RECIDIVANTI E ANEURISMI POLMONARI MULTIPLI IN UN GIOVANE PAZIENTE: UN CASO DI SINDROME DI HUGHES-STOVIN

PO:08:143

F. Cirilli, L. Vultaggio, V. Venturelli, R. Bertola, A. Lo Monaco, M. Padovan, M. Govoni
U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara (Loc. Cona), Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara

Introduzione. La sindrome di Hughes-Stovin è una patologia estremamente rara (circa 60 casi descritti in letteratura), variante della malattia di Behçet ad espressione prevalentemente vascolare. Esordisce tipicamente in pazienti di giovane età (14-37 anni) con trombosi venose profonde (TVP) ricorrenti, tromboflebiti o sintomi aspecifici (emottisi, dispnea, tosse, toracoalgie) secondari alla presenza di aneurismi delle arterie polmonari. Il corredo sintomatologico può completarsi con aftosi bipolare e sintomi costituzionali.
Caso clinico. Si riporta il caso di un giovane paziente di anni 28, con storia di aftosi orale minor, TVP e tromboflebiti ricorrenti agli arti inferiori esordite nel 2017, in assenza di condizioni predisponenti. A novembre 2020 episodio di calo del visus OD per cui non eseguiva accertamenti. In seguito comparsa di toracoalgie ed eritema nodoso pretibiale. Agli esami ematochimici sindrome flogistica di laboratorio, non addensamenti alla radiografia del torace, tampone faringeo per SARS-Cov-2 negativo. A gennaio 2021 la clinica si complicava con febbre, tosse produttiva ed episodio isolato di emoftoe. Completava un ciclo di antibioticoterapia senza alcun beneficio. Agli esami sindrome flogistica (PCR 17,46 mg/dl) e leucocitosi neutrofila. Si documentava la presenza, al polmone destro, di due lesioni addensanti dotate di contrast-enhancement centrale e ipodensità periferica. Concomitavano multipli difetti di riempimento dei rami segmentari dell'arteria polmonare sinistra suggestivi per tromboembolismo. Nel sospetto di broncopolmonite si predisponeva ricovero in Malattie Infettive dove si avviava terapia antibiotica senza beneficio. Ipotizzando la presenza di lesioni vascolari a eziologia infiammatoria si procrastinava l'esecuzione di fibrobroncoscopia e si somministrava terapia steroidea ad alte dosi e.v. (metilprednisolone 40 mg) con pronta risposta clinica e laboratoristica e si eseguiva angio-TC toracica con evidenza di multipli aneurismi delle diramazioni del ramo lobare medio ed inferiore dell'arteria polmonare destra (max 65x54 mm), difetti di riempimento trombo-embolici in rami arteriosi subsegmentari e infarto polmonare periferico del lobo inferiore sinistro. Formulato il sospetto di sindrome di Hughes-Stovin si trasferiva il paziente in ambiente reumatologico, dove si predisponeva esecuzione di intervento di embolizzazione delle dilatazioni aneurismatiche con ottima devascolarizzazione all'arteriografia post-procedurale. Seguiva tipizzazione HLA-B (B*51+) e fluorangiografia che mostrava vasculite retinica con papilledema bilaterale. In dimissione, sulla scorta dei dati presenti in letteratura, si avviava terapia con ciclofosfamide e.v. (15 mg/kgx6) impostando contestualmente lento tapering della terapia steroidea.
Conclusioni. La sindome di Hughes Stovin è una patologia rara dalla prognosi potenzialmente infausta. Risulta quindi di cruciale importanza la diagnosi precoce al fine di intraprendere una terapia tempestiva ed efficace.

Keywords: *Sindrome di Hughes Stovin, Malattia di Behcet, Aneurismi arterie polmonari.*

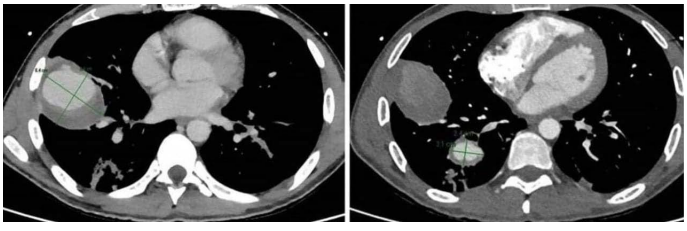


Figura 1 - Aneurismi polmonari prima della procedura di embolizzazione endovascolare selettiva, il maggiore di dimensioni 64x54 mm nel lobo medio.

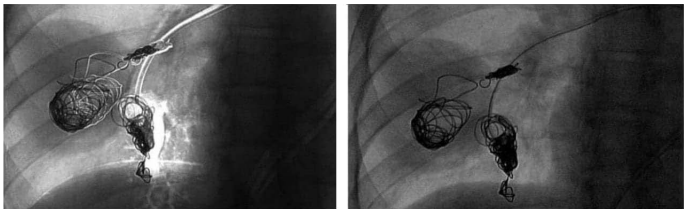


Figura 2 - Embolizzazione endovascolare degli aneurismi polmonari mediante spirali in platino.

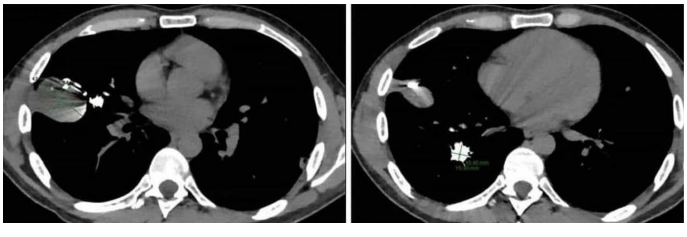


Figura 3 - Riduzione degli aneurismi al controllo TC post procedurale.

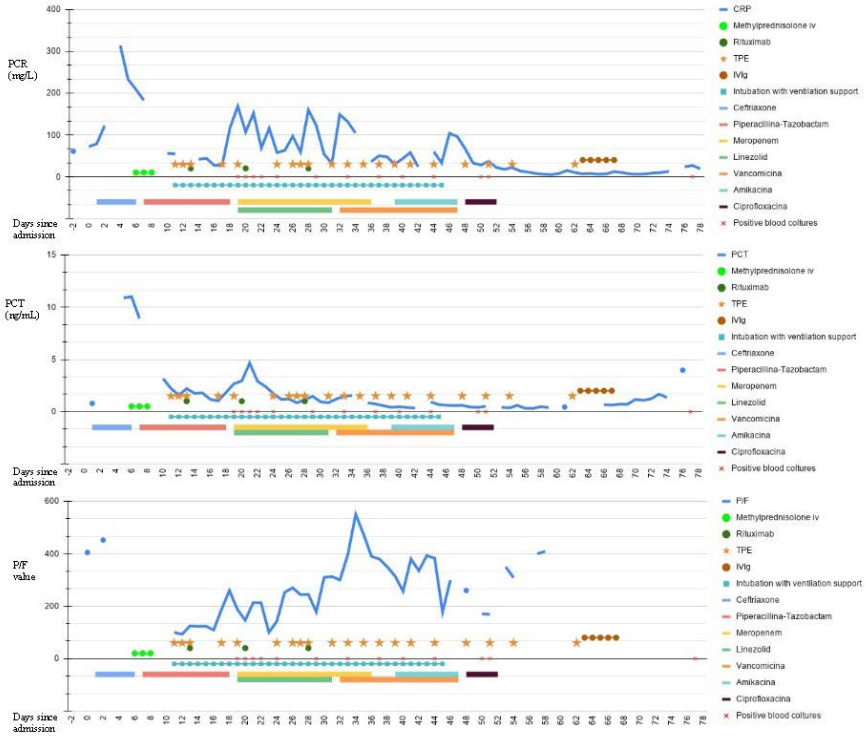
PROTOCOLLO DI PLASMA-EXCHANGE AD ALTI VOLUMI IN PAZIENTE AFFETTO DA GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE CON ALVEOLITE EMORRAGICA SEVERA: UN CASE-REPORT E UNA REVIEW DELLA LETTERATURA

PO:08:144

D. Bertelle [1], A. Giollo [2], E. Fracassi [1], R. Bixio [1], G. Orsolini [1], M. Rossini [1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Verona; [2]U.O.C. Reumatologia, Padova

Scopo del lavoro. Nell'ambito delle vasculiti ANCA associate (AAV) la plasmaferesi (TPE) trova oggi indicazione nel coinvolgimento severo di malattia a livello renale (creatininemia >500 umol/L) e polmonare. Il trial PEXIVAS ha dimostrato che la TPE non si traduce in una riduzione significativa di mortalità ed incidenza di insufficienza renale terminale (ESKD). I potenziali benefici della TPE nelle AAV rimangono tuttavia controversi.
Materiali e Metodi. Riportiamo un caso di efficacia della TPE, condotta ad alti volumi, in un paziente affetto da granulomatosi con poliangite (GPA) esordita con insufficienza renale ed alveolite emorragica (PH), a confronto con la relativa letteratura più significativa dal 2002.
Risultati. Paziente maschio, di anni 40, con GPA esordita con insufficienza renale acuta e PH: su 52 giorni - in aggiunta alla terapia induttiva - sono state effettuate 20 sessioni di TPE (protocollo SIDEM) con un volume di scambio medio di 43,72 ml/kg/sessione. Abbiamo assistito ad un progressivo miglioramento clinico (P/F value) e bioumorale (riduzione di proteina C-reattiva, procalcitonina e del titolo ANCA). Non è stato osservato un miglioramento significativo della funzione renale. I protocolli PEXIVAS e SIDEM differiscono per numero di TPE (7 vs 20), oltre che per volume medio di scambio per sessione (60 vs 44 ml/kg). Il meno recente studio MEPEX, diversamente dal PEXIVAS, ha dimostrato un significativo miglioramento della funzionalità renale a 12 mesi nei pazienti sottoposti a TPE. Dall'altra parte, altri lavori non hanno dimostrato alcun beneficio dalla TPE in termini di recupero renale, mortalità e sopravvivenza globale in questi pazienti. La letteratura tuttavia risulta essere molto eterogenea sotto diversi aspetti: volume di scambio per singola TPE (dai 40 ml/kg ai 60 ml/kg, finanche a volume fisso di 4 L), criteri di inclusione dei diversi lavori (soprattutto per creatininemia/e GFR alla diagnosi e al principio della terapia aferetica), numero complessivo di sessioni aferetiche (dalle 7 alle 18 sessioni). I risultati del trial PEXIVAS inoltre potrebbero essere parzialmente giustificati da alcuni limiti intrinseci dello studio.
Conclusioni. Nel nostro caso abbiamo applicato un protocollo TPE con alti volumi di scambio nel lungo termine, che da un lato va oltre rispetto ai criteri della letteratura ma che dall'altro ha fornito un miglioramento in un paziente con coinvolgimento severo a livello polmonare in corso di AAV. Ulteriori studi in futuro dovranno valutare il potenziale beneficio della TPE nei pazienti con creatininemia tra i 250 umol/L e i 500 umol/L ed il possibile beneficio fornito da un aumento del numero complessivo di sedute aferetiche nel contesto delle AAV ad esordio acuto.

Keywords: *Vasculite ANCA, Alveolite emorragica, Plasma-exchange.*



UN ACCUMULO DI DANNO SIGNIFICATIVO SI VERIFICA PRECOCEMENTE NEL CORSO DELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE ED È PRINCIPALMENTE LEGATO ALLE SEQUELE SECONDARIE ALL'ATTIVITÀ DI MALATTIA

PO:08:145

P. Delvino, A. Milanesi, F. Brandolino, S. Monti, C. Montecucco
IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università di Pavia

In seguito all'introduzione di terapie immunosoppressive efficaci, le vasculiti ANCA-associate (AAV) hanno assunto un carattere cronico con un decorso remittente-recidivante. Pertanto, la prevenzione delle sequele a lungo termine è fondamentale, poiché le recidive, gli eventi avversi iatrogeni e le comorbidità possono influenzare significativamente gli outcomes a lungo termine dei pazienti con AAV. Al momento, nessuno studio ha valutato specificamente l'accumulo di danno nei pazienti con granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA).

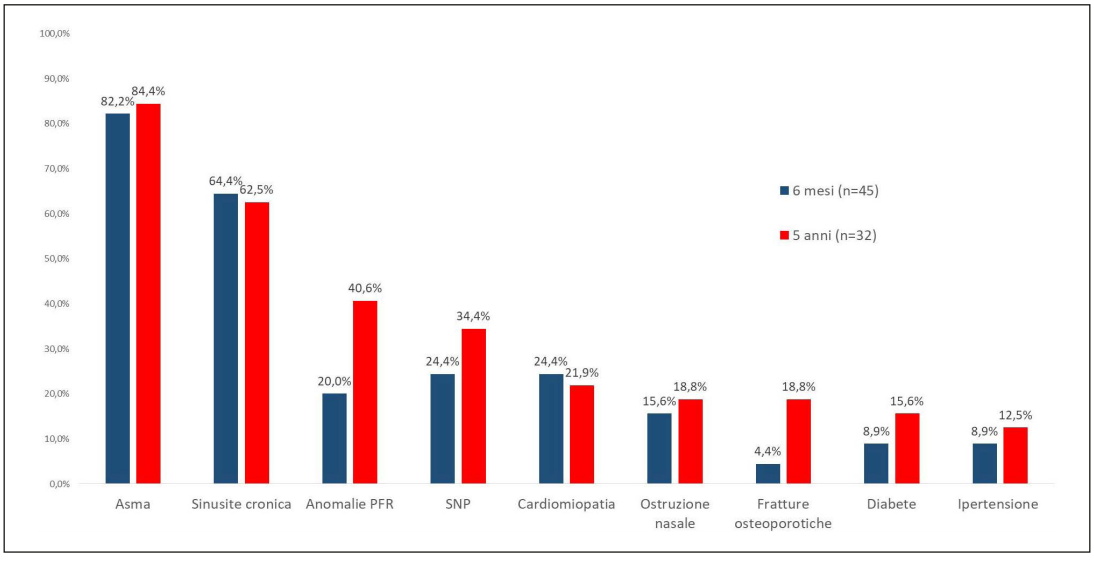
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di EGPA, secondo i criteri ACR e/o la definizione di Chapel Hill, regolarmente seguiti presso il nostro centro per almeno 5 anni. L'accumulo di danno a breve e a lungo termine è stato valutato con il Vasculitis Damage Index (VDI) rispettivamente a 6 mesi e a 5 anni di follow-up e classificato come vasculite-relato e terapia-relato.

Risultati. A 6 mesi, il VDI era disponibile per 45 pazienti con EGPA: 24 (53,3%) di sesso femminile, età media 51,6±13,0 anni. Gli ANCA (esclusivamente MPO-ANCA) erano positivi in 17 pazienti (37,8%). Il VDI medio era di 2,8±1,3; 25/45 (55,6%) e 6/45 pazienti (13,3%) presentavano rispettivamente almeno 3 e 5 items VDI, mentre solo 1 paziente (2,2%) non presentava alcun item VDI. A 5 anni, il VDI era disponibile per 32/45 pazienti con EGPA (71,1%): 16 (50%) di sesso femminile, età media alla diagnosi 51,5±13,1 anni. Gli MPO-ANCA erano positivi in 13 pazienti (40,6%). A 5 anni, il VDI medio era 3,5±1,3, con 26/32 (81,3%) e 7/32 pazienti (21,9%) presentanti rispettivamente almeno 3 e 5 voci del VDI; in particolare, nessun paziente presentava un VDI=0 a 5 anni.

Gli items VDI vasculite-relati più frequenti a 6 mesi e a 5 anni erano l'asma, la sinusite cronica, la neuropatia periferica, la cardiomiopatia, le anomalie delle prove spirometriche e la stenosi respiratoria nasale (Figura 1). Le fratture osteoporotiche, il diabete e l'ipertensione arteriosa erano le voci del VDI terapia-relate più comunemente riportate (Figura 1). Lo sviluppo di danno aumentava progressivamente durante il follow-up di 5 anni (P=0,023), principalmente a causa di items VDI vasculite-relati piuttosto che ad items VDI terapia-relati, sia a 6 mesi (VDI vasculite-relato 2,6±1,2 vs VDI terapia-relato 0,3±0,6) che a 5 anni (VDI vasculite-relato 2,9±1,2 vs VDI terapia-relato 0,6±0,7). Non si osservava nessuna differenza significativa in termini di accumulo di danno tra pazienti ANCA-positivi e ANCA-negativi (P>0,5).

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con EGPA la maturazione del danno avviene precocemente, con più della metà dei pazienti presentanti almeno 3 voci del VDI già a 6 mesi. Lo scarso controllo di pregressa attività di malattia, in particolare delle manifestazioni otorinolaringoiatriche e polmonari, sembrano contribuire al progressivo accumulo del danno cronico più degli effetti collaterali delle terapie.

Keywords: *Vasculiti ANCA-associate, EGPA, Vasculitis damage index.*



VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA IN PAZIENTE CON PREGRESSA INFEZIONE DA HCV INDOTTA DA VACCINAZIONE PER SARS-CoV-2: UN CASE REPORT

PO:08:146

L. Gigante [1], G. Toriello [1], R. Brancaccio [1], D. Della Guardia [1], A. Gatto [1], A. Inverso [1], B. Miranda [1], C. Vergara [1], M. Vicinanza [1], V. Patella [1,2]

[1]*U.O.C. Medicina Interna, Presidio Ospedaliero Santa Maria della Speranza, Battipaglia, Napoli;*

[2]*Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica, Università degli Studi di Napoli*

Introduzione. La vasculite crioglobulinemica (CV) è una vasculite dei piccoli vasi che coinvolge principalmente cute, articolazioni, reni e sistema nervoso periferico, ed è legata alla presenza di immunoglobuline che precipitano a temperature inferiori a 37 °C. Mentre la crioglobulinemia di tipo I è legata a malattie linfoproliferative, la crioglobulinemia di tipo II e III, caratterizzate da immunocomplessi costituiti da anticorpi mono-policlonali (tipo II) e policlonali (tipo III), sono di origine più eterogenea e possono essere causate da infezioni croniche, specie HCV, patologie autoimmuni ed ematologiche. In letteratura sono descritti anche casi di CV a seguito di vaccinazione anti-pneumococcica ed antinfluenzale.

Riportiamo qui un caso di CV insorta a seguito di vaccino ad mRNA per SARS-CoV-2 in paziente con pregressa infezione da HCV.

Case Report. Una paziente di 67 anni si poneva alla nostra attenzione per comparsa di porpora palpabile e di parestesie agli arti inferiori. Le lesioni cutanee erano comparse circa 5 giorni dopo la seconda dose di vaccino ad mRNA per SARS-CoV-2 (Comirnaty) sottoforma di lesioni petecchiali tendenti alla confluenza, unitamente a fatigue e febbricola. In anamnesi la paziente riferiva un'epatopatia in pregressa infezione da virus dell'epatite C sottoposto ad eradicazione 2 anni prima con sofosbuvir. Agli esami di laboratorio si riscontrava presenza di ipergammablobulinemia, positività del fattore reumatoide e degli ANA ad alto titolo, con consumo di C4. Veniva inoltre confermata presenza di anticorpi per HCV con negatività di HCV-RNA. All'esame istologico su biopsia cutanea veniva riscontrata vasculite leucocitoclastica. All'elettromiografia veniva confermata polineuropatia assonale sensitiva. La ricerca delle crioglobuline, inizialmente negative, ha dato esito positivo ad un controllo successivo. È stata posta diagnosi di vasculite crioglobulinemica ed è stata iniziata terapia con metilprednisolone 250 mg ev seguito da prednisone 1 mg/kg a scalare e ciclofosfamide, con buona risposta clinica.

Conclusioni. L'autoimmunità indotta da vaccino è un'entità ben descritta in letteratura e comprende sia meccanismi di attivazione dell'immunità adattativa che innata; quest'ultima in particolare sembrerebbe legata specie ad una risposta aspecifica a composti adiuvanti. Negli ultimi mesi sono stati riportati numerosi casi di manifestazioni immunomediate, come miocarditi, trombocitopenia autoimmune e vasculiti, insorte dopo vaccinazione per SARS-CoV-2, sia ad mRNA che a vettore virale, ma non è noto se ciò sia da ricondurre al meccanismo specifico di tali vaccini o se sia un effetto della vaccinazione di massa. La CV è una malattia cronica ad impegno multisistemico che raramente può essere triggerata anche da vaccinazione. Vista anche la inopportunità del richiamo vaccinale, tali pazienti potrebbero giovarsi maggiormente di una terapia a base di immunosoppressori tradizionali, limitando l'utilizzo di terapia B-depletiva solo ai casi di CV recidivante.

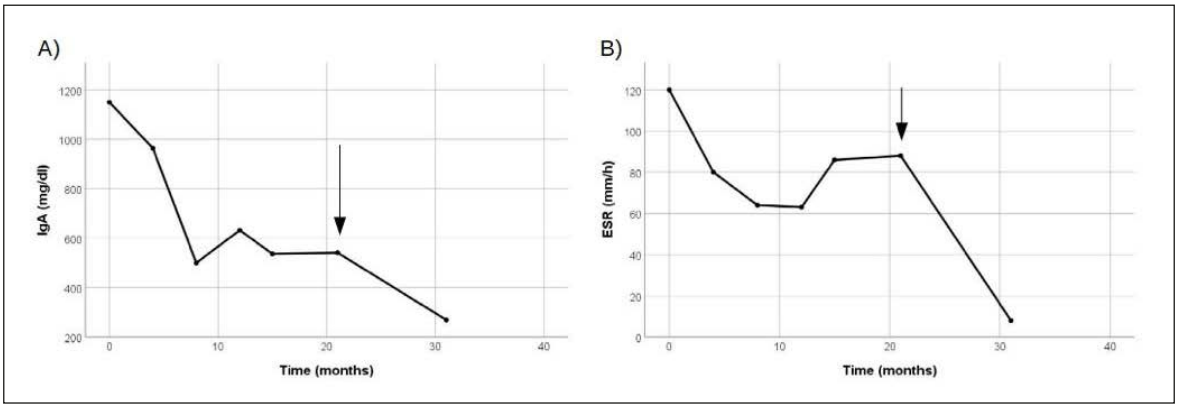
Keywords: *Crioglobulinemia, Vaccino SARS-CoV-2, Vasculite crioglobulinemica.*

IgA AS A BIOMARKER OF DISEASE ACTIVITY IN TAKAYASU ARTERITIS PO:08:147

L. Vantaggio, C. Pellicano, M. Visentini, A. Palladino, A. Villa
Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma

Introduction. Takayasu arteritis is a systemic vasculitis of the large vessels and mainly affects Japan and Southeast Asian women in the second and third life decade. Inflammatory infiltrate affects the vessel wall at full thickness inducing progressive lumen stenosis and occlusion.
Clinical Case. A 22-years-old young woman from Bangladesh was hospitalized about two years ago for anemia and scapulo-humeral pain, radiating to the left arm and ipsilateral carotid region with a strong carotidynia. She had headache, radial pulse loss and arterial blood pressure different between upper arms. Laboratory findings showed high inflammation indexes (ESR 120 mm/h, CRP >15 mg/dl, ferritinaemia >800 mcg/L) and hypergammaglobulinemia (serum proteins immunofixation did not found monoclonal/oligoclonal components). Computed tomography (CT) with contrast detected a filiform course of the left subclavian artery (max diameter 3 mm) and stenosis of the right renal artery.
At clinical onset, elevated serum levels of IgA were detected (1154 mg/dl, normal values 70-300 mg/dl), but not of the other Ig subclasses. After 21 months, the young patient was treated with anti-TNF monoclonal antibody therapy (infliximab), with one infusion every 6 weeks and prednisone was gradually tapered to 0.3 mg/kg/die. IgA serum levels dropped to 260 mg/dl, with a complete normalization of CRP (<0,5 mg/dl) and ESR (4 mm/h).
IgA remained elevated with persistence of disease activity and normalized only when the patient was treated with an anti-TNF agent (infliximab) achieving also clinical response of vasculitis.
Conclusions. IgA levels, together with other inflammatory parameters, may be considered as a biomarkers of disease activity.

Keywords: *Takayasu arteritis, Large vessels vasculitis, IgA.*



FINALMENTE TORNARE A PEDALARE! CASE REPORT DI UN CICLISTA AFFETTO DA GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE

PO:08:148

I. Duca [1], D. Micarelli [2], L. Tartaglione [2], N. Frassetti [2], B. Coppola [2], F. Polistena [2], G. Iannacci [2], C. Comegna [2], R. Addesse [2], P. Polito [2]

[1]Specialista in Reumatologia e Medico Vaccinatore ASL Roma 5, Tivoli;
[2]U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli, Roma

Caso Clinico. Un ciclista di 60 anni veniva ricoverato presso il reparto di Nefrologia dell'Ospedale San Giovanni Evangelista per approfondire una sintomatologia insorta nei mesi precedenti e aggravatasi nelle ultime settimane che aveva comportato una notevole limitazione delle normali attività di vita quotidiana. Si documentava livedo reticularis degli arti inferiori, petecchie perimalleolari, insufficienza renale rapidamente progressiva, ipereosinofilia, micronodularità polmonari, calo ponderale, intensa astenia-inappetenza, pirosi retrosternale, artrite delle caviglie e febbricola. Veniva confermata poliposi nasale ed asma scarsamente controllato farmacologicamente, da circa 4 anni. Una TC encefalo recente documentava una condizione di sinusite con abbondante tessuto flogistico nei vari seni paranasali. Dagli esami ematochimici emergeva una elevata positività anticorpale per ANCA (pANCA+, anti MPO 666 UI/ml) associata ad un incremento degli indici di flogosi. L'ecografia renale mostrava reni nella norma con iperecogenicità del mantello parenchimale. Durante il ricovero si evidenziava un sedimento urinario attivo con microematuria e proteinuria (1.5 gr/24 ore) associato, nell'arco di pochi giorni, ad un progressivo peggioramento della funzione renale. L'ipoestesia dell'arto inferiore destro veniva indagata mediante una elettroneurografia/elettromiografia che documentava reperti compatibili con neuropatia dell'arto inferiore destro da verosimile condizione di vasculite. Sulla base dei criteri dell'American Society of Rheumatology, si poneva diagnosi di granulomatosi eosinofila con poliangioite. Il BVAS risultava di 44 (fase attiva). Il Five Factor Score risultava essere di 1 su 4. Inoltre, la positività degli ANCA ad elevato titolo deponeva per una prognosi negativa sul lungo termine con rischio di compromissione permanente organo specifica e mortalità precoce. Veniva pertanto prontamente iniziata la terapia di induzione della remissione della patologia con glucocorticoidi endovena ad alto dosaggio e, sulla base delle linee guida delle principali società scientifiche nefrologiche e reumatologiche si decideva di associare ai glucocorticoidi la ciclofosfamide, nel tentativo di migliorare la prognosi a breve e lungo termine. Veniva somministrata ciclofosfamide ev e successivamente per os, in associazione ad elevati dosaggi di glucocorticoidi. Dopo 4 mesi di trattamento, il paziente riferiva un notevole beneficio sia sui sintomi costituzionali che sulla condizione di asma che ormai non necessitava di interventi farmacologici. Il valore di eosinofili risultava pari a zero, gli indici di flogosi erano tornati nella norma e la funzione renale risultava notevolmente migliorata. I reperti cutanei e l'ipoestesia dell'arto inferiore destro erano completamente regrediti. Ora in corso terapia di mantenimento con methotrexate.

Conlusioni. La granulomatosi eosinofila con poliangioite è una rara vasculite che necessita, per la sua gestione, di un team multidisciplinare composto da vari specialisti. Il suo precoce riconoscimento e l'inizio immediato delle terapie possono consentire degli esiti favorevoli anche in patologie dal decorso estremamente insidioso.

Keywords: *Granulomatosi con poliangioite, Asma, Ciclofosfamide.*

PO:09:149 - PO:09:181 SESSIONE POSTER 9

SCLERODERMIA

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

NINTEDANIB INHIBITS THE TRANSITION INTO MYOFIBROBLASTS AND THE PROFIBROTIC ACTIVITY OF CULTURED FIBROCYTES OBTAINED FROM SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

PO:09:149

S. Soldano [1], P. Montagna [1], E. Gotelli [1], S. Tardito [1], S. Paolino [1], C. Corallo [2], C. Pizzorni [1], A. Sulli [1], C. Schenone [1], G. Pacini [1], V. Smith [3], M. Cutolo [1]

[1]Lab of Exp. Rheumatology & Acad Div of Clin Rheumatology, Dept. Int. Medicine, Unige, IRCCS San Martino Hospital, Genova; [2]Scleroderma Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [3]Department of Rheumatology & Internal Medicine, Unit for Molecular Immunology and Inflammation, Ghent University, Belgium

Purpose. Circulating fibrocytes (FCs) are an important source of fibroblasts and myofibroblasts, and they contribute to the fibrotic process of systemic sclerosis (SSc) through the excessive synthesis and deposition of extracellular matrix (ECM) proteins, primarily fibronectin (FN) and type I collagen (COL1) (1).

Nintedanib is a tyrosine kinase inhibitor that interferes with the signalling pathways involved in the pathogenesis of fibrosis (2). Nintedanib seems to have a beneficial effect in patients (pts) with interstitial lung disease (ILD) associated with SSc (2).

The study aim was to investigate nintedanib effect in inhibiting the in vitro transition of circulating SSc FCs into myofibroblasts and their profibrotic activity.

Methods. Blood samples were obtained from 17 SSc pts (mean age 64±14 years), who fulfilled the 2013 ACR/EULAR criteria for SSc. Five age-matched healthy subjects (HSs) were also analysed. SSc pts and HSs signed the informed consent and the local EC approved the study. Among the SSc pts, ten were Scl70 positive with ILD (Scl70+ILD+) whereas seven were Scl70 negative without ILD (Scl70-ILD-), in accordance with the autoantibody profile and the presence or absence of ILD at CT scan.

FCs were obtained from peripheral blood mononuclear cells in accordance with our previous study [3]. Cultured SSc FCs were maintained in growth medium (untreated cells) or treated with nintedanib 0.1 μM and 1 μM for 3 and 24 hours. Fibroblast specific protein-1 (S100A4) and αsmooth muscle actin (αSMA), as markers of fibroblast/myofibroblast phenotype, together with COL1 and FN, were investigated by qRT-PCR and Western blotting. Non-parametric tests were used for the statistical analysis.

Results. A significantly higher gene and protein expression of αSMA, S100A4, COL1 and FN was observed in SSc FCs compared to HS FCs (gene: αSMA $p<0.001$; others $p<0.0001$; protein: all $p<0.05$). Of note, Scl70+ILD+ FCs showed a more significant gene and protein expression of all the investigated molecules compared to HS FCs (gene: $p<0.05$ for αSMA, $p<0.0001$ for others; protein <0.01 for αSMA and FN, $p<0.001$ for S100A4 and COL1). Moreover, Scl70+ILD+FCs showed a more significant gene and protein expression of fibroblasts/myofibroblasts markers compared to Scl70-ILD- FCs (gene: $p<0.01$ for S100A4; protein: $p<0.05$ for both), whereas no differences were observed for ECM gene and protein expressions.

In cultured Scl70+ILD+FCs, nintedanib significantly downregulated gene and protein expression of all the investigated molecules (all $p<0.05$), whereas in Scl70-ILD- FCs only S100A4 and FN were significantly downregulated by nintedanib treatement compared to untreated cells ($p<0.05$).

Conclusions. Nintedanib seems to downregulate in vitro the transition of circulating FCs into myofibroblasts and their profibrotic activity, particularly in cells isolated from Scl70+ILD+ SSc patients.

REFERENCES

1. Van Caam A, et al. Front. Immunol. 2018; 9: 2452.
2. Maher TM, et al. Arthritis Rheumatol. 2020.
3. Cutolo M, et al. Arthritis Res Ther. 2018; 20: 157.

Keywords: *Systemic Sclerosis (SSc), Fibrocytes/myofibroblast, Nintedanib.*

ASPETTI CLINICI E PATOLOGICI DEL TUMORE MAMMARIO IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: DATI PRELIMINARI DALLO STUDIO SCLERO-BREAST

PO:09:150

A. Spinella [1], A. Toss [2], C. Isca [2], C. Vacchi [1], A. Iannone [3], L. Magnani [4], P. Castrignanò [1], S. Testoni [1], M. De Pinto [1], E. Gasparini [5], S. Piana [6], L. Cortesi [2], A. Maiorana [7], C. Salvarani [1-4], M. Dominici [2], D. Giuggioli [1]

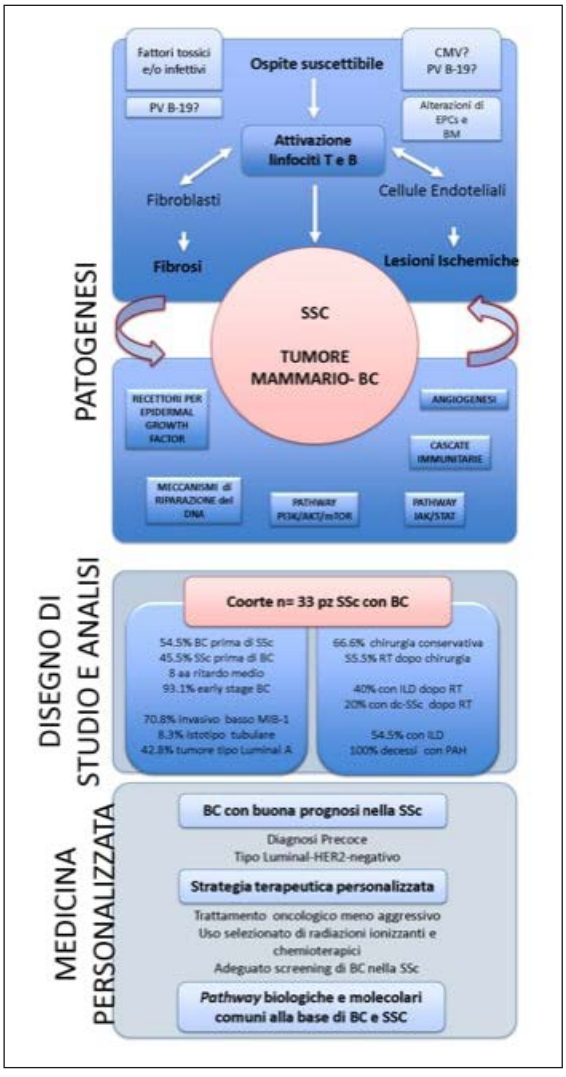
[1]Scleroderma Unit, U.O.C. Reumatologia, A.O.U. Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, A.O.U. Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena; [3]Dipartimento Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medi, Modena; [4]U.O.C. Reumatologia, IRCCS Santa Maria Nuova Reggio Emilia; [5]U.O.C. Oncologia, IRCCS Santa Maria Nuova Reggio Emilia; [6]Anatomia Patologica, IRCCS Santa Maria Nuova Reggio Emilia; [7]Anatomia Patologica, A.O.U. Policlinico di Modena, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

L'obiettivo è stato quello di analizzare le caratteristiche cliniche, patologiche dei tumori mammari sviluppati dai pazienti SSc e le possibili correlazioni con gli aspetti di base della malattia sclerodermica. A seguire i dati preliminari dello studio Sclero-Breast.

Nello studio osservazionale retrospettivo multicentrico sono stati arruolate 33 donne affette da SSc con anamnesi personale di BC identificate in due reparti di Reumatologia/SSc Unit del nord Italia tra Gennaio 2017 e Dicembre 2019 (lc/dcSSc 23/9,1 forma non definita; età media all'esordio della SSc 57 anni, range 32-73).Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una valutazione generale e strumentale di malattia: tabagismo; ulcere digitali, calcinosi, teleangectasie; coinvolgimento gastrointestinale/renale; impegno interstiziale alla HRCT torace (ILD); prove di funzione respiratoria; alterazioni all'ECG; stima all'ecocardiogramma di ipertensione arteriosa polmonare (PAH);pattern videocapillaroscopico; profilo autoanticorpale; terapia immunosoppressiva e vasoattiva; assessment all'ultima valutazione di malattia e causa di morte. Sono state valutate inoltre le caratteristiche del BC: età alla diagnosi; menopausa; istotipo; fenotipo recettoriale; espressione di MIB1, HER2; stadio clinico e patologico alla diagnosi; sedi metastatiche, tipo di trattamento loco-regionale (chirurgia/radioterapia); tipo di trattamento sistemico (chemioterapia neoadiuvante-adiuvante/terapia ormonale); altre forme tumorali e tempistica dalla diagnosi della prima malattia allo sviluppo della seconda.

Nella nostra casistica di pazienti 54.5% dei soggetti ha sviluppato BC prima della SSc (intervallo medio di 5 anni), 45.5% delle pazienti ha sviluppato BC dopo la SSc (ritardo medio di 8 anni). 54.5% delle donne presentava ILD e la causa di morte riscontrata in 5/5 dei soggetti deceduti è stata di PAH. Abbiamo osservato un'associazione statisticamente significativa ($p<0.05$) tra l'uso di terapia immunosoppressiva e l'estensione della malattia cutanea forma diffusa, negatività degli ACA, positività degli Anti-Scl-70 e presenza di ILD, ma non con la condizione di BC.93.1% delle pazienti aveva diagnosi di early stage tumor, 70.8% di carcinoma invasivo con un basso MIB1,8.3% aveva un istotipo tubulare, mentre il 42.8% aveva un tumore tipo Luminal-A. 66.6% è stato trattato con chirurgia mammaria conservativa e 55.5% con RT a seguito della chirurgia. 40% delle donne ha sviluppato ILD dopo la RT e 20% una forma cutanea dcSSc.

Sulla base dei dati preliminari della ricerca, le pazienti SSc hanno sviluppato un BC a buona prognosi, suggerendo la possibilità di un approccio terapeutico al tumore mammario meno aggressivo. Su queste basi è consigliabile un adeguato screening oncologico per consentire una diagnosi precoce del tumore mammario nelle pazienti con SSc. Ulteriori studi su campioni più ampi di pazienti sarebbero auspicabili per chiarire la complessa relazione tra SSc e BC. Inoltre, sarebbe utile indagare le pathway biologiche e molecolari comuni alla base di queste due patologie, al fine di ottimizzare la diagnosi e la prognosi del BC in corso di SSc, consentendo in questi pazienti fragili un trattamento oncologico personalizzato, mirato a target specifici



Keywords: *Sclerosi sistemica, Tumore mammario, Pathways biologiche/molecolari.*

L'ANALISI QUANTITATIVA DELLA TOMOGRAFIA DEL TORACE CORRELA CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:151

D. Sambataro [1], G. Sambataro [2], M. Orlandi [3], M. Colaci [1], L. Malatino [1], A. Ariani [4]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania; [2]Regional Referral Center for Rare Lung Disease, Catania; [3]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania; [4]Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

Scopo del lavoro. L'analisi quantitativa della Tomografia del torace (Quantitative Chest Tomography, QCT) recentemente è stata proposta come uno strumento operatore indipendente per la valutazione del coinvolgimento polmonare, anche in corso di Sclerosi Sistemica (Systemic Sclerosis, SSc).
L'obiettivo di questo studio è valutare la correlazione tra i dati derivati da QCT e l'attività di malattia (Disease Activity, DA) in corso di SSc.

Materiali e Metodi. Sono stati considerati pazienti adulti che rispettavano i criteri classificativi per SSc (1). I soggetti eseguivano una valutazione clinica, laboratoristica e strumentale che consentiva dunque la valutazione per DA secondo i criteri

Tabella I - Definizione degli indici QCT considerati in questo studio.

Sono state considerate come parenchima polmonare le aree con *voxel* compresi tra -950 e -400 HU. In questo modo, sono stati ottenuti indici su parenchima polmonare e polmone totale, indicati rispettivamente con i prefissi *p-* e *t-*.	
Mean Lung Attenuation	Media dei valori di attenuazione dei raggi X per ogni voxel.
Standard Deviation	Misura della dispersione dei valori risultate dalla radice quadrata della varianza. Più i valori sono bassi, più la loro distribuzione è vicina alla media, e viceversa.
Skewness	Indice di assenza di asimmetria in una distribuzione. Dove il valore 0 si osserva nella curva simmetrica (di Gauss), valori negativi indicano asimmetria a sinistra, e viceversa.
Kurtosis	Indice che considera gobba e code della curva, dove 3 si osserva nella curva simmetrica. Valori maggiori di 3 indicano una maggiore frequenza al centro e alle estremità, minori di 3 nelle classi intermedie.
Gini Coefficient	Misura della diseguaglianza della dispersione dei valori dove 100 è totale diseguaglianza e 0 perfetta uguaglianza.

Tabella II - Analisi statistica.

Distribuzione valori				Correlazioni con DA					
Indice	**Rango medio l-DA**	**Rango medio h-DA**	**p**	**Indice**	**r**	**p**	**Indice**	**r**	**p**
pMLA	27.1	39.8	0.01	pMLA	0.27	0.003	tMLA	0.25	0.006
pSDev	27.6	38.2	0.03	pSDev	0.21	0.02	tSkew	-0.27	0.003
pSkew	34.3	19.9	0.005	pSkew	-0.32	0.001	tKurt	-0.21	0.02
pKurt	34.1	20.4	0.007	pKurt	-0.29	0.001	tGc	0.29	0.02
pGc	27.3	39.2	0.02	pGc	0.34	0.006			
tMLA	27.5	38.5	0.03						
tSkew	33.7	21.5	0.01						

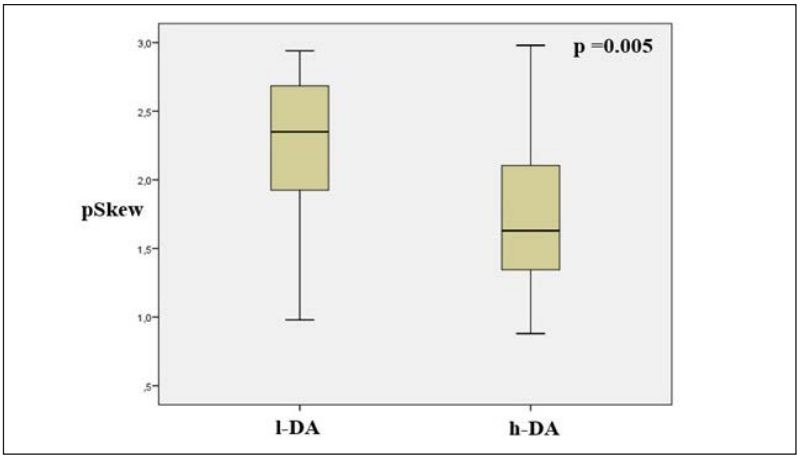


Figura 1

2017 dove il cutoff >2.5 identifica i pazienti con alta (high, h-) DA rispetto a quelli con bassa (low, l-) DA (2). I pazienti eseguivano QCT le cui immagini venivano elaborate con un software gratuito (3). Il software restituiva i seguenti indici QCT su polmone parenchimale (p-) e totale (t-): Mean Lung Attenuation (MLA), Standard Deviation (SDev), Skewness (Skew), Kurtosis (Kurt), Gini Coefficient (Gc), brevemente descritti in tabella I. Sono stati utilizzati i test di Mann-Whitney per comparare i valori nei gruppi, r di Pearson per le correlazioni, curve Receiver Operating Characteristic (ROC) con test di Youden per definire i valori cutoff dei dettagli e la regressione lineare con test di collinearità per definire il ruolo dei dettagli. Un valore di probabilità <0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati. Sono stati arruolati 60 pazienti (52 donne, 8 uomini), 27 con forma diffusa e 33 con limitata SSc, con età media 53.2 anni (SDev 15.6), durata media di malattia di 5.3 anni (SDev 4.2). Di questi, 16 mostravano h-DA. Non vi erano differenze significative tra i gruppi h- e l-DA in termini di genere, età, durata di malattia, variante, sintomi alla diagnosi, titolo degli anticorpi anti nucleo. Gli indici QCT mostravano una differente distribuzione nei gruppi con l-DA e h-DA, così come una correlazione è stata osservata tra gli indici QCT e DA: i dettagli sono riportati in tabella II e figura 1. Dalle curve ROC con test di Youden abbiamo ottenuto dei valori cutoff che identificavano i soggetti con h-DA. Una volta analizzati insieme gli indici nella regressione lineare con test di collinearità abbiamo osservato che pSkew <1.85 era l'indice che forniva il contributo significativo al modello (p=0.001).

Conclusioni. Questo è il primo studio che dimostra una correlazione tra DA e QCT in SSc. QCT fornisce una valutazione operatore-indipendente, rapida, economica e di relativamente semplice esecuzione. Questa osservazione, qualora confermata da ulteriori studi, potrebbe aprire nuove strade nella definizione di DA e nell'attività clinica in SSc.

BIBLIOGRAFIA

1. Van den Hoogen F, et al. Ann Rheum Dis. 2013.
2. Valentini G, et al. Ann Rheum Dis. 2017.
3. Horosproject.org, ultimo accesso 02/06/21.

Keywords: *Interstitial Lung Disease, Disease activity, Clinimetria.*

COINVOLGIMENTO GASTROINTESTINALE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: RUOLO PATOGENETICO DEL MICROBIOMA INTESTINALE, CITOCHINE E ADIPOCHINE

PO:09:152

E. Pigatto [1], M. Schiesaro [1], M. Caputo [2], M. Beggio [2], P. Galozzi [3], F. Cozzi [1], P. Sfriso [3]

[1]Unità di Medicina Generale, Fondazione Villa Salus, Venezia; [2]Unità di Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Fondazione Villa Salus, Venezia; [3]Unità Complessa di Reumatologia, Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento gastrointestinale (GI) è molto comune nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc). Le reazioni immunologiche cellulo-mediate sembrano portare a danni endoteliali con conseguente fibrosi. Il rischio di sviluppare malnutrizione rafforza la necessità di comprendere meglio la fisiopatologia GI nella SSc. Lo scopo dello studio è stato valutare i sintomi GI, lo stato di malnutrizione, le alterazioni fenotipiche e genotipiche del microbioma intestinale ed i livelli sierici di citochine ed adipochine coinvolte nella patogenesi della SSc ed il loro ruolo nel predire l'insorgenza di coinvolgimento GI nella SSc.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 25 pazienti affetti da SSc (criteri EULAR/ACR 2013). Sono stati utilizzati il questionario UCLA-SCTC GIT 2.0 (sintomi GI) e il MUST (rischio di malnutrizione). È stato analizzato il microbioma intestinale mediante estrazione per il gene rRNA 16S. ELISA test è stato utilizzato per i livelli sierici di citochine e adipochine.

Risultati. Il 79.9% presentava GERD e il 63.5% distensione addominale ai questionari GIT 2.0. Il 48% aveva un rischio moderato di malnutrizione (MUST2) e il 12% un rischio alto (MUST3). 19 pazienti (76%) presentavano bassa similarità e 11 (44%) una bassa diversità del microbioma intestinale rispetto alla popolazione sana. La valutazione genotipica del microbioma ha evidenziato una ridotta concentrazione di batteri che degradano il glutine (Lactobacillus) ed il lattosio (Faecalibacterium) e di batteri produttori di vitamina K (Enterococcus, Desulfovibrio e Veillonella). 24 pazienti (96%) hanno mostrato una riduzione di batteri associati al mantenimento del peso (Bifidobacterium e Ruminococcus). È stata riscontrata alterata permeabilità intestinale con ridotta concentrazione di batteri mucolitici (Bacteroides) e produttori di LPS (Enterobacter ed Escherichia). Sono stati studiati batteri potenzialmente patogeni: Salmonella è stata riscontrata in 14 pazienti (56%), Klebsiella in 9 (36%) e Enterococcus Faecalis in 3 (12%). 11 (44%) pazienti avevano livelli sierici elevati di IL10 e IL12 e 4 (16%) presentavano un alto valore di leptina, correlati con una ridotta concentrazione di batteri che digeriscono il glutine e MUST elevato. Livelli sierici elevati di IL12 e IL10 erano correlati a specifiche alterazioni batteriche: alta concentrazione di batteri produttori di acetaldeide e bassi livelli di batteri che degradano acetaldeide, bassa concentrazione di batteri mucolitici e produttori di idrogeno solforato, acetato e propionato. Livelli ridotti di batteri mucolitici e batteri produttori di acetato erano correlati con livelli elevati di leptina sierica.

Conclusioni. La relazione tra microbioma intestinale e SSc sembra essere multifattoriale. Nel nostro studio i cambiamenti genotipici del microbioma potrebbero avere un ruolo nel danneggiare la permeabilità della mucosa e aumentare il rischio di malnutrizione. La valutazione del microbioma e del profilo delle citochine potrebbe essere utile nel follow-up della SSc. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per chiarire l'impatto della disbiosi gastrointestinale sul sistema immunitario in SSc.

Keywords: *Gastrointestinale, Microbioma, Citochine.*

BIOMARKERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS: A 23-PLEX CYTOKINE/CHEMOKINE ANALYSIS

PO:09:153

G. Cafaro, I. Riccucci, S. Calvacchi, E. Marcucci, S. Cipriani, O. Bistoni, E. Bartoloni Bocci, R. Gerli, C. Perricone
Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia

Background. Systemic Sclerosis (SSc) is a rare inflammatory disease of unknown etiology associated with multi-organ involvement. Biomarkers remain urgently needed as tools for differential diagnosis, prognosis, disease progression, and as therapeutic response predictors in SSc. Ideally, for widespread utility, biomarkers should be easy to sample and analyse. Therefore, we evaluated potentially pathogenic circulating key cytokines/chemokines in a cohort of SSc patients.
Methods. Sera were drawn from SSc patients and 23 cytokines/chemokines (CCL2/MCP-1, IP-10/CXCL10, Flt3 Ligand, IFNa2, IL6, IL7, IL12, IL13, IL15, IL17A, TNFa, IL-1Ra, CXCL13, IL21, IL23, IL33, TSLP, IL22Ra, IL1RII, TNFRII, BAFF, CCL19/MIP-3B 66, MMP-8) were quantified using Luminex® multiplex immunoassay (BioRad-BioPlex 200 System-Lumine x-Map technology R&D Systems, USA) following the manufacturer's instructions and customized procedures. Data were acquired using Bioplex manager v 6.1. P value <=0.05 was considered to be significant. Data were analyzed using GraphPad Prism V.8 (GraphPad Software, Inc.) software.
Results. Clinical and demographic features of 17 SSc (5 dcSSc, 12 lcSSc) patients are reported in table I. We found that MCP-1 levels inversely correlated with PAPs (r=-0.55, P=0.03) and IP10 with anti-Scl70 (r=-0.561, P=0.004). Furthermore, we compared the results obtained in SSc patients with those from a cohort of 21 Sjogren's Syndrome (SjS) patients. We found that MCP-1 levels (703.6±617.8 pg/ml vs 157.3±60.84 pg/ml P<0.001) and MMP8 levels (20,977±12,136 pg/ml vs 480.3±217.3 pg/ml P<0.001) were significantly higher in SSc patients than in SjS.
Conclusions. We confirm a potential pathogenic role for MCP-1 in SSc. The -2518 promotor polymorphism in the MCP-1 gene has been already associated with disease susceptibility and an increased expression of the molecule both in peripheral blood and in the skin has been described. Intriguingly, MCP-1 seems to drive skin fibrosis while the role played in pulmonary involvement is more controversial. Indeed, similarly to our results, Scala et al. found an inverse correlation between pulmonary fibrosis and MCP-1 from T cell lines (1). At the same extent, the observation that IP-10 has an inverse correlation with anti-Scl70 levels is not novel and the usage of this chemokine as a marker of lcSSc has been already suggested. In this view, Zhu et al. found that Scl-70 negative patients have a higher expression of IP-10 than Scl-70 positive (1,878 (2,964) ng/L vs 1,030 (2,196.6) ng/L, P<0.05) (2). Finally, this is the first report on MMP8 in SSc and we suggest that MMP8 - a collagenase and marker of idiopathic pulmonary fibrosis involved in the migration of fibroblasts - can represent a promising biomarker for SSc diagnosis.

REFERENCES

1. Scala, et al. Clin Exp Immunol. 2004.
2. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2019.

Keywords: *Citochine, Biomarcatore, Fibrosi polmonare.*

Table I

	N	%
Sex	2M/15F	11.8/88.32
Age (years, mean±SD)	55±14.68	
Disease duration (months, mean±SD)	89.47±95.34	
Cigarette smoke	8	47
Raynaud's phenomenon	17	100
Skin thickening	14	82.4
Ulcers	2	11.8
Rodnan's Skin Score (mean±SD)	5.9±6.6	
Articular involvement	2	11.8
Heart involvement	0	0
Paps max (mmhg, mean±SD)	28.3±5.9	
Pulmonary involvement	5	29.4
DLCO min (%, mean±SD)	90.24±21.2	
Gastrointestinal involvement	3	17.6
ANA	17	100
Rheumatoid factor	4	23.5
Anti-Scl70 (U/ml, mean±SD)	33.2±59.3	
Anti-CENP(U/ml, mean±SD)	55.9±48.9	
Anti-SSA	2	11.8
Anti-SSB	1	5.9
Anti-Sm	1	5.9
Anti-RNP	1	5.9
Elevated Blood Pressure	4	23.5
Obesity	1	5.8
Any DMARD	5	29.4

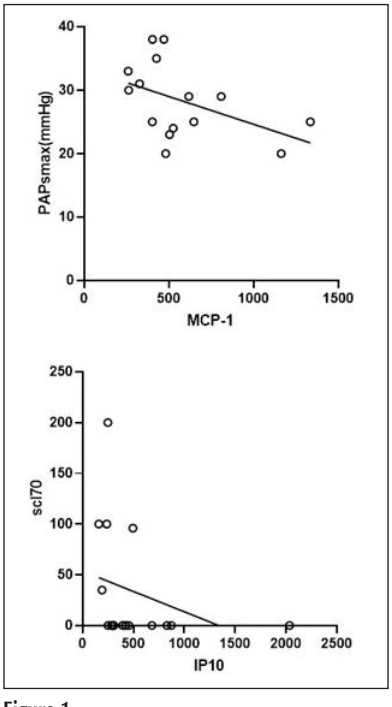


Figure 1

LA RISONANZA MAGNETICA POLMONARE: UN SALTO NEL FUTURO DELL'IMAGING TORACICO PER LO STUDIO DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SECONDARIA A SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:154

M. Orlandi [1], N. Landini [2,3], C. Nardi [2], S. Bellando Randone [1], S. Guiducci [1], M. Matucci Cerinic [1], G. Morana [3], S. Colagrande [2]
[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [2]Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Firenze; [3]Dipartimento di Radiologia Ca Foncello Treviso

La malattia polmonare interstiziale (ILD) è la principale causa di morte nella sclerosi sistemica (SSc). Ad oggi, la tomografia computerizzata (CT) è la tecnica di imaging gold standard per valutare l'ILD, ma la risonanza magnetica (RM) polmonare emerge come tecnica di imaging alternativa senza esposizione a radiazioni ionizzanti.

Scopo. Lo scopo del presente lavoro è stato quello di testare una nuova sequenza ultra rapida di RM (le sequenze UTE Spiral VIBE, nei pazienti sclerodermici con ILD, rispetto alla TC del torace.

Materiali e Metodi. Pazienti con SSc- ILD sospetta o accertata sono stati valutati per essere sottoposti ad esame TC e RM toracica, nello stesso giorno. La RM è stat eseguita in una macchina da 1.5 T (Siemens Aera e Avanto Fit, Erlangen, Germania). Le sequenze UTE sono state acquisite in coronale (Spiral VIBE) a respirazione libera con trigger di navigazione completamente automatizzato (Siemens-Dense) con voxel isotropi da 1,5 mm, quindi riformattato in sezioni assiali. Nessun mezzo di contrasto è stato utilizzato. Due radiologi con 10 anni di esperienza in imaging toracica hanno valutato visivamente la presenza e l'estensione di ILD ed in particolare di opacità del vetro smerigliato (GGO), reticolazioni, aree di polmone ad alveolare (HC) e consolidazioni, sia su CT che su MRI. La somma delle alterazioni è stata assunta come estensione dell'ILD. È stata inoltre eseguita un'analisi quantitativa della trama (qCT) su CT. Il k di Cohen è stato adottato per la concordanza tra lettori nel rilevamento di ILD. Sono state valutate la sensibilità e la specificità della RM nel rilevamento di ILD. La concordanza di Lin è stata adottata per confrontare l'analisi dell'estensione tra i lettori e tra le sequenze TC (analisi visiva e qCT) e MRI.

Risultati. Dei 76 pazienti arruolati dagli ambulatori della Reumatologia di Careggi, 22 sono stati esclusi dal progetto. 54 pazienti hanno eseguito sia TC che RM toracica. La concordanza tra lettori alla RM è stata moderata nel rilevamento di ILD (0.56, CI 95% 0.34-0.78), mentre l'analisi dell'estensione di ILD e GGO ha mostrato una concordanza buona o molto buona (0.76 to 0.94). UTE Spiral VIBE hanno mostrato una sensibilità e specificità nel rilevamento di ILD del 95,8% e del 77,8%, mentre l'analisi dell'estensione delle alterazioni ha ottenuto un'ottima concordanza con CT per ILD e GGO (0.95 (0.94 0.95) e 0.93 (0.93-0.94), rispettivamente).

Conclusioni. La RM toracica con l'introduzione delle sequenze UTE Spiral VIBE è utile nella valutazione di ILD-SSc. Saranno però necessarie coorti più ampie di pazienti per confermare l'utilità della RM polmonare nella clinica quotidiana per ridurre il carico radiologico della TC del torace.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Interstiziopatia polmonare, RM polmonare.*

ECOGRAFIA ULTRA-HIGH FREQUENCY NELLA VALUTAZIONE DELL'IMPEGNO CUTANEO NELLA SCLEROSI SISTEMICA: CONFRONTO CON DUROMETRO E SKIN SCORE

PO:09:155

M. Di Battista [1], S. Vitali [2], S. Barsotti [1], A. Della Rossa [1], V. Dini [3], M. Romanelli [3], M. Mosca [1]
[1]U.O. Reumatologia, Università di Pisa; [2]U.O. Radiologia, Università di Pisa; [3]U.O. Dermatologia, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Valutare l'interessamento cutaneo in una coorte di pazienti con sclerosi sistemica (SSc) confrontando i risultati ottenuti con il modified Rodnan skin score (mRSS), con il durometro e con l'ecografia a frequenza ultra-alta (ultra-high frequency ultrasound - UHFUS), analizzando le possibili correlazioni con le caratteristiche cliniche di malattia.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti con SSc e controlli sani, raccogliendo le varie caratteristiche di malattia. Sono state investigate cinque diverse regioni di interesse sull'arto superiore non dominante: il dorso della falange distale, intermedia e prossimale del secondo dito, il dorso della mano e il lato volare dell'avambraccio. Ogni paziente è stato sottoposto a valutazione reumatologica del mRSS, misurazione della durezza cutanea con il durometro, e valutazione con UHFUS utilizzando una sonda a 70 MHz così da calcolare il valore medio della scala di grigi (mean grayscale value - MGV).
Risultati. Sono stati arruolati 47 pazienti con SSc (87% femmine, età media 56.4 anni, durata media di malattia 10.8 anni) e 15 controlli sani. Il durometro ha mostrato una buona correlazione col mRSS in quasi tutte le regioni di interesse (in media, p=0.025, rho=0.34). All'UHFUS, l'epidermide dei pazienti con SSc aveva uno spessore significativamente maggiore (p<0.001) ed un MGV più basso (p=0.01) rispetto ai controlli sani in quasi tutte le regioni di interesse. Tra le varie caratteristiche di malattia, i pazienti con interstiziopatia polmonare e quelli con ipertensione arteriosa polmonare hanno diffusamente presentato valori significativamente minori di MGV sia nello strato epidermico che in quello dermico. Non sono state riscontrate correlazioni tra i risultati dell'UHFUS né col mRSS né col durometro.
Conclusioni. L'utilizzo di UHFUS nei pazienti con SSc ha dimostrato che lo spessore cutaneo e la sua ecogenicità possono essere correlati ad alcune caratteristiche di malattia come l'impegno polmonare. La mancanza di correlazioni tra UHFUS e mRSS/durometro suggerisce che queste metodiche non sono equivalenti, quanto piuttosto rappresentano tecniche complementari per ottenere una valutazione cutanea completa nei pazienti con SSc.

Keywords: *Ecografia cutanea, Misurazioni cutanee, Altissima frequenza.*

L'IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 IN UNA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:156

G. Armentaro, F. Pignataro, A. Minniti, W. Maglione, S. Germinario, R. Caporali, N. Del Papa
Università degli Studi di Milano, ASST Gaetano Pini, Milano

La pandemia da SARS-CoV-2 è la più drammatica degli ultimi decenni con più di 168.000.000 infezioni e quasi 3.500.000 decessi. Una delle possibili sequele dell'infezione polmonare grave è la fibrosi polmonare. Attualmente non si conoscono dati precisi sulla frequenza di questa complicanza nei pazienti guariti dall'infezione né tantomeno sul follow-up e la terapia dell'eventuale fibrosi polmonare post-infezione.
La Sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune con frequente coinvolgimento multiorgano. Una delle complicanze più note è l'interstiziopatia polmonare, sia del tipo interstiziopatia polmonare non specifica NSIP (più frequente) che polmonite interstiziale usuale UIP. L'insorgenza di questa complicanza è più frequente nei pazienti con variante diffusa di malattia, con determinata specificità anticorpale (Scl70, Th/To, U3-RNP) e in alcune etnie (Afro-Americani e Nativi Americani).
Obiettivo. Valutare l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 in una popolazione monocentrica di pazienti affetti da SSc.
Metodi. Pazienti con SSc diagnosticati secondi i criteri ACR 2013 seguiti presso la Scleroderma Clinic del Dip. di Reumatologia sono stati ripetutamente contattati tra marzo 2020 e marzo 2021, chiedendo informazioni relative ad eventuale infezione da SARS-CoV-2, la sintomatologia sviluppata, l'eventuale ospedalizzazione e trattamento seguito.
Risultati. Un numero totale di 650 pazienti affetti da SSc sono stati contattati. Di questi il 45% aveva una interstiziopatia polmonare, il 51,3% aveva una lcSSc, il 48.7% aveva una dcSSC e il 68% era trattato con terapia immunosoppressiva. Di questi 650 pazienti 16 (2.5%) hanno avuto una diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 confermata mediante tampone molecolare. 3 pazienti con infezione hanno sviluppato una polmonite interstiziale bilaterale e sono stati ospedalizzati. Di questi 1 paziente (dcSSc, in terapia con MTX e Rituximab, con modesto impegno polmonare) è deceduta, 1 paziente (lcSSc ACA+, complicata da ipertensione polmonare in terapia con Macitentan e silsdenafil) ha richiesto ventilazione non invasiva e 1 è stata trattata con sola terapia medica. 1 paziente, con SSc anti-Scl70+ variante cutanea limitata senza interstiziopatia, non ospedalizzata ma con quadro HRTC di polmonite, ha sviluppato successivamente una interstiziopatia polmonare successiva alla avvenuta guarigione. Gli altri 12 pazienti hanno avuto un decorso mild.
Conclusioni. In questa larga coorte di pazienti affetti da SSc la mortalità e la morbidità dell'infezione da SARS-CoV-2 non sembra essere più elevata rispetto alla popolazione generale, nonostante la presenza in una grande percentuale di pazienti con interstiziopatia polmonare, che potenzialmente potrebbe considerata un fattore di rischio per un decorso più grave dell'infezione. Analogamente, non abbiamo riscontrato un elevato numero di infezioni, nonostante la maggior parte dei pazienti fossero in trattamento con farmaci immunosoppressivi.
L'interstiziopatia polmonare insorta in seguito alla polmonite da SARS-CoV-2 apre nuovi scenari nei pazienti affetti da SSc vista l'importanza della diagnosi, del follow-up e della possibile terapia da adottare per rallentarne l'evoluzione.

Keywords: *Sclerosi sistemica, COVID, Interstiziopatia polmonare.*

ANALISI DEGLI ANTICORPI SARS-CoV-2 IN PAZIENTI NON AFFETTI DA COVID-19: CONFRONTO TRA PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA E CONTROLLI SANI

PO:09:157

S. Stefania, L. Giardullo, C. Rotondo, N. Maruotti, R. Colia, A. Altomare, E.R. Sanpaolo, D. Cici, F.P. Cantatore, A. Corrado
U.O.C. Reumatologia Universitaria, Policlinico OO.RR. Foggia

Scopo del lavoro. Studi precedenti hanno evidenziato una cross-reattività tra gli anticorpi SARS-CoV-2 e antigeni tissutali autoimmuni coinvolti nelle malattie del tessuto connettivo, come l'antigene nucleare (NA), l'antigene nucleare estraibile (ENA), l'istone e il collagene. Non è stato pubblicato alcuno studio su eventuali variazioni dei livelli sierici degli anticorpi SARS-CoV-2 in pazienti non infetti da COVID-19 con malattia autoimmune. Lo scopo del lavoro è stato valutare il titolo di anticorpi SARS-CoV-2 in pazienti non affetti da COVID-19 e effettuarne un confronto tra i pazienti con sclerosi sistemica (SSc) e i controlli sani (CS).
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati un totale di 58 pazienti con SSc (che hanno soddisfatto i criteri classificativi ACR/EULAR 2013 per la SSc) e 18 CS. È stato raccolto il siero di tutti i partecipanti e sono stati valutati gli anticorpi SARS-Cov-2 (IgG e IgM) mediante il metodo ELISA. Tutti i partecipanti hanno effettuato tamponi per SARS-Cov-2 mediante il test real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR). Sono state registrate le caratteristiche demografiche, cliniche e la sierologia autoimmune dei pazienti con SSc. La distribuzione normale è stata valutata utilizzando il test di Shapiro-Wilk. I criteri di esclusione sono stati definiti come la precedente o attuale infezione da SARS-CoV-2. Il confronto tra i gruppi di studio dei pazienti è stato effettuato mediante il Student's t-test o il Mann-Whitney U-test, a seconda dei casi. Le differenze tra le variabili categoriali sono state valutate mediante il Pearson chi-square o il Fisher's exact test, come opportuno. La significatività statistica è stata definita come $p<0.05$.
Risultati. Abbiamo osservato differenze significative tra i pazienti con SSc e i CS nei livelli sierici di anticorpi SARS-CoV-2 (IgG: 1,4±2,1 AU/ml vs 0,36±0,19 AU/ml rispettivamente (p=0,001); e IgM: 2,5±3,1 AU/ml vs 0,8±0,7 AU/ml (p=0,022)). In 5 pazienti con SSc il titolo di anticorpi Sars-Cov-2 (IgG) è risultato superiore al cut-off, ma il controllo con tampone per SARS-CoV-2 mediante il test RT-PCR ha avuto esito negativo. Non sono state riscontrate differenze significative nel titolo di anticorpi SARS-CoV-2 in sottogruppi di pazienti con SSc, con o senza ILD o PAH, con subset cutaneo limitato o diffuso e con diverso profilo auto-anticorpale. Inoltre, il titolo di anticorpi non è stato associato ai diversi farmaci in uso (steroidi, methotrexate, micofenolato-mofetile e bosentan).
Conclusioni. Si potrebbe ipotizzare un mimetismo molecolare tra anticorpi SARS-CoV-2 e anticorpi antinucleari o anti ENA. Ulteriori studi sono necessari per evidenziare l'affidabilità del rilevamento degli anticorpi SARS-CoV-2 nelle malattie autoimmuni.

Keywords: *Anticorpi SARS-CoV-2, Sclerosi sistemica, Mimetismo molecolare.*

ANALISI DELLE CELLULLE ENDOTELIALI CIRCOLANTI IN SCLEROSI SISTEMICA MEDIANTE CELLSEARCH: NUOVE PROSPETTIVE COME BIOMARKER DI DANNO ENDOTELIALE

PO:09:158

F. Pignataro [1], L. Zorzino [2], W. Maglione [1], A. Minniti [1], G. Clericuzio [2], M. Picozzi [2], G. Armentaro [1], S. Germinario [1], C. Simonelli [3], F. Picardo [3], R. Caporali [1], N. Del Papa [1]

[1]ASST Gaetano Pini-CTO, Reumatologia Clinica, Milano; [2]IEO, Divisione di Medicina di Laboratorio, Milano; [3]Menarini Silicon Biosystems, Medical Affairs, Bologna

Background. Il numero di cellule endoteliali circolanti (CEC) rilevabile nel sangue periferico è stato recentemente proposto come marker di danno endoteliale in diverse malattie vascolari, tra cui la Sclerosi Sistemica (SSc). Il nostro gruppo ha precedentemente studiato, mediante citofluorimetria, la presenza delle CEC in corso di SSc, dimostrando che un aumento della conta delle CEC attivate può rappresentare diretta evidenza del danno vascolare. Nonostante questi dati promettenti, difficoltà nel conteggio delle CEC attraverso l'analisi citofluorimetrica, dovute alla loro bassissima concentrazione nel sangue periferico, hanno impedito ulteriori indagini in questo campo. Recentemente, è stato sviluppato un kit specifico per la rilevazione delle CEC attraverso il CellSearch System (CS), un dispositivo semiautomatico per l'analisi standardizzata di cellule rare nel sangue periferico.
Obiettivi. Determinare la conta delle CEC tramite CS nei pazienti con SSc e valutarne il potenziale come biomarker vascolare.
Metodi. Sono stati studiati 19 pazienti affetti da SSc (18 donne e 1 uomo, 10 lcSSc e 9 dcSSc) e 10 donatori sani (HD). Le CEC sono state valutate mediante un kit proprietario contenente un reagente a base di ferrofluido, che permette di isolarle magneticamente e caratterizzarle come CD146+ CD105-PE+, DAPI+, CD45-APC-. Sono stati raccolti i dati clinici, laboratoristici e demografici dei pazienti sclerodermici arruolati.
Risultati. Il valore medio di CEC nei pazienti sclerodermici è risultato significativamente più alto rispetto ai HD (554/4mL vs. 53.5/4 mL, p=0.0042). Quando analizzati in base al sottogruppo della malattia, sia pazienti affetti da lcSSc che dcSSc hanno mostrato livelli significativamente aumentati di CEC rispetto ai HD (p=0.003 e p=0.005, rispettivamente). Non è stata osservata alcuna differenza statistica nel numero medio di CEC nei pazienti con malattia limitata rispetto a quelli con forma diffusa. Per quanto riguarda il coinvolgimento vascolare, la conta delle CEC è strettamente correlata alla presenza di ulcere digitali (DU) (p=0.0001) mostrando una mediana di 863 cellule/4 mL per i pazienti SSc con DU rispetto a una mediana di 276.2/4 mL per i pazienti SSc senza DU. Non è stata trovata correlazione statistica tra CEC e pattern sierologico autoanticorpale, parametri cutanei o coinvolgimento articolare e muscolare. I pazienti con malattia attiva, definita secondo l'indice di attività EUSTAR, hanno mostrato valori di CEC più elevati rispetto a quelli con malattia inattiva (p=0.0012).
Conclusioni. Le CEC sono state proposte come biomarcatore del danno vascolare in corso di SSc. Tuttavia, attualmente non è disponibile un metodo standardizzato per la loro determinazione. Il sistema CS è un dispositivo semiautomatico che consente la valutazione standardizzata delle CEC. I risultati del nostro studio pilota confermano che la conta delle CEC tramite CS possa rappresentare una prova diretta del danno endoteliale nella SSc e potrebbe essere uno strumento innovativo per monitorare l'attività di malattia e valutare le risposte terapeutiche ai trattamenti vascolari e immunosoppressivi.

Keywords: *Cellule endoteliali circolanti, Sclerosi sistemica, Biomarker.*

ANTICORPI ANTI-Th/To IN PATIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DESCRITTIVA DELLE ASSOCIAZIONI CLINICHE CON FOCUS SUL COINVOLGIMENTO CARDIO-POLMONARE E VALUTAZIONE DEL DANNO D'ORGANO IN UNA COORTE MONOCENTRICA ITALIANA

PO:09:159

L. Moschett, M.G. Lazzaroni, I. Cavazzana, L. Andreoli, F. Franceschini, P. Airò
[1]*U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia*

Scopo del lavoro. Gli anticorpi anti-Th/To sono presenti nel 2-5% dei pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc) (1). L'obiettivo del lavoro è descrivere le associazioni cliniche di tali autoanticorpi in pazienti con SSc, con focus su coinvolgimento cardio-respiratorio, danno d'organo e mortalità.
Metodi. Studio retrospettivo monocentrico di pazienti con SSc classificati secondo i criteri ACR/EULAR 2013. In particolare:
1) analisi longitudinale di parametri ecocardiografici e prove di funzionalità respiratoria (PFR) al basale (T0) e dopo 1 (T1), 5 (T5), 10 (T10) e 20 (T20) anni di malattia;
2) valutazione del danno d'organo tramite il SCTD-Damage Index (SCTC-DI) (2) e delle cause di mortalità.

Risultati. Gli anticorpi anti-Th/To sono stati valutati in 63/125 pazienti SSc (risultati negativi per anti-centromero, anti-topoisomerasi-I e anti-RNA-polimerasi-III), e sono stati riscontrati positivi in 14/63 (Tabella I). Sono stati testati tramite immunoprecipitazione in 8/14 ed immunoblotting in 6/14; tra questi ultimi, 4/6 presentavano anche positività per anti-Ro52.
1) I pazienti hanno ricevuto monitoraggio cardio-polmonare per una mediana di 8.7 [5.3; 19.3] anni (tabella II). 6/14 pazienti hanno sviluppato interstiziopatia polmonare (ILD), che in 2 casi ha richiesto terapia immunosoppressiva. Durante il follow-up, % p FVC è rimasta stabile o migliorata nella maggioranza dei pazienti (12/13 a T1, 10/12

Tabella I - I risultati sono presentati come mediana [1^; 3^ quartile] o come n (%). mRSS: modified Rodnan Skin Score, RHC: cateterismo cardiaco destro, HRTC: tomografia computerizzata ad alta definizione, *: ± 3 anni da esordio SSc.

Caratteristiche cliniche e demografiche.	Pazienti anti-Th/To+ n= 14
Esordio SSc	
Età all'esordio, anni	50.5 [39.5;67.0]
Etnia caucasica	14/14 (100)
Sesso maschile	5/14 (36)
Fenomeno di Raynaud (FR)	14/14 (100)
Durata del FR prima dell'esordio SSc, anni	1.0 [0;0.8]
Subset cutaneo limitato	14/14 (100)
mRSS all'esordio di malattia	2.5 [1.3;4.0]
Ultima valutazione	
Durata di malattia, anni	9.0 [4.3;18.5]
mRSS all'ultima valutazione	2.0 [0;4.0]
Ulcere digitali	1/14 (7)
Pitting scars	6/14 (43)
Teleangectasie	6/14 (43)
Calcinosi	1/14 (7)
Miosite	1/14 (7)
Sinovite	0/14 (0)
Contratture articolari	0/14 (0)
Sintomi esofagei	11/14 (79)
Coinvolgimento gastro-intestinale	3/14 (21)
Pericardite cronica	2/14 (14)
Ipertensione arteriosa polmonare (RHC)	0/14 (0)
Interstiziopatia polmonare (HRTC)	6/10 (60)
Crisi renale sclerodermica	0/14 (0)
Neoplasie sincrone*	0/14 (0)

Tabella II - I risultati sono presentati come mediana [1^; 3^ quartile] o come n (%). Il confronto, per dati appaiati, delle variabili continue è stato fatto con il Wilcoxon test. PFR: prove di funzionalità respiratoria. Δ: delta, T0: basale, T1: follow-up a 1 anno, T5: follow-up a 5 anni, T10: follow-up a 10 anni, T20: follow-up a 20 anni, %pFVC: % della capacità vitale forzata predetta, %pDLCO: % della diffusione della CO predetta. *Fibrosi progressiva: Δ %pFVC =10% o 5%= Δ %pFVC >10% e Δ %pDLCO =15%.

PFR.	T0	T1	*p-value*	T5	*p-value*	T10	*p-value*	T20
n° di pazienti	14/14 (100)	13/14 (93)	-	12/14 (86)	-	6/14 (43)	-	4/14 (29)
%pFVC	102.5 [84.3;113.8]	107.0 [90.0;112.0]	*0.077*	99.3 [80.8;112]	*0.906*	106.0 [96.3;115.8]	*0.172*	108.0 [95.8;112]
%pDLCO	74.5 [59.8;83.3]	68.0 [56.0;77.0]	***0.005***	67.0 [61.0;77.5]	*0.624*	67.5 [57.3;79.3]	*0.219*	62.0 [61.8;75.8]
%pFVC <70%	0/14 (0)	1/13 (8)	-	1/12 (8)	-	0/6 (0)	-	0/4 (0)
%pDLCO <50%	0/14 (0)	0/13 (0)	-	1/12 (8)	-	0/6 (0)	-	0/4 (0)
Δ	-	**Δ T1-T0**	-	**Δ T5-T0**	-	**Δ T10-T0**	-	**Δ T20-T0**
Δ %pFVC	-	4.8 [0;7.2]	-	0.4 [-3.2;3.5]	-	7.9 [-0.3;17.1]	-	-0.1 [-9.1;16.6]
Δ %pDLCO	-	-8.9 [-13.5;-3.1]	-	-2.1 [-11.3;9.7]	-	-14.2 [-23.9;3.1]	-	1.2 [-17.1;16.5]
Fibrosi progressiva*	-	1/13 (8)	-	1/12 (8)	-	0/6 (0)	-	1/4 (25)
Declino severo (declino pFVC =20%)	-	0/13 (0)	-	1/12 (8)	-	0/6 (0)	-	0/4 (0)
Declino significativo (declino 10%= pFVC <20%)	-	1/13 (8)	-	0/12 (0)	-	0/6 (0)	-	2/4 (50)
Declino moderato (declino 5%= pFVC <10%)	-	0/13 (0)	-	1/12 (8)	-	0/6 (0)	-	0/4 (0)
Stabilità (declino o incremento pFVC <5%)	-	6/13 (46)	-	7/12 (59)	-	3/6 (50)	-	0/4 (0)
Miglioramento (incremento pFVC =5%)	-	6/13 (46)	-	3/12 (25)	-	3/6 (50)	-	2/4 (50)

a T5, 6/6 a T10 e 2/4 a T20); solamente 1 paziente ha sviluppato fibrosi polmonare progressiva con severo declino di % pFVC (>=20%) dopo 5 anni di malattia.

2) Valore di SCTC-DI è incrementato durante il follow-up (mediana 1.0 [0; 3.5] al baseline, 3.5 [2.3; 4.3] a T20, p: 0.500). Nonostante la lunga durata di malattia, la quasi totalità dei pazienti (12/14) presentava un danno d'organo lieve (SCTC-DI <=5). 5/14 pazienti sono deceduti: 1 all'età di 53 anni per complicanze SSc-relate, gli altri 4 per cause non-SSC relate (2 neoplasie pancreas, 1 neoplasia polmonare, 1 complicanze diabetiche) a un'età mediana di 80.8 [75.3; 86.2] anni e una durata mediana di malattia di 9.8 [7.8; 12.5] anni.

Conclusioni. In questa coorte di pazienti SSc la positività per anti-Th/To, è risultata associata ad interessamento cutaneo limitato in tutti i pazienti, e presenza di ILD nella metà dei pazienti, seppure con andamento favorevole nell'analisi longitudinale. Il danno d'organo è risultato lieve nella quasi totalità dei pazienti e solo un paziente è deceduto per cause SSc-relate. Futuri studi multicentrici sono necessari per confermare questi dati su un più ampio numero di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Stochmal A, et al. Clinic Rev Allerg Immunol. 2019.
2. Ferdowsky N, et al. Ann Rheum Dis. 2018.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Interstiziopatia polmonare, Danno d'organo.*

CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IN SYSTEMIC SCLEROSIS MYOCARDITIS: THE ADDITIONAL VALUE OF T2 MAPPING TO DETECT MYOCARDIAL INFLAMMATION

PO:09:160

G. De Luca [1], C. Campochiaro [1], A. Palmisano [2], D. Vignale [2], A. Esposito [2], A. Ferlito [1], M. Matucci Cerinic [1,3], L. Dagna [1]

[1]UNIRAR, IRCCS San Raffaele Hospital & Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Experimental Imaging Center, Radiology Unit, IRCCS San Raffaele Hospital, Milan; [3]Dept. Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, and Division of Rheumatology, Florence

Purpose of the work. Myocarditis is a major complication of systemic sclerosis (SSc) and is associated with a poor prognosis. Early diagnosis is fundamental for a prompt therapeutic intervention. Unfortunately, due to the lack of a defined diagnostic algorithm, myocarditis can be often underdiagnosed. Cardiac Magnetic Resonance (CMR) is the non-invasive modality of choice to detect SSc-myocarditis. Mapping techniques improve the identification of subtle myocardial inflammation and have been included in the revised Lake Louise Criteria (LLC) for myocarditis. The aim of our present study was to investigate the performance of the new LLC criteria and the additional value of T2 mapping for the identification of SSc myocarditis.

Materials and Methods. CMR data of SSc patients diagnosed with myocarditis at our center were retrospectively reviewed. The following CMR data were analyzed: right and left ventricular function and morphology, early and late gadolinium enhancement (LGE), T2 ratio, and global and segmental T1 mapping, extra-cellular volume (ECV) and T2 mapping. SSc-myocarditis was defined by the presence of: symptoms of SSc-heart involvement with increased high-sensitive troponin T (hs-TnT) and/or NT-proBNP and at least a sign of cardiac involvement at 24 h-ECG Holter and/or echocardiography and/or CMR, in the absence of significant interstitial lung disease, renal failure, pulmonary arterial hypertension and coronary artery disease. Endomyocardial biopsy (EMB) was performed in selected cases. A p value <0.05 was considered as statistically significant.

Results. 19 patients (age: 54 [46-70]; females 78.9%) were identified. Clinical characteristics are summarized in Table I. Eleven patients (57,9%) had echocardiographic signs of heart involvement, and 8 (42.8%) had 24 h-ECG Holter abnormalities. All patients had at least one CMR abnormality: LGE in 18 (94,7%) patients; increased ECV (>30%) in 10 (52,6%), and T2 mapping >50 ms in 15 (78,9%) patients. Median T1 and T2 mapping were 1085 [1068,57-1109,57] ms and 53,1 [51,66-54,45] ms, respectively. T1 mapping directly correlated with NT-proBNP (r=0.620; p=0.005), ESR (r=0.601; p=0.008), CRP (r=0.685; p=0.001) and mRSS (r=0.507; p=0.027); NT-proBNP serum levels also correlated with ECV (r=0.702;p=0.001). No correlations emerged between T2 mapping and other parameters. Ten patients satisfied the 2009 LLC, while 17 patients satisfied the 2018 LLC. With the new criteria, which include T2 mapping, the sensitivity in diagnosing myocarditis significantly improved from 52,6% to 89,5%.

Conclusion. The novel CMR mapping techniques including T2 mapping improve the sensitivity to detect myocardial inflammation in SSc patients with signs and symptoms of primary heart disease. The evaluation of T2 mapping represents an additional value for an early recognition of myocardial inflammation in SSc.

Keywords: *Systemic sclerosis, Myocarditis, Cardiac magnetic resonance.*

Table I - Demographic and clinical characteristics of ouf cohort of SSc patients with myocarditis.

	Patients n=19
Clinical and demographic characteristics	
Age (years), median [IQR]	54 [46-70]
Females, n (%)	15 (78,9)
Early SSc, n (%)	4 (21,1)
dSSc, n (%)	10 (52,6)
mRSS, median [IQR]	8 [3-16]
Anti-Scl70 positivity, n (%)	10 (52,6)
Anti-centromere positivity, n (%)	4 (21,1)
Anti-RNA polymerase III positivity, n (%)	3 (15,8)
Anti-PM/Scl positivity, n (%)	2 (10,5)
Skeletal myositis, n (%)	5 (26,3)
History of digital ulcers, n (%)	7 (36,8)
Interstitial lung disease*, n (%)	7 (36,8)
Symptoms and Signs of myocarditis	
Dyspnea**, n (%)	9 (47,4)
Palpitations, n (%)	3 (15,8)
Chest pain, n (%)	2 (10,5)
Sublinical onset, n (%)	5 (26,3)
Increased hs-TnT, n (%)	14 (73,7)
Hs-TnT (ng/L), median [IQR]	38,35 [20,875 – 70,225]
Increased NT-proBNP, n (%)	9 (47,4)
NT-proBNP (pg/mL), median [IQR]	104 [67-335]
24h-ECG Holter abnormalities, n (%)	8 (42,1)
Frequent VEBs, n (%)	5 (26,3)
NS-VT, n (%)	3 (15,8)
Bigeminism, n (%)	3 (15,8)
Echocardiographic abnormalities***, n (%)	11 (57,9)
Diagnosis of myocarditis at EMB, n (%)	7 (36,8)
Cardiac Magnetic Resonance	
Any CMR abnormality, n (%)	19 (100)
Late gadolinium enhancement, n (%)	18 (94,7)
Reduced LV-EF, n (%)	1 (5,3)
LV-EF (%), median [IQR]	65 [57-61]
LV-EDV (ml), median [IQR]	108,5 [84,6-116,1]
RV-EDV (ml), median [IQR]	105,7 [80,7-151,3]
T2 ratio, median [IQR]	2 [1,85-2,26]
T1 mapping (ms; global), median [IQR]	1085 [1068,57-1109,57]
ECV (%; global), median [IQR]	29,97 [28,3-32,8]
Increased ECV§, n (%)	10 (52,6)
Increased T2 mapping§§, n (%)	15 (78,9)
T2 mapping (ms), median [IQR]	53,1 [51,66-54,45]
2009 LLC criteria satisfied, n (%)	10 (52,6)
2018 LLC criteria satisfied, n (%)	17 (89,5)

*N= number; dSSc= diffuse cutaneous systemic sclerosis; mRSS= modified Rodnan skin score; ILD=interstitial lung disease; VEBs= ventricular ectopic beats (frequent if higher than 720/24h); hs-TnT= high sensitive troponin T; NS-VT= non-sustained ventricular tachycardia; ECV=extra-cellular volume; LV-EF= left-ventricular ejection fraction; LV-EDV= left-ventricle end diastolic volume; RV-EF= right-ventricular ejection fraction; RV-EDV= righ-ventricle end diastolic volume; LLC= Lake Louise Criteria. *ILD <20% at high-resolution lung computed tomography; **NYHA class II in 4 patients, NYHA class III in 5 patients; ***systolic or diastolic dysfunction, pericardial effusion; §ECV >30%; §§T2 mapping >50 ms.*

CHORIORETINAL MICROVASCULAR INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS

PO:09:161

E. De Lorenzis [1,2], G. Natalello [1], L. Verardi [1], P. Cerasuolo [1], S. Fiore [1], G. Gambini [1], U. De Vico [1], M. Savastano [1], S. Rizzo [1], M.A. D'Agostino [1], S.L. Bosello [1]
[1]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Università di Verona

Background. The optical coherence tomography angiography (OCTA) is a new non-invasive imaging technique that can detect flow and provide information about the vessel density (VD) at different layers in the eye. The ocular microvascular network has been only occasionally addressed as disease target in scleroderma (SSc) considering the relatively low prevalence of ocular symptoms in these patients.
Aim of the Study. The study aims to evaluate retinal and choriocapillaris microvasculature in a group of SSc patients compared to matched controls (HC) and according to disease characteristics, capillaroscopy findings and pulmonary function tests.
Methods. VD was assessed through OCTA at the retinal superficial (SCP) and deep (DCP) capillary plexus, at the foveal avascular zone perimeter (FAZP) and at the choriocapillaris (CC) of 30 SSc patients compared to 30 sex- and age-matched subjects without any retinal disease.
Results. The SSc patients (age 57.3±10.0, female 86.7%) had diffuse cutaneous variante for the 30.0%, an average disease duration of 10.4±7.2 y, and anti-centromere and anti-Scl70 antibody positivity for the 40.0% and the 30.0%, respectively. Compared to the HC, SSc showed an impaired VD at SCP (47.7±3.6 vs 59.1±3.5%, p=.009), DCP (50.0±6.7 vs 54.3±6.4%, p=015), FAZP (48.7±4.55 vs 51.0±3.55%, p=.034) and CC (67.1±2.2 vs 68.6±1.7, p=.005). Moreover, in the SSc group, the presence of digital ulcers (46.7%), telangiectasias (43.3%) and interstitial lung disease (46.7%) was related to reduced VD at FAZP (46.8±4.1 vs 50.3±4.3%, p=.033), CC (66.1±1.4 vs 67.9±2.4%, p=.004), and DCP (47.2±8.8 vs 51.9±4.3, p=.004), respectively. Lastly, the average capillary density on capillaroscopy showed a positive correlation with VD at FAZP (r=.474, p=.008), DCP (r=.414, p=.023), and foveal CC (r.482, p .007) and there was also a correlation between CC and both DLco (r=.467, p=.009) and FVC/DLco (r=-.436,p=.004).
Conclusions. The SSc patients of our cohort showed lower vessel density compared to HC. Furthermore, impaired VD at different levels of the eye correlates with the organ involvement and the degree of digital and pulmonary microvascular impairment. According to those data, the OCTA could be proposed as a biomarker tool to investigate the microvascular abnormalities in SSc.

Keywords: *OCTA, Scleroderma, Choriocapillaris.*

CXCL4 E ANTICORPI Anti-CXCL4 IN PAZIENTI CON CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA A RISCHIO DI PROGRESSIONE IN SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO RETROSPETTIVO DI COORTE

PO:09:162

M. Cadar, G. Pellegrino, D.M. Reza Beigi, C. Angelelli, K. Stefanantoni, R. Lande, R. Palazzo, L. Frasca, V. Riccieri
Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. In questo studio abbiamo esaminato una coorte di pazienti classificati come connettivite indifferenziata (UCTD) a rischio di ScS o VEDOSS (Very Early Diagnosis Of ScS) per identificare dei parametri clinici e di laboratorio presenti all'esordio che potessero essere associati alla progressione verso una forma di ScS conclamata durante il follow-up. Abbiamo dosato la chemochina CXCL4 e i relativi anticorpi anti-CXCL4 che potrebbero avere un ruolo nella progressione in malattia conclamata di questi pazienti.
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato retrospettivamente una coorte di 27 pazienti UCTD/VEDOSS (con uno score <9 per i criteri classificativi ACR/EULAR 2013), afferenti la nostra Scleroderma Clinic dal 2009 al 2020. Dopo la raccolta dei dati clinici e di laboratorio al basale, essi sono stati sottoposti ad un follow-up annuale che ha permesso di identificare i pazienti progrediti a ScS (Progressor-P) e quelli rimasti forme indifferenziate (Non Progressor-NP). In tutti i pazienti abbiamo dosato sul plasma al basale con metodica ELISA la chemochina CXCL4 e gli anticorpi anti-CXCL4.
Risultati. Al basale ANA e fenomeno di Raynaud erano presenti in 25 (93%) dei 27 pazienti UCTD (età media 53.2±13.5 anni, M:F 0:27). In un follow-up medio di 43.5±23.1 mesi, 15 (55%) pazienti erano evoluti a ScS e presentavano una associazione significativa con la presenza di anticorpi specifici della ScS (p=0.014) e con anomalie capillaroscopiche tipo "Scleroderma pattern" (p=0.022). La mediana dei livelli plasmatici di CXCL4 al basale era maggiore nei 27 pazienti rispetto a un gruppo di controlli sani (3565 vs 12.45 pg/ml; p=0.015), senza rilevare differenze per quanto riguarda i pazienti P e NP. Fra i P abbiamo individuato due gruppi di pazienti a seconda del tempo di evoluzione: Fast Progressor (FP) se <24 mesi (N=6) e Slow Progressor (SP) se >24 mesi (N=9). La mediana dei livelli di CXCL4 era minore nei FP rispetto agli SP (448.5 vs 12650 pg/ml; p=0.053) sebbene senza raggiungere una significatività statistica. I livelli sierici di anticorpi anti-CXCL4 risultavano significativamente più alti nei 27 pazienti rispetto ai controlli sani (p=0.0001), mentre non c'era differenza significativa fra P e NP. Tuttavia, i livelli di tali anticorpi nei pazienti SP erano significativamente più alti rispetto ai FP (p=0.014) e ai NP (p=0.009).
Conclusioni. Nei nostri pazienti con UCTD/VEDOSS la presenza di anticorpi specifici e di anomalie capillaroscopiche al basale correlano con un aumentato rischio di sviluppare SSc, confermando i dati della letteratura. Livelli significativamente più alti di CXCL4 e degli anticorpi anti-CXCL4 nei 27 pazienti UCTD rispetto ai controlli confermano il ruolo di questa chemochina nelle forme precoci di ScS, mentre il riscontro di loro diversità legate ad una progressione più o meno rapida della malattia merita ulteriori studi.

Keywords: *Connettivite indifferenziata, CXCL4, Anti-CXCL4.*

LA FRAGILITÀ PSICOLOGICA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA AI TEMPI DELLA PANDEMIA DA COVID-19: STUDIO CASO CONTROLLO

PO:09:163

D.M. Reza Beigi, M. Cadar, G. Pellegrino, I. Bisconti, F. Di Ciommo, K. Stefanantoni, F. Conti, V. Riccieri
Università La Sapienza, Roma

I pazienti con sclerosi sistemica (ScS) rappresentano una popolazione di pazienti fragili, nei quali durante la pandemia da COVID-19 è emerso un aumento di sintomi legati all'ansia. La paura legata al COVID-19 è un altro elemento prevalente in tale popolazione, associato a un basso status socio-economico e ad elevati livelli di ansia preesistenti.

Scopo del lavoro. Valutare la prevalenza dell'ansia e della paura relativa al COVID-19 nei pazienti con ScS durante la seconda e terza ondata della pandemia da SARS-CoV-2 in Italia e i possibili fattori associati.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio prospettico caso-controllo su 114 pazienti con ScS afferenti alla Scleroderma Clinic del nostro centro, 28 di loro (F:M 27:1, età media ±DS 63 ±12.3) sono stati scelti in quanto non si erano presentati a visita durante il periodo ottobre 2020-marzo 2021 (durante il quale si è riscontrato un aumento dell'indice RT rispetto all'estate) e 86 soggetti (F:M 78:8, età media ±DS 60 ±13) utilizzati come controlli, che nello stesso periodo avevano eseguito regolari visite ambulatoriali, appaiati per sesso ed età. Ad entrambi i gruppi sono stati somministrati (telefonicamente per i casi e in presenza per i controlli) il questionario Generalized Anxiety Disorder scale-7 (GAD-7) (in cui un punteggio >=8 rappresenta un cut-off per la presenza di disturbo ansioso) e il COVID-19 Fears Questionnaire for Chronic Medical Conditions (COVID-19 Fears), quest'ultimo validato per i pazienti con ScS. È stata successivamente condotta un'analisi multivariata dei possibili fattori associati a punteggi maggiori ai questionari nei pazienti che non hanno eseguito il controllo ambulatoriale, quali l'età, l'attività di malattia, presenza di ansia/depressione, lo stato lavorativo attuale, l'abitare da soli.

Risultati. Il gruppo dei casi ha registrato un numero significativamente maggiore di pazienti con punteggio >=8 al questionario GAD-7 (22 (78.6%) vs 16 (18.6), p<0.0001) e con punteggi significativamente più elevati al questionario COVID-19 Fears (mediana [interquartili] 31.5 [26.25; 37.25] vs (mediana [interquartili] 20 [13.75; 28]) (p<0.0001)) rispetto al gruppo dei controlli. All'analisi multivariata eseguita sui casi, considerando come variabile dipendente il punteggio ai questionari GAD-7/COVID-19 Fears, è emersa un'associazione statisticamente significativa con la mancanza di lavoro (rispettivamente p=0.0049 e p=0.009).

Conclusioni. Dal nostro studio emerge come il disturbo d'ansia e la paura relativa al COVID-19 siano maggiori nei pazienti con ScS che non hanno eseguito regolari controlli e che siano associati alla mancanza di attività lavorativa. I nostri risultati sottolineano l'esistenza di una fragilità psicologica nei pazienti con ScS e individuano un sottogruppo meritevole di attenzione circa la presenza di fattori di rischio per i mancati controlli periodici, la cui regolarità deve essere garantita come raccomandato dalla World Scleroderma Foundation.

Keywords: *Sclerosi sistemica, COVID-19, Fragilità psicologica.*

EVALUATION OF THE IMPACT OF SYSTEMIC SCLEROSIS ON WOMEN HEALTH THROUGH THE CREATION AND ADMINISTRATION OF A NEW SSC-SPECIFIC PATIENT-REPORTED QUESTIONNAIRE

PO:09:164

M.G. Lazzaroni [1], L. Moschetti [1], F. Cucchi [1], A. Lojacono [2], F. Ramazzotto [2], C. Zanardini [2], S. Zatti [2], A. Tincani [1], P. Airò [1], F. Franceschini [1], L. Andreoli [1]

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

Aim of the Study. Systemic Sclerosis (SSc) is a complex systemic disease that can strongly affect patients' quality of life and, as other autoimmune disorders, mainly affects females. The aim of the study is the creation and administration of a new patient reported SSc-specific questionnaire to explore different aspects of women health.

Methods. The new questionnaire was created together with Obstetrics-Gynecologists and included 70 questions in 5 sections. It was administered to consecutive female SSc patients (2013 ACR/EULAR classification criteria) regularly attending our Clinic. In addition, the Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire was also administered.

Results. The questionnaire was proposed to 77 patients; among 66 who accepted to complete it (mean age 59.3±12.4 years, mean disease duration 14.4±10.5 years; mean age at diagnosis 45.7±13.9 years), 29 (44%) received diagnosis during reproductive age (<45 years). The cutaneous involvement was limited in 74% and diffuse in 26%; 31 patients were positive for anti-centromere (47%), 24 for anti-Topoisomerase I (36%).

Table I - Results are presented as median [1st-3rd quartile] or number/number available data (%) based on the number of patients who answered the specific question. Continuous variables were compared with Mann-Whitney test; categorical variables were compared with Chi Squared or exact Fisher test. OR: odds ratio, CI: confidence interval, ARTs: assisted reproduction techniques, W: weeks of gestation, APOs: adverse pregnancy outcomes, HELLP: hemolysis, elevated liver function tests and low platelets syndrome, IUGR: intrauterine growth retardation, ICU: intensive care unit.

	Total pregnancies (n= 120)	Pregnancies after diagnosis (n= 29)	Pregnancies before diagnosis (n= 91)	*p-value OR [95% CI]*
Maternal age at conception, years	27 (24-31)	30 (27-34)	27 (23-30)	***0.007***
Spontaneous pregnancies	112/113 (99)	29/29 (100)	83/84 (99)	*1.000*
ARTs	1/113 (1)	0/29 (0)	1/84 (1)	*1.000*
Miscarriage	19/120 (16)	7/29 (24)	12/91 (13)	*0.240*
Live births	101/120 (84)	22/29 (76)	79/91 (87)	*0.240*
Vaginal delivery	64/90 (69)	8/19 (42)	56/71 (79)	***0.002 0.2 [0.07-0.60]***
Cesarean section	26/90 (28)	11/19 (58)	15/71 (21)	***0.002 5.1 [1.8-15.0]***
Gestational week at delivery	37 (36-40)	37 (36.3-39.8)	36 (36-40)	*0.982*
Term births	31/66 (47)	8/17 (47)	23/49 (47)	*0.993*
Preterm births <37 W	35/66 (53)	9/17 (53)	26/49 (53)	*0.993*
Preterm births <34 W	27/35 (77)	7/9 (78)	20/26 (78)	*0.686*
Birth weight, kilograms	3.3 (2.7-3.7)	2.7 (2.3-3.1)	3.3 (2.7-3.7)	***0.009***
Maternal APOs	9/77 (12)	5/19 (26)	4/58 (7)	***0.036 4.8 [1.1-20.4]***
Gestational hypertension	3/77 (4)	2/19 (10.5)	1/58 (2)	*0.149*
Preeclampsia	1/77 (1)	1/19 (5)	0/58 (0)	*0.247*
Eclampsia	0/77 (0)	0/19 (0)	0/58 (0)	*1.000*
HELLP syndrome	1/77 (1)	0/19 (0)	1/58 (2)	*1.000*
Gestational diabetes	2/77 (3)	1/19 (5)	1/58 (2)	*0.435*
Neonatal complications	17/90 (19)	6/20 (30)	11/70 (16)	*0.195*
Perinatal deaths	2/90 (2)	0/20 (0)	2/70 (3)	*1.000*
IUGR	4/90 (4)	2/20 (1)	2/70 (3)	*0.213*
Neonatal hospitalization (ICU)	7/90 (8)	4/20 (20)	3/70 (4)	***0.041 5.6 [1.1-27.5]***
Perinatal infections	2/90 (2)	0/20 (0)	2/70 (3)	*1.000*
Breastfeeding	55/85 (65)	12/19 (63)	43/66 (65)	*0.873*
Duration breastfeeding, months	6 (3-9)	6 (3-9)	5 (2.5-8.3)	*0.798*

Among the 66 patients, 48% did not regularly attended a gynecological follow-up. Among 29 patients with SSc-diagnosis during reproductive age: 80% had never discussed about contraceptive methods with their SSc-Clinician; 59% had desired a pregnancy after diagnosis, but only half of them discussed this issue with their SSc-Clinician; 38% did not satisfy their family plan. Regarding patients' disease knowledge, half of them reported they did not know if a SSc woman could undergo assisted reproductive techniques, experience disease worsening during pregnancy, take safe medications during pregnancy and have children with SSc.

After SSc diagnosis, 29 pregnancies were recorded: 7 miscarriages (24%) and 22 live births (75%), including one twin pregnancy (23 live babies). Most patients declared an improvement or stability of their SSc manifestations during pregnancy. Table I shows the comparison of pregnancies before (n=91) and after (n=29) SSc diagnosis.

Finally, 66% of patients reported that SSc negatively affected sexuality, mainly due to vaginal dryness (35%), digital ulcers (24%), dyspnea (20%) and gastro-intestinal disease (20%). Among 20 patients completing FSFI, 70% had a score <=26.55, indicating sexual dysfunction.

Conclusion. The newly created SSc-specific patients' reported questionnaire resulted as an effective tool in highlighting the aspects of 'women health' mostly affected by SSc and the main unmet needs of these patients. Notably, sexual dysfunction has a high prevalence in this population and the discussion with SSc-Clinicians about different topics including contraceptive methods, family planning and pregnancy desire, seems to be insufficient. Clinicians caring for SSc women, and particularly those in reproductive age, should improve their everyday clinical practice by discussing these topics and providing sufficient information.

The Authors would like to thank GILS (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) for the grant assigned to support this project.

Keywords: *Patient reported outcomes, Women health, Questionnaire.*

PATIENT REPORTED OUTCOMES IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DELLA QUALITÀ DI VITA

PO:09:165

M. Di Battista, S. Barsotti, M. Da Rio, S. Secka, L. Roncoli, A. Della Rossa, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Valutare misure di esito riguardanti la qualità di vita e quella salute-correlata in una coorte di pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) tramite somministrazione di patient reported outcomes (PROs), cercando poi eventuali correlazioni con le caratteristiche di malattia.
Materiali e Metodi. Ad una coorte monocentrica di pazienti con SSc sono stati somministrati 4 PROs per indagare i vari aspetti della qualità di vita, raccogliendo poi dati epidemiologici e clinici. Lo Short Form 36 (SF-36) esplora vari determinanti di salute, poi raggruppati nell'indice di salute fisica (ISF) e mentale. Il Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-F) è volto ad indagare la fatigue. Sono poi stati somministrati l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) per la disabilità fisica e una Visual Analogue Scale (VAS) inerente 9 aspetti clinici di malattia.
Risultati. Sono stati arruolati 77 pazienti con SSc (85% femmine, età media 62.2±13.7 anni). Per l'SF-36 è emerso che l'ISF correla negativamente con l'età ($p<0.001$, $rho=0.459$) ed è significativamente ridotto nei pazienti con impegno cardiaco ($p=0.03$) e in quelli con ulcere digitali ($p<0.01$). L'età è risultata correlare in maniera diretta anche con HAQ e con le varie VAS, ed indirettamente col FACIT-F. Quest'ultimo ha dato risultati migliori nei pazienti in terapia vasoattiva ($p=0.003$) e peggiori in chi assumeva idrossiclorochina ($p=0.02$). La presenza di ulcere attive si associa significativamente ad un aumento di HAQ ($p=0.035$), mentre la terapia immunosoppressiva ad una sua diminuzione ($p=0.02$). Tra le varie VAS, in quella gastrointestinale i pazienti con positività anti-centromero hanno registrato punteggi significativamente peggiori rispetto a quelli con anti-topoisomerasi. Infine, la terapia con idrossiclorochina è risultata significativamente associata ad un aumento di VAS generale, articolare, muscolare e gastrointestinale.
Conclusioni. L'età si conferma come il fattore maggiormente in grado di influenzare in maniera negativa la qualità di vita dei pazienti con SSc. L'impegno d'organo più impattante sembra essere quello microangiopatico seguito dal cardiaco. Terapie come i vasoattivi hanno un'associazione positiva con la qualità di vita, mentre altre, come l'idrossiclorochina, hanno prodotto risultati negativi, di difficile interpretazione ma meritevoli di approfondimento.

Keywords: *Patient reported outcomes, Quality of life, Questionari.*

COINVOLGIMENTO PERIFERICO VASCOLARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO ECOGRAFICO MONOCENTRICO

PO:09:166

R. D'Alessandro, P. Falsetti, E. Garcia Gonzalez, M. Bardelli, C. Baldi, G. Vallifuoco, A. Pata, E. Selvi, F. Bellisai, B. Frediani
U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese

Scopo del lavoro. Valutare il coinvolgimento macrovascolare periferico di una coorte di pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc), attraverso una valutazione ecografica delle arterie radiali ed ulnari.
Materiali e Metodi. Sono state valutate, attraverso ecografia color-Doppler (CDUS) con analisi d'onda spettrale (SWA) le arterie radiali ed ulnari di 43 pazienti affetti da SSc, confrontandole con un gruppo di 21 soggetti affetti da Fenomeno di Raynaud (FR) primitivo. CDUS è stata eseguita con una sonda lineare 10-22 MHz (EsaoteMyLab-Twice) da due esperti reumatologi. Sono stati inoltre valutati dati clinici, laboratoristici e strumentali del gruppo SSc.
Risultati. Nel gruppo SSc, 21/43 pazienti avevano storia di ulcere digitali (UD) (48%); 12/43 presentavano occlusione dell'arteria ulnare (OAU) (28%) di cui 9 bilaterale e 3 monolaterale. Dei 21 casi con storia di UD, 10 avevano OAU di cui 9 bilaterale ed 1 monolaterale. Dei 12 pazienti con OAU, 10 avevano storia di UD (83%). Dei 9 casi di OAU bilaterale, il 100% presentava storia di UD. Suddividendo la coorte in 3 gruppi (assenza di OAU, OAU-monolaterale e OAU-bilatera-

Tabella I - Caratteristiche della popolazione.

Totale: 43 pazienti affetti da Sclerosi Sistemica	
Sesso	6 M/ 37F
Età (anni)	60,5±15
BMI (kg/m²)	24,2 ± 3.87
Durata di malattia (anni)	11.7 ± 10.2
PAPs mmHg	28.5 ± 6.88
Frazione d'eiezione %	59.9 ± 4.23
DLCO %	74.7 ± 22
Modified Rodnan Skin Score	5.53 ± 6.8
Interstitial Lung Disease	18/43 (41%)
Storia di fumo (Attivi + ex)	14/43 (32%)
Ipertensione arteriosa	17/43 (40%)
Forma di malattia	28/43 Limitata (65%); 15/43 Diffusa (35%)
Anticorpi	8 Nessuno (18%); 20 CENP (46%); 13 SCL-70 (31%); 2 Altro (5%)
Terapie	
Antiaggregante	11/43 (25%)
Calcio-antagonisti	19/43 (44%)
Iloprost	25/43 (58%)
Anti-fosfodiesterasi	4/43 (9%)
Anti-endotelina	20/43 (46%)
Micofenolato	8/43 (18%)
Metotrexato	5/43 (12%)
Rituximab	2/43 (5%)
Nintedanib	1/43 (2%)
Corticosteroidi	13/43 (30%)
Ulcere ed occlusioni	
Storia di ulcere digitali	21/43 (48%)
Occlusione Arteria Ulnare	12/43 (28%) 9/12 Occlusione Bilaterale 3/12 Occlusione monolaterale

Tabella II - Matrice di correlazione (Pearson test) tra le variabili riportate.

		Occlusione	Storia di Ulcere Digitali (UD)	Picco Sistolico Arteria Radiale destra	IR Arteria Radiale destra	IR Arteria Ulnare sinistra	Picco Sistolico Ulnare destro	Picco Sistolico Ulnare sinistro	IR Arteria Radiale sinistra	IR Arteria Ulnare destra	Picco Sistolico Radiale sinistro
Occlusione	Pearson's r	—									
	p-value	—									
Storia di Ulcere Digitali (UD)	Pearson's r	0.429	—								
	p-value	0.004	—								
Picco Sistolico Arteria Radiale destra	Pearson's r	0.221	-0.028	—							
	p-value	0.154	0.859	—							
IR Arteria Radiale destra	Pearson's r	0.074	-0.185	-0.330	—						
	p-value	0.638	0.236	0.031	—						
IR Arteria Ulnare sinistra	Pearson's r	0.148	-0.436	-0.084	0.687	—					
	p-value	0.410	0.011	0.641	< .001	—					
Picco Sistolico Ulnare destro	Pearson's r	-0.722	-0.446	0.142	-0.100	-0.072	—				
	p-value	< .001	0.003	0.363	0.524	0.690	—				
Picco Sistolico Ulnare sinistro	Pearson's r	-0.721	-0.381	0.131	-0.179	-0.190	0.849	—			
	p-value	< .001	0.012	0.403	0.249	0.289	< .001	—			
IR Arteria Radiale sinistra	Pearson's r	0.267	0.007	-0.080	0.612	0.680	-0.181	-0.273	—		
	p-value	0.088	0.963	0.617	< .001	< .001	0.252	0.080	—		
IR Arteria Ulnare destra	Pearson's r	0.289	-0.389	0.185	0.556	0.770	-0.063	-0.053	0.666	—	
	p-value	0.103	0.025	0.302	< .001	< .001	0.729	0.768	< .001	—	
Picco Sistolico Radiale sinistro	Pearson's r	-0.076	-0.193	0.364	-0.052	0.063	0.270	0.319	-0.044	0.183	—
	p-value	0.629	0.215	0.016	0.739	0.729	0.080	0.037	0.781	0.308	—

le) è emersa, mediante il test di Kruskal-Wallis, una differenza significativa riguardante la storia di UD (non-OAU vs OAU-bilaterale, p=0.002; OAU-bilaterale vs OAU-monolaterale, p=0.028), picco sistolico ulnare sinistro (PSUSn), (non-OAU vs OAU-bilaterale, p<0.001; non-OAU vs OAU-monolaterale, p=0.024, OAU-bilaterale vs OAU-mono, p=0.028), picco sistolico ulnare destro (PSUDx) (non-OAU vs OAU-bilaterale, p<0.001; non-OAU vs OAU-monolaterale, p=0.043, OAU-bilaterale vs OAU-monolaterale, p=0.028) ed indice di resistenza (IR) radiale sinistro (non-OAU vs OAU-bilaterale, p<0.026) tra i 3 sottogruppi. Non è emersa differenza significativa nella distribuzione delle OAU suddivise per forma di malattia (limitata/diffusa). Suddividendo la coorte in base alla storia di UD (si/no) si evidenziava una maggiore frequenza delle OAU (p=0.005), del PSUSn (p=0.012) e del PSUDx (p=0.003) e della storia di OAU (p=0.013), nel gruppo con UD anamnestiche. Il test di Spearman ha evidenziato una correlazione significativa tra i parametri ecografici (in particolare i PSU e gli IR-ulnari) e tra i suddetti parametri ecografici e la storia di UD, e tra OAU e storia di UD (Tab. II). Nessuna correlazione veniva invece evidenziata tra storia di UD o presenza di OAU ed il modified-Rodnan-skin-score, la durata di malattia e le terapie. Del gruppo FR, nessuno dei 21 pazienti presentava OAU, mentre non si rilevavano differenze significative di IR rispetto al gruppo SSc (considerando solo i pazienti con picco sistolico misurabile).

Conclusioni. La presenza di OAU si associa alla storia di UD nella SSc rappresentando un carattere differenziale rispetto al FR. Il coinvolgimento macrovascolare, con la presenza di OAU, potrebbe contribuire all'eziopatogenesi delle UD nella SSc. In tal senso la CDUS può rappresentare strumento di screening nell'inquadramento diagnostico e terapeutico nella SSc, indipendentemente da terapia e durata di malattia.

Keywords: *Ecografia color doppler, Occlusione arteria ulnare, Coinvolgimento macrovascolare.*

RAPIDA EFFICACIA DI TOFACITINIB IN UNA FORMA GRAVE DI SCLERODERMIA LOCALIZZATA

PO:09:167

A. Sonaglia, E. Treppo, N. Cabas, M. Rizzo, G. De Marchi, E. Di Poi, E. Errichetti, L. Quartuccio, A. Zabotti, S. De Vita
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Introduzione. La sclerodermia localizzata, o morfea, è una rara malattia infiammatoria fibrosante che interessa cute e sottocute. Colpisce prevalentemente le donne e può presentarsi in forma limitata, con placche di cute indurita e discromica, o in forma generalizzata, con lesioni confluenti che coinvolgono estese parti del corpo, determinando limitazioni nei movimenti oltre che danni estetici, impattando sulla vita dei pazienti. La patogenesi della morfea è poco conosciuta, ma sembra coinvolgere fattori autoimmuni, genetici, vascolari ed ambientali. Recenti studi sostengono il ruolo fondamentale di alcuni fattori di derivazione linfocitaria, quali l'interleuchina-4 (IL-4) ed il fattore di crescita trasformante-beta (TGF-B), che determinano iperproduzione di collagene e di altre proteine della matrice cellulare attraverso i fibroblasti. Su tali presupposti, i JAK-inibitori (JAK-i) sono oggetto di grande interesse, in quanto sono in grado di bloccare il signaling dell'IL-4 e, nei modelli animali, la fibrosi indotta dal TGF-B appare JAK-dipendente.
Materiali e Metodi. follow-up a lungo termine (8 anni) di una paziente di 35 anni con morfea generalizzata.
Risultati. L'autoimmunità per connettivite risultava negativa (ANA, ENA con pannello esteso per sclerosi sistemica e polimiosite/dermatomiosite, antifosfolipidi) e gli esami di routine erano nei limiti. Alla capillaroscopia presenti solo anomalie capillaroscopiche aspecifiche. Escluso l'impegno d'organo mediante esami strumentali. La paziente era stata trattata inizialmente con PUVA terapia, senza efficacia. Dal 2014 si assisteva a progressivo peggioramento del quadro cutaneo e comparsa di artralgie non infiammatorie (ecografia osteoarticolare negativa), ricondotte anch'esse alla sclerosi tissutale. Venivano tentati quindi idrossiclorochina e methotrexate, ma non venivano tollerati. Infine, veniva avviata ciclosporina senza beneficio. Nel 2017, per l'importante evoluzione della sclerosi cutanea e delle lesioni discromiche, con importante impatto sulla qualità della vita, veniva avviato Micofenolato Mofetile, che tuttavia veniva sospeso dopo 3 mesi per intolleranza gastrointestinale. Data la continua progressione della sclerosi cutanea con peggioramento del dolore da retrazione, la comparsa di dispnea da sforzo per difficoltà nell'espandere il torace con limitazione nelle attività quotidiane, fino alla necessità di abbandonare il lavoro, a gennaio 2021 viene avviato Tofacitinib 5 mg x2 die off-label. Al mese +1 dall'inizio del trattamento, la paziente ha mostrato una netta riduzione della sclerosi cutanea, miglioramento delle artralgie e della dispnea per maggior espansione toracica. Al mese +2, si osserva un ulteriore beneficio sull'impegno cutaneo con possibilità di plicare la cute in tutti i distretti e riduzione delle discromie, tuttavia comparsa lieve cefalea.
Conclusioni. Il nostro caso clinico mostra la rapida risposta clinica a Tofacitinib in una forma particolarmente severa di morfea resistente ad altre terapie, confermando i pochi dati presenti in letteratura al momento. Anche la sclerosi cutanea in corso di sclerosi sistemica potrebbe beneficiare di un trattamento con JAK-inibitori.

Keywords: *Sclerodermia localizzata, Jak-inibitori, Morfea.*

FIBROSI EPATICA E AUTOIMMUNITÀ IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:168

M. Lorena [1], M. Bellan [1], G.F. Manfredi [1], A. Acquaviva [1], R. Pedrazzoli [2], C. Rigamonti [1], D. Sola [2], P.P. Sainaghi [1], M. Pirisi [1]

[1]Università degli Studi del Piemonte Orientale, Vercelli; [2]Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara

Scopo del lavoro. Lo studio mira a valutare la prevalenza della fibrosi epatica tramite elastometria (Fibroscan®) in pazienti affetti da sclerosi sistemica. Lo scopo secondario è valutare la prevalenza di alterazioni dell'autoimmunità epatica.

Materiali e Metodi. È stato eseguito uno studio osservazionale cross-sectional su 97 pazienti, arruolati tra gennaio 2018 e febbraio 2019, che rispondevano ai seguenti criteri di inclusione: diagnosi di sclerosi sistemica secondo i criteri ACR/EULAR 2013; diagnosi di connettivite mista con manifestazioni sclerodermiche secondo i criteri di Kasukawa; esecuzione di elastometria epatica (FibroScan®) nei precedenti due anni. L'end-point principale dello studio era valutare la prevalenza della fibrosi epatica tramite Fibroscan®. Gli end-point secondari erano: studio della prevalenza e del tipo di autoimmunità epatica e dell'alterazione degli indici di citonecrosi e colestasi; prevalenza della steatosi; valutazione dello stato nutrizionale, in particolare indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita e braccio; analisi dei predittori di fibrosi e steatosi epatica. Tutti i pazienti hanno eseguito: elastometria epatica, valutando liver stiffness (LS) e controlled attenuation parameter (CAP); analisi di laboratorio (emocromo, enzimi di colestasi e citonecrosi epatica, autoanticorpi); misurazione di BMI, circonferenza vita e braccio. I predittori di fibrosi e steatosi epatica sono stati valutati tramite analisi univariata e multivariata.

Risultati. La prevalenza di alterazioni elastometriche è risultata del 16.5% nella nostra popolazione. 11 pazienti presentavano fibrosi significativa (LS maggiore o uguale a 7.5 kPa) e 5 pazienti avevano valori compatibili con cirrosi (maggiore o uguale a 12.5 kPa). Predittori significativi di fibrosi erano consumo di alcool, circonferenza vita, livelli elevati di fosfatasi alcalina (ALP) e positività anticorpale anti-La e antimitocondrio (AMA). Valori di CAP compatibili con steatosi severa (maggiore o uguale a 280 dB/m) sono stati osservati in 6 pazienti. Circonferenza vita, BMI e diabete mellito erano fattori predittivi di steatosi. Per quanto riguarda l'autoimmunità epatica, 18 pazienti sono risultati positivi per AMA, 4 per anti-Sp100 e 1 per anti-Gp210.

Conclusioni. La prevalenza della fibrosi epatica è rilevante nei pazienti sclerodermici, pertanto si raccomanda ameno una valutazione elastometrica al momento della diagnosi. I predittori di fibrosi risultati significativi erano attesi, come consumo di alcool, circonferenza vita, aumento di ALP e positività per AMA e anti-La. Circonferenza vita, diabete mellito e BMI si sono dimostrati fattori predittivi di steatosi. Di conseguenza, l'educazione del paziente riguardo a stile di vita e dieta appare importante. La prevalenza di positività agli AMA è rilevante, quindi si raccomanda di effettuare lo screening per autoimmunità epatica in questa categoria di pazienti.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Fibrosi epatica, Elastometria.*

VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI PERFUSORIE MEDIANTE LASER SPECKLE CONTRAST ANALYSIS NEI PAZIENTI SCLERODERMICI CON ULCERE DIGITALI

PO:09:169

M. Da Rio, M. Di Battista, S. Barsotti, A. Guida, A. Della Rossa, M. Mosca
Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. Lo scopo di questo studio è di valutare tramite Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) l'andamento temporale della perfusione a livello delle dita affette da ulcere digitali (UD) e l'impatto della terapia di sbrigliamento chirurgico su queste lesioni.
Metodi. Sono state prese in esame UD di nuova insorgenza (insorte da meno di sei settimane) in pazienti consecutivi affetti da SSc secondo i criteri classificativi 2013 ACR/EULAR. I pazienti sono stati valutati al basale e a distanza di un mese registrando le caratteristiche cliniche delle UD e analizzando la perfusione tramite LASCA. Dalle immagini ottenute sono state poi ricavate delle Region of Interest (ROI) a livello dell'ulcera (Ulcera Area - UA), dell'area peri-ulcera (Peri-ulcer Area - PA) e della base del dito (Finger Base - FB).
Risultati. Sono state analizzate 38 UD in 31 pazienti con SSc. Ad un mese dalla prima valutazione sono migliorati significativamente l'area dell'ulcera (p=0.004) e il dolore riferito (p=0.011) rispetto alla valutazione basale. La perfusione del dito affetto da UD a distanza di un mese è invece risultata generalmente ridotta. Tale riduzione si verifica in particolare nelle UD non andate incontro a guarigione (81.3±53.4 vs 53.7±30.1; p=0,017), mentre nelle UD guarite non si registrano differenze significative di perfusione (60.4±34.7 vs 59.3±31.6; p=n.s.).
Le UD infette mostravano al basale una perfusione significativamente maggiore rispetto a quelle non infette (62.34±42.32 vs 91.63±35.66; p=0.022). Al follow-up a distanza di un mese si è osservata una riduzione significativa (p=0.015) della perfusione delle UD infette; al contrario le UD non infette non hanno mostrato differenze significative. Nelle UD infette il rapporto tra UA e FB al basale correla positivamente con i giorni di guarigione dell'UD; al contrario tale correlazione non è stata trovata nelle UD non infette.
Conclusioni. Questo studio ha confermato il ruolo del LASCA nel differenziare le UD infette da quelle non infette tramite l'analisi della perfusione al basale. Nella valutazione longitudinale le UD infette mostrano una riduzione della perfusione che si può spiegare con le terapie intraprese per l'infezione (locali e sistemiche). Si conferma inoltre il ruolo predittivo del rapporto tra UA e FB nelle ulcere infette.
La riduzione di perfusione a distanza di un mese nelle UD non guarite è verosimilmente da correlare all'associazione tra infezione e mancata guarigione. Dai dati ottenuti non è stato possibile trovare una correlazione tra guarigione delle UD e analisi della perfusione, né al basale né dopo un mese di follow-up. Al momento la valutazione tramite LASCA appare uno strumento utile per discriminare la presenza di infezione e come fattore predittivo per i tempi di guarigione delle UD infette.

Keywords: *Ulcere digitali, LASCA, Perfusione.*

DATI PRELIMINARI SULLA SAFETY DEL VACCINO mRNA SARS-CoV-2 PFIZER/BioNTech IN UNA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:170

E. Bertoldo, D. Rotta, I. Galvagni, F. Mastropaolo, G. Orsolini, O. Viapiana, M. Rossini
Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

Introduzione. Ad oggi i dati sulla sicurezza dei vaccini anti SARS-CoV-2 a mRNA nei pazienti reumatici sono ancora scarsi.
Obiettivo. Descrivere la safety del vaccino BNT162b2 Pfizer/BioNTech nella coorte storica di pazienti affetti da sclerodermia (SSc) della nostra UOC sottoposti al ciclo vaccinale tra il 6 aprile e il 05 maggio 2021.
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 77 pazienti affetti da SSc, che afferivano presso il Day Hospital, escludendo quelli

Tabella I - Caratteristiche cliniche e demografiche basali.

Caratteristiche cliniche di malattia al basale	Pazienti totali (n=77)
Età (anni), media ± SD	62 ± 13.5
Sesso femminile n (%)	67 (88)
Durata di malattia (anni), media± SD	15 (7,5)
dcSSc n(%)	31 (40)
Autoanticorpi Anti-Topoisomerasi I n(%) Anti-Centromero n(%)	 20 (28) 28 (37)
ILD n(%)	16 (21)
mRSS, media ± SD	8(3)
Terapie Iloprost n(%) csDMARDs n(%) bDMARDs n(%) Vasodilatatori n(%)	 59(56) 20 (25) 3 (3,8) 66 (86)

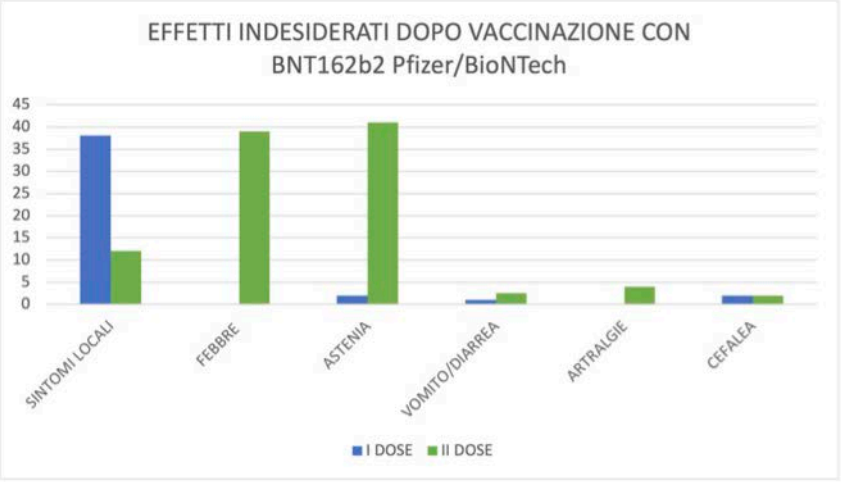


Figura 1

che hanno effettuato il vaccino presso altre sedi o dei quali non disponevamo di una visita basale di follow up. Sono stati raccolti dati clinici, effetti indesiderati (EI) dopo ciascuna dose e l'attività di malattia (Valentini Disease Activy Index).

Risultati. I dati clinici-demografici sono riassunti nella tabella I. Il 57% dei pazienti ha riferito almeno un EI dopo una delle due dosi (Figura 1). Sintomi locali (dolore, gonfiore o eritema) sono stati riportati nel 38% dei casi, sintomi sistemici nel 65%, febbre (39%) e fatigue (41%) i più frequenti, soprattutto dopo la seconda dose, seppur in maniera non statisticamente significativa (p 0,629).

Durante il follow up c'è stato un solo caso confermato di COVID1-9 a distanza di 10 giorni dalla prima dose, nessun flare di malattia.

Discussione. Abbiamo riscontrato simili EI a quanto riportato in letteratura (Connolly CM et al., 2021) ma con minor incidenza di sintomi locali, dato di non immediata interpretazione. Non stati riportati flares di malattia come invece è descritto per altre patologie immuno-mediate (Watad A et al., 2021). Questo studio espone per la prima volta dati sulla safety del vaccino Pfizer/BioNTech nella SSc. Tra i limiti, vi sono la scarsa numerosità del campione e l'assenza di dati long-term. Ad oggi è ancora in corso la raccolta dati per una futura analisi più completa.

LOW BODY MASS INDEX IN PATIENTS WITH RAYNAUD PHENOMENON IS ASSOCIATED WITH ENLARGED CAPILLARIES AND REDUCTION IN CAPILLARY DENSITY AT NAILFOLD VIDEOCAPILLAROSCOPY

PO:09:171

G. Natalello [1], L. Verardi [2], P. Cerasuolo [2], L. Gigante [1], E. De Lorenzis [2,3], F. Scarascia Mugnozza [2], C. Policola [1], S. Della Casa [1,2], S.L. Bosello [1], M.A. D'Agostino [1,2]

[1]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Catholic University of the Sacred Heart, Roma; [3]Università di Verona

Background. Raynaud's phenomenon (RP) is highly prevalent in the general population (3–21 % depending on the climate). Increased prevalence of peripheral vascular abnormalities like RP, acrocianosis is reported in anorexia nervosa (AN) and correlates with more severe degree of malnutrition.

Objectives. To characterize nailfold videocapillaroscopy (NVC) abnormalities in patients with RP and BMI <18.5 kg/m^2, according to adipokine levels, compared to subjects with RP and normal BMI.

Methods. We performed NVC in 21 female patients with primary RP with BMI <18.5 kg/m^2, in 18 patients with primary RP and normal BMI, and in 18 patients classifiable as VEDOSS (very early diagnosis of systemic sclerosis) and normal BMI, using a handheld video-capillaroscope (VideoCap 3.0). Fingers two to four were evaluated bilaterally.

Mean and minimum capillary density were registered for each patient, as well as maximum diameter and number of enlarged and giant capillaries, number of micro-haemorrhages and micro-thrombosis. We scored the frequency of enlarged capillaries considering the percentage of dilatated capillaries out of of the total of all capillaries.

Demographic and clinical features of all patients were comprehensively recorded.

Results. Patients with RP and low BMI presented a great number of elementary alterations on NVC; some of these modifications were pathognomonic of scleroderma pattern. The number of enlarged capillaries was more than 33% of the whole capillaries in 17 (81%) patients with RP and low BMI respect to 9 (50%) of patients with RP and normal BMI (p=0.041). Furthermore, the number of megacapillaries was higher in patients with RP and low BMI compared to patients with normal BMI, while the maximum diameter of capillaries was comparable. Eight patients with low BMI presented a picture resembling an early scleroderma pattern (44%). The frequency of microthrombosis, microhemorrhagies and microaneurisms were comparable in the two groups. Patients with RP and low BMI presented a higher reduction of mean capillary density (7.4±1.4) and a lower minimum capillary density (4.8±1.0) compared to patients with RP and normal BMI (mean density: 8.2±1.4, p=0.031; minimum capillary density: 5.4±1.0, p=0.05).

Patients with RP and low BMI presented a comparable frequency of enlarged capillaries, number of megacapillaries when compared with patients with VEDOSS. Leptin and chemerin levels were lower in patients with low BMI with respect to patients with normal BMI, while adiponectin levels were comparable.

Conclusions. Patients with low BMI and primary RP presented a great frequency of enlarged capillaries and a reduction of capillary density when compared with patients with normal BMI. The increased number of microvascular abnormalities on NVC in patients with low BMI remind the NVC findings typical of connective tissue disease, in particular of the scleroderma spectrum disorders, supporting the hypothesis of an endothelial dysfunction in patients with low BMI.

Keywords: *Raynauds phenomenon, Video-capillaroscope, Adipokine.*

SYSTEMIC SCLEROSIS AND IDIOPATHIC PORTAL HYPERTENSION: REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE

PO:09:172

M. Colaci [1], M. Aprile [1], G. Natoli [2], L. Malatino [1]
[1]Università di Catania - U.O.C. Medicina Interna, A.O.E. Cannizzaro, Catania; [2]U.O.C. Medicina Interna, A.O.E. Cannizzaro, Catania

Aim of the Study. The presence of liver involvement in systemic sclerosis (SSc) is considered atypical, besides the coexistence of other autoimmune hepatic disorders. However, the occurrence of portal hypertension and, more specifically, of a syndrome called idiopathic portal hypertension (IPH) or regenerative nodular hyperplasia (RNH) was anecdotally reported in literature.
Materials and Methods. We described a case of SSc complicated by IPH and reviewed the literature on the topic.
Results. A 61-year old female SSc patient was admitted to our hospital because of the onset of ascites. SSc, as CREST subset of disease with anticentromere antibodies, was diagnosed 11 years before, with no significant visceral involvement. We excluded possible causes of portal hypertension, namely chronic infections, autoimmune hepatic diseases, neoplasia, thrombosis of portal vein, Budd-Chiari syndrome. Finally, IPH was diagnosed.
The review of the literature identified a number of case reports or case series that described IPH in course of SSc. No specific SSc pattern linked to IPH emerged, even though the reports from Western Countries often described CREST subset.
Coexistence of prothrombotic states and overlap with other hepatic diseases could facilitate IPH onset.
Conclusions. Besides a rare condition, the onset of IPH in SSc patients is an occurrence to be taken into accout.

Keywords: *Ipertensione portale, Sclerosi sistemica, Epatopatia.*

DIFFERENZE DI GENERE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO MULTICENTRICO RELATIVO AL REGISTRO NAZIONALE SPRING (SYSTEMIC SCLEROSIS PROGRESSION INVESTIGATION) DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA

PO:09:173

R. De Angelis [1], D. Giuggioli [2], G. Bajocchi [3], L. Dagna [4], G. Zanframundo [5], R. Foti [6], F. Cacciapaglia [7], G. Cuomo [8], A. Ariani [9], E. Rosato [10], S. Guiducci [11], F. Girelli [12], V. Riccieri [13], E. Zanatta [14], S.L. Bosello [15], I. Cavazzana [16], F. Ingegnoli [17], M. De Santis [18], M. Matucci Cerinic [19], C. Ferri [20]

[1]Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]A.O.U. Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [3]Arcispedale S. Maria Nuova, Università di Modena e Reggio Emilia; [4]IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [5]Policlinico San Matteo, Pavia; [6]A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; [7]U.O. Reumatologia, DETO, Università di Bari; [8]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [9]Azienda Ospedaliera Universitaria, Parma; [10]Università degli Studi di Roma La Sapienza-Policlinico Umberto I, Roma; [11]A.O.U., Ospedale Careggi, Università di Firenze; [12]Ospedale G.B. Morgagni, Forlì; [13]Sapienza-Università di Roma; [14]Università degli Studi di Padova; [15]Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [16]Spedali Civili di Brescia; [17]Ospedale G. Pini, Università degli Studi di Milano; [18]Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano; [19]A.O.U., Ospedale Careggi, Università di Firenze; [20]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Scopo. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia autoimmune multifattoriale caratterizzata da vasculopatia, attivazione del sistema immunitario e fibrosi tissutale. Le anomalie sono presenti fin dalle prime fasi della malattia, e possono essere evidenti nei diversi pazienti a seconda dell'espressività clinica, condizionata da fattori genetici ed ambientali. Non sono numerosi gli studi sulle differenze di genere nella SSc, ma, a questo proposito, i registri nazionali possono fornire coorti omogenee di pazienti per studi analitici. Ci siamo proposti, quindi, di studiare una popolazione di soggetti con SSc ampia e ben caratterizzata, con l'obiettivo di identificare le differenze di genere nell'espressività della malattia, ponendo particolare attenzione alle caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche.

Metodi. Lo studio ha valutato una coorte multicentrica di 2.281 pazienti con SSc (247 uomini), reclutati nel registro italiano SPRING (Systemic Sclerosis PRogression INvestiGation). Sono stati confrontati i dati demografici, le manifestazioni di malattia, il profilo sierologico e il coinvolgimento degli organi interni nei due sessi.

Risultati. Il rapporto complessivo F/M è risultato pari a 8.2/1. Per la forma limitata, la forma diffusa e la variante sine-SSc il rapporto è stato pari, rispettivamente, a 8.7/1, 4.9/1 e 10.7/1. Numerose le differenze osservate per quanto concerne le caratteristiche cliniche e sierologiche. In particolare, i pazienti maschi hanno mostrato un tempo più breve dall'insorgenza del fenomeno di Raynaud alla diagnosi di SSc (p=0.003), una maggiore prevalenza della variante diffusa (21.5% vs 15.2%, p<0.001), una maggiore incidenza di crisi renale sclerodermica (2.1% vs. 0.7%, p=0.038) e ulcere digitali (25.7% vs 18.9%, p=0.015), mentre una percentuale significativamente più alta di sindrome sicca (30.3% vs 19.4%, p=0.001), ANA (93.9% vs 89.5%, p=0.013), anti-ENA (37.2% vs 21.5%, p<0.001), anti-SSB (2.3% vs 0%, p=0.017), anti-CENP1 (33.5% vs 16%, p<0.001) è stata rilevata nel genere femminile. Relativamente agli organi interni, i pazienti maschi hanno mostrato valori mediamente più bassi della frazione di eiezione ventricolare sx (59.6±7.3 vs 61.3±5.5, p=0.027), una maggiore prevalenza di blocchi di conduzione (15.9% vs 9.7%, p=0.034), aritmie cardiache (8% vs 3.9% p=0.046) e opacità a vetro smerigliato a livello polmonare (24.3% vs. 16.1%, p=0.002). Inoltre, la capacità vitale forzata (91±21.5 vs 103.7±22.1) e la capacità polmonare totale (89.8±21,5 vs 99.6±19.6) si sono rivelate maggiormente ridotte negli uomini rispetto alle donne (p<0.001). Infine, i pazienti di sesso maschile venivano trattati più frequentemente con immunosoppressori (30% vs 21.3%, p=0.003).

Conclusioni. Il nostro studio supporta ulteriormente la presenza di differenze demografiche, cliniche e di laboratorio legate al genere in pazienti con SSc. Queste differenze sono particolarmente pronunciate per quanto riguarda la gravità del coinvolgimento cutaneo e l'interessamento vascolare/cardiopolmonare nel genere maschile, mentre una maggiore prevalenza di sindrome sicca e uno specifico profilo autoanticorpale caratterizzano il genere femminile.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Registro nazionale, Gender.*

I LIVELLI DI RESISTINA SIERICA SONO MARKER PREDITTIVO DI SVILUPPO DI ULCERE DIGITALI NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:174

C. Pellicano [1], G. Leodori [1], A. Colalillo [1], L. Navarini [2], A. Gigante [1], E. Rosato [1]
[1]Sapienza Università di Roma; [2]Campus Bio-Medico Università di Roma

Scopo del lavoro. Valutare l'associazione tra livelli sierici basali di resistina e lo sviluppo di nuove ulcere digitali (DUs) nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc).
Materiali e Metodi. La resistina sierica è stata valutata al basale tramite ELISA in 70 pazienti con SSc e 26 controlli sani (HC). Nei pazienti con SSc, la valutazione clinica è stata eseguita al basale e dopo un follow-up di 52 settimane.
Risultati. La durata mediana di malattia era di 12 anni (9-17 anni). Il pattern capillaroscopico (NVC) era early in 17 (24.3%), active in 24 (34.3%) e late in 29 (41.4%) pazienti SSc. Quarantaquattro (62.9%) pazienti erano positivi per autoanticorpi anti-topoisomerasi I e 23 (32.9%) avevano anticorpi anti-centromero. I valori mediani di mRSS, DAI e DSS erano 11 (IQR 6-18), 2 (IQR 1-5) e 4 (IQR 3-7), rispettivamente. Il livello mediano di resistina sierica era significativamente più alto nei pazienti rispetto ad HC [5.89 ng/ml (2.5 ng/ml - 8.1 ng/ml) vs 2.3 ng/ml (0.4 ng/ml - 2.4 ng/ml), p=0.0004]. La resistina era più bassa (p=0.005) nei pazienti con pattern NVC early rispetto ai pazienti con pattern NVC active o late [2.49 ng/ml (0.89 ng/ml - 5.81 ng/ml) vs 7.11 ng/ml (3.48 ng/ml - 11.35 ng/ml) e 6.49 ng/ml (3.35 ng/ml - 8.87 ng/ml), rispettivamente]. I pazienti con nuove DUs avevano un livello di resistina sierica mediana significativamente più alto rispetto ai pazienti senza nuove DUs [6.54 ng/ml (3.35 ng/ml - 11.02 ng/ml) vs 4.78 ng/ml (1.06 ng/ml - 7.6 ng/ml)], p=0.019]. Il livello di resistina non differiva in base alla forma di malattia (diffusa o limitata) o agli autoanticorpi specifici per SSc. Non abbiamo trovato alcuna correlazione tra livello sierico di resistina ed età, durata di malattia, mRSS, DAI, DSS e BMI. Dopo un periodo di follow-up di 52 settimane, 34 (48.6%) pazienti hanno sviluppato nuove DUs. L'analisi di Kaplan-Meier che confronta la sopravvivenza libera da nuove DUs in pazienti con SSc con aumentati livelli sierici di resistina ha dimostrato che quelli con livelli sierici di resistina >12.1 ng/ml sviluppano nuove DUs (LogRank =0.002). Nell'analisi di regressione univariata, resistina [HR 1.094 (95% CI 1.035 - 1.157); p=0.001], pattern NVC early [HR 0.205 (95% CI 0.063-0.674); p=0.009], mRSS [HR 1.077 (IC 95% 1.022-1.134); p=0.006], DAI [HR 1.215 (IC 95% 1.079-1.369); p=0.001] e DSS [HR 1.152 (IC 95% 1.058 - 1.253); p=0.001] sono indicatori predittivi dello sviluppo di nuove DUs. Nell'analisi multivariata, solo la resistina è un marker predittivo dello sviluppo di nuove DUs [HR 1.078 (95% CI 1.014-1.145); p=0.016].
Conclusioni. Livelli aumentatati di resistina sierica sono marker predittivi di sviluppo di DUs nei pazienti con SSc.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Resistina, Ulcere digitali.*

FENOTIPIZZAZIONE CLINICA DEI PAZIENTI POSITIVI PER ANTICORPI ANTI-NOR90: ANALISI DI UNA COORTE MULTICENTRICA INTERNAZIONALE

PO:09:175

A. Biglia [1], P. Boaz [2], P. Parronchi [2], M.R. Pellico [1], G. Zanframundo [1], P.M. Abisay Rivera [3], E. Di Agosta [2], D. Cammelli [2], G. Emmi [2], E. Rosi [2], R. Bixio [4], E. Conticini [5], E. Bellis [1], C. Bruni [2], C. Montecucco [1], M. Matucci-Cerinic [2], J. Rojas-Serrano [6], L. Cavagna [1]

[1]IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; [3]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosio Villegas, Ciudad de México, México; [4]U.O.C. Reumatologia A.O.U.I. Verona; [5]Università di Siena; [6]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosio Villegas, Ciudad de México, México

Scopo del lavoro. Gli anticorpi anti-NOR90, descritti per la prima volta nel 1987, sono diretti contro una proteina nucleolare di 90-kD localizzata nelle regioni organizzatrici del nucleolo (NORs). Gli anti-NOR90 sono tra gli anticorpi associati alla Sclerosi sistemica (SSc), ma possono essere osservati anche in altre patologie reumatologiche (Lupus eritematoso sistemico, Artrite reumatoide e sindrome di Sjögren) e oncologiche (epatocarcinoma e melanoma). Nella SSc, gli anticorpi anti-NOR90 sono stati associati con la variante a interessamento cutaneo limitato (lcSSc), il sesso maschile, la presenza di un'interstiziopatia polmonare (ILD) e un interessamento viscerale di grado lieve-moderato. Tuttavia, le coorti sinora descritte comprendono un basso numero di pazienti. Scopo di questo lavoro è di descrivere un'ampia coorte di pazienti positivi per anticorpi anti-NOR90 al fine di caratterizzarne il fenotipo clinico.

Materiali e Metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva su pazienti positivi per anticorpi anti-NOR90, afferenti a diversi Centri di Reumatologia di terzo livello, sia italiani che stranieri. In tutti i casi sono stati valutati i diversi interessamenti d'organo e le relative caratteristiche cliniche, strumentali e laboratoristiche, con le relative diagnosi formulate nei rispettivi centri di appartenenza. Per la ricerca degli anticorpi anti-NOR90 è stato utilizzato il kit EUROLINE Systemic Sclerosis Profile di Euroimmun (Liubecca, Germania).

Risultati. Sono stati arruolati 63 pazienti positivi per anti-NOR90 (M/F=10/59, età media 58 anni) sono stati analizzati per lo studio. Le manifestazioni cliniche più frequenti sono state: artralgie (65%), fenomeno di Raynaud (56%), ILD (48%), sindrome sicca (48%), puffy finger (35%), sclerosi cutanea limitata (29%), MRGE (24%). Le due diagnosi principali sono state Sclerosi sistemica (n=23; 36,5%) e connettivite indifferenziata (n=15; 23,8%). Tra i 23 pazienti con SSc, 17 mostravano sclerosi cutanea e 6 sindrome da overlap (in 2 casi con polimiosite, in 2 con cirrosi biliare primitiva, in 1 caso ciascuno con sindrome antisintetasica e sindrome di Sjögren). Le diagnosi complessive poste nella coorte sono riportate nella figura 1. In 29 pazienti (46%) si è evidenziata una positività degli ANA con pattern nucleolare, mentre per quanto riguarda gli anticorpi associati alla SSc abbiamo evidenziato una concomitante positività degli anticorpi anti-centromero in 6 pazienti (9.5%), degli anti-RNA polimerasi III in 1 paziente (1,5%) e in 2 casi (3%) degli anticorpi anti-Scl70. Infine, 10 pazienti (15%) avevano una concomitante positività degli anticorpi anti-Ro52.

Conclusioni. Con il nostro studio abbiamo evidenziato che gli anticorpi anti-NOR90 sono più comunemente osservati nei soggetti di sesso femminile e che si possono reperire in un'ampia gamma di malattie reumatologiche e non sono esclusivi della SSc. Nella SSc identificano principalmente un subset di pazienti con interessamento cutaneo limitato, spesso con ILD e non raramente in overlap con altre connettiviti. Gli anticorpi anti-NOR90 non appaino mutuamente esclusivi con altri anticorpi associati alla SSc.

Keywords: *Anticorpi anti-Nor90, Sclerosi sistemica, Fenotipizzazione.*

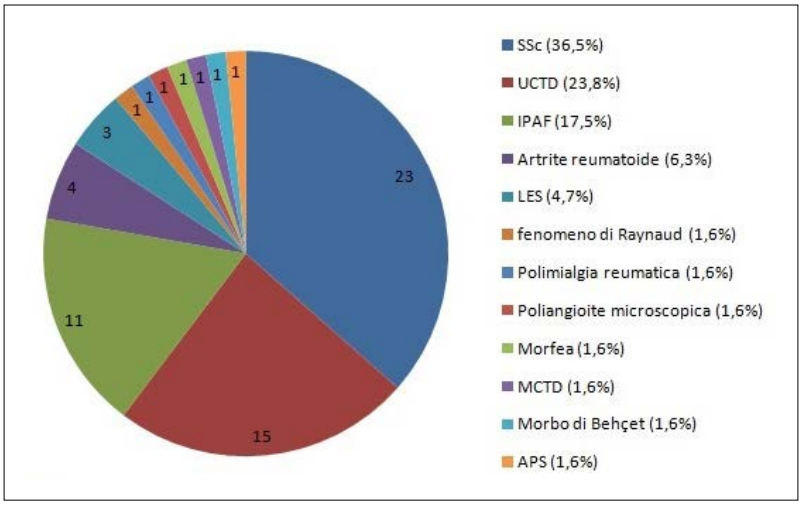


Figura 1

L'INFLUENZA DELLA DISFUNZIONE TEMPOROMANDIBOLARE SULL'INTERESSAMENTO GASTROINTESTINALE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:176

C. Pellicano, G. Leodori, S. Floridia, A. Colalillo, A. Gigante, E. Rosato, M. Paoloni
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Stimare la prevalenza della disfunzione temporomandibolare (TMD) nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc) e correlarla con le variabili di malattia.
Materiali e Metodi. La TMD è stata valutata in 75 pazienti con SSc e 74 controlli sani (HC) utilizzando il DC/TMD. I sintomi gastrointestinali nei pazienti con SSc sono stati valutati attraverso il punteggio UCLA.
Risultati. Nei pazienti con SSc la prevalenza di TMD era del 40% e non c'era differenza rispetto ad HC [30 (40%) vs 30 (40.5%); p>0.05]. I pazienti con SSc e TMD (SSc-TMD) avevano una riduzione statisticamente significativa dei movimenti di massima apertura orale spontanea [29 mm (25-33 mm) vs 37 mm (35-41 mm); p<0.0001], massima apertura orale volontaria [33 mm (28-39 mm) vs 39.5 mm (37-45 mm); p<0.01], massima apertura orale assistita [34 mm (31-41 mm) vs 42.5 mm (39-47 mm); p<0.0001], laterotrusione destra [6 mm (3-7 mm) vs 7 mm (5-11 mm); p<0.05], laterotrusione sinistra [5 mm (4-7 mm) vs 8 mm (4-10 mm); p<0.01] e sporgenza [3 mm (2-4 mm) vs 6 mm (5-9 mm); p<0.0001] rispetto ad HC con TMD (HC-TMD). Al contrario, HC-TMD avevano una maggiore frequenza di blocchi articolari [11 (36.7%) vs 3 (10%); p<0.05] rispetto ai pazienti SSc-TMD. Non c'erano differenze demografiche e di punteggio degli indici clinimetrici di malattia tra SSc-TMD e pazienti SSc senza TMD. La disfagia è stata riportata dal 57.3% dei pazienti ed era più frequente nei pazienti con xerostomia [30 (69.8%) vs 13 (30.2%); p<0.0001] rispetto ai pazienti senza xerostomia. I pazienti SSc-TMD avevano una limitazione funzionale statisticamente maggiore in attività come la masticazione [0.98 (0-3.3) vs 0 (0-1.5); p<0.05], mobilità [2.5 (0-5) vs 0.25 (0-1.25); p<0.01] e sbadigli [2 (0-5) vs 0 (0-1); p<0.01] dei pazienti senza TMD. Inoltre, i pazienti SSc-TMD avevano una maggiore frequenza di cefalea [17 (56.7%) vs 9 (20%); p<0.001] e nevralgia [12 (40%) vs 5 (11.1%); p<0.01] rispetto ai pazienti senza TMD. Il punteggio totale UCLA non mostrava differenze statisticamente significative tra i pazienti SSc-TMD e pazienti SSc senza TMD. Tuttavia, i pazienti SSc-TMD avevano un punteggio statisticamente più alto nell'elemento distensione/gonfiore addominale dell'UCLA [1.75 (0.5-2.38) vs 0.75 (0.25-1.75); p<0.05] rispetto ai pazienti SSc senza TMD.
Conclusioni. Non c'è differenza di prevalenza di TMD tra i pazienti con SSc ed HC. Nei pazienti con SSc, il TMD riduce la mobilità e l'apertura orale. La ridotta mobilità orale e la ridotta apertura peggiorano la distensione/gonfiore addominale. Programmi di riabilitazione, specificamente indirizzati all'ATM, potrebbero migliorare i sintomi e la funzione dell'ATM nei pazienti SSc-TMD.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Disfunzione temporomandibolare, Apparato gastrointestinale.*

IL RUOLO DELL'ADIPONECTINA NELLA FIBROSI CUTANEA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:177

G. Leodori [1], C. Pellicano [1], A. Colalillo [1], L. Navarini [2], A. Gigante [1], E. Rosato [1]
[1]Sapienza Università di Roma; [2]Campus Bio-Medico Università di Roma

Scopo del lavoro. Valutare l'associazione longitudinale tra i livelli di adiponectina sierica basale e misurazione ripetuta della sclerosi cutanea durante 12 mesi di follow-up in pazienti con sclerosi sistemica (SSc).
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati sessantasei pazienti con SSc con durata di malattia >2 anni. La sclerosi cutanea è stata misurata al basale e dopo 12 mesi di follow-up con il punteggio di Rodnan modificato (mRSS). L'adiponectina sierica basale è stata determinata tramite ELISA.
Risultati. La durata mediana della malattia era di 12 anni (IQR 8-16 anni). Quarantuno (62.1%) pazienti erano positivi per anticorpi anti-topoisomerasi I (Scl70) e 22 (33.3%) pazienti avevano anticorpi anti-centromero (ACA). Il pattern NVC era early in diciassette (25.8%) pazienti, active in 23 (34.8%) pazienti e late in 26 (39.4%). Il valore mediano di mRSS era 10 (IQR 6-18) al basale. Dopo un periodo di follow-up di 12 mesi, l'mRSS mediano era 12 (7-18) e abbiamo osservato un aumento di 5 punti e del 25% rispetto al basale in 4 (6%) pazienti con SSc. Al basale, DAI e DSS erano 2.0 (1-4.5) e 4.0 (3-7), rispettivamente. Al follow-up, DAI e DSS erano rispettivamente 3 (1-5) e 6 (3-10). Il BMI era normale in tutti i pazienti con SSc arruolati [22.7 (IQR 19.4-26 kg/m^2)]. Il livello sierico mediano di adiponectina era di 9.8 mcg/ml (5.6-15.6 mcg/ml) nei pazienti con SSc ed era significativamente ridotto nei pazienti con forma diffusa di malattia (dcSSc) rispetto ai pazienti con forma limitata di malattia (lcSSc) [8.2 mcg/ml (4.2-13.3 mcg/ml) vs 14 mcg/ml (9-17.6 mcg/ml), p<0.01]. Non c'era differenza nel livello sierico mediano di adiponectina tra i pazienti con diversi profili anticorpali: nei pazienti Scl70 positivi, il livello sierico mediano di adiponectina era 8.2 mcg/ml (IQR 4.5-14.8 mcg/ml) e nei pazienti ACA positivi era 13.6 mcg/ml (IQR 8.5-17.3 mcg/ml). Non c'era differenza nel livello sierico mediano di adiponectina tra i pazienti con diversi pattern NVC [early 9.8 mcg/ml (5.6-14.4 mcg/ml), active 12.0 mcg/ml (5.0-16 mcg/ml) e late 9.3 mcg/ml (5.7-15.2 mcg/ml)]. Non esiste una correlazione significativa tra il livello di adiponectina sierica basale e BMI, DAI, DSS, NVC e anticorpi. Abbiamo trovato una correlazione significativa tra adiponectina sierica al basale e durata di malattia (r=0.264, p<0.05), età (r=0.515, p<0.0001), mRSS al basale (r=-0.303, p<0.05), mRSS alla fine del follow-up (r=-0.322, p<0.001). Nella regressione multipla sono stati considerati la durata di malattia, l'adiponectina sierica al basale e l'mRSS alla fine del follow-up. Tutte queste variabili sono state corrette in base all'età. Nella regressione multipla, mRSS a 12 mesi mantiene una correlazione solo con l'adiponectina sierica al basale (beta=-0.132, p<0.01).
Conclusioni. La riduzione del livello sierico di adiponectina è correlata alla sclerosi cutanea al basale e al follow-up.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Adiponectina, Fibrosi cutanea.*

INCREMENTO DEL DISTURBO D'ANSIA E DEL FENOMENO DI RAYNAUD NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA DURANTE IL PERIODO DI LOCKDOWN DA COVID-19

PO:09:178

A. Gigante, A. Villa, C. Pellicano, A. Colalillo, E. Rosato
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Valutare lo stato di salute, la funzionalità gastrointestinale e la disabilità funzionale nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc) prima e durante il lockdown per la pandemia di COVID-19.
Materiali e Metodi. L'impatto del COVID-19 su disagio psicologico, disabilità funzionale e qualità della vita di 69 pazienti con SSc è stato valutato con questionari compilati nel periodo compreso tra settembre 2019 e gennaio 2020 e durante il periodo di lockdown. La Cochin Hands Functional Scale (CHFS) è stata utilizzata per valutare la disabilità funzionale e il questionario di valutazione della salute (HAQ) e l'HAQ per la sclerodermia (sHAQ) sono stati utilizzati per valutare lo stato di salute. L'ansia e la depressione sono state valutate rispettivamente con il questionario per il disturbo d'ansia generalizzato 7 (GAD-7) e il questionario sulla salute del paziente 9 (PHQ-9). I sintomi gastrointestinali sono stati valutati con il questionario dell'Università della California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Scleroderma Gastrointestinal Tract Involvement 2.0 (UCLA SCTC GIT 2.0).
Risultati. Durante il periodo di lockdown, i pazienti hanno percepito una maggiore ansia e un peggioramento del fenomeno di Raynaud, come valutato dal punteggio significativamente più alto del GAD-7 [6 (5-9) vs 5 (4-7), p=0.031] e VAS del fenomeno di Raynaud [30 (20-50) vs 20 (10-30), p=0.014]. Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa (p>0.05) nei punteggi degli altri questionari tra il basale e durante il lockdown. Non c'era alcuna associazione tra il delta del punteggio del GAD-7 e qualsiasi caratteristica demografica (p>0.05) e tra il delta del VAS del fenomeno di Raynaud e qualsiasi variabile clinica (p>0.05). Abbiamo trovato una correlazione lineare positiva tra delta del GAD-7 e delta di VAS del fenomeno di Raynaud (r=0.317, p=0.008) e tra delta del GAD-7 e delta di sHAQ (r=0.323, p=0.007).
Conclusioni. L'impatto psicologico e i cambiamenti dello stile di vita durante il periodo di lockdown, a causa della pandemia di COVID-19, hanno portato a un peggioramento del fenomeno di Raynaud e ad una maggiore consapevolezza della disabilità fisica nei pazienti con SSc. I medici dovrebbero occuparsi anche dell'aspetto psicologico in questa coorte di pazienti.

Keywords: *Sclerosi sistemica, COVID-19, Fenomeno di Raynaud.*

CRISI RENALE SCLERODERMICA IN GRAVIDANZA: UNA TEMIBILE COMPLICANZA NELLE PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:179

B. Palermo [1], E. Bellis [1], F. Bottazzi [1], S. Grignaschi [1], V. Morandi [1], F. Mangione [2], G. Zanframundo [1,3], L. Cavagna [1,3], V. Codullo [1], C. Montecucco [1,3]

[1]Divisone di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Divisone di Nefrologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. La crisi renale sclerodermica (SRC) è tra le più gravi complicanze della Sclerosi Sistemica (SSc) nonché una delle maggiori cause di morbidità e mortalità materno-fetale nelle gravidanze sclerodermiche. La gravidanza stessa potrebbe rappresentare un evento scatenante (1), oltre ai noti fattori di rischio quali l'interessamento cutaneo diffuso e muscolo-scheletrico nei primi 4 anni dall'esordio, gli anticorpi anti-RNA polimerasi III, dosi medio-alte di corticosteroidi (2). Presentiamo un caso di SSc complicata da SRC in gravidanza.

Caso Clinico. ED, 40 anni, diagnosi di SSc variante cutanea limitata dal 2016 con ANA 1:320 nucleolare, anti-SSA, Raynaud, ulcere, puffy hands, tenosinoviti fibrosanti dei tendini flessori. Tre gravidanze normodecorse antecedenti alla diagnosi, 3 tagli cesarei. Viene inviata alla nostra attenzione in corso di 4ª gravidanza spontanea a Settembre 2020 (settimana 10+4). In terapia con idrossiclorochina, ASA 100 mg e nifedipina. A Ottobre 2020 per dermatite atopica assumeva betametasone 1 mg die per 2 giorni. Il 15/12/20 (settimana 20+4) a visita di routine riscontro di ipertensione arteriosa severa con valori di 200/110 mmHg, inviata in PS Ostetrico ove si rilevava insufficienza renale (3.03 mg/dl), anemia e trombocitopenia con segni di emolisi (Hb 7.6 g/dl, PLT 74000/ul, LDH 563 mU/ml, aptoglobina <6 mg/dl). Si avviava terapia di supporto e nel sospetto di SRC si informava la paziente dell'assoluta necessità di terapia con ACE-inibitori, esponendo chiaramente il rischio di teratogenesi nel II trimestre, e si iniziava captopril 50 mg tid. Nelle successive ore peggioramento della funzione renale, anuria e scarso controllo pressorio. Dopo valutazione multidisciplinare ostetrica, nefrologica e reumatologica si illustrava alla paziente il rischio quoad vitam e, in accordo con lei, si procedeva ad aborto terapeutico. Nei giorni seguenti il progressivo deterioramento della funzionalità renale rendeva necessario avviare trattamento sostitutivo dialitico tramite emodialisi.

Risultati. Ottimizzando la terapia antiipertensiva si assisteva a stabilizzazione dell'emocromo, normalizzazione degli indici di emolisi e la paziente veniva dimessa. Nel corso del follow-up il trend migliorativo della clinica e della biochimica permettevano di sospendere le sedute emodialitiche a 4 mesi dall'evento. La paziente sta proseguendo con trattamento medico conservativo sotto stretta osservazione clinico-laboratoristica.

Conclusioni. L'insorgenza di SRC in gravidanza rappresenta un evento life-threatening e in alcuni casi può risultare difficile da distinguere con la preeclampsia. Il trattamento con ACE-inibitori, malgrado il rischio di malformazioni e tossicità fetale soprattutto nel II-III trimestre gestazionale, aumenta la sopravvivenza materna e pertanto deve essere prontamente instaurato (3). Nelle pazienti a rischio di SRC, la gravidanza dovrebbe essere pianificata in fase di prolungata stabilità di malattia e strettamente monitorata da un team multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

1. Steen VD. Rheum Dis Clin N Am. 2007; 33; 345-358.
2. Codullo V, Montecucco C. J Rheumatol. 2019; 46: 3-4.
3. Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76:1327-1339.

Keywords: *Crisi renale sclerodermica, Gravidanza, Sclerosi sistemica.*

VALUTAZIONE DEL DOLORE CRONICO IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA E CONFRONTO CON PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

PO:09:180

M. De Pinto [1], C. Baraldi [2], A. Spinella [1], C. Galluzzo [1], S. Testoni [1], S. Guerzoni [2], C. Salvarani [1], D. Giuggioli [1]
[1]Scleroderma Unit, Rheumatology, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico of Modena, Modena e Reggio Emilia;
[2]Medical Toxicology-Headache and Drug Abuse Research Center, University of Modena and Reggio Emilia

Scopo del lavoro. Il dolore cronico (DC) rappresenta un problema rilevante nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) e che interessa il 60-70% di essi.
In questo studio abbiamo analizzato il dolore in una coorte di pazienti affetti da SSc, valutandone l'intensità e la componente sensitiva e affettiva, l'interferenza con le attività fisiche e sociali, l'impatto sulla qualità di vita e le correlazioni con le principali caratteristiche cliniche. Abbiamo quindi confrontato i dati con quelli ottenuti da una coorte di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR).
Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente 75 pazienti (67 donne e 8 uomini) affetti da SSc e 46 pazienti (36 donne e 10 uomini) affetti da AR, afferenti al servizio di Reumatologia in un periodo di osservazione compreso tra gennaio 2013 e gennaio 2020.
A ciascun paziente sono stati somministrati dei questionari di autovalutazione per lo studio del dolore e della qualità di vita: Scala visuo-analogica (VAS) e di valutazione numerica (NRS) del dolore, Short Form-McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Brief Pain Inventory Score (BPI) e Health Assessment Questionnaire (HAQ).
Risultati. L'89.3% dei pazienti affetti da SSc presentava dolore, che interferiva con la vita lavorativa nell'84% dei casi e con la sfera personale-emotiva nel 63%.
Il dolore correlava con la presenza di ulcere digitali (UD) attive e l'impegno muscoloscheletrico, presenti rispettivamente nel 48.6% e nel 41.3% dei pazienti, mostrando in entrambi i casi un'interferenza negativa con la vita lavorativa (p=0.004; p=0.041) e sociale (p=0.012; p=0.001) ed un aumentato grado di disabilità (p=0.021). Inoltre, nel gruppo con UD attive prevaleva la componente affettiva del dolore (p=0.041) su quella sensoriale.
Dal confronto con la popolazione di pazienti con AR risultava che questi presentavano dolore in una percentuale maggiore (100%), il quale risultava mediamente più intenso ed interferiva nel 93% dei casi con la vita lavorativa e con la sfera personale-emotiva. Tuttavia, una differenza statisticamente significativa veniva rilevata solo per i tre domini del test multidimensionale BPI (p=0.004; p=0.001; p=0.001) e per l'HAQ (p=0.01). Infine, confrontando i pazienti con AR con il sottogruppo di pazienti con SSc e UD attive non risultavano differenze statisticamente significative per tutti i test.
Conclusioni. Nei pazienti con SSc il DC risulta un sintomo frequente, associato principalmente alla presenza di UD attive ed impegno muscoloscheletrico.
Il questionario multidimensionale BPI appare più idoneo nel valutare l'intensità del dolore da UD e fornisce utili informazioni sull'impatto a livello sociale e lavorativo delle manifestazioni di malattia.
Nei pazienti con SSc e UD rispetto ai pazienti con AR il dolore è comparabile per intensità, impatto emotivo, interferenza con la vita sociale, interferenza con la vita lavorativa e disabilità.
Questi dati confermano l'importanza e la necessità di una costante ed accurata valutazione del DC nei pazienti con SSc.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Artrite reumatoide, Dolore cronico.*

FOTOBIOMODULAZIONE: UNA NUOVA LUCE NEL TRATTAMENTO DELLE ULCERE DIGITALI SECONDARIE A SCLEROSI SISTEMICA

PO:09:181

C. Galluzzo, A. Spinella, S. Testoni, M. De Pinto, M.T. Mascia, D. Giuggioli
Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Scopo del lavoro. Valutare efficacia e tollerabilità della fotobiomodulazione (FBM), mediante l'utilizzo di LED capaci di erogare luce blu 410 nm (EMOLED®) a 7 J/cm^2, nel trattamento di ulcere digitali (UD) secondarie a sclerosi sistemica, che restano ad oggi di difficile trattamento con le terapie sistemiche e locali convenzionali.
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 12 pazienti consecutivi (4M:8F) affetti da sclerosi sistemica con UD, per un totale di 15 UD. 4 pazienti presentavano ipertensione polmonare e 3 fibrosi polmonare. 2 pazienti erano ANA negativi, 5 SCL-70 positivi, 4 CENP-B positivi, 1 CENP-A positivi, 2 SSA positivi, 1 U1RNP positivi. Tutti i pazienti ricevevano terapia infusiva con Iloprost mensilmente, L'età media della popolazione era 68,4 anni (DS 8,38), la durata media di malattia era 12,54 anni (DS 6,8), la durata media delle UD al T0 era 10 mesi (DS 7,26). Abbiamo effettuato una valutazione delle UD analizzando il letto dell'ulcera, la cute perilesionale, l'essudato ed il dolore di fondo percepito dal paziente attraverso la VAS. Le ulcere venivano trattate con debridement con lama, al quale seguiva, misurazione dell'ulcera, esposizione a luce blu per 60 secondi e medicazione con fibrinolitici e/o betadine a seconda della presenza di segni di infezione. Il trattamento è stato applicato per un periodo di 8 settimane, con valutazione dell'ulcera alla quarta ed all' ottava settimana.
Risultati. L'impiego della FBM con luce blu, in associazione a debridement e medicazione, ha prodotto apparentemente una guarigione più veloce delle UD. La guarigione è stata registrata in 5 su 12 ulcere (41,6%) durante l'impego del trattamento. In particolare è stata osservata riduzione del tasso di infezione delle UD rispetto alla valutazione iniziale. Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti, nessuno ha lamentato eventi avversi durante l'erogazione o successivi.
Conclusioni. La FBM mediante luce blu appare essere un trattamento sicuro, ben tollerato e di agevole impiego. C'è stata una percezione di efficacia, in particolare per le UD infette. Questo suggerisce che il trattamento mediante FBM con luce blu potrebbe essere un promettente alleato nel trattamento delle UD secondarie a sclerosi sistemica, in aggiunta alle terapie convenzionali.

Keywords: *Blue light photobiomodulation, Digital ulcers, Systemic Sclerosis.*

PO:10:182 - PO:09:205 SESSIONE POSTER 10

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

CHARACTERIZATION OF GLANDULAR INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH INCOMPLETE/EARLY SJÖGREN'S SYNDROME (SS): PROTEOMIC AND IMAGING BIOMARKERS FOR THE EARLY DETECTION OF SS

PO:10:182

F. Ferro [1], E. Elefante [1], N. Di Giorgi [2], C. Tani [1], G. Fulvio [1], G. La Rocca [1], S. Fonzetti [1], S. Rocchiccioli [2], A. Cecchettini [2], M. Mosca [1], C. Baldini [1]

[1]U.O. Reumatologia, Università di Pisa; [2]Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR, Pisa

Background. Recently, a growing interest has arisen for incomplete/early Sjögren's syndrome (SS) a subset of UCTD patients with positive anti-Ro/SSA antibodies that are clinically pauci-symptomatic, and present preserved glandular function. It is debated whether these patients may be part of the spectrum of SS and may offer new insights for the identification of early SS biomarkers.

Aim of the Study.

1. To describe salivary gland ultrasonography (SGUS) alterations.
2. To characterize salivary extracellular vesicle (EV) sub-proteome in incomplete/early SS in order to identify non-invasive biomarkers for early detection of SS.

Patients and Methods. Anti-Ro/SSA patients with incomplete/early SS (i.e. mild ocular and oral dryness, Schirmer's test >5 mm/5' and unstimulated whole saliva (UWS) >0.1 ml/min) and patients with established SS (ACR/EULAR2016 criteria) were enrolled. Healthy volunteers (HV) were also included as controls for the proteomic analysis. Saliva was collected under standardized conditions. EVs were enriched by sequential ultracentrifugation steps from saliva samples. Peptide identification and quantitation was performed using a SWATH-MS approach using an assay spectral library for peptide matching. Protein-protein interaction network and pathway analysis were carried out to figure out the most representative biological paths. Salivary glands were scored using the latest 2019 OMERACT semiquantitative SGUS scoring systems (0-3); SGUS> or=2 indicates moderate or severe glandular alterations in both parotid (PG) and submandibular (SMG) glands.

Results. We included 8 female patients (age, mean ±SD=35±8 yrs) with incomplete/early SS and 11 sex matched patients with established SS (age, mean ±SD=58±8 yrs). Patients with early/incomplete SS were significantly younger ($p<0.001$), presented a preserved glandular function (UWS, mean ±SD:1.6±1.9 ml/min); Schirmer's test, mean ±SD=12.2±5.5) and were clinically pauci-symptomatic (ESSPRI, mean ±SD=4.7±2.7). A PG-SGUS>or=2 was observed in 2/8 (25%) and a SMG-SGUS>or= in 1/8 (12.5%) early/incomplete SS patients; however, a SMG-SGUS=1 (i.e. mild inhomogeneity) was detected in 4/8 patients (50%). Regarding proteomic analysis, a total of 166 unique proteins were quantified across all EV-enriched saliva samples. Out of them, 57 represented a common protein signature of EV-enriched saliva in early/incomplete SS and established SS with respect to HV. Functional clusters of interest included: acinar salivary proteins (mucin, PIP, cystatins), inflammatory proteins and proteins associated to innate immunity and to the activation of B lymphocytes and secretion pathways.

Conclusions. Our findings indicate that early/incomplete SS may belong to the spectrum of SS. The presence of mild glandular alteration with fine echogenicity or slight, diffuse glandular hypo-echogenicity in SMGs as well as the identification of a specific salivary proteomic signature may have a key role for the early detection of SS. Further collaborative studies are warranted to validate these preliminary results.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Proteomica, Ecografia salivare.*

ADHERENCE TO MEDITERRANEAN DIET AND NUTRITIONAL STATE IN ITALIAN WOMEN WITH ISOLATED SJÖGREN'S SYNDROME

PO:10:183

R. Izzo, A. Pinto, S. Colafrancesco, A. Gattamelata, F. Giardina, C. Fantini, L. Donini, R. Priori
Sapienza Università di Roma, A.O.U. Policlinico Umberto I, Roma

The Mediterranean Diet (MD) has anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Schwingshackl 2014, Mena 2009) suggesting a protective role in rheumatic diseases. There is limited knowledge about eating habits and nutritional state in patients with isolated Sjögren Syndrome (SS) living within the Mediterranean area.

Objectives: Assessment of adherence to the MD and analysis of the nutritional state in women with SS and their correlations with the clinical, laboratory and histological data of the disease.

Materials and Methods. Isolated SS patients (AECG criteria 2002) who had undergone to minor salivary gland biopsy (MSG) during the previous 12 months were consecutively enrolled. The adherence to the MD was assessed by the Med Diet score (Panagiotakos 2007) which includes 11 groups of foods; to each group is assigned a value ranging between 0 and 5 based on the frequency of monthly intake. The total score spans from 0 (poor adherence) to 55 (maximum adherence). EULAR SS disease activity index (ESSDAI) and EULAR SS patient-reported index (ESSPRI) were calculated. A subgroup of patients was asked to fill a daily food diary processed with FOOD CONS software which allows to study in detail their eating habits. Nutritional state, muscle strength and basal metabolic rate were assessed. Alcoholism, diabetes, dietary models, treatment with supplements were exclusion criteria. Multivariate linear regression was performed with R project for Statistical Computing.

Results. MDiet was administered to 40 female SS. Even if not reaching significativity, patients with a higher focus score in their MSG have a lower value of MDiet score (p=0.058, r=-1.00). The MDiet score is not associated with ESSDAI (p=0.85, r 0.02), but only with lower serum levels of C3 (p=0.004, r=-0.08).

In 26 patients, daily food questionnaire shows that their diet consists of 43% of carbohydrates, 40% of fats, 17% of proteins. Fat consumption is higher compared to the levels of energy and nutrient intake for the Italian population (LARN 2014). Six patients had a reduction in muscle mass; sarcopenia is not related to ESSDAI (p=0.610). The MDiet score and the amount eaten of polyunsaturated fatty acids (PUFA) were reduced in patients with high value of subscale dryness of ESSPRI (p=0.057, r-1.21; p=0.610, r-1.00).

Conclusions. This study highlights a lower degree of glandular lymphocytic infiltration (expressed as focus score) in MSG in patients following MD, so its anti-inflammatory role seems to be confirmed. SS patients have an unbalanced diet because of a higher intake of fat foods, likely for their lubricating effect. Despite the absence of correlation with objective parameters, the increased dryness in patients with a reduced intake of PUFA arouses our interest in a future study including omega-3 supplementation.

Keywords: *Dieta mediterranea, Sjögren, Stato nutrizionale.*

	N= 40	N= 26
Age, median (range)	53 (25-80)	33 (25-71)
BMI, median (range)	21 (19-29.3)	25.1 (19-33.7)
MedDiet score, median (range)	33 (26-43)	33 (23-40)
ESSDAI, median (range)	2 (0-16)	1 (0-16)
ESSPRI, median (range)	6 (0-8.6)	5.3 (1.6-9)
ESSPRI dryness, median (range)	6 (0-10)	6 (2-10)
Focus score, median (range)	2.5 (0-9.6)	1.7 (0.8-6.24)
ASM kg, median (range)	-	16.8 (13.3-21.7)
IPAQ meters, median (range)	-	1386 (99-11865)
6MWT meters, median (range)	-	595 (536-680)

BMI, body mass index; ASM appendicular skeletal mass; IPAQ International Physical Activity Questionnaire; 6MWT, six minute walking test.

MAJOR SALIVARY GLANDS MRI WITH DIFFUSION WEIGHTED IMAGING (DWI) AS A NEW POSSIBLE TOOL TO BETTER CHARACTERIZE SALIVARY GLAND ENLARGEMENT IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: A CONCRETE HELP IN THE SEARCH FOR MALT LYMPHOMA?

PO:10:184

G. Governato [1], G. Fulvio [1], F. Ferro [1], G. La Rocca [1], S. Fonzetti [1], V. Donati [2], G. Aringhieri [3], M. Mosca [1], C. Baldini [1]
[1]U.O. Reumatologia, Università di Pisa; [2]A.O.U.P., Anatomia Patologica, Pisa; [3]U.O. Radiodiagnostica per Immagini, Università di Pisa

Introduction. MALT lymphoma represents one of the major complication of primary Sjögren's Syndrome (pSS). However, the early recognition of MALT lymphoma may be challenging due to its indolent, slow clinical course.

The aim of the Study.

1. To assess the value of magnetic resonance (MRI) with Diffusion Weighted Imaging (DWI) and Apparent Diffusion Coefficient (ADC) in the early recognition of MALT in pSS patients with salivary gland enlargement (SGE).
2. To compare the diagnostic accuracy of MRI and salivary gland ultrasonography (SGUS) in pSS patients with SGE.

Material and Methods. Patients with pSS (2016 ACR/EULAR criteria) and SGE were included in the study. Conventional MRI techniques (i.e T1WI, T2WI, and STIR images) combined with MR sialography was performed in all the cases. DWI was acquired at b-value 0, 500 and 1000. ADC value were calculated. The US echostructure of each gland on B-mode images was graded using the latest 2019 OMERACT semiquantitative SGUS scoring systems (0-3). Patients' clinical and histological data were collected.

Results. 19 pSS with SGE were included. Patients' mean (SD) age was 59 (17) years and mean (SD) disease duration 8 (7) years. The diagnosis of MALT lymphoma was confirmed in 7/19 pSS patients.

Out of them, 3/7 (42.8%) had bilateral parotid enlargement and 4/7 (57.2 %) showed a monolateral parotid swelling. All the patients with MALT lymphoma showed intraglandular solid lesions: 5/7 (71.4%) had solid-cystic lesions and 2/7 had solid lesions without cystic changes. Furthermore 6/7 (86%) patients showed glandular fatty substitution. The mean (SD) ADC value of MALT lesions was significantly lower than the ADC of the parotid glands in pSS without lymphoma (0.75 (0,13) x 10^-3 mm²/s vs 0.98 (0.11) x 10^-3 mm²/s, p<0.01). The parotid ADC values of spared MALT areas and the parotid ADC values of pSS patients without MALT were similar (i.e. 0.99 (0,2) x 10^-3 mm²/s vs 0.98 (0.11) x 10^-3 mm²/s, respectively). A negative correlation between SGUS OMERACT score and mean glandular ADC values (r=-0,629, p<0.001) was found; patients with OMERACT score 3 presented the lowest mean salivary gland ADC when compared to the other OMERACT scores (0-2) (p=0.001).

Conclusions. MRI with DWI represents a promising complementary tool in the diagnostic algorythm of pSS MALT lymphoma, particularly useful to guide parotid biopsy. Patients with an OMERACT score 3 in their SGUS deserve a careful screening for lymphoma.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Linfoma, Risonanza magnetica.*

ULTRA HIGH RESOLUTION ULTRASOUND (UHFUS) OF LABIAL SALIVARY GLANDS IN SUSPECTED PRIMARY SJÖGREN SYNDROME: A HIGHLY SENSITIVE TOOL IN PATIENTS WITH SICCA SYNDROME

PO:10:185

G. Fulvio [1], F. Ferro [1], R. Izzetti [2], S. Fonzetti [1], G. Governato [1], G. La Rocca [1], V. Donati [1], M. Mosca [1], C. Baldini [1]
[1]U.O. Reumatologia, Università di Pisa; [2]U.O. Odontoiatria, Università di Pisa; [3]U.O. Anatomia Patologica, A.O.U.P., Pisa

Background. Major salivary gland ultrasonography (SGUS) has a well recognized role in the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (pSS). Recently, a growing interest has also arisen in last generation ultra high frequency ultrasonography (UHFUS) that can achieve tissue resolution up to 30 u, opening up new possibilities for the study of labial salivary glands (LSG).
Objects. To assess the diagnostic accuracy of LSG-UHFUS in patients with suspected pSS.
Methods. Consecutive patients undergoing a LSG for clinically suspected pSS were included in this study from January 2018 to April 2021. UHFUS of LSG was performed by using VEVO MD, equipped with a 70 MHz probe, scanning first the central compartment of the inferior lip, and then both peripheral compartments. Parenchymal homogeneity was graded on a scale of 0 (normal) to 3 (evident). UHFUS imaging was used to locate the LSG for the US-guided biopsy.
Results. A total of 207 patients with suspected pSS underwent a UHFUS-guided LSG biopsy. Out of them, 92 patients fulfilled the ACR/EULAR 2016 criteria for pSS; 89 represented the no-SS sicca controls and the remaining 26 patients presented sicca symptoms in the context of other systemic autoimmune diseases and were excluded from the analysis. LSG-UHFUS scores were differently distributed in pSS patients with respect to no-SS sicca controls: a score 0 was detected in 14/89 (15.7%) no-SS sicca controls and in none of the 92 pSS patients, whereas a score 3 was detected in 13/92 (14.1%) pSS and in 1/89 (1.1%) of no-SS sicca controls. By using a cut-off score > or =2, UHFUS sensitivity was 65.2% whereas UHFUS specificity was 73%. By using a cut-off score > or =1, UHFUS sensitivity raised up to 100% with a negative predictive value of 100%. LSG-UHFUS significantly correlated with the total score of the 2016 ACR/EULAR 2016 criteria and particularly, with the anti-SSA (Ro) positivity and with the LSG focus score ($p<0.001$). No correlation was observed between LSG-UHFUS and unstimulated salivary flow rate or ocular tests findings. Similarly, no correlation emerged between LSG-UHFUS and patient reported outcomes (i.e. ESSPRI, VAS dryness, VAS fatigue and VAS pain). By contrast, UHFUS significantly correlated with submandibular SGUS scores and parotid SGUS scores ($p<0.01$).
Conclusions. UHFUS of LSG appeared feasible and sensitive in the diagnostic algorithm pSS correlating significantly with ACR/EULAR 2016 classification criteria and with both LSG histology and anti-SSA (Ro) antibody positivity

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Ecografia ghiandolare, UHFUS.*

CORRELAZIONE TRA BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI ED ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI IN UNA CORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME SICCA

PO:10:186

G. Vallifuoco, M. Bardelli, C. Baldi, E. D'Ignazio, A. Pata, E. Conticini, S. Gentileschi, P. Falsetti, R. D'Alessandro, L. Cantarini, B. Frediani

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Siena

Scopo del lavoro. L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori (SGUS) è una tecnica sensibile ed altamente specifica per la diagnosi di Sindrome di Sjögren (SS). Numerosi studi ne hanno infatti confermato il ruolo nella diagnosi e nel follow up della SS, in quanto dotata di buona riproducibilità, scarsa invasività e costi limitati. Ad oggi, sono ancora pochi i dati riguardanti l'accuratezza diagnostica della SGUS nella diagnosi della Sindrome di Sjögren secondaria (sSS) ad altre patologie autoimmuni sistemiche. Lo scopo del nostro lavoro era quello di verificare la correlazione tra lo score ecografico EULAR-OMERAT delle ghiandole salivari maggiori (parotide e sottomandibolari), e gli aspetti istopatologici delle ghiandole salivari minori in pazienti con sindrome sicca oculare ed orale.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 50 pazienti (3M:47F) con sindrome sicca afferenti al day service diagnostico tra Luglio 2020 e Maggio 2021. Tutti i pazienti sono stati sottoposti agli esami ematochimici (routine, ANA ed ENA), Schirmer test, SGUS volte a confermare/escludere la diagnosi di SS in accordo con i criteri Eular del 2016 utilizzando il focus score >=1 alla biopsia delle ghiandole salivari minori come gold standard di riferimento per la diagnosi di SS-sSS. La SGUS è stata eseguita dallo stesso operatore non a conoscenza della diagnosi clinica di ciascun paziente, mediante apparecchiatura MyLabTwice (Esaote, Genova, Italy) equipaggiata con sonda lineare 6-18 MHz. L'impegno ghiandolare è stato stimato mediante lo score OMERACT predefinito, sia per le parotidi che per le sottomandibolari, compreso tra 0 e 3 [0 parenchima normale, 1 minimo cambiamento, 2 cambiamento moderato, 3 cambiamento severo]. Sono state calcolate le correlazioni tra parametri immunologici, istopatologici e strumentali e le AUROC degli SGUS score.
Risultati. Abbiamo diagnosticato SS per 14 (2M:12F) pazienti mentre per i restanti 36 (1M:35F) è stata confermata la diagnosi iniziale di sindrome sicca. Veniva osservata correlazione statisticamente significativa tra esito istopatologico delle ghiandole salivari minori e SGUS score parotide ($r=0,522$, $p<0,001$); inoltre si osservano correlazioni statisticamente significative ($p<0,001$) anche con titolazione degli ANA e degli ENA. Il valore medio dello score SGUS parotidi nei SS (media 1,2) risultava più elevato rispetto a sindrome sicca (media 0,31 $p<0,003$) mentre non risultava una differenza significativa per le sottomandibolari (1,06 vs 0,74). I due score risultavano significativamente correlati ($p<0,001$). La AUROC-SGUS parotidi risultava 0,786 ($p<0,001$) con accuratezza 0,76, specificità 0,97, sensibilità 0,26. La AUROC-SGUS sottomandibolari risultava 0,618 con accuratezza 0,7, specificità 0,971, sensibilità 0,066.
Conclusioni. La SGUS si conferma uno strumento accurato, facilmente riproducibile ed altamente specifico per la diagnosi non invasiva delle alterazioni ghiandolari tipiche della SS. Inoltre, si conferma la stretta correlazione tra i valori degli autoanticorpi (ANA ed ENA) e il dato istopatologico della biopsia delle ghiandole salivari minori.

Keywords: *Ghiandole salivari minori, Ecografia ghiandole salivari, Sindrome di Sjögren.*

DISTINCT CYTOKINE/CHEMOKINE PROFILE IN SJÖGREN'S SYNDROME IS ASSOCIATED WITH DISEASE ACTIVITY AND CLINICAL MANIFESTIONS

PO:10:187

R. Bursi, E. Bartoloni Bocci, G. Cafaro, I. Riccucci, S. Calvacchi, E. Marcucci, S. Cipriani, O. Bistoni, R. Gerli, C. Perricone
Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia

Background. Sjögren's syndrome (SjS) is an autoimmune disease of unknown aetiology. Several cytokines, chemokines and collagenases have been implicated in the pathogenesis of the disease. Nonetheless, biomarkers of diagnosis, outcome and response to treatment are still lacking. Therefore, we evaluated potentially pathogenic cytokines/chemokines in a monocentric cohort of SjS patients.
Methods. Sera were drawn from SjS patients classified according to 2016 ACR/EULAR criteria and 23 cytokines/chemokines (CCL2/MCP-1, IP-10/CXCL10, Flt3 Ligand, IFNa2, IL6, IL7, IL12, IL13, IL15, IL17A, TNFa, IL-1Ra, CXCL13, IL21, IL23, IL33, TSLP, IL22Ra, IL1RII, TNFRII, BAFF, CCL19/MIP-3B 66, MMP-8) were quantified using Luminex® multiplex immunoassay (BioRad- BioPlex 200 System-Luminex-Map technology R&D Systems, USA) following the manufacturer's instructions and customized procedures. Data were acquired using Bioplex manager v 6.1. P value <=0.05 was considered significant. Data were analyzed using GraphPad Prism V.8 (GraphPad Software, Inc.) software.
Results. Clinical and demographic features of 21 SjS patients are reported in table 1. Our main findings were that several cytokines positively correlated with indexes of disease activity. Particularly, we observed a correlation between IL-2RA and ESSDAI (r=0.602, P=0.005) and between IL-12p40 and ESSPRI (r=0.674, P=0.016) (Figure 1). Levels of IL-17A seem to be influenced by age (r=0.622, P=0.039) and showed a trend towards a positive correlation with labial salivary gland biopsy focus score (r=0.942, P=0.058). The only patient with cryoglobulins was the male who showed levels of BAFF/BLyS >20x higher than the remaining 20 females (43.4 ng/ml

Table I

	N	%
Sex	1M/20F	4.8/95.2
Age (years, mean±SD)	53.43±12.27	
disease duration (months, mean±SD)	30.29±10.47	
ESSDAI (mean±SD)	2.20±2.40	
ESSPRI (mean±SD)	4.18±2.12	
Global dryness VAS (0-10) (mean±SD)	5.00±2.32	
VAS fatigue (0-10) mean±SD)	4.00±2.39	
VAS pain (0-10) (mean± SD)	3.48±3.28	
Dry mouth	15	71.40
Dry eyes	17	81
Parotid Gland Swelling	4	19
Articular involvement	6	28 .6
Skin Involvement	1	4.7
Raynaud's Phenomenon	5	23.8
Other Organs	3	14.3
Lymphoma	1	4.7
Low Complement (C3 Or C4)	3	14.3
Low C3	3	14.3
Low C4	1	4.7
Leukopenia	7	33.3
Hypergammaglobulinemia	7	61.9
Monoclonal Gammopathy	2	10
Ana	19	90.5
Anti-SSA	19	90.5
Anti-SSB	10	47.6
Rheumatoid Factor	9	42.9
Cryoglobulins	1	4.7
Salivary Gland Biopsy Focus Score (Mean±SD)	1.99±1.45	
Hydroxychloroquine	5	23.8
Immunosuppressant	1	4.7

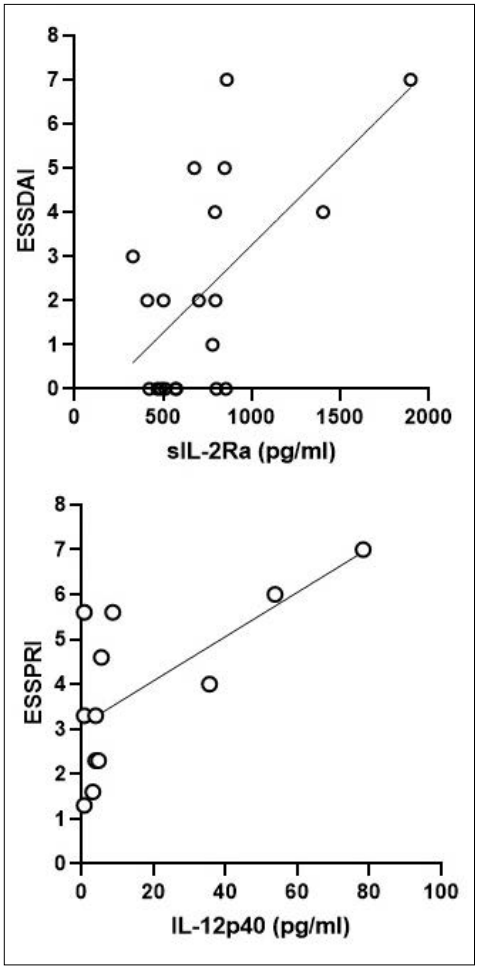


Figure 1

vs 1.8±1.6 ng/ml). Furthermore, we compared the results obtained in SjS patients with those from a cohort of 17 systemic sclerosis (SSc) patients. We found that IL-15 levels (3.36±3.1 vs 1.36±1.1 pg/ml, P=0.006) were significantly higher in SjS patients than in SSc.

Conclusions. For the first time we suggest the potential usefulness of IL-2RA as a marker of disease activity in SjS. Notably, IL2RA has been used as a marker to identify CD4+FoxP3+ regulatory T cells. So far, it is known that T follicular helper (Tfh) cell differentiation is inhibited by IL-2 while regulatory T cell differentiation and survival depend on it. Nonetheless, Wing et al. (1) described a CD25- subpopulation within human PD1+CXCR5+Foxp3+ Tfh cells preferentially located in germinal centers which is reduced by the presence of IL-2, possibly explaining the association with disease activity. We suggest that IL-12p40 measurement, that appears to have a pathogenic role in SjS, may represent a complementary tool in the evaluation of patients' symptoms. The presence of high levels of IL-15 in SjS is not novel and associated with T cell migration and proliferation in germinal centers. Finally, the observation of very high BAFF/BLyS levels in the male with cryoglobulins will require further analysis.

REFERENCES

1. Wing et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2017.

Keywords: *Cytokines, Disease activity, Sjögren.*

ANALISI DELLA SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DELL'AGOBIOPSIA MEDIANTE GUIDA ECOGRAFICA NEL PAZIENTE CON SOSPETTO LINFOMA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI NELLA SINDROME DI SJÖGREN

PO:10:188

I. Giovannini [1], V. Manfré [1], M. Lorenzon [2], S. Zandonella Callegher [3], E. Pegolo [4], A. Tel [5], L. Quartuccio [1], S. De Vita [1], A. Zabotti [1]

[1]Clinica di Reumatologia, ASUFC, Udine; [2]Istituto di Radiologia, ASUFC, Udine; [3]Dipartimento di Reumatologia, Ospedale di Brunico; [4]Istituto di Anatomia Patologia, ASUFC, Udine; [5]Dipartimento di Chirurgia Maxillofaciale, ASUFC, Udine

Scopo del lavoro. Il linfoma ghiandolare è la complicanza più temibile in corso di sindrome di Sjögren (pSS) e la tumefazione ghiandolare persistente ne è considerata il maggiore predittore. L'agobiopsia mediante guida ecografica (ultrasound-guided core needle biopsy, US-guided CNB) rappresenta un approccio innovativo alla tumefazione delle ghiandole salivari maggiori in pSS, consentendo sia lo studio del parenchima ghiandolare, sia la guida della sede da biopsiare (Figura 1A, 1B).
Scopo del lavoro è valutare la sicurezza e la tollerabilità dell'US-guided CNB in pazienti affetti da pSS con tumefazione delle ghiandole salivari maggiori.
Materiali e Metodi. Tra settembre 2019 e maggio 2021 sono stati arruolati pazienti consecutivi con diagnosi di pSS o sospetta pSS e con tumefazione persistente delle ghiandole salivari maggiori. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a US-guided CNB e successivamente rivalutati a 1 settimana, 2 settimane e 12 settimane dalla procedura mediante un questionario riguardante le complicanze post-procedurali e la Visual Analogue Scale per il dolore (0-10). Le complicazioni sono state classificate come transitorie (<12 settimane) o persistenti (>12 settimane).
Risultati. US-guided CNB è stata eseguita in 29 ghiandole salivari (22 parotidi e 7 sottomandibolari) in 28 pazienti. L'età media alla biopsia era di 58.9 (±13,4) anni.

Tabella I - Complications of US-guided CNB.

Patients presenting complications, *n/N* (%)	13/28 (46%)
Description of **transient** complications	
Swelling at biopsy site, *n*	3
Bleeding, *n*	1
Hematoma, *n*	1
Local Pain, *n*	9
Local infection, *n*	1
Sialocele or fistula, *n*	0
Anaesthesia/paraesthesia, *n*	1
Transient facial palsy (< 1 hour), *n*	1
No **persistent** complications reported	
All the above specified complications were transient (< 12 weeks). At present, no persistent complications were reported in the follow up.	

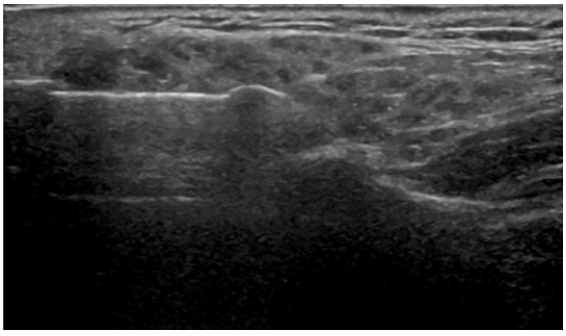


Figura 1A

Figura 1B

US-guided CNB è stata ben tollerata. Nel periodo di follow-up (media 10±7,07 mesi) non sono state riportate complicanze persistenti, ma solo complicanze transitorie in 13 pazienti (46,42%).
Nel dettaglio, 3 casi di tumefazione localizzata nell'area della biopsia (con risoluzione entro 1 settimana), 1 caso di sanguinamento con conseguente ematoma nell'area sottomandibolare, 1 caso di paralisi del faciale transitoria (scomparso entro 1 ora), 1 caso di parestesie in sede di nervo grande auricolare, 1 caso di infezione nel sito bioptico (trattato con antibioticoterapia) e 9 casi di modesto dolore post-procedurale (risoltosi in 10 giorni) (Tabella I).
La procedura è stata ben tollerata, con un dolore medio intra-procedurale e post-procedurale di 1,7 (±2,5) e 1,1 (±2,1), rispettivamente.
L'agobiopsia US-guided CNB ha acquisito materiale sufficiente per la diagnosi in 27/28 pazienti (96,4%).
Conclusioni. US-guided CNB rappresenta un nuovo approccio nella gestione di pazienti affetti da pSS con tumefazione delle ghiandole salivari maggiori. Questa procedura mostra un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità ed inoltre permette l'acquisizione di tessuto sufficiente per la diagnosi nella maggioranza dei pazienti.

Keywords: *Agobiopsia, Ghiandole salivari, Linfoma.*

REPARATIVE M2 MACROPHAGES CO-EXPRESSING VEGF CHARACTERIZE ANTI-MI2 DERMATOMYOSITIS

PO:10:189

M. Fornaro [1], F. Girolamo [2], D. D'Abbicco [3], A. Amati [4], L. Serlenga [4], F. Iannone [1]

[1]Unit of Rheumatology, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; [2]Unit of Human Anatomy and Histology, Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, Bari; [3]Institute of General Surgery G. Marinaccio, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari; [4]Unit of Neurophysiopathology, Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, University of Bari

Aim of the Study. Anti-Mi2 positive Dermatomyositis (DM) represents a subset of myopathies with specific clinical and histological hallmarks. The main histological hallmarks are higher myofiber necrosis and macrophages infiltrate in muscle biopsies (1, 2). The objective of this study was to characterize macrophages infiltrate in anti-Mi2 positive and anti-Mi2 negative DM.

Methods. The density of macrophages infiltrate (number of counted nucleated cells per biopsy area of 1 mm^2) was assessed in muscle samples from patients with a diagnosis of DM. Muscle samples were stained to detect the density of M1 toxic macrophages (CD11c+/iNOS+) and M2 reparative macrophages (CD11c+/arginase+). Moreover, we studied the density of M1 and M2 macrophages co-expressing vascular endothelial growth factor (VEGF).

Results. This study included 6 anti-Mi2 positive DM (F/M 5:1, mean onset age: 55±18) and 15 anti-Mi2 negative DM (F/M 12:3, mean onset age: 49±19). At the time of biopsy, anti-Mi2 positive DM highlighted a trend to a higher value of CPK (anti-Mi2+ 2862±2951 UI/ml vs anti-Mi2- 1323±2575 UI/ml, p=0.2), a higher percentage of necrotic/degenerative fibers (4.7±5.1 vs 1±1.2, p<0.05), while manual muscle test-8 was similar (69±9 vs 68±12, p=0.8). We did not find differences for M1 and M2 infiltrates between Mi2 positive and Mi2 negative patients. However, when we evaluated the density of macrophages that co-expressed VEGF, we found a higher density of M2+/VEGF+ in patients anti-M2 positive compared to patients anti-Mi2 negative (anti-Mi2+ 3.7±2.2 mm^2 vs 0.7±0.7 mm^2, p<0.001). No difference was found for M1+/VEGF+ density (Table I). Finally, a moderate correlation was found between M2+/VEGF+ macrophages and the percentage of necrotic/degenerative fibers (r=0.581, p=0.029).

Conclusions. Our study does not show a difference in macrophage M1 or M2 infiltrates between anti-Mi2 positive and anti-Mi2 negative DM. However, a higher infiltrate of activated M2 + macrophages co-expressing VEGF was observed only in anti-Mi2 positive DM. We suppose that macrophages infiltrate in DM might have a primary role during tissue repairment, rather than being the main cause of the damage. Further studies with a higher sample are needed to best characterize the differences in inflammatory infiltrates in the specific subsets of DM.

REFERENCES

1. Fornaro M, Girolamo F, Cavagna L, et al. Severe muscle damage with myofiber necrosis and macrophage infiltrates characterize anti-Mi2 positive dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2020 Nov 29: keaa739.
2. Jantima Tanboon, Michio Inoue, Shinya Hirakawa, et al. Pathologic Features of Anti-Mi-2 Dermatomyositis. Neurology. 2021; 96: e448-e459

Keywords: *Dermatomyositis, Muscle biopsy, Immunohistochemistry.*

Table I - Characteristics of anti-Mi2 positive and anti-M12 negative Dermatomyositis.

Variables	Anti-Mi2+ DM n. 6 pz	Anti-Mi2- DM n. 15 pz (3 anti-SAE, 4 anti-TIF1γ, 4 anti-MDA5, 3 anti-NXP2, 1 negative for myositis specific antibodies)
Age, years	55±18	49±19
CPK , UI/ml	2862±2951	1323±2575
MMT-8	69±9	68±12
% necrotic/degenerative fibers	4.7±5.1	1±1.2*
M1 iNOS+ macrophages, mm^2	6.6±5.2	6.2±3.9
M2 argininase+ macrophages, mm^2	4.5±4	3.9±3.9
M1/VEGF+ macrophages, mm^2	2±1.9	2±1.7
M2/VEGF+ macrophages, mm^2	3.8±0.7	0.7±0.8**

Data are expressed as mean ± standard deviation. *p<0.05, **p<0.001 vs anti-Mi2 + DM

UTILITÀ DEGLI ANTICORPI MIOSITE-SPECIFICI NELLA DIAGNOSI DI MIOSITE: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI 19 ANNI

PO:10:190

G. Del Frate, A. Sonaglia, E. Treppo, S. De Vita, L. Quartuccio
Clinica Reumatologica ASUFC, Udine

Scopo del lavoro. Valutazione retrospettiva dell'iter diagnostico-terapeutico effettuato dai pazienti affetti da miosite seguiti presso il nostro Centro dal 2003 al 2021, ipotizzando un ruolo diagnostico prioritario della sierologia (anticorpi miosite-associati e miosite-specifici).
Materiali e Metodi. Abbiamo incluso i pazienti con diagnosi di miosite (dermatomiosite, polimiosite, sindrome da anti-sintetasi, miosite da statine, miosite a corpi inclusi) seguiti tra gennaio 2003 e maggio 2021; abbiamo studiato l'iter diagnostico, l'approccio terapeutico e l'outcome clinico.
Risultati. Sono stati identificati 57 pazienti, 14 maschi (24,5%) e 43 femmine (75,4%), con età media alla diagnosi di 59+/-17 anni, così suddivisi: 25 con dermatomiosite (43,8%), 14 con sindrome da anti-sintetasi (24,56%), 8 con polimiosite (14%), 6 con miosite da statine (10,5%) di cui 1 da riso rosso (1,75%), 4 con miosite a corpi inclusi (7%).
Le positività anticorpali riscontrate erano: 13 antiSSA-Ro52 (22,8%), 12 anti-Jo1 (21%), 10 antiSSA-Ro60 (17,5%), 6 anti-Mi2alfa (10,52%), 5 anti-HMGCoAR (13,5%), 4 anti-SAE (7,01%), 4 anti-Tif1 (7,01%), 4 anti-RNP (7,01%), 3 anti-SSB/La (5,2%), 3 anti-SRP (5,2%), 3 anti-MDA5 (5,2%), 3 anti-Ku (5,2%), 2 anti-NXP2 (3,5%), 2 anti-PM-Scl (3,5%), 1 antiMi2b (1,75%); 7 casi (13,4%) erano negativi per tutti gli autoanticorpi ricercati.
Un terzo dei pazienti (19/57: 33,3%) presentavano più di una positività anticorpale. Gli ANA erano presenti in 43/57 (75,4%).
Alla diagnosi 52 pazienti (91,2%) presentavano impegno clinico muscolare, 38 (66,6%) cutaneo, 24 (42,1%) articolare, 22 (38,6%) impegno polmonare, 5 (13,5%) cardiaco.
L'iter diagnostico è stato completato con EMG in 46 pazienti (80,7%), in 26 (45,6%) con la biopsia muscolare e in 10 (17,5%) con RMN. Per escludere una possibile eziologia paraneoplastica, 29 pazienti (50,8%) hanno effettuato PET-TC, risultata positiva in 3/29, 10,3% (1 paziente con cancro mammella e 2 pazienti con adenocarcinoma del colon).
In 46 pazienti (80,7%) abbiamo studiato l'impegno polmonare mediante PFR e in 36 (63,1%) abbiamo approfondito con HRTC (interstiziopatia in 19 casi, 33%).
I trattamenti utilizzati sono stati i seguenti: IVIG in 32 pazienti (56,1%), ciclosporina in 31 (54,3%), methotrexate in 28 (49,1%), rituximab in 25 (43,8%), tacrolimus in 19 (33,3%), ciclofosfamide in 10 (17,5%).
Conclusioni. La disponibilità degli anticorpi miosite-specifici e miosite-associati permette oggi di inquadrare la larga maggioranza dei pazienti nell'ambito di una miosite specifica, anche senza ricorrere alla biopsia muscolare. Un appropriato follow-up (es. per rischio di neoplasia) ed una terapia adeguata (in base al tipo di miosite) viene in tal modo consentita.

Keywords: *Miositi, Anticorpi miosite specifici, Anticorpi miosite associati.*

ESPRESSIONE DI MIRNA ESOSOMIALI PERIFERICI NEI PAZIENTI CON SINDROME DA ANTICORPI ANTISINTETASI: IDENTIFICAZIONE DI POSSIBILI MARCATORI DI INTERESSAMENTO POLMONARE

PO:10:191

G. Zanframundo [1], S. Bozzini [1], V. Codullo [1], S. Lettieri [2], M. Morosini [2], B. Atienza-Mateo [3], S. Remuzgo [3], F. Bottazzi [1], B. Palermo [1], E. Bellis [1], C. Montecucco [1], M. Gonzalez-Gay [3], F. Meloni [2], L. Cavagna [1]

[1]U.O.C. di Reumatologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; [2]Divisione di Pneumologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; [3]Divisione di Reumatologia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain

Scopo del lavoro. Identificare possibili biomarcatori periferici di interstiziopatia polmonare (ILD) in corso di sindrome antisintetasica (ASSD).

Materiali e Metodi. Popolazione target: pazienti con nuova diagnosi di ASSD (positività per anticorpi antisintetasi (Euroline Pannello Miositi 16 Ag, Euroimmun, Lubecca, Germania) e con almeno una manifestazione tra artrite, miosite e ILD), non in trattamento immunosoppressivo (permesso prednisone a dosi inferiori a 12.5 mg/die da non più di un mese e/o idrossiclorochina qualunque dosaggio da non più di 2 mesi).

Arruolamento: 06/19-12/2020.

Stratificazione dei pazienti: presenza/assenza ILD (HRCT torace basale in tutti i casi).

Prelievo basale di sangue periferico e successiva valutazione su plasma di differenti miRNA esosomiali (PCR array: MIHS-111ZG, Qiagen).

Risultati. Sono stati arruolati 15 pazienti, 11 con ILD, 4 senza. Evidenziata dis-regolazione nell'espressione di alcuni miRs nei pazienti con ILD (miR-15b-5p, miR-23a-3p, miR-25-3p, miR-30a-5p and miR29c-3p) ($p<0.05$) (Figura 1), L'efficacia dei 5 miRNA nel predirre ILD è stata valutata tramite la costruzione di curve ROC. Le aree sotto la curva (AUC) di miR-15b-5p, miR-25-3p, miR-30a-5p e miR29c-3p erano rispettivamente 0.83, 0.87, 0.86 and 0.89. Tutti i miRNA associati ad ILD sono risultati essere coinvolti nella via di segnalazione PI3K-Akt (DIANA-mirPath analysis).

Conclusioni. nei pazienti con ASSD-ILD appare esserci un'aumentata espressione periferica di specifici miRNA esosomiali (miR-15b-5p, miR-23a-3p, miR-25-3p, miR-30a-5p e miR29c-3p). I miRNA identificati modulano la risposta immune e infiammatoria (1), i processi di fibrogenesi polmonare (2) ed interferiscono principalmente sul pathway PI3K-Akt, che regola proliferazione cellulare e l'apoptosi (3) ed è attivata in maniera aberrante nei fibroblasti polmonari dei pazienti fibrotici (ILD) (4). Grazie al nostro risultato appare plausibile pianificare ulteriori e più mirati studi volti a chiarire il significato di questi miRNA nei pazienti con ASSD, come biomarcatori di ILD. In aggiunta la loro identificazione puo chiarire alcuni meccanismi patogenetici di fibrogenesi polmonare nell'ASSD.

BIBLIOGRAFIA

1. Prabahar A, et al. MicroRNA. 2017; 6: 71-78.
2. Sessa R, et al. Pulm Circ. 2013; 3: 315-28.
3. Ersahin T, et al. Mol Biosyst. 2015; 11: 1946-54.
4. Zhang XL, et al. Mol Med Rep. 2016; 14: 5699-5706.

Keywords: *Sindrome antisintetasica, miRNA esosomiali periferici, Interstiziopatia polmonare.*

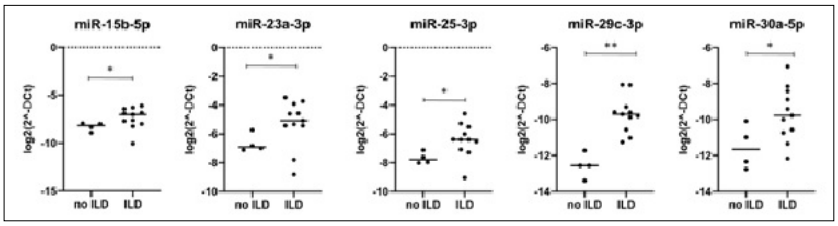


Figura 1 - Confronto dei livelli relative dei 5 miRNA selezionati in relazione alla presenza o assenza di ILD (trasformazione logaritmica). *p<0.05; **p>0.01.

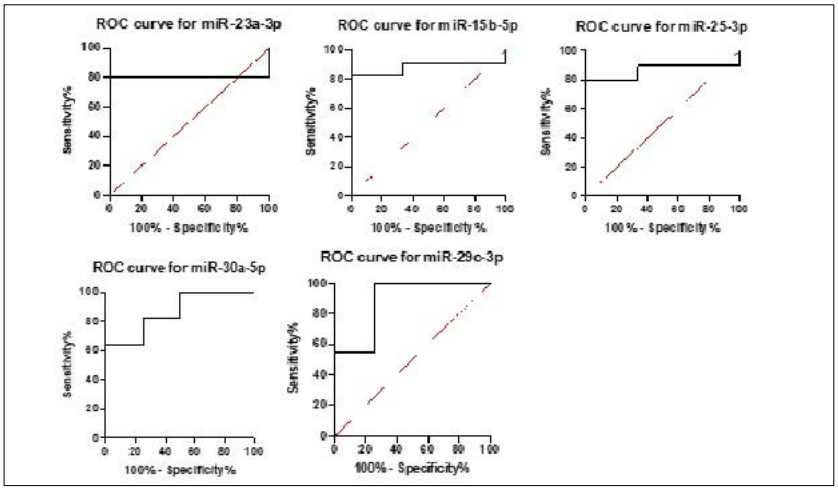


Figura 2

PERFORMANCE DEI CRITERI CLASSIFICATIVI EULAR/ACR 2017 PER LE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE (MII) IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON MII E CONFRONTO CON I CRITERI DI BOHAN E PETER IN RELAZIONE ALLA DIAGNOSI CLINICA

PO:10:192

C. Cardelli, S. Barsotti, D. Serafin, A. Tripoli, L. Carli, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono un gruppo di rare patologie autoimmuni sistemiche, spesso di difficile diagnosi. Nel 2017 la European League Against Rheumatism (EULAR) e l'American College of Rheumatology (ACR) hanno prodotto nuovi criteri classificativi per le MII (1).
Scopo del lavoro è valutare la performance dei criteri classificativi EULAR/ACR e la loro applicabilità nella pratica clinica in una coorte monocentrica di pazienti con MII, confrontandoli con i criteri di Bohan e Peter (2) (BP) in relazione alla diagnosi clinica.
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato retrospettivamente pazienti consecutivi con MII seguiti presso il nostro ambulatorio specialistico da Gennaio 2018 a Maggio 2021, raccogliendo dati demografici, clinici, laboratoristici e istopatologici. I nuovi criteri classificativi sono stati applicati utilizzando un calcolatore online sviluppato dalle commissioni EULAR/ACR. Per l'analisi dei dati sono stati utilizzati strumenti di statistica descrittiva e inferenziale, considerando statisticamente significativo un p-value<0.05.
Risultati. Abbiamo incluso 110 pazienti con diagnosi clinica di MII (66.4% donne), così rappresentati: 54 polimiosite (PM 49.1%), 36 dermatomiosite (DM 32.7%, 1 DM giovanile), 9 miosite a corpi inclusi (IBM 8.2%), 6 DM clinicamente amiopatica (CADM 5.5%), 5 miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM 4.5%). L'età media all'esordio della malattia era 57.4±14.6 anni. Il 50.9% dei pazienti presentava positività per almeno un anticorpo miosite-specifico; 24 (21.8%) erano positivi per anticorpi anti-sintetasi (AAS) (14.5% anti-Jo1).
Secondo i criteri BP, 69 pazienti (62.7%) erano classificati come MII definita o probabile, 25 (22.7%) come MII possibile, mentre 16 (14.6%) non rispettavano i criteri per la diagnosi.
In base ai criteri EULAR/ACR, 87 pazienti (79.1%) venivano classificati come MII definita o probabile, 6 (5.5%) come MII possibile e 17 (15.4%) non erano classificabili come MII.
Undici pazienti non-MII sulla base dei criteri BP venivano riclassificati come MII applicando i criteri EULAR/ACR, mentre dodici pazienti non-MII in base ai nuovi criteri risultavano invece MII in accordo con i criteri BP. Cinque pazienti non risultavano classificabili come MII secondo entrambi i sistemi classificativi (1 CADM, 4 PM; 3 positivi per AAS diversi da anti-Jo1).
La concordanza tra i due sistemi classificativi è risultata bassa (k=0.18 p=0.05).
In relazione ai principali subset di malattia, la sensibilità e la specificità dei criteri classificativi EULAR/ACR sono risultate rispettivamente 74.0% e 87.5% per PM (vs 79.6% e 67.9% BP), 83.3% e 100% per DM (vs 86.1% e 97.3%), 88.9% e 98.0% per IBM.
Conclusioni. Sebbene abbiano mostrato un'elevata specificità con potenziali implicazioni positive nella ricerca futura sulle MII, i nuovi criteri classificativi EULAR/ACR del 2017 sembrano ottenere una performance subottimale nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Lundberg IE, et al. Arthritis Rheumatol. 2017.
2. Bohan A, Peter JB. N Engl J Med. 1975.

Keywords: *Miopatie infiammatorie, Criteri classificativi, Classificazione miositi.*

LONG-TERM SAFETY OF RITUXIMAB IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: THE EXPERIENCE OF A SINGLE CENTRE

PO:10:193

O. Berardicurti [1], V. Pavlych [1], I. Di Cola [1], P. Ruscitti [1], P. Di Benedetto [1], L. Navarini [2], A. Marino [2], P. Cipriani [1], R. Giacomelli [2]

[1]Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, Rheumatology Unit, University of L'Aquila;
[2]Rheumatology and Immunology Unit, Department of Medicine, University of Rome 'Campus Biomedico', Rome

Objective. This work aims to evaluate the long-term safety of rituximab (RTX) in primary Sjögren's syndrome (pSS).
Methods. A historical cohort study was performed, between 2008 and 2019. Thirty-five pSS patients were enrolled. All patients were >18 years old and fulfilled the American-European Consensus Criteria for pSS (1). Patients were included if they had moderate (ESSDAI between 5 and 13) to high (ESSDAI > or =14) disease activity (2), or they have enlarged parotid or arthritis for at least 3 months not responsive to glucocorticoids and immunosuppressive agents. RTX courses were repeated every 24 weeks, and every single course comprised an infusion of 1,000 mg RTX on day 1 and day 15. Clinically meaningful improvement was defined as a reduction in ESSDAI of at least 3 points (2). Patients experiencing side effects or lack of efficacy discontinued the treatment, according to clinical judgment.

Table I - pSS patients' characteristics at baseline.

	All pSS (35)	RTX-suspended (13)	RTX-non suspended (22)	p value (suspended Vs non-suspended)
Female, n (%)	32 (91%)	12 (92%)	20 (91%)	1
Age at diagnosis, years (mean ± SD)	53.71 ± 11.23	55.36 ± 10.92	50.92 ± 11.64	0.26
Delay from symptoms onset and diagnosis, years (mean ± SD)	5.06 ± 6.38	6.23 ± 7.57	3.08 ± 2.90	0.16
Age at RTX first administration, years (mean ± SD)	60.40 ± 10.60	62.00 ± 10.08	57.69 ± 11.32	0.25
Clinical manifestations				
Xerostomia, n (%)	32 (91%)	12 (92%)	20 (91%)	1
Xeroftalmia, n (%)	34 (97%)	12 (92%)	22 (100%)	0.37
Constitutional symptoms, n (%)	9 (26%)	3 (23%)	6 (27%)	1
.....Lymphoadenopathy, n (%)	8 (23%)	2 (15%)	6 (27%)	0.68
Parotidomegaly, n (%)	5 (14%)	1 (8%)	4 (18%)	0.63
Arthritis, n (%)	23 (66%)	9 (69%)	14 (64%)	1
Skin involvement, n (%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (4%)	1
Lung involvement, n (%)	2 (6%)	1 (8%)	1 (4%)	1
Kidney involvement, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Muscular involvement, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
PNS involvement, n (%)	6 (17%)	2 (15%)	4 (18%)	1
CNS involvement, n (%)	1 (3%)	1 (8%)	0 (0%)	0.37
ESSDAI (mean ± SD)	5.56 ± 5.38	6.54 ± 6.59	5.05 ± 5.38	0.46
RF positivity, n (%)	9 (26%)	2 (15%)	7 (32%)	0.43
ANA positivity, n (%)	13 (37%)	4 (31%)	9 (41%)	0.72
antiRo/SSA positivity, n (%)	12 (34%)	5 (38%)	7 (32%)	0.73
antiLa/SSB positivity, n (%)	6 (17%)	2 (15%)	4 (18%)	1
IgG, mg/dL (mean ± SD)	1223 ± 267.3	1269 ± 310.8	1148 ± 163.8	0.30
Therapies				
GCs, n (%)	22 (63%)	8 (62%)	14 (64%)	1
HCQ, n (%)	11 (31%)	3 (23%)	8 (36%)	0.48
MTX, n (%)	6 (17%)	1 (8%)	5 (23%)	0.38
Focus score (mean ± SD)	2.01 ± 2.28	1.55 ± 1.00	2.36 ± 2.88	0.34

RTX, rituximab; n, number; SD, standard deviation; RF, rheumatoid factor; ANA, anti-nuclear antibodies, GCs, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; MTX, methotrexate.

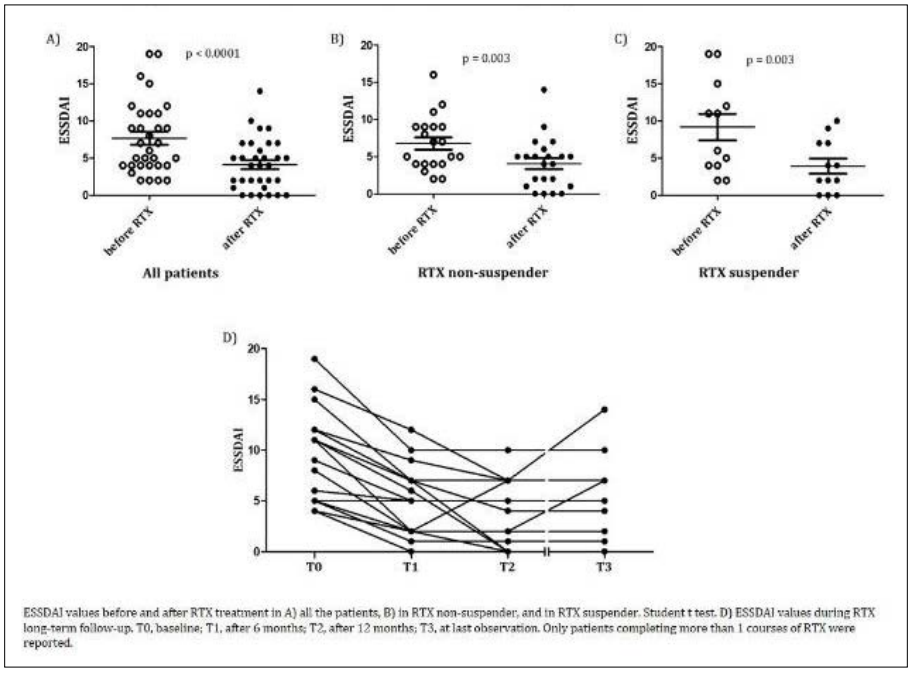


Figure 1 - Rituximab effects on ESSDAI in treated pSS patients.

Results. Patients were mainly female (91%) with a mean age of 54 years. During the observation, 13 patients (37.1%) discontinued RTX (10 cases per 100 patient-years, 95% CI: 0.061-0.17). Baseline demographics, disease characteristics, ESSDAI values, and treatment were comparable across RTX-suspended and non-suspended. Patients exposed to RTX had been followed for 35.82±32.56 months, and the time of observation varied from 96 to 6 months. In detail, 8 (22,8%) patients received 1 RTX course, 6 patients (17.1%) received 16 courses, 6 patients (17,1%) 2 treatment courses, 4 patients (11.4%) received 3 courses, 3 (8.6%) patients received 4 courses, 2 patients (5.7%) received 11 courses, 2 patients (5.7%) received 6 courses, 1 patient (2.8%) received 10 courses, 1 patient (2.8%) received 8 courses, 1 patient (2.8%) received 7 courses, and 1 patient (2.8%) received 5 courses. At baseline, the mean ESSDAI was 5.56 (SD ±5.38), as shown in Table I. All the patients, except one, experienced an ESSDAI meaningful improvement during long-time follow-up, as showed in Figure 1. Throughout observation, 13 (37%) patients discontinued RTX treatment. Four out of 13 (30.8%) suspended the treatment after the first infusion due to infusion-related reactions. During subsequent courses, the main cause of RTX discontinuation was hypogammaglobulinemia onset (7 patients). Hypogammaglobulinemia was associated with severe infections in 2 patients. No difference in demographic baseline features was outlined between RTX-suspended and non-suspended. Furthermore, pSS baseline features, such as disease presentation, FS, autoantibodies, and concomitant drugs did not influence the development of hypogammaglobulinemia.

Conclusion. RTX long-term administration showed to be a safe, well-tolerated, and effective treatment in patients with active systemic disease. ESSDAI improvement was maintained over the years without a significant increase in side effects.

REFERENCES

1. Vitali C, Ann Rheum Dis. 2002; 61: 554-8.
2. Seror R, Ann Rheum Dis. 2016; 75: 382-9.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Rituximab, Farmaco-sicurezza.*

TENDER POINTS: A POSSIBLE CLINICAL TOOL FOR RECOGNIZING IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES IN INTERSTITIAL PNEUMONIA PATIENTS

PO:10:194

G. Sambataro [1], D. Sambataro [2], C. Ferrara [1], C. Spadaro [1], S. Palmucci [1], C. Vancheri [1]
[1]Università di Catania; [2]Artroreuma S.r.l., Mascalucia (CT)

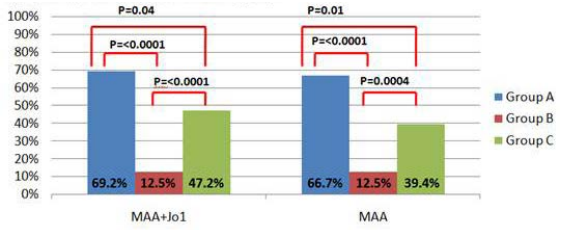
Introduction and Aim. Isolate Interstitial Pneumonia (IP) is a common manifestation of Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIMs) (1). The recent discover of new Myositis Associated Antibodies (MAA) improved the diagnosis of IIM-IP, but the majority of these antibodies is associated with mild myopathy. Moreover, except for Jo1, MAAs are not commonly tested by ENA commercial kits, raising the question of which patients should be tested for them.
The aim of the study is to evaluate the role of the clinical exam of the muscle fascia, as a potential predictive factor for MAA positivity in IP patients. In this regard, we evaluated Tender Points (TPs), commonly used for the diagnosis of Fibromyalgia, exploiting their localization in the tendinous part of the muscle, in direct continuity with the dense connective tissue of the fascia.
Materials and Methods. We prospectively evaluate 26 IP patients with positive TP (group A), 72 patients with primary Fibromyalgia (TP+, group B) and 108 IP patients with features suggestive for IIM (2) (group C). Group A and C were enrolled in the regional referral center for IP, group B in an outpatient clinic of Rheumatology. All patients involved in the study were clinically evaluated by the same rheumatologists, and were tested for complete autoimmunity, including MAA. These antibodies were semi-quantitative evaluated with Euroimmun kit.
Results. MAA were found in 18 (69.2%) patients of group A, 9 (12.5%) of group B, and 51 (47.2%) of group C. Excluding Jo1, MAA were found in 16 (66.7%) patients of group A, 9 (12.5%) of group B, and 37 (39.4%) of group C (Figure1). Prevalence of MAA in the three groups is reported in table I. Considering seropositie patients, a specific diagnosis of Connective Tissue Disease (CTD) was made in 72.2% subjects in group A (61.1% IIMs, 5.5% Systemic Lupus Erythematosus and primary Sjögren's Syndrome, pSS) and 88.3% in group C (58.9% IIMs, 25.5% pSS, 3.9% Systemic Sclerosis, SSc, 2% overlap Polymyositis-SSc), none in group B. A classification of Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features was made in 27.8% of patients in group A, and 13.7% in group C. Finally, 9.7% of patients in group B were considered Undifferentiated CTD.
Conclusions. TP+IP patients showed higher prevalence of MAAs than patients with fibromyalgia alone or IP patients with other features suggestive for IIMs. This difference even increases considering only MAAs not included in the common ENA kits. Patients with isolated fibromyalgia positive for MAAs should be followed up for possible onset of IP.

REFERENCES

1. Cavagna L, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum time course. J Clin Med. 2019; 8: 2013.
2. Sambataro D, et al. Patients with Interstitial Lung Disease Secondary to autoimmune diseases: how to recognize them? Diagnostics (Basel). 2020; 10: 208.

Keywords: *Myositis, Fibromyalgia, Interstitial lung disease.*

Figure 1 - Proportion of MAAs in studied groups.



Group A: Interstitial Pneumonia patients with Tender Point positivity; Group B: patients with Fibromyalgia; Group C: Interstitial Pneumonia patients with features suggestive for Idiopathic Inflammatory myopathies; MAAs: Myositis Associated Antibodies.

Table I - Prevalence of Myositis Associated Antibodies of the studied group.

Ab	Group A 26 pts	Group B 72 pts	Group C 108 pts	G-A vs G-B	G-A vs G-C	G-B vs G-C
Jo1	2 (7.7%)	0 (0%)	14 (13%)	0.01	0.45	0.001
PL7	4 (15.4%)	1 (1.4%)	5 (4.6%)	0.005	0.05	0.02
PL12	1 (3.8%)	1 (1.4%)	4 (3.7%)	0.46	0.98	0.01
OJ	1 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0.09	0.04	1
Ro52	6 (23%)	0 (0%)	23 (21.3%)	<0.0001	0.85	<0.0001
Pm/scl100	6 (23%)	5 (7%)	4 (3.7%)	0.02	0.002	0.32
Pm/scl75	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.8%)	1	0.38	0.15
Pm/scl tot	6 (23%)	5 (7%)	7 (6.5%)	0.02	0.01	089
Ku	2 (7.7%)	1 (1.4%)	4 (3.7%)	0.11	0.37	0.35
Mi2	1 (3.8%)	1 (1.4%)	3 (2.8%)	0.46	0.79	0.53
SRP	1 (3.8%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0.09	0.27	0.42
U1-RNP	1 (3.8%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0.09	0.27	0.42
MDA5	0 (0%)	1 (1.4%)	3 (2.8%)	0.54	0.38	0.53
Tiff1γ	0 (0%)	2 (2.8%)	0 (0%)	0.39	1	0.08

Legend: Ab: Antibody; G: Group; Group 1: Interstitial Pneumonia patients with positive tender points; Group 2: patients with positive tender points; Group 3: Interstitial Pneumonia patients without tender points but with features suspected for underlying Idiopathic Inflammatory Myopathies.
Data are reported in absolute number (proportion of the studied group)
Multiple Antibody positivity was found in 5 patients of group A, 2 of group B, and 12 of group C

CARATTERISTICHE CLINICHE ED EVOLUZIONE DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV2 NEI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME ANTISINTETASICA: VALUTAZIONE DI UNA COORTE MULTICENTRICA

PO:10:195

G. Zanframundo [1], V. Vertui [2], I. Llorente [3], I. Cavazzana [4], M. Fredi [4], F. Franceschini [4], V. Codullo [1], S. Grignaschi [1], E. Bellis [1], B. Palermo [1], F. Bottazzi [1], V. Morandi [1], E. Bravi [5], E. Arrigoni [5], F. Meloni [2], S. Castaneda [3], L. Cavagna [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; [2]U.O.C. Pneumologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; [3]Department of Rheumatology, Hospital Universitario de La Princesa, Cátedra UAM-Roche, EPID-Future, Madrid, Spain; [4]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, Università e ASST Spedali Civili, Brescia; [5]U.O.S. Reumatologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza

Scopo. Descrivere l'impatto dell'infezione da SARS-CoV2 in una coorte multicentrica di pazienti affetti da sindrome antisintetasica (ASSD).

Materiali e Metodi. Studio multicentrico retrospettivo su una coorte di 123 pazienti con ASSD (positività per anticorpi antisintetasi) con almeno una manifestazione tra artrite, miosite e interstiziopatia polmonare -ILD). Periodo di inclusione: 01/03/20-01/04/21. Diagnosi COVID-19: positività tampone molecolare SARS-CoV-2.

Risultati. Nella coorte abbiamo identificato 12 casi di COVID-19 (10%), in prevalenza di sesso femminile (8; 75%), riassunti nella tabella I. In mediana i pazienti avevano 51 anni (range interquartile-IQR: 48-66) alla diagnosi di COVID-19 ed erano in follow-up da 65 mesi (IQR: 36-77). Undici pazienti (92%) avevano un'ILD nota e 2 erano in O2 terapia domiciliare sotto sforzo. L'ASSD era stabile da almeno 12 mesi in tutti i casi. Infezione COVID-19: 6 pazienti (50%) erano paucisintomatici e 6 (50%) hanno sviluppato una polmonite interstiziale bilaterale, di cui 5 (41%) ricoverati in ambiente non intensivo. Tutti erano in terapia con immunosoppressori e 8 con prednisone (75%, dose mediana 7 mg/die, IQR: 5-7,5 mg/die). Il methotrexate è stato sospeso in tutti i casi, l'associazione ciclosporina+azatioprina nell'unico paziente in trattamento e la ciclosporina ridotta del 50% in un caso. Tre pazienti (25%) hanno iniziato/potenziato O2 terapia (1 cannule nasali, 1 maschera di Venturi FiO2 100%, 1 c-PAP). L'infezione da SARS-CoV-2 si è clinicamente risolta in 11 pazienti in mediana dopo 20 giorni (IQR 14-29). Un paziente (maschio, 74 anni) con multiple comorbidità è andato incontro ad exitus in undicesima giornata, dopo inizio di c-PAP. In un paziente (maschio, 68 anni) con ILD, in cui non era stata modificata la terapia immunosoppressiva (ciclosporina) durante il ricovero, si è evidenziato una riacutizzazione muscolare e polmonare dell'ASSD a due mesi dalla guarigione dell'infezione. In tutti gli altri casi si è assistito ad un ritorno alle condizioni cliniche pre-COVID19 ed alla terapia precedentemente in atto.

Conclusioni. Nella nostra coorte abbiamo evidenziato un'elevata prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2. L'infezione ha avuto un decorso più lieve nelle 8 pazienti di sesso femminile (100% dei casi), più aggressivo nei maschi, con un exitus e una riacutizzazione polmonare e muscolare dell'ASSD (50% dei casi). Nell'ASSD appare importante considerare l'impatto che l'infezione da SARS-CoV-2 può avere in termini non solo di severità dell'infezione stessa, ma anche come possibile trigger di riacutizzazione di malattia, in particolare nei pazienti di sesso maschile

Keywords: *Sindrome antisintetasica, COVID-19, Polmonite interstiziale.*

	Sesso	Ab antisintetasi	Età a diagnosi di COVID19 (anni)	Durata ASSD (mesi)	Manifestazioni ASSD	Aspetto HRCT	PDN (mg/die) pre-COVID19	Immunosoppressori pre-COVID19	Modifiche immunosoppressore durante COVID19	Altre terapie pre-COVID19	Principali sintomi COVID19	Terapia COVID19	Ricovero	Comorbidità	Outcome COVID19	Outcome ASSD post-COVID19
Paziente 1	M	Jo1	68	22	AMI	NSIP	5	Cys+MTX	stop MTX	O2 terapia (1 L/min)	Febbre, polmonite interstiziale	GC e.v., remdesivir, azitromicina, eparina, O2 terapia (FiO2 100%)	Si	DM II; CMI; IPA	Guarigione	Riacutizzazione ILD (O2 terapia 6 L/min) e miosite (MMT8 135/150)
Paziente 2	F	Jo1	26	103	AMI	UIP	no	Cys	No	No	Anosmia, ageusia, febbre	Nessuna	no	Nessuna	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 3	F	Jo1	50	141	MI	NSIP+OP	6.25	Aza	No	No	Anosmia	Nessuna	no	Nessuna	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 4	F	Jo1	38	91	AMI	NSIP	no	Cys	No	No	Anosmia, febbre	Nessuna	no	Nessuna	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 5	F	Jo1	49	41	AMI	NSIP	5	Cys+MTX	stop MTX	HCQ	Diarrea, febbre, polmonite interstiziale	GC e.v., azitromicina, eparina	Si	IPA; BPCO	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 6	F	PL7	51	39	MI	NSIP	7,5	Cys	No	O2 terapia (1 L/min)	Anosmia, ageusia, febbre	Nessuna	no	BPCO	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 7	M	Jo1	44	72	AMI	OP	7,5	Cys+Aza	stop Cys+Aza	No	Anosmia	Nessuna	no	Nessuna	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 8	M	PL12	65	68	AMI	negativa	no	MTX	No	No	Anosmia, ageusia, febbre	Nessuna	Si	Nessuna	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 9	F	Jo1	60	58	AMI	NSIP	no	MTX	No	No	Febbre, polmonite interstiziale	Nessuna	no	Nessuna	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 10	F	PL7	51	32	MI	NSIP	5	MTX	No	No	Diarrea, febbre, polmonite interstiziale	Nessuna	no	IPA	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19
Paziente 11	M	Jo1	74	72	AMI	NSIP+OP	10	Cys	Riduzione Cys 50%	HCQ	Polmonite interstiziale	GC e.v., azitromicina, remdesivir; cPAP	Si	Linfoma (recidiva); DM II; IRA; sanguinamento gastroenterico in accertamento	Exitus	-
Paziente 12	F	Jo1	82	62	AMI	NSIP	7,5	Cys	No	O2 terapia (2 L/min)	Anosmia, ageusia, polmonite interstiziale	GC e.v., azitromicina, eparina, aumento O2 terapia (cannule nasali)	Si	IRC; IPA	Guarigione	Condizioni e terapia pre-COVID19

Tabella I: caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio. Legenda: F, femmina; M, maschio; Ab, anticorpi; MI, miosite; I, interstiziopatia polmonare; NSIP, non specific interstitial pneumonia; UIP, usual interstitial pneumonia; OP, organizing pneumonia; Cys, ciclosporina; MTX, methotrexate; Aza, azatioprina; HCQ, idrossiclorochina; L, litro; GC, glucocorticoidi; e.v., per via endovenosa; DM, diabete mellito; CMI, cardiomiopatia ischemica; IPA, ipertensione arteriosa; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; IRC, insufficienza renale cronica; ILD, interstiziopatia polmonare; MMT8, manual muscle testing 8

CONTRIBUTION OF NON-COMPUTED VARIABLES IN THE PERFORMANCE OF CARDIOVASCULAR RISK ALGORITHMS IN SJÖGREN'S SYNDROME AND RHEUMATOID ARTHRITIS

PO:10:196

G. Cafaro, C. Perricone, I. Riccucci, R. Bursi, S. Calvacchi, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci
Rheumatology Unit, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia

Objectives. Primary Sjögren's syndrome (SS) and rheumatoid arthritis (RA) are both associated to higher risk of cardiovascular (CV) events. Both traditional CV risk factors and disease-specific mechanisms contribute to the increased CV risk (CVR). In order to efficiently stratify patients according to their CVR, a number of algorithms have been developed for the general population but underestimate CVR in RA and most of them do not consider disease-specific variables. Moreover, no studies analyzed their performance in SS nor compared CVR in RA and SS.
Thus, we compared CVR in a cohort of RA and SS patients and evaluated whether variables not included in CVR algorithms contribute to the risk score.
Materials and Methods. 152 RA and 77 SS patients, classified according to 2010 ACR/EULAR and 2002 AECG criteria respectively, were included. Reynold's Risk score (RRS) and Progetto Cuore score (PCS) were calculated. Mann-Whitney U test, chi-squared and Fisher's exact test were used, as appropriate. Bonferroni correction was applied and data considered significant for $p<0.0028$.
In order to estimate the weight of other variables on the final score for both populations, forward stepwise multiple linear regression models were calculated, including the following variables (as appropriate and not included in the score algorithm): hypertension, LDL cholesterol, BMI, ESSDAI, diastolic BP, ESSPRI, diabetes, disease duration, CRP, b/tsDMARD treatment, bone erosions, RF and ACPA positivity.
Results. Patient characteristics are shown in Table I. RA patients were older than SS patients, had longer disease duration and higher rate of steroid treatment. As expected, the female:male ratio was higher in SS than RA.
Hypertension and, consequently, use of anti-hypertensive treatment were more prevalent in RA than SS (56% vs 33%, p=0.001 and 56% vs 34%, p=0.002, respectively). Ex-smokers were more frequent in SS than RA cohort (21% vs 5%, $p<0.0001$). Mean PCS was higher in RA than SS (8.7% vs 4.7%, $p<0.0001$). No significant difference was found for RRS.
Multiple regression analysis (Table II) showed that hypertension independently predicted RRS in both RA and SS. Ongoing treatment with b/tsDMARDs was a negative predictor of RRS in RA and LDL cholesterol was a predictor of RRS in SS. C-reactive protein levels predicted PCS in SS.
Conclusion. This is the first study comparing CVR in two systemic autoimmune diseases with different pathogenic background. Interestingly, hypertension was significantly more prevalent in RA than SS and may also contribute to the higher mean CVR in RA. Older age of RA patients, sex difference and steroid treatment may partly explain such difference. Moreover, hypertension, despite not included in RRS algorithm, strongly predicts CVR in RA and SS. Similarly, LDL cholesterol predicts RRS in SS. Finally, our data confirm that treatment of RA with b/tsDMARDs can predict a lower CVR score.

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

Table I

	RA (152)	SS (77)	p
Age, mean (SD)	67 (10)	60 (13)	< **0.0001**
Age at diagnosis, mean (SD)	54 (10)	51 (14)	0.114
Disease duration in months, mean (SD)	156 (76)	101 (93)	< **0.0001**
Sex (female) (%)	86	96	**0.037**
Rheumatoid Factor (%)	74	52	
Anti-CCP (%)	72		
Bone erosions (%)	24		
Anti-Ro/La (%)		36	
Anti-Ro (%)		41	
Anti-La (%)		1	
Parotid swelling (%)		31	
Extraglandular involvement (%)		47	
Purpura (%)		9	
Lymphoma (%)		5	
Glucocorticoids (%)	28	12	**0.008**
csDMARD (%)	81		
b/tsDMARD (%)	57		
CRP (mg/dl), mean (SD)	0.6 (0.8)	0.4 (0.4)	0.221
CDAI, mean (SD)	3.1 (5.3)		
DAS28, mean (SD)	2.9 (1.3)		
ESSPRI, mean (SD)		4.0 (2.0)	
ESSDAI, mean (SD)		2.1 (3.9)	

Table II

Reynold's Risk Score		
Rheumatoid Arthritis		
	Beta	p
Hypertension	0.411	<0.0001
b/tsDMARD	-0.201	0.016
Sjögren's syndrome		
	Beta	p
Hypertension	0.428	< 0.0001
LDL cholesterol	0.217	0.042

Progetto Cuore		
Sjögren's syndrome		
	Beta	p
CRP	0.396	< 0.0001

INCIDENZA DI SINDROME DI SJÖGREN IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO: IL RUOLO DEGLI INIBITORI DELLE AROMATASI

PO:10:197

S. Sciacca, N. Melillo, V. Rella, A. Trotta, C. Rotondo, A. Corrado, F.P. Cantatore
Unità Operativa Complessa Reumatologia Universitaria O.O.R.R., Foggia

Scopo del lavoro. Cancro e malattie autoimmuni solo legate da una relazione stretta e bidirezionale, verosimilmente correlata alla disregolazione del sistema immunitario. Nell'influenzare entrambi i pathway ha certamente un ruolo centrale l'assetto ormonale, target di numerose terapie in particolare nel trattamento del Carcinoma Mammario (CM).
L'obiettivo primario dello studio è la valutazione dell'incidenza della Sindrome di Sjögren (SS) in pazienti affette da CM giunte all'osservazione reumatologica per la valutazione del metabolismo osseo e/o per l'insorgenza di segni e sintomi attribuibili non solo ai noti effetti avversi alla terapia, ma anche a patologie muscolo-scheletriche o del connettivo.
Materiali e Metodi. Sono state arruolate 109 donne affette da CM estrogeno-positive. Per la diagnosi di SS sono stati utilizzati i criteri classificativi ACR/EULAR del 2016. In tutte le pazienti con riferita secchezza è stato effettuato il test di Schirmer ed eseguiti approfondimenti diagnostici con esame ecografico delle ghiandole salivari maggiori e, in casi selezionati, microbiopsia delle ghiandole salivari minori attraverso tecniche mini-invasive. La presenza di malattie immunoreumatologiche già accertate o sintomi suggestivi di malattie autoimmuni pre-esistenti rappresentavano un criterio di esclusione.
Risultati. Delle 109 pazienti tutte erano o erano state, in terapia antiormonale: il 15,6% solo con tamoxifene, il 69,7% solo con IA, il 14,6% con entrambi. Sul totale della coorte esaminata, il 48,6% presentavano sindrome secca e di queste il 66% avevano eseguito la monoterapia con IA. La latenza media tra l'insorgenza dei sintomi e l'inizio della terapia antiormonale è stata di circa 21 mesi. Tra i soggetti con sindrome secca, il test di Schirmer era positivo in 26 pazienti (49%) e la diagnosi di SS, sierologica e/o istopatologica veniva posta in 9 (17%). Il test di Schirmer dimostrava una sensibilità del 90% (IC 0,73-1,07) e una specificità del 59% (IC 0,46-0,72). L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori era alterata in 12 pazienti con sindrome secca (22,6%), e di queste in 9 (75%) veniva posta diagnosi di SS. L'ecografia delle ghiandole salivari dimostrava una sensibilità del 90% (IC 0,73-1,07) e una specificità del 93% (IC 0,86-1). Nel nostro campione, 29 pazienti (26,6%) ricevevano una diagnosi di patologia reumatologica diversa dalla SS.
Conclusioni. Lo studio suggerisce come un vigile follow-up in pazienti con CM e in terapia con IA è auspicabile, soprattutto in considerazione del fatto che la sindrome secca, pur rappresentando un evento avverso frequente, potrebbe indicare l'esordio di una patologia reumatologica e in particolare di SS. Esami di primo livello, quali il test di Schirmer e l'ecografia delle ghiandole salivari maggiori, si sono rilevati sensibili nell'individuazione di pazienti con secchezza e SS, e potrebbero pertanto proporsi come esami poco costosi e poco invasivi al fine di avviare un iter diagnostico mirato.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Carcinoma della mammella, Inibitori delle aromatasi.*

ANALISI DELLA PERFORMANCE DEI TEST COMMERCIALI NELLA DETERMINAZIONE DI ANTICORPI MIOSITE SPECIFICI E ASSOCIATI: STUDIO DELLA PREVALENZA E CORRELAZIONE CON DIAGNOSI DI IIM

PO:10:198

E. Pedretti [1], F. Angeli [1], M. Fredi [1], I. Cavazzana [2], L. Andreoli [1], E. Garrafa [3], F. Franceschini [1]

[1]Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università Studi, Brescia; [2]Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; [3]Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche ASST Spedali Civili Dipartimento Medicina Molecolare Traslazionale, Brescia

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) rappresentano un gruppo di patologie autoimmuni caratterizzate da un complesso fenotipo clinico. Autoanticorpi miosite specifici (MSA) o associati (MAA) sono presenti nel 60-65% dei casi (1). Sebbene nei criteri EULAR 2017 siano inclusi solo gli anti-Jo-1 (2), è noto come la presenza di MSA permetta di identificare fenotipi clinici e prognostici. Scopo del lavoro è valutare il tasso di positività MSA/MAA su sieri analizzati mediante immunoblotting (IB), le diagnosi cliniche associate e la coerenza delle diagnosi con la specificità anticorpale.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati tra marzo 2017 e marzo 2021 dal Laboratorio Centrale di Analisi Chimico-Cliniche 267 sieri per la ricerca di MSA e MAA. La ricerca è stata eseguita mediante IB (Myositis Antigens Profile 3 (IgG) EUROLINE, Euroimmun) e per ogni paziente è stata identificata la diagnosi analizzando le cartelle cliniche.

Risultati. Una positività per almeno un MSA/MAA è stata riscontrata in 118/267 sieri (44.2%); tra cui MAA isolati in 26 sieri (22%) e una doppia/multipla positività per MSA in 15 (12.7%). La distribuzione della positività anticorpale è riportata in Tabella I.

Nella nostra coorte gli anticorpi maggiormente riscontrati sono stati gli anti-Ro52kD, positivi in 33 sieri (28%), mentre gli MSA più frequenti sono stati gli anti-Mi-2, positivi in 27 sieri (22.9%), seguiti da anti-Tif-1 gamma (12, 10.2%) e anti-PL-7 (11, 9.4%). La presenza di MSA come positività isolata è emersa nel 25-75% dei casi, con anti-Jo-1 e anti-Oj presenti rispettivamente nel 25% e nel 75% dei casi. Nei casi di multipli MSA gli anticorpi più frequentemente riscontrati sono stati anti-PL-12 (57%), anti-NXP-2 e anti-SRP (50%). Infine, analizzando la coerenza delle positività anticorpali con le diagnosi sono emersi dati eterogenei: per alcune specificità anticorpali, come anti-Jo-1, anti-MDA5 e anti-Tif-1 gamma si è riscontrata un'elevata coerenza (80% e 75% rispettivamente), mentre per altre specificità, tra cui NXP-2 (37.5%), Mi-2 (18.6%) e SRP (12.5%) la coerenza è stata minore.

Conclusioni. Una positività globale MSA/MAA è stata riscontrata nel 44% dei sieri, con maggiore frequenza di anti-Ro-52kD, anti-Mi-2 e anti-Tif-1gamma. È stata riscontrata una bassa prevalenza di anti-Jo-1, ma ciò può essere giustificato dal fatto che, essendo tali anticorpi inclusi nelle metodiche ENA utilizzate di routine (ELISA), un'accertata positività non richieda la conferma con immunoblotting. Duplici/molteplici positività MSA sono state riscontrate nel 12.5% dei sieri, un dato elevato rispetto allo 0.1% descritto con immunoprecipitazione (3). Una diagnosi coerente con la specificità MSA è stata ottenuta più frequentemente nei pazienti con anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12 e Tif-1 gamma. Diagnosi non clinicamente compatibili sono state trovate più frequentemente associate ad anti-Mi-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Betteridge Z, et al. J Autoimmun. 2019; 101: 48-55.
2. Lundberg IE, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1955-1964.
3. Cavazzana I, et al. J Immunol Methods. 2016; 433:1-5.

Keywords: *Miositi, Autoanticorpi, Specificità anticorpale.*

Tabella I - Distribuzione positività anticorpali nei 118 pazienti positivi per almeno un MSA/MAA; per alcuni pazienti sono presenti multiple positività.

	Distribuzione specificità anticorpali				
	Totale positivi n. (%)	Positività isolata n. (%)	Concomitante presenza di almeno un MAA n. (%)	Concomitante presenza di un MSA +/- MAA n. (%)	Diagnosi coerente con la positività anticorpale n. (%)
Anticorpi MSA					
Mi-2	27 (22.9)	16 (59.3)	2 (7.4)	9 (33.3)	5 (18.6)
Tif-1γ	12 (10.2)	4 (33.3)	4 (33.3)	4 (33.3)	9 (75)
PL-7	11 (9.4)	4 (36.4)	3 (27.3)	4 (36.4)	5 (45.5)
NXP-2	8 (6.8)	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50)	3 (37.5)
SRP	8 (6.8)	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50)	1 (12.5)
Jo-1	8 (6.8)	2 (25)	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (75)
PL-12	7 (5.9)	3 (42.9)	0	4 (57.1)	4 (57.1)
MDA5	5 (4.2)	3 (60)	0	2 (40)	4 (80)
Oj	4 (3.4)	3 (75)	0	1 (25)	2 (50)
SAE	3 (2.5)	2 (66.7)	1 (33.3)	0	2 (66.7)
Ej	2 (1.7)	1 (50)	1 (50)	0	1 (50)
Anticorpi MAA					
Ro-52	33 (28)	12 (36.3)	2 (6.1)	19 (57.6)	-
PM-Scl	19 (16.1)	11 (57.9)	3 (15.8)	5 (26.3)	-
Ku	6 (5.1)	3 (50)	1 (16.7)	2 (33.3)	-

AUTOIMMUNITÀ E IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE: ENTITÀ CONTRAPPOSTE O DUE FACCE DELLA STESSA MEDAGLIA? L'ESPERIENZA DI UN CENTRO REUMATOLOGICO DEL NORD-EST.

PO:10:199

S. Longhino [1], G. De Marchi [1], M. Rizzo [1], V. Manfré [1], S. Gandolfo [1], A. Tommasini [2], L. Quartuccio [1], S. De Vita [1]
[1]A.S.U. F.C., Clinica di Reumatologia, Udine; [2]IRCCS Burlo Garofolo, Immunologia Pediatrica, Trieste

Scopo del lavoro. Autoimmunità e immunodeficienze primitive (PID) sono state considerate per molto tempo come entità antitetiche e mutualmente esclusive. Recentemente, una maggior comprensione dei meccanismi patogenetici alla loro base, ha messo in dubbio questa antica prospettiva, suggerendo invece una profonda interconnessione. Sulla scia di tale nuova visione, l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza delle manifestazioni cliniche e laboratoristiche autoimmuni nel contesto di una coorte di pazienti affetti da PID, seguiti nella nostra Clinica. In particolare, è stata posta attenzione all'associazione tra immunodeficienza comune variabile (CVID) e sindrome di Sjögren (SS), come modelli rispettivamente di PID e autoimmunità sistemica.
Materiali e Metodi. Studio di prevalenza delle manifestazioni cliniche e laboratoristiche autoimmuni in una coorte di 35 pazienti affetti da PID.
Risultati. Tra i 35 pazienti affetti da PID, troviamo: 23/35 CVID, 10/35 deficit selettivi di sottoclassi IgG, 1/35 neutropenia idiopatica e 1/35 PID ancora da inquadrare. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche autoimmuni, esse sono presenti in 28/35 soggetti (80%), mostrando una netta predominanza per le tiroiditi autoimmuni (18/28) e, tra le patologie autoimmuni sistemiche, per la SS sieronegativa (8/28) a cui si aggiungono 3 casi di sindrome sicca idiopatica e 1 connettivite indifferenziata SS-like. Per il resto si segnalano 3 pazienti con lupus eritematoso sistemico/discoide, 2 vasculiti sistemiche, 2 trombocitopenie autoimmuni, 4 spondiloartriti sieronegative, 3 celiachie e 1 epatite autoimmune. Dal punto di vista laboratoristico, si segnala un'autoimmunità rilevabile in 28/35 pazienti (80%). Di essi, 18 presentano anticorpi anti-TPO, 5 ANA aspecifici e 3 antitransglutaminasi. Sporadica (1/28) la positività per anticorpi anti-mucosa gastrica, anti-PR3 e anti-MPO, anti recettore del TSH ed anti-SSA. Analizzando il sottogruppo CVID, si nota che 9/22 risultano affetti da tiroidite autoimmune, 4/22 da SS e 3/22 da sicca idiopatica. Nella nostra casistica, questi risultati suggeriscono come la SS sieronegativa sia la malattia autoimmune sistemica più correlata a PID, e in particolare alla CVID, e la seconda più rappresentata dopo la tiroidite autoimmune. Tale evidenza supporta la presenza di elementi patogenetici in comune tra il sottogruppo CVID con autoimmunità e la SS quali: iperespressione di BAFF, rischio linfoproliferativo, disregolazione B cellulare e firma interferonica.
Conclusioni. La nostra casistica supporta l'esistenza di una profonda interconnessione tra PID e autoimmunità. Ciò è in linea con il recente mutamento di paradigma che vede queste due entità ricomprese nell'ampio concetto della disimmunità, in cui sussistono diversi fattori ambientali, genetici ed epigenetici. Dal punto di vista pratico, tutto ciò si declina nella necessità di studiare i pazienti non solo sul versante autoimmunitario ma anche dell'immunodeficienza e viceversa. Tale prospettiva innovativa permetterà in futuro una migliore stratificazione e sviluppo di strategie terapeutiche mirate nell'ottica di una medicina sempre di maggior precisione.

Keywords: *Autoimmunità, Immunodeficienza, Sindrome di Sjögren.*

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA SESSUALE NELLE DONNE CON SINDROME DI SJÖGREN E FIBROMIALGIA

PO:10:200

F. Giardina [1], C. Gioia [1], E. Simoncelli [1], R. Izzo [1], S. Colafrancesco [1], A. Gattamelata [1], C. Iannuccelli [1], M. Di Franco [1], G. Curcio [2], F. Conti [1], R. Priori [1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche, Cardiovascolari, La Sapienza Università di Roma; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università dell'Aquila, L'Aquila

Scopo del lavoro. La qualità della vita sessuale (QVS) è influenzata da molteplici fattori psicosociali e biologici, inclusi età, cultura ed esperienza personale. Le malattie reumatiche possono incidere negativamente sulla vita sessuale per diversi motivi tra cui la disabilità, l'attività di malattia, il dolore, la modificazione del proprio corpo. Scopo del lavoro è valutare la QVS in donne con Sindrome di Sjögren primitiva (SS) (criteri ACR 2016) ponendole a confronto con donne affette da Fibromialgia (FM) (criteri ACR 2016), in considerazione di parametri di malattia e caratteristiche socio-demografiche.

Materiali e Metodi. L'impatto della patologia sulla QVS è stato valutato tramite la somministrazione della versione italiana validata del questionario Qualisex, composto da 10 item, a ciascuno dei quali è attribuito un punteggio da 1 a 10. Più alto lo score, maggiore è l'impatto negativo della patologia sulla QVS. A tutte le pazienti è stato somministrato il questionario HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale); per le donne con SS sono stati valutati gli indici ESSDAI, SSDDI, ESSPRI. La validazione del questionario è stata effettuata mediante il coefficiente α di Cronbach. L'analisi statistica è stata realizzata mediante test di Mann-Whitney e il coefficiente di correlazione di Spearman.

Risultati. Qualisex è stato somministrato a 40 donne con SS e 40 donne affette con FM, equiparate per età. Il questionario mostra una buona affidabilità (α>0.7) per entrambi i gruppi. Non è stata evidenziata differenza nello score mediano del Qualisex tra i due gruppi (p>0.05). Le pazienti SS lamentavano maggiore secchezza, quelle con FM maggiore astenia, ansia e dolore (p<0.05). Nelle pazienti SS la secchezza, l'uso di farmaci, l'ESSPRI, la maggiore durata di malattia e la menopausa (p<0.05) correlavano ad uno score Qualisex più alto, mentre non c'era alcuna correlazione con ESSDAI e SSDDI (p>0.05). Nelle pazienti con FM il punteggio del Qualisex era direttamente correlato con ansia, depressione e dolore (p<0.05). In entrambe i gruppi un buon feeling con il partner correlava a score più basso (p<0.05), mentre età, astenia, depressione e durata della relazione ad uno score più alto (p<0.05).

Conclusioni. La qualità della vita sessuale non differisce significativamente tra donne con SS e donne con FM. In entrambi i gruppi l'entità dei sintomi tipici di malattia influenza in modo negativo la QVS, così come l'età e la durata di relazione, mentre il feeling con il partner influisce positivamente. La versione italiana del questionario Qualisex, finora utilizzato esclusivamente nell'artrite reumatoide e nella spondiloartrite in altri paesi, è pertanto un mezzo utile per valutare la QVS sessuale anche nella SS e nella FM.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Fibromialgia, Sessualità.*

CARDIOVASCULAR RISK ESTIMATION WITH DIFFERENT SCORES AND CAROTID ARTERY INTIMA-MEDIA THICKNESS IN PATIENTS AFFECTED WITH IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

PO:10:201

M. Fornaro, G. Carabellese, F. Cacciapaglia, C. Scioscia, R. Bizzoca, G. Lopalco, F. Iannone
Rheumatology Unit, Department of Emergence and Transplantation (DETO), University of Bari

Aim of the Study. Rheumatic diseases are associated with an increased morbidity and mortality for cardiovascular events, and patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are no exception. Accelerated atherosclerosis is one of the leading causes and carotid intima-media thickness (cIMT) assessment is an approved surrogate marker for early atherosclerosis detection. Moreover, mean cIMT values have been demonstrated significantly greater in rheumatoid arthritis (RA) compared with healthy control subjects, while fewer data are available for patients affected with IIM. Therefore, this study was aimed to estimate cardiovascular risk (CVR) in a consecutive population of IIM.

Methods. Twenty patients affected with IIM (13 Dermatomyositis and 7 Polymyositis), 10 RA patients and 10 healthy control (HC) aged, sex and BMI matched were evaluated. Three different cardiovascular risk scores ("Progetto Cuore", Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) project and QRISK3-2018) were used to estimate the 10-years CV risk. Carotid intima-media thickness (cIMT) was measured with a My Lab XPro80 (Esaote SpA, Genova, Italy) using a linear array ultrasound probe small parts broadband transducer (5-15 MHz) both in right and left carotid. We measured cIMT in vivo at the predefined points using the QIMT© radiofrequency image processing software. Exclusion criteria were a diagnosis of diabetes or a history of previous major cardiovascular events. At the time of evaluation, all patients were in a state of remission or low-disease activity.

Results. Comparing lipid levels and CV risk scores between IIM, RA, and healthy control, no significant differences were found. When we evaluated cIMT, we found higher values of cIMT in patients affected with RA compared to both IIM and HC (median QIMT max (IQR): 833 (685,3-961) for RA, 742,5 (636,8-804) for IIM and 756 (711-820) for HC) (see Table I and Figure 1-2). Finally, cIMT of IIM patients showed

Table I - Characteristics of patients affected with idiopathic inflammatory myositis, rheumatoid arthritis and healthy control.

	IIM 20pz (13 DM, 7 PM)	RA 10pz	Healthy Control 10pz
Female, n. (%)	18 (90%)	9 (90%)	9 (90%)
Age	55,3 (7,8)	58,3 (5,9)	54,6 (6,5)
BMI	25,5 (4,1)	23,9 (3,1)	24,6 (3,5)
Years of disease, median (IQR)	7,3 (4–12,8)	13,5 (10,5–18,5)*	
Physician Global Assessment	2,1 (2,1)	2 (2,2)	
Patient Global Assessment	4 (3,6)	2,7 (2,3)	
Health Assessment Questionnaire	0,7 (0,8)	0,9 (0,9)	
Manual Muscle Testing 8	76,2 (6,6)		
DAS28		2,6 (1,1)	
Skin involvement, n. (%)	13 (65)		
Lung involvement, n. (%)	7 (35)		
Dysphagia, n. (%)	11 (55)		
Arthritis, n. (%)	4 (20)		
Malignancies, n. (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arterial hypertension, n. (%)	6 (30)	2 (20)	1 (10)
Current steroid therapy	2,5 (0–5)	0 (0–3,8)	
Cumulative steroid dose	5,1 (2,4–7,7)	3,6 (0,5–13,4)	
Smoking, n. (%)	6 (30)	2 (20)	3 (30)
Total cholesterol	203,3 (28,6)	215,0 (29,5)	216,2 (27,3)
HDL cholesterol	62,7 (14,7)	62,6 (14,2)	65,1 (18,2)
LDL cholesterol	121,9 (28,3)	130,0 (20,5)	134,8 (29,7)
Triglycerides	119,3 (61,3)	124,1 (84,2)	87,8 (44,4)
ESR	16,7 (12,2)	19 (11,7)	
PCR	2,9 (2,1)	4,1 (5)	
Systolic blood pressure	130,6 (20,6)	128,5 (11,8)	136 (20,1)
Diastolic blood pressure	83,5 (12,3)	82,5 (7,2)	82 (14)
SCORE median (IQR)	0,5 (0–2)	1 (0–3)	1 (0,8–1,3)
CUORE median (IQR)	1,9 (0,6–3,5)	1,6 (1–4)	1,7 (1,2–2,8)
QRISK3 median (IQR)	4,7 (2,1–11,3)	7,5 (3,2–13,6)	4,2 (3,1–5,5)
QIMT Max median (IQR)	742,5 (636,8–804)	833 (685,3–961) *	756 (711–820)
Mean QIMT median (IQR)	679 (613,1–736,3)	764,3 (664,5–854,1) *	703,3 (697,3–742,8)

Data are expressed as "mean (SD)" where not otherwise specified. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs IIM

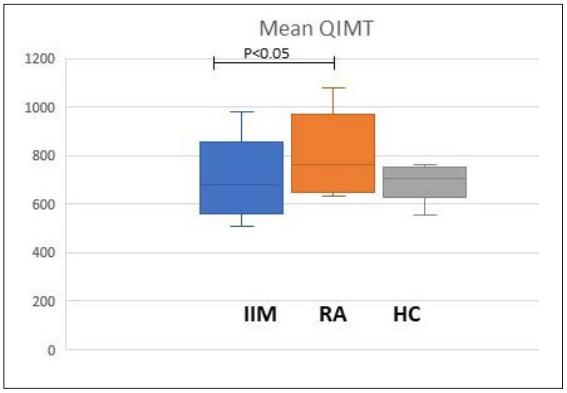


Figure I

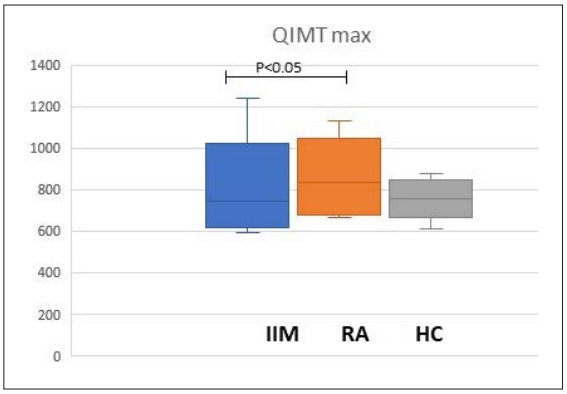


Figure II

a direct correlation with all CVR scores (rho=0.575 with "Progetto Cuore", rho=0.519 with SCORE, rho=0.584 with-QRISK3-2018). No differences were found for CV risk scores or cIMT value between DM and PM patients.
Conclusions. IIM patients showed lower subclinical atherosclerosis evaluated with cIMT than RA patients. The highest CVR in IIM could be related to other causes, such as endothelial dysfunction, that is involved in the pathogenesis of some inflammatory myopathies. In the next step of the study, we propose to evaluate a marker of endothelial dysfunction, as pentraxin 3 levels.

Keywords: *Cardiovascular risk assessment, Clinical practice, Atherosclerosis.*

PREVALENZA DEGLI ANTICORPI MIOSITE SPECIFICI E ASSOCIATI IN UNA COORTE DI PAZIENTI PNEUMOLOGICI: DALLA DIAGNOSI DI ILD AD UNA EVENTUALE DIAGNOSI DI CTD

PO:10:202

F. Angeli [1], E. Pedretti [1], M. Fredi [1], I. Cavazzana [2], P. Ceruti [3], D. Modina [3], L. Andreoli [1], E. Garrafa [4], F. Franceschini [1]

[1]Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili, Dipartimento di Scienze Cliniche Sperimentali Università Studi, Brescia; [2]Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; [3]Pneumologia e Fisiopatologia Respiratoria, ASST Spedali Civili, Brescia; [4]Laboratorio Centrale di Analisi Chimico-Cliniche ASST Spedali Civili Dipartimento Medicina Molecolare e Traslazionale, Brescia

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie autoimmuni con variegato fenotipo clinico. Il coinvolgimento polmonare può essere la prima e anche l'unica manifestazione delle IIM. Autoanticorpi miosite specifici (MSA) o miosite associati (MAA) sono presenti nel 60-65% dei casi (1). Nei criteri EULAR 2017 solo gli anti-Jo-1 sono stati inclusi (2), ma la presenza di MSA può permettere di identificare fenotipi clinici e prognostici. Scopo del lavoro è quello di valutare la prevalenza di MSA/MAA in pazienti con interstiziopatia polmonare (ILD) su sieri analizzati mediante immunoblotting (IB), le diagnosi cliniche associate e la coerenza di tali diagnosi con la specificità anticorpale.

Materiali e Metodi. Tra marzo 2017 e marzo 2021 presso il Laboratorio Centrale di Analisi Chimico-Cliniche sono stati analizzati per la ricerca di MSA/MAA 267 sieri, in 84 casi (31.4%) richiesti in seguito a valutazione pneumologica. La ricerca è stata eseguita mediante IB (Myositis Antigens Profile 3 (IgG) EUROLINE). Per ogni paziente con MSA/MAA, sono state analizzate le cartelle cliniche per l'analisi delle corrispondenti diagnosi: connettivite sistemica (CTD), IPAF (ILD con manifestazioni cliniche di CTD) o diagnosi solo pneumologica.

Risultati. Una positività per almeno un MSA/MAA è stata riscontrata in 37/84 sieri (44%). I pazienti presentavano le seguenti diagnosi pneumologiche: 13 polmoniti interstiziali non specifiche (NSIP, 35.1%), 10 polmoniti organizzative (OP 27%), 10 polmoniti interstiziali usuali (UIP 27%), 1 polmonite interstiziale acuta (AIP 2.7%), 1 polmonite interstiziale linfocitaria (LIP 2.7%), 1 ILD iatrogena da amiodarone (2.7%) e 1 ipertensione polmonare idiopatica (IPAH 2.7%).

La distribuzione delle positività anticorpali dei 37 pazienti è riportata nella tabella I. Gli anticorpi anti-Ro-52 sono stati i più frequentemente rilevati (13 sieri; 35.2%), mentre gli anti-Mi-2 rappresentano i più frequenti MSA (10 sieri; 32.4%), seguito da anti-Jo-1 e anti-SRP entrambi rilevati in 5 sieri (13.5%).

Nel successivo work-up diagnostico, sono state diagnosticate CTD in 15 pazienti (40%), rappresentate da 10 ASS (27%), 2 PM (5.4%), 1 DM (2.7%), 2 SSc (5.4%), e 4 casi di IPAF (10.8%), mentre per le rimanenti 22 è rimasta esclusiva la diagnosi pneumologica.

Conclusioni. Dall'analisi emerge una positività globale per MSA/MAA nel 44% dei sieri di pazienti inviati per ILD, la maggior parte rappresentata da anti-Ro52 e anti-Mi-2, per lo più in associazione (77% e 70% dei casi rispettivamente) e sviluppo di CTD in 9/13 anti-Ro52 (69.2%) e 3/10 anti-Mi-2 (30%). L'interessamento polmonare può rappresentare il primo sintomo di una malattia autoimmune sistemica: la ricerca, in questi pazienti, di anticorpi MSA e MAA e una stretta collaborazione tra pneumologo e reumatologo, permette un corretto inquadramento diagnostico e l'impostazione di una adeguata terapia immunosoppressiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Betteridge Z, et al. J Autoimmun. 2019; 101: 48-55.
2. Lundberg IE, et al. Ann Rheum Dis. 2107; 76: 1955-1964.

Keywords: *Miositi, Autoanticorpi, Interstiziopatie.*

Tabella I - Distribuzione delle positività anticorpali nei 37 pazienti con positività per almeno un MSA/MAA; per alcuni pazienti sono presenti multiple positività anticorpali.

Distribuzione positività anticorpali N (%)	Positività isolata (N/positivi; %)	Diagnosi Connettivite sistemica (CTD)* (N/positivi; %)	IPAF (N/positivi; %)
MSA			
Jo-1 = 5 (13.5)	2/5 (40)	3/5 (60)	1/5 (20)
PL7 = 4 (10.8)	0	2/4 (50)	1/4 (25)
PL12 = 6 (16.2)	3/6 (50)	4/6 (66.6)	0
OJ = 3 (8.1)	2/3 (66.6)	1/3 (33.3)	2/3 (66.6)
EJ = 1 (2.7)	1/1 (100)	1/1 (100)	0
Mi-2 = 10 (32.4)	3/10 (30)	3/10 (30)	1/10 (10)
NXP2 = 1 (2.7)	0	0	1/1 (100)
SRP = 5 (13.5)	2/5 (40)	3/5 (60)	0
TIF1gamma = 2 (5.4)	0	2/2 (100)	0
MAA			
Ro-52 = 13 (35.2)	3/13 (23)	9/13 (69.2)	1/13 (7.6)
PM/Scl = 6 (18.9)	4/6 (66.6)	1/6 (16.6)	1/6 (16.6)

*Sono state incluse in CTD le seguenti diagnosi: sindrome anti-sintetasi, dermatomiosite, polimiosite e sclerosi sistemica.

ANTI-MDA5-ASSOCIATED DERMATOMYOSITIS AND SARS-CoV-2 INFECTION: A CASE REPORT

PO:10:203

A. Dupuis [1], S. D'Agnano [1], G. Racca [1], A. Giraudo [1], G. Gollè [1], R. Melchio [1], C. Bracco [1], F. Serale [2], F. Goegan [2], G. Pettiti [2], N. Romeo [2], L. Fenoglio [1]

[1]S.C. Medicina Interna, A.O. Santa Croce e Carle, Cuneo; [2]S.S. Reumatologia, A.O. Santa Croce e Carle, Cuneo

Objective. During this ongoing pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), myositis were rare manifestations of COVID-19, there are several case reports of rhabdomyolysis with marked elevation in creatine kinase, generally they were not associated with autoimmune conditions.

We report a case of dermatomyositis (DM) associated with the melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5, DM) in a patient with recent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection.

Methods. A 35-year-old Caucasian male was referred to our center for persistent fever and diffuse myalgias. The patient had a two-month history of fatigue and proximal muscle weakness followed by oral ulcers, non-scarring alopecia, mechanic's hands and periorbital swelling with dusky pigmentation. He had no significant past medical history, 8 weeks before symptoms onset he had contracted SARS-CoV-2 infection and had developed flu like symptoms. Laboratory findings showed slightly elevated C-reactive protein (CRP) (9 mg/l), high ferritin (558 mcg/l), normal creatine kinase (CK) (212 U/l), elevated alanine aminotransferase (ALT) (263 UI/l), serological tests for the detection of SARS-CoV-2 antibodies were positive. Myositis-specific antibodies (MSA) tests were performed, and MDA5-antibodies and Ro-52-antibodies were markedly positive. Capillaroscopy documented microhemorrhages and capillary disorganization. Spirometry excluded restrictive ventilatory defects, nevertheless, circumscribed subpleural inhomogeneous pulmonary infiltrates were present in both lower lobes on lung high-resolution computed tomography. Intravenous methylprednisolone 1 mg/kg/day was given for three days followed by oral steroid. Patient improved on treatment with progressive regression of myalgias and rash. He was discharged ten days later and was referred to our Rheumatology Division.

Results. Here we describe a case of a young man diagnosed with dermatomyositis DMA5+, Ro+, who was infected with SARS-CoV-2 within the last 8 weeks. MDA5, DM is a subtype of myositis, characteristically associated with rapidly progressive interstitial lung disease (RP-ILD) and with typical cutaneous features (skin and oral ulcerations, painful papules and palmar macules), modest muscle involvement and with an aggressive course and high mortality. It was hypothesized that MDA5, DM often recognizes a viral infection as a trigger and a genetic predisposition. The target antigen was subsequently identified as ribonucleic acid (RNA) helicase encoded by the MDA5, a protein involved in the recognition of viral RNA leading to the activation of the innate immune response with further release of inflammatory cytokines, activation of macrophages and T helper lymphocytes. A recent report identified antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-CoV-2 in patients with DM, suggesting a role of viral infection and molecular mimicry in the pathogenesis of DM.

Conclusions. MDA5, DM patients with RP-ILD have a poor prognosis with a high mortality rate. To our knowledge, this is the second reported case of a DM in close association with COVID-19.

Keywords: *Dermatomyositis, anti-MDA5 antibody, SARS-CoV-2.*

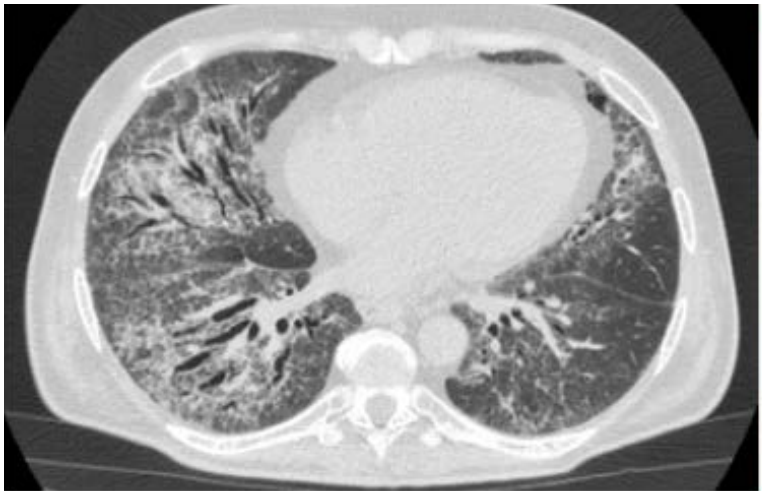
RARO CASO DI SINDROME ANTI-SINTETASI ANTI-KS POSITIVA

PO:10:204

F. Cafarelli, M. Fornaro, F. Cacciapaglia, G. Lopalco, F. Iannone
U.O.C. Reumatologia, Policlinico di Bari

Scopo del lavoro. Gli anti KS, sono rari anticorpi anti miosite-specifici, diretti contro l'asparagil-tRNA sintetasi, che caratterizzano alcune forme di sindromi da ab anti-sintetasi (ASS). In letteratura sono disponibili informazioni molto limitate circa la presentazione clinica e l'evoluzione della malattia nel tempo. Oltre al coinvolgimento muscolare, l'interstiziopatia polmonare (ILD) sembra essere una delle manifestazioni cliniche predominanti in questa forma di ASS.
Materiali e Metodi. Descriviamo il caso di una rara forma di ASS anti ks-positiva e contestuale positività di SSa, SSb ed anti Cenp-B.
Risultati. Nel novembre 2016, un uomo di 53 aa con pregressa diagnosi di Polimiosite giungeva alla nostra attenzione per F. di Raynaud ed astenia della muscolatura prossimale ai quattro arti. Agli esami autoimmunitari presentava positività per ANA, Cenp-B, SSA/Ro52 e SSB/La. L'elettromiografia mostrava un quadro di screzio miopatico, mentre gli esami di laboratorio evidenziavano un incremento della creatin-fosfochinasi (CPK) pari a 1703 UI/L. L'esame capillaroscopico era compatibile con scleroderma pattern active/late sec. Cutolo. L'esame HRCT torace eseguito all'esordio non mostrava segni di interstiziopatia polmonare.
Veniva pertanto avviata terapia con Azatioprina 100 mg/die, con un buon controllo dell'impegno muscolare di malattia e riduzione degli indici di citolisi muscolare. Ad Ottobre 2020, a seguito di dispnea ingravescente per sforzi lievi ad insorgenza improvvisa, si ricoverava presso la nostra U.O. di Reumatologia. Qui eseguiva TC torace HR, che mostrava un quadro caratterizzato da aree di ground-glass ai campi medio-basali e bronchiectasie da trazione bilaterali (NSIP). Alle prove di funzionalità respiratoria (PFR) quadro di tipo restrittivo. La sierologia autoimmune di controllo confermava le già note positività per ANA, Cenp-B, SSA/Ro52 e SSB/la ed evidenziava, inoltre, la presenza di ab anti-asparagil-tRNA sintetasi (anti-KS).
Tale profilo autoimmune, correlato al quadro clinico, permetteva di porre diagnosi di sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASS).
Si disponeva per terapia con Metilprednisone alla dose di 500 mg ev. per tre giorni consecutivi, seguita da cicli di Ciclofosfamide (1 g ev al mese). Durante l'ultima visita di follow-up, dopo sei cicli di Ciclofosfamide, il paziente mostrava notevole miglioramento della dispnea, in assenza di impegno muscolare di malattia.
Conclusioni. Le ASS anti-ks positive esordiscono frequentemente con un quadro di ILD. Gli anticorpi anti-tRNA(ASA) sono solo sporadicamente associati ad altri autoanticorpi, ad eccezione degli anti-Ssa (Ro52). Rare sono le descrizioni di ASS con contestuale positività per anti-Cenp-B presenti in letteratura.
La ricerca degli ASA, inclusi quelli rari come gli anti-ks, andrebbe sempre presa in considerazione in pazienti con forme inusuali di ILD rapidamente progressive, anche in presenza di altri ENA.

Keywords: *Sindrome antisintetasi, anti-KS, Interstiziopatia polmonare.*



EFFICACIA DELLA CICLOSPORINA COME TERAPIA DI FONDO NELL'INTERESSAMENTO POLMONARE IN PAZIENTI ANTI JO1 POSITIVI

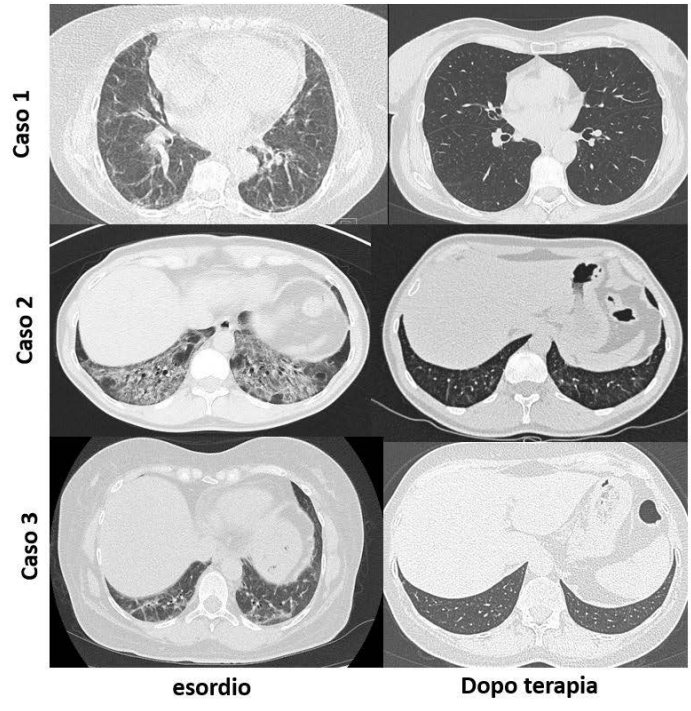
PO:10:205

V. Morandi [1], F. Bottazzi [1], B. Palermo [1], S. Grignaschi [1], E. Bellis [1], G. Zanframundo [1], V. Codullo [1], F. Meloni [1], C. Montecucco [1], A. Valentini [2], L. Cavagna [1]

[1]Divisione di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia e IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia;
[2]Divisione di Radiologia, Università degli studi di Pavia e IRCCS Fondazione policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Descrivere come un trattamento precoce con ciclosporina (Cys) in associazione a terapia steroidea abbia portato alla completa risoluzione dell'interessamento polmonare di tipo interstiziale (ILD) in tre pazienti con sindrome antisintetasica (ASSD) esordita da meno di 3 mesi.
Materiali e Metodi. Raccolta retrospettiva dei dati clinici, spirometrici (PFR) con DLCO (Tabella I) e tomografici (TC torace ad alta risoluzione, HRCT) (Figura 1) di 3 pazienti affetti da ASSD anti-Jo1 positiva all'esordio, con interessamento polmonare attivo. Subito dopo la diagnosi, in tutti i casi è stata iniziato un trattamento con Cys (3 mg/kg/die) con un target di Cys basale compreso tra i 100 e i 150 ng/ml, associata a prednisone a scalare (dose massima 1 mg/kg/die).
Risultati. Caso 1. Donna di 59 anni, caucasica. Esordio ASSD 06/2019 (mani da meccanico, tosse produttiva e dispnea da sforzo) con un pattern misto NSIP e OP a HRCT torace e riduzione DLCO. Iniziata Cys 180 mg/die e prednisone 30 mg/die (0.5 mg/kg/die), sospeso in 6 mesi. Dopo 12 mesi di terapia risoluzione competa dell'ILD alla HRCT torace e normalizzazione DLCO. Terapia all'ultimo follow up ciclosporina: 150 mg/die. Eventi avversi Cys: lieve ipertensione arteriosa e transitorio aumento creatinina.
Caso 2. Uomo di 49 anni, caucasico. Esordio ASSD 08/19 con riscontro occasionale di addensamenti bi-basali all'RX torace eseguita in pre-ricovero per intervento di decompressione spinale. Alla HRCT pattern misto NSIP e OP, alla PFR sindrome restrittiva e riduzione DLCO. Iniziata Cys (150 mg/die) da 11/19, insieme a PDN 25 mg/die (0.5 mg/kg/die). Dopo 12 mesi di terapia completa risoluzione delle lesioni interstiziali e miglioramento di PFR e DLCO. Terapia all'ultimo follow-up ciclosporina: 150 mg /die. Eventi avversi Cys: lieve ipertensione arteriosa.
Caso 3. Donna di 60 anni, caucasica. Esordio ASSD 04/2020 con artrite, febbre e dispnea. Successivo riscontro e miocardite. A HRCT torace 06/20 pattern NSIP e alle PFR sindrome restrittiva con riduzione DLCO. Impostata terapia con Cys 150 mg/die e prednisone 50 mg/die (1 mg/kg/die da 06/20), progressivamente ridotto sino a 5 mg/die dopo 4 mesi. Dopo 12 mesi completa risoluzione dell'ILD ad HRCT e normalizzazione PFR e DLCO. Ultima terapia in atto ciclosporina 150 mg/die e prednisone 5 mg/die (non ulteriore decalage per flare artritico). Eventi avversi Cys: nessuno.
Conclusioni. Il trattamento precoce con Cys associato a terapia steroidea può risultare altamente efficace nel trattamento dell'ILD in corso di ASSD. Livelli di ciclosporinemia basale tra i 100 e i 150 ng/ml appaiono un target terapeutico ottimale in questi pazienti, permettendo un giusto equilibrio tra efficacia e comparsa di effetti collaterali.

Keywords: *Ciclosporina, ASSD, Polmone.*



		FVC %	DLCO %
Caso 1	Esordio	95	79
	12 mesi	113	91
Caso 2	Esordio	85	51
	12 mesi	109	71
Caso 3	Esordio	60	50
	12 mesi	117	120

Tabella

PO:11:206 - PO:11:245 SESSIONE POSTER 11

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

ANALYSIS OF GLUCOCORTICOID USE IN NEWLY DIAGNOSED SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS (GULP): RESULTS FROM THE ITALIAN MULTICENTER INCEPTION COHORT OF THE EARLY LUPUS PROJECT

PO:11:206

E. Chessa [1], G.D. Sebastiani [2], I. Prevete [2], F. Iannone [3], L. Coladonato [3], M. Govoni [4], A. Bortoluzzi [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], F. Bellisai [9], R. D'Alessandro [9], G. Carrara [10], A. Zanetti [10], C.A. Scirè [11], A. Cauli [1], M. Piga [1]

[1]University of Cagliari, University Clinic A.O.U., Department of Medical Sciences and Public Health, Cagliari; [2]Ospedale San Camillo, UOC Reumatologia, Roma; [3]University of Bari, Rheumatology, Bari; [4]University of Ferrara, Rheumatology, Ferrara; [5]University of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa; [6]University of Padova, Rheumatology Unit, Department of Medicine, Padova; [7]Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, Brescia; [8]Lupus Clinic, Reumatologia, Università La Sapienza, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e C. Roma; [9]University of Siena, Rheumatology, Siena; [10]Italian Society of Rheumatology, Unit of Epidemiology, Milano; [11]University of Ferrara and A.O.U. S. Anna, Unit of Rheumatology, Ferrara

Background and Aims. The efficacy of glucocorticoids (GCs) in the acute control of lupus manifestations is well established, but with increased risk for irreversible organ damage accrual. Several attempts to identify the lower acceptable dose of daily prednisone (equivalent) have been performed. Although 5 mg/day is usually considered safe, high cumulative dosages have been associated with a significantly increased risk.

The aim of the study is to evaluate the rate and features of systemic lupus erythematous (SLE) patients who successfully tapered prednisone (equivalent) below 5 mg/day, within 2-year since diagnosis, in a real-life prospective study.

Methods. The Early Lupus Project recruited a multicenter inception cohort of patients within 12 months of SLE diagnosis. At enrolment and then every 6 months a panel of data (including demographic, comorbidities, serologic, clinic by BILAG2004 domains, ECLAM, HRQoL, and treatment) was recorded. Forward-Backward Cox-regression models were fitted with covariates with univariate p<0.05 to identify baseline factors independently associated with the successful tapering of prednisone below 5 mg/day.

Results. Overall, 127 patients (17.3% males) were eligible for this study having at least 24-month follow-up and a prednisone dose >=5 mg at enrollment. Mean age was 36.7 (±13.4), median disease duration was 183 (40-346) days and prednisone dose at baseline was 17.9 (±14.4) mg/day. During the 2 years follow-up 99 patients (78%) tapered the prednisone dose <5 mg/day. However, 42/99 (42.4%) required to increase the prednisone dose >=5 mg/day because of inadequate disease activity control within the end of the 2-year follow-up (Figure). Major reasons for increasing prednisone dose were: renal manifestations in 9/42 (21.4%) patients, mucocutaneous in 8/42 (19%), hematological in 5/42 (11.9%) musculoskeletal in 5/42 (11.9%).

Hematologic (HR 0.41; p<0.001) and renal (HR 0.54; p=0.019) involvement, SDI>=1 (HR 0.55; p=0.022), and C3 complement levels (HR 1.04 per mg/dl; P=0.021) at baseline were negatively associated with the successful tapering of prednisone <5 mg/day. Baseline prednisone dose, antimalarial or concomitant immunosuppressant use were not associated with the successful tapering of prednisone below 5 mg/day. Only 17/127 (13.4%) patients successfully discontinued prednisone treatment.

Conclusions. Prednisone tapering below 5 mg/day is achievable by more than half of patients in the early disease stage. Disease manifestations and C3 complement levels may help profile patients according to the risk of unsuccessful tapering of prednisone dose to personalize GCs-lowering regimen and prevent disease flares.

Keywords: *Early lupus, Corticosteroids use, Precision medicine.*

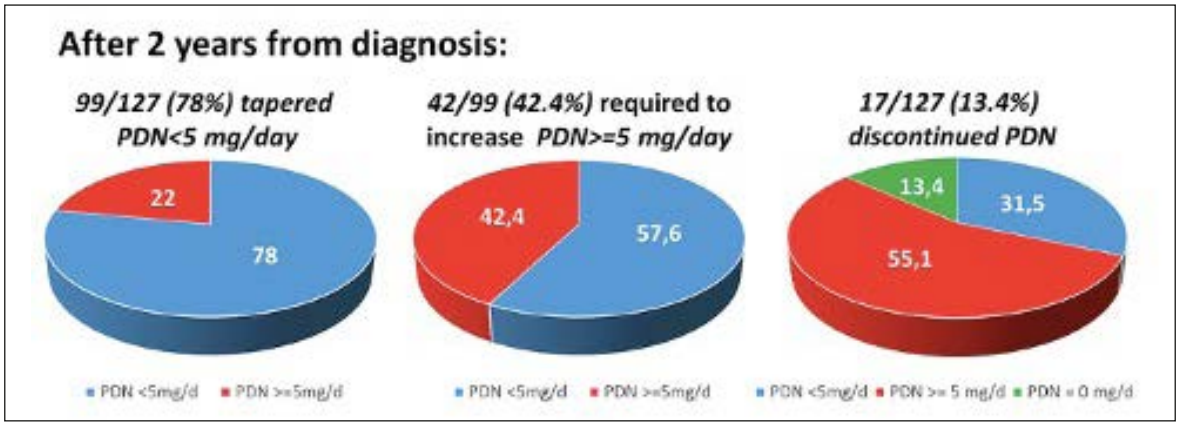


Figure 1 - Glucocorticoid use after 2 years from diagnosis.

ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PATIENTS WITH COVID-19: TREND OVER TIME

PO:11:207

S. Mancuso [1], S. Truglia [1], M. Sorice [2], C. Alessandri [1], F. Pasquali [1], A. Capozzi [2], G. Riitano [2], C. Mastroianni [3], V. Riccieri [1], R. Misasi [2], F. Conti [1]

[1]Rheumatology Unit, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università, Roma; [2]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma; [3]Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Roma

Objective Aim of the study was to investigate whether aPL positivity correlated with thrombosis in COVID-19 patients and whether it was transient or persistent.

Methods. We enrolled COVID-19 patients hospitalized at low-medium intensity care unit. We performed aPL tests: Lupus Anticoagulant (LA); IgM, IgG, IgA anticardiolipin antibodies (aCL); and IgM, IgG anti-b2-Glycoprotein-I antibodies (ab2GPI).

Results. Twenty-eight out of 73 (38.4%) patients resulted positive for at least one aPL assay: 32.8% for IgA aCL, 6.8% for IgM aCL and 4.1% for IgM ab2GPI. No patients tested positive for IgG aPL or LA at the first determination. Seven (9.6%) patients developed thrombotic events during hospitalization, with 4 of them resulting positive for aPL (Table I).

In patients with thrombotic events during hospitalization the risk of death was increased 9-fold (LR+8.9, p=0.003). Patients with double positivity for aCL and ab2GPI IgM had a LR+ of 6.3 to have thrombotic events (p=0.012) and a LR+ of 4.9 to have elevated D-dimer levels (p=0.027). In 10 out of 28 positive patients, aPL was detected in a second occasion at least 12-weeks apart and two patients confirmed the positivity.

Conclusion. Results suggest that double positivity for aCL and ab2GPI IgM increases the risk of thrombosis in COVID-19, unlike IgA aCL positivity. APL positivity may be persistent, and it is advisable to monitor it over time.

Keywords: *COVID-19, Anticorpi antifosfolipidi, Trombosi.*

Table I - Clinical and demographic features of the 7 COVID-19 patients that developed thrombotic events.

Features	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Age - yr	67	78	83	43	70	74	95
Sex	female	female	female	male	male	female	male
Medical History	Malignancy, Hypertension	Stroke	Chronic obstructive pulmonary disease	No medical history	Chronic obstructive pulmonary disease, Hypertension	Malignancy,	Hypertension
Initial findings							
Signs and symptoms	Dyspnea	Dyspnea	Dyspnea	Fever, ageusia/anosmia, chest pain	Fever, cough	Dyspnea	Dyspnea
HRCT chest: Bilateral ground glass opacity	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Baseline laboratory values							
Lymphocyte count, cells x 10^6/L	220	210	2330	1580	1680	600	1390
Lactate dehydrogenase, U/L	223	321	199	227	226	349	199
Ferritin mcg/L	614	317	213	387	462	2455	197
D-dimer mcg/L	730	1213	2912	282	688	1298	1097
PaO2:FIO2, mm Hg	132	120	442	534	348	493	314
Anticoagulant therapy at the time of the thrombotic event	Therapeutic dosage	Prophylactic dosage	Prophylactic dosage	Not administered	Therapeutic dosage	Therapeutic dosage	Therapeutic dosage
Thrombotic events	Stroke	Pulmonary embolism	Peripheral venous thrombosis	Myocardial infarction	Pulmonary embolism	Myocardial infarction, peripheral arterial thrombosis, peripheral venous thrombosis	Peripheral venous thrombosis
Antiphospholipid antibodies	IgA aCL	IgM aCL 24 MPL, anti-IgM β2glicoprotein I 25 U/mL	negative	negative	negative	IgM aCL (23 MPL), anti-IgM β2glicoprotein I 22 U/mL	IgA aCL
Outcome	Exitus	Exitus	Suicide	Discharged	Discharged	Discharged	Exitus
Antiphospholipid antibodies tested after at least 12 weeks	NP	NP	NP	NP	NP	Negative	NP

VALUTAZIONE DELLA NEUROPATIA DELLE PICCOLE FIBRE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ANALISI DI COORTE MONOCENTRICA

PO:11:208

C. Pirone [1], F. Ceccarelli [1], E. Galosi [2], P. Falco [2], C. Garufi [1], F. Miranda [1], V. Orefice [1], V. Pacucci [1], F.R. Spinelli [1], C. Alessandri [1], M. Leopizzi [3], A. Truini [2], F. Conti [1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma; [2]Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma; [3]Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Biotecnologia, Polo Pontino, Sapienza Università di Roma, Latina

Scopo dello Studio. Il coinvolgimento neuropsichiatrico rappresenta una delle manifestazioni più rilevanti in termini di morbilità e mortalità in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e si caratterizza per un proteiforme spettro di presentazioni cliniche a carico del sistema nervoso centrale e/o periferico. Tra le manifestazioni neurologiche non incluse attualmente nella classificazione ACR, la neuropatia delle piccole fibre (SFN) potrebbe rappresentare una causa rilevante di dolore cronico e disturbi somatosensoriali.

Pertanto, lo scopo del presente studio è quello di valutare la prevalenza della SFN nei pazienti con LES e di ricercarne eventuali associazioni con le manifestazioni clinico-laboratoristiche di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da LES (criteri ACR 1987) che riferivano sintomatologia dolorosa degli arti con distribuzione bilaterale ma non necessariamente simmetrica ed almeno uno dei seguenti disturbi:

– dolore urente, freddo doloroso o scariche elettriche;
– ipoestesia al tatto o alla puntura;
– dolore provocato dallo sfioramento della pelle;
– parestesie o sensazione di prurito.

In accordo con il protocollo di studio, sono stati esclusi i pazienti che presentavano almeno un'altra possibile causa per la presenza di SFN (diabete mellito, sindrome di Sjögren e insufficienza renale con GFR<30 ml/m). Per ciascun paziente venivano registrate le principali caratteristiche clinico-laboratoristiche di malattia e veniva eseguita valutazione clinica. Infine, tutti i pazienti sono stati sottoposti a questionari specifici per la valutazione del dolore neuropatico (DN4, SFN-SIQ, NPSI), elettroneurografia, quantitative sensory testing (QST) e biopsia di cute (a livello della coscia e della gamba). La diagnosi di SFN veniva posta sulla base della riduzione della densità delle fibre intraepidermiche associata ad almeno un'alterazione delle soglie termiche registrate al QST.

Risultati. Dei 79 pazienti candidabili, 41 sono stati esclusi per la presenza di comorbidità e 20 hanno rifiutato di partecipare allo studio. Pertanto, la presente analisi include 18 pazienti (M/F 0/18, età media 43.7 anni ±14.0, durata di malattia media 184.9 mesi ±114.6, SLEDAI-2k mediano 0, IQR 4 e SDI mediano 1, IQR 1.2).

La presenza di SFN è stata registrata nel 50% dei casi (88.9% isolata, 11.1% in associazione a disfunzione delle fibre di grosso calibro). Nel 66.6% dei casi di SFN, si osservava una riduzione della densità delle fibre sia a livello prossimale sia distale, compatibile con un pattern lunghezza-indipendente.

Il riscontro di SFN isolata si associava a: ipocomplementemia (p=0.03), concomitante tiroidite di Hashimoto (p=0.02), presenza di fenomeno di Raynaud (p=0.04) e valori di SLEDAI-2k maggiore o uguale a 2 (p=0.04).

Conclusioni. Il presente studio, seppur condotto su un campione limitato, suggerisce come la SFN sia una manifestazione frequente in corso di LES e che debba essere tenuta in considerazione come possibile causa di dolore cronico e disturbi somatosensoriali, soprattutto nei pazienti con fenomeno di Raynaud e ipocomplementemia.

Keywords: *LES, Neuropatia, NPSLE.*

SOPRAVVIVENZA AL TRATTAMENTO CON BELIMUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ANALISI DI REAL-LIFE

PO:11:209

L. Picciariello, F. Ceccarelli, F. Natalucci, G. Olivieri, C. Pirone, V. Orefice, C. Garufi, F.R. Spinelli, R. Priori, C. Alessandri, F. Conti

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

Scopo del lavoro. Numerosi studi osservazionali hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di Belimumab (BLM) nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e malattia attiva. Tali dati si riferiscono soprattutto all'impiego del farmaco nella formulazione endovenosa (EV); al contrario sono disponibili limitate informazioni relative all'impiego del farmaco per via sottocutanea (SC). Abbiamo quindi analizzato la sopravvivenza al trattamento con BLM in una coorte monocentrica di pazienti con LES, valutando eventuali differenze tra le due vie di somministrazione.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio longitudinale su pazienti affetti da LES (criteri ACR 1997) candidati al trattamento con BLM. Per tutti i pazienti sono stati raccolti dati demografici, clinico/laboratoristici e terapeutici (dosaggio dei glucocorticoidi in prednisone/equivalenti). L'attività di malattia è stata valutata mediante SLEDAI-2k; per i pazienti con coinvolgimento articolare è stato applicato il DAS28-PCR. In accordo con il protocollo di studio, i pazienti sono stati valutati al basale e dopo 3 e 12 mesi di trattamento.

Risultati. Abbiamo valutato 85 pazienti (M/F 2/83, età mediana 48 anni [IQR 13], durata di malattia mediana 127 mesi [IQR 151]), 51 (60%) trattati con la formulazione EV e i restanti 34 con quella SC. Le manifestazioni di malattia prevalenti per cui veniva prescritto BLM erano le seguenti: impegno articolare (61.2%), cutaneo (20.0%), renale (proteinuria residua, 5.9%), ematologico (5.9%), costituzionali (3.5%), pericardite (1.2%), cefalea (1.2%). In entrambe le formulazioni, il coinvolgimento articolare rappresentava l'indicazione più frequente (EV: 64.7, SC: 58.8%). La durata mediana del trattamento è risultata pari a 15 mesi (IQR 24). In termini di efficacia, BLM determinava una riduzione significativa dopo 3 e 12 mesi dei valori mediani di SLEDAI-2k (p=0.001, p<0.001 rispettivamente, Figura 1A) e del dosaggio giornaliero di prednisone (p=0.009, p<0.0001 rispettivamente, Figura 1B). Analogamente, il DAS28-PCR si riduceva significativamente dopo 3 e 12 mesi (p<0.0001). La sopravvivenza al trattamento a 12 mesi era pari al 70% nella coorte totale (Figura 1C), e risultava più elevata nei pazienti trattati per via SC rispetto a quelli trattati per via EV (75.8% versus 66.5%, p=ns). Durante il periodo di osservazione, 39 pazienti (45.9%) hanno sospeso BLM (38.4% per eventi avversi, 41% per inefficacia primaria o secondaria, 15% per perdita al follow-up, 5.1% per gravidanza). La sospensione per eventi avversi era più frequente nei pazienti trattati per via EV rispetto alla formulazione SC (25.9% versus 5.9%, p=0,0001). Undici pazienti passavano dalla formulazione EV a quella SC dopo un periodo mediano di 40 mesi (IQR 20) senza perdita di efficacia o eventi avversi.

Conclusioni. I risultati del nostro studio confermano l'efficacia di BLM anche in un contesto di real-life. In particolare, i nostri dati evidenziano una migliore sopravvivenza nei soggetti trattati per via sottocutanea, determinata soprattutto da una minore frequenza di eventi avversi.

Keywords: *Belimumab, Sopravvivenza, Real-life.*

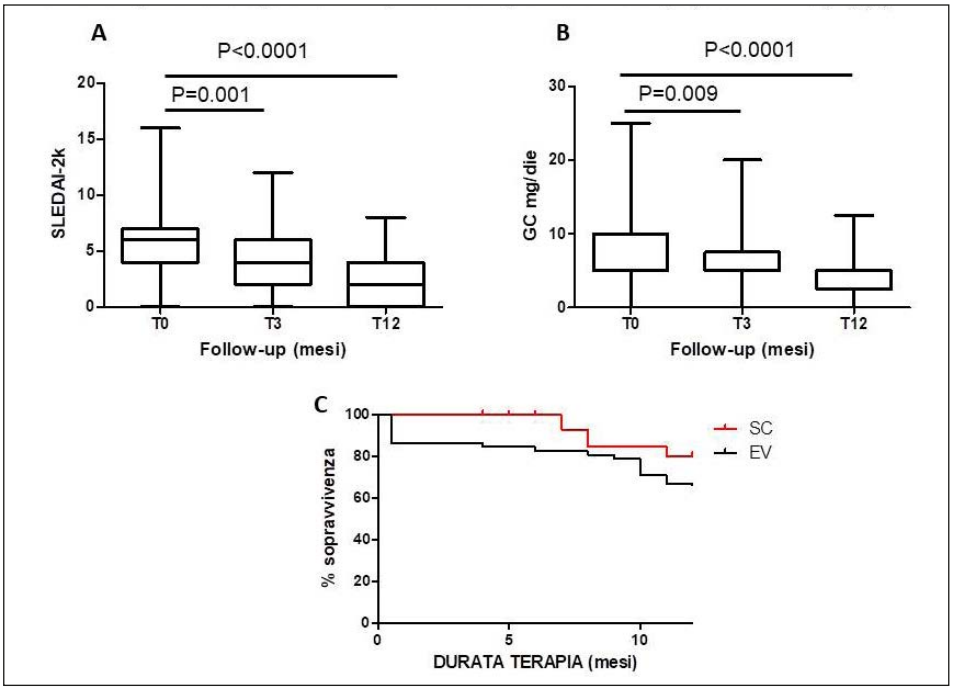


Figura 1 - Box and whisker plot relativi alla modifica dei valori di SLEDAI-2k (A) e del dosaggio medio di glucocorticoidi (B). Curva di Kaplan Meier di sopravvivenza nei pazienti trattati per via endovenosa (EV) e sottocutanea (SC) (C).

LYMPHOID ORGANIZATION IN LUPUS NEPHRITIS: EVALUATING POSSIBLE AUTO ANTIGENS

PO:11:210

V. Pacucci, F.R. Spinelli, C. Garufi, F. Ceccarelli, S. Colafrancesco, M. Leopizzi, C. Alessandri, F. Conti
Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

Aim of the Study. Lupus nephritis (LN) represent one of the most frequent organ manifestations and one the major cause of morbidity in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients. Tubule-interstitial infiltrate (TII) represents an independent prognostic factors of renal outcome. The aim of the study was to evaluate the inflammatory infiltrates organization in kidney biopsies obtained from LN patients and to investigate possible autoantigens for in situ immune response.

Patients and Methods. Paraffin embedded kidney specimens collected since 2017 from SLE patients who underwent a renal biopsy for diagnostic purpose were re-evaluated. Clinical, laboratory and histological data were collected in a standardized, computerized and electronically filled form, including demographics and past medical history. Disease activity was assessed by using SLEDAI-2K and remission in response to therapy was defined as a score 0 of renal item of the SLEDAI. The cellular infiltrate were assessed by hematoxylin-eosin and by immunohistochemistry with a staining of sequential sections for monoclonal antibodies to CD3, CD20, CD21. Staining for detections of LL-37, vimentin and citrulline was made. Serological levels of CXCL13 and anti-vimentin antibodies (AVAs) were evaluated in a subgroup of patients.

Results. Eighteen paraffin embedded renal specimens with TII, from LN patients were re-evaluated (F:M =17:1, median age at biopsy-SD years 37-23; median disease duration at date of biopsy-IQR 3-4 years). A histo-morphologic grading score was performed based on the total count of TI lymphocytes and the presence of ectopic lymphoid structures-ELSs (grade 3-G3) (Figure 1). A correlation was found between G3 structures and the absence of renal remission with conventional immunosuppressive therapy (P=0.0026). Samples with G3 foci showed significantly higher intensity of LL37 (P=0.013) and LL37 co-localization (P=0.006) compared to the other lymphocytic infiltrates. No correlation was found among the intensity of vimentin and citrulline and the grade of lymphoid aggregates. A statistically significant inverse correlation between AVAs serum levels and response to therapy was found (P=0.0048). Moreover, higher level of AVAs and CXCL13 were found in patients with G3 structures. To note, two patients underwent anti-CD20 therapy but renal remission was achieved only in the patients displaying G3 structure.

Conclusions. The study demonstrated that tubule-interstitium involvement is associated with the presence of lymphoid aggregation and poor renal outcome. For the first time we demonstrated that patients with G3 structures had a significant decreased response to immunosuppressant conventional therapies compared to those without ELSs. These results suggest a possible phatogenetic, prognostic and therapeutical role of lymphocytic aggregates. In addiction, LL37, thus NETosis, could have a possible role in inducing the formation of lymphocytic structures. Moreover, patients with a G3 foci showed high serological levels of AVAs and CXCL13, thus, promoting their possible role as circulating biomarkers of the presence of ELSs.

Keywords: *Lupus nephritis, Ectopic lymphoid structures, Autoantigens.*

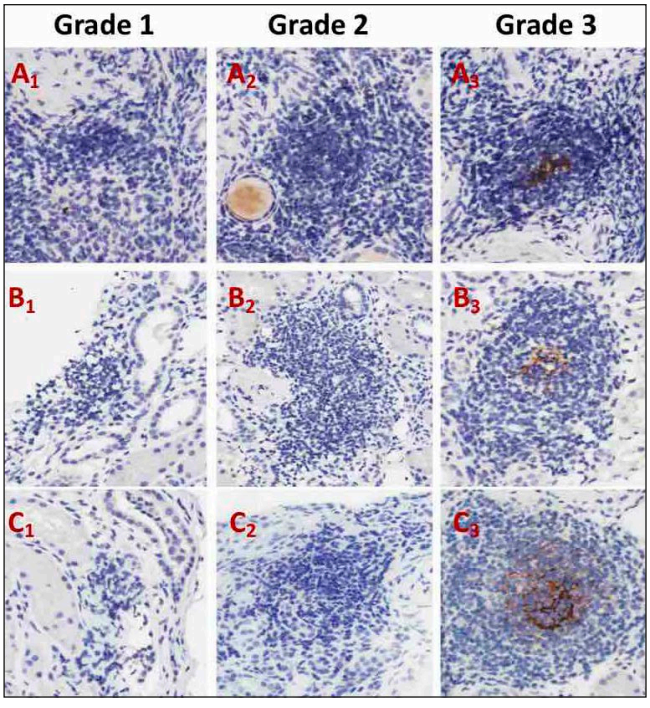


Figure 1 - Characterization of the lymphocytic infiltrate and histo- morphologic grading of renal specimens from three patients with lupus nephritis (LN). Renal specimens (3 μm thick) from LN patients were stained for detection of CD21+ follicular dendritic cells (**A3**, **B3**, **C3**). Displayed are representative examples of grade 1 (**A1**, **B1**, **C1**; cellular aggregates with 10-50 lymphocytes), found in 12 of the 18 LN patients (66.7%); grade 2 (**A2**, **B2**; **C2**; 50 lymphocytes) identified in 10 of the 18 patients (55.6%); and grade 3 (**A3**, **B3**, **C3**; >50 lymphocytes, with ELS) foci, observed in 6 of the 18 patients (33.4%): (Original magnification x50).

PRESENCE OF PORPHYROMONAS GINGIVALIS IN THE TONGUE BIOFILM IS ASSOCIATED WITH EROSIVE ARTHRITIS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

PO:11:211

F. Natalucci [1], F. Ceccarelli [1], G. Olivieri [1], M. Saccucci [2], R. Iacono [2], C. Alessandri [1], A. Pilloni [2], A. Polimeni [2], F. Conti [1]
[1]Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche Cardiovascolari, Sapienza Università, Roma; [2]Odontoiatria, Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali, Sapienza Università, Roma

Introduction. Several data have definitively demonstrated the occurrence of erosive arthritis in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients. However, few studies have focused on the pathogenic mechanisms involved in this specific feature. The implication of oral pathogens has been proved in Rheumatoid Arthritis (RA): in particular, Porphyromonas gingivalis (Pg) and Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa), by inducing citrullination with different pathways, could trigger an autoimmune response. The knowledge about the possible role of these pathogens in SLE is very limited. Indeed, higher prevalence of periodontitis has been demonstrated and a greater proportion of periodontal pathogenic bacteria has been observed in patients compared with healthy subjects (HS). Thus, in the present study, we evaluated the Pg amount at tongue level in a cohort of SLE patients with arthritis, focusing on the association with erosive phenotype.
Materials and Method. SLE patients (1997 ACR criteria) with a history of arthritis were enrolled. We collected demographic, clinical, and laboratory data and DAS28 was applied to assess arthritis activity. Erosive damage was evaluated by ultrasound (US) at level of bilateral MCP and PIP joints. All subjects underwent a standard cytologic swab at tongue level to quantify the amount of Pg by real-time PCR. The bacterium expression in each SLE patient was obtained from the ratio between the patient's DNA amount and that obtained from healthy subjects.
Results. We analyzed 33 patients (M/F 3/30; median age 47 years, IQR 17; median disease duration 216 months, IQR 180). Twelve patients (36.4%) showed US-detected erosive damage, significantly associated with higher values of DAS28 (p=0.01). Moving on oral pathogen, we found for Pg a mean ratio of 19.7±31.1. When dividing patients according with the presence of erosive damage, we found higher Pg amount in SLE patients showing this phenotype in comparison with those without (31.4±44.3 versus 12.9±19.2, p=ns; figure 1A). Thus, we used Pg mean values as threshold, identifying two groups of patients, namely high Pg and lowPg. In a receiver operating characteristic curve analysis (ROC), this threshold resulted the most sensitive and specific one (sensitivity of 85%; specificity of 50%). As reported in figure 1B, erosive damage was significantly more frequent in highPg patients in comparison with lowPg (60.0% versus 26.0%, p=0.001). Furthermore, high Pg patients showed higher prevalence of skin manifestations, serositis and neurological involvement compared to lowPg patients (p=0.005, p=0.03, p=0.0001, respectively).
Conclusion. In the present study we evaluated for the first time the possible contribution of oral microbiota in determining erosive arthritis in SLE patients. We found a significant association between erosive damage and higher expression of Pg at tongue level, suggesting a possible role for this bacterium.

Keywords: *Microbiota, Porphyromonas gingivalis, Artrite erosive.*

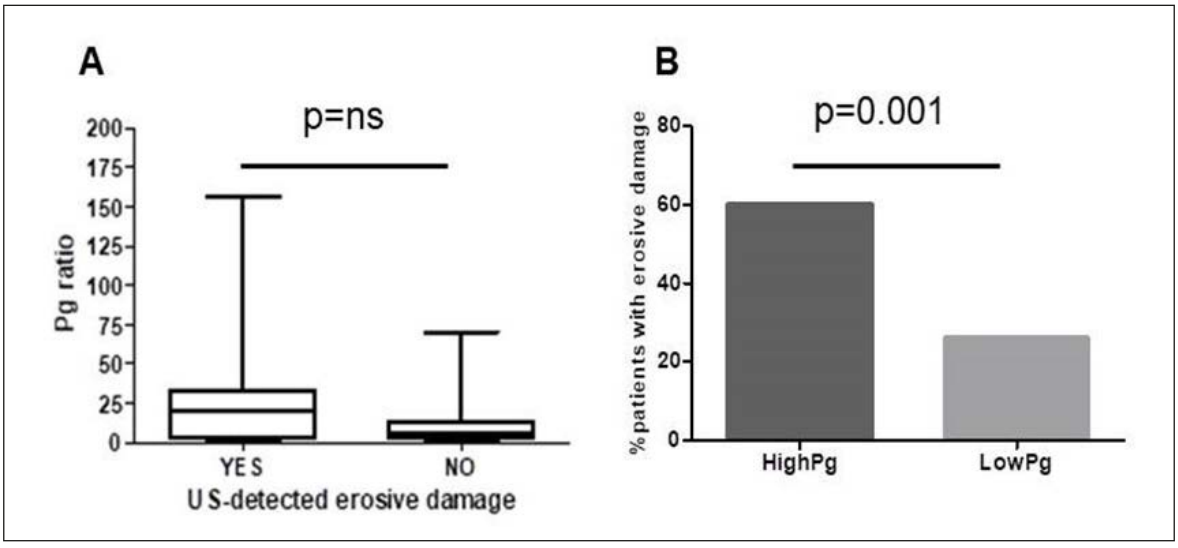


Figure 1 - (A) Box and whisker plot representing Pg ratio in SLE patients with and without erosive arthritis. (B) Prevalence of erosive arthritis in patients with HighPg and LowPg.

L'ECCESSIVA PRODUZIONE DI INTERFERONE DI TIPO II PROMUOVE L'ESPANSIONE DI CELLULE B T-bet+ IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:11:212

E. Marasco, G. Moneta, C. Bracaglia, C. Farroni, I. Caiello, R. Carsetti, F. De Benedetti
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Scopo del lavoro. Lo scopo del nostro lavoro è di indagare il ruolo dell'IFNγ nella patogenesi del lupus sistemico eritematoso (LES) valutando: i livelli di espressione dei geni correlati all'IFNγ nel sangue periferico dei pazienti con LES seguiti longitudinalmente; l'espressione di T-bet nelle cellule B di pazienti con LES; l'induzione di T-bet nelle cellule B da parte dell'IFNγ.
Materiali e Metodi. I livelli di espressione dei geni indotti da IFNα o IFN score di tipo II (IFI27, IFI44L, IFIT1, RSAD2, ISG15, SIGLEC1), IFNγ e geni indotti da IFNγ (CXCL9, CXCL10, IDO1) (IFN score di topo II) sono stati analizzati mediante qPCR nel sangue intero di pazienti con LES e donatori sani (HD). I livelli sierici di CXCL9 sono stati valutati mediante ELISA. L'espressione di T-bet nelle cellule B è stata valutata mediante citofluorimetria. Le cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) di 5 HD sono state stimolate in vitro con IFNγ e IFNα.
Risultati. I livelli di espressione dei geni indotti da IFNα e IFNγ risultavano aumentai nei pazienti con LES (n=39) rispetto agli HD. L'IFN score di tipo II correlava debolmente con lo SLEDAI (r=0,33, P=0,03), mentre l'IFN score di tipo I correlava significativamente con lo SLEDAI (r=0,50, P<0,01). Abbiamo riscontrato un aumento dei livelli sierici di CXCL9 nei pazienti con LES rispetto agli HD (media±SD: HD 333±117 pg/ml, LES 2125±4885 pg/ml, p<0,01). Otto pazienti sono stati arruolati all'esordio della malattia prima della somministrazione di qualsiasi trattamento: l'IFN score tipo I si è ridotto con l'inizio del trattamento immunosoppressivo; tuttavia lo score di tipo II e i livelli di CXCL9 non sono stati influenzati dal trattamento con immunosoppressori. È interessante notare che nei pazienti con nefrite lupica (LN) sia lo score di tipo II che CXCL9 apparivano significativamente più elevati.
In modelli murini di LES, è stato dimostrato che l'IFNγ attiva le cellule B esprimenti T-bet (fattore trascrizionale indotto da IFNγ) a produrre autoanticorpi. Abbiamo valutato l'espressione di T-bet nelle cellule B: abbiamo osservato una popolazione di cellule B naïve che esprimono T-bet esclusivamente in pazienti con LES. Per confermare l'induzione di T-bet nelle cellule B da parte dell'IFNγ, abbiamo stimolato i PBMC di HD con IFNγ o IFNα: entrambe le chemochine hanno indotto l'espressione di T-bet nelle cellule B naïve. Poiché è noto che l'IFNα può indurre l'espressione di IFNγ, abbiamo stimolato i PBMC con IFNα e un anticorpo che blocca l'IFNγ: in questo contesto l'IFNα non ha indotto l'espressione di T-bet nelle cellule B.
Conclusioni. I geni indotti da IFNγ e CXCL9 sono aumentati nei pazienti con LES, specialmente nei pazienti con LN. IFNγ sembra promuovere l'espansione di cellule B naïve esprimenti T-bet+ in pazienti con LES. I nostri dati dunque suggeriscono un potenziale ruolo dell'IFNγ nella patogenesi del LES.

Keywords: *Lupus sistemico eritematoso, Interferon signature, B cells.*

VALUTAZIONE DEL DOSAGGIO DI PREDNISONE COME FATTORE ASSOCIATO ALLO SVILUPPO DI COMPLICANZE MATERNE E/O FETALI IN PAZIENTI IN GRAVIDANZA AFFETTE DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:11:213

M. Larosa, M. Zen, A. Calligaro, M. Favaro, T. Del Ross, M. Gatto, L. Iaccarino, A. Doria
U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. Le attuali linee guida raccomandano che le pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) raggiungano uno stato di remissione e/o lupus low disease activity state (LLDAS) nei 6-12 mesi precedenti il concepimento. Le definizioni di remissione/LLDAS non sono univoche ed includono diversi valori soglia di prednisone. Scopo del lavoro è quello di valutare il ruolo della terapia con cortisone nei 6 mesi precedenti.

Materiali e Metodi. Dal 2002 al 2020 sono state valutate le gravidanze di pazienti affette da LES (ACR 1990) seguite prospetticamente presso la nostra UOC di Reumatologia. L'attività di malattia è stata valutata con lo SLEDAI-2K (entro i 6 mesi precedenti al concepimento). Sono state inoltre raccolte le caratteristiche demografiche, sierologiche e l'impegno d'organo nei 6 mesi precedenti il concepimento. Le complicanze materne e/o fetali considerate includevano: riacutizzazioni ("flare") di malattia (definite secondo lo SELENA-SLEDAI Flare Index), preeclampsia/eclampsia (ACOG 2013), sindrome HELLP (ACOG 2013), diabete mellito gestazionale, rottura prematura delle membrane (PROM), parto pretermine (<37 settimana gestazionale); aborto (<=12 settimana gestazionale), morte fetale (>12 settimana gestazionale), ritardo di crescita intrauterino (RCIU), neonato piccolo per età gestazionale (SGA).

Risultati. Sono state incluse 83 gravidanze in 64 pazienti affette da LES (Tabella I) con nascita di 78 bambini nati vivi (94.0%). Le complicanze materne e fetali riscontrate sono riassunte in Figura 1. All'analisi univariata, le varabili statisticamente associate alle complicanze materne e/o fetali sono risultate: uso di prednisone (si/no nei 6 mesi precedenti il concepimento) (p=0.02), terapia con immunosoppressori (si/no nei 6 mesi precedenti il concepimento) (p=0.04), dosaggio di prednisone (variabile continua) (p=0.009) e attività di malattia definita dallo SLEDAI-2K (p=0.04). Inoltre, le pazienti in terapia con basse dosi di prednisone (<=5 mg/die) non presentavano una differenza statisticamente significativa, in termini di complicanze, rispetto alle pazienti che non assumevano prednisone (p=0.08), mentre un'alta dose di prednisone (>5 m g/die) risultava associata allo sviluppo di complicanze (p=0.008).

Conclusioni. I nostri dati preliminari dimostrano che la terapia con corticosteroidi ed immunosoppressori è associata allo sviluppo di complicanze materne e/o fetali, cosi come l'attività di malattia prima del concepimento.

Tuttavia, il nostro studio sembra dimostrare che l'assunzione di basse dosi di cortisone (<=5 mg/die) nei 6 mesi prima del concepimento non influisca sull'outcome delle pazienti in gravidanze con LES. Tali risultati preliminari, se confermati in ulteriori analisi, possono essere utili nel definire un valore soglia di prednisone nel management del counseling pre-concezionale delle pazienti con LES.

Keywords: *Gravidanza, Lupus eritematoso sistemico, Prednisone.*

Tabella I - Caratteristiche demografiche, sierologiche e cliniche di 83 gravidanze in 64 pazienti.

	N (%)
Durata di malattia in anni (mediana RIQ)	11 (6-16)
Età alla gravidanza in anni (mediana, RIQ)	33 (30-36)
Origine geografica	
-Caucasica	77 (92.8)
-Africana	1 (1.2)
-Nord Africa	3 (3.6)
-Cinese	1 (1.2)
-Sud America	1 (1.2)
Malattie autoimmuni associate	
-Sindrome di Sjögren	6 (7.2)
-Artrite Reumatoide	4 (4.8)
-Sindrome da anticorpi anti fosfolipidi	7 (8.4)
Prima gravidanza	37 (44.6)
Tecniche di fecondazione assistita	3 (3.6)
Precedente impegno renale	29 (35.4)
Terapia nei 6 mesi precedenti la gravidanza	
Prednisone (si/no)	39 (47.0)
Dose di prednisone in mg/die (mediana, RIQ)	0 (0-5)
Anti-malarici (si/no)	69 (83.1)
Immunosoppressori (si/no)	29 (34.9)
Attività di malattia nei 6 mesi precedenti la gravidanza	
SLEDAI-2K (mediana RIQ), N=83	2 (2-4)
Profilo anticorpale e sierologico nei 6 mesi precedenti la gravidanza	36 (33.0)
Anti-dsDNA (si/no), N=83	43 (52.4)
C3/C4 consumato (si/no), N=83	58 (70.7)
anti-SSA (si/no)	27 (32.5)
anti-SSB (si/no)	8 (9.6)
LAC (si/no)	9 (10.8)
Triplice positività per aPL (si/no)	2 (2.4)

Legenda: anti-dsDNA: anti-double stranded DNA; LAC: lupus anticoagulant; aPL: anti-fosfolipidi; RIQ: range interquartile; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Diasease Activity Index-2000.

Figura 1 - Complicanze materne e fetali di una coorte prospettica di gravidanze con LES (N=83).

Complicanze materne	**N (%)**
Flare di malattia	18 (21.7)
Preeclampsia/eclampsia	4 (4.8)
Sindrome HELLP	0 (0.0)
Parto pre-termine (N=78)	21 (26.9)
Rottura premature delle membrane (N=78)	1 (1.3)
Diabete mellito gestazionale	1 (1.2)
Complicanze fetali	**N (%)**
Aborto	5 (6.0)
Morte fetale intrauterina	0 (0.0)
Ritardo di crescita intra-uterino	5 (6.0)
SGA (N=73)	2 (2.4)

Legenda: HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets count Syndrome; SGA: small for gestational age.

ESPRESSIONE DI MIR-155 E MIR-34A NEL TESSUTO RENALE DI PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA E LORO ASSOCIAZIONE CON L'ESORDIO E GLI OUTCOME DI MALATTIA

PO:11:214

C. Di Mario [1], L. Petricca [2], M.R. Gigante [2], S. Costanzi [3], G. Vischini [4], A. Paglionico [2], V. Varriano [1], L. Bui [5], G. Tanti [1], L. Lanzo [1], F. Federico [5], M.A. D'Agostino [1,2], G. Grandaliano [3], S. Alivernini [1,2], B. Tolusso [2], E. Gremese [1,2]

[1]Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]U.O.C. di Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [4]U.O.C. di Nefrologia Ospedale S. Orsola Malpighi, Bologna; [5]Istituto di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. Fattori epigenetici quali RNA non codificanti (miRNA) sono stati dimostrati essere deregolati in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES). In particolare differenti specie di miRNA sono state associate alla nefrite lupica (NL), una delle manifestazioni più severe di malattia. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'espressione di miR-155 e di miR-34a nel tessuto renale come biomarcatori di impegno d'organo e attività infiammatoria tissutale in pazienti con NL.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 32 pazienti con NL in fase attiva (età media: 32,2±9,2 anni), sottoposti a biopsia renale ecoguidata tra il 2010 e il 2019. L'esordio nefritico della patologia (early-LES) era presente in 13 pazienti (41%), mentre 19 pazienti (59%) mostravano un episodio nefritico occorso successivamente alla diagnosi di LES (long-LES). Come gruppo di controllo sono stati arruolati 12 pazienti con nefrite da depositi di IgA paragonabili per età. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati clinici, laboratoristici e demografici ed è stata registrata l'attività di malattia utilizzando lo SLEDAI-2K e l'attività a livello renale, utilizzando la frazione di SLEDAI-2K totale comprendente gli items riferiti all'interessamento renale. La valutazione dell'espressione di miR-155 e miR-34a è stata effettuata a partire dall'estrazione dell'RNA totale da tessuto incluso in paraffina, dopo retrotrascrizione, utilizzando una metodica di Real-Time PCR mediante quantificazione relativa considerando il δCt (Ct miRNA- Ct housekeeping gene).

Risultati. Considerando la coorte di pazienti con NL in fase attiva, si è osservata una maggiore espressione di miR-155 e miR-34a nel tessuto renale rispetto alla coorte di pazienti con nefropatia da IgA (δCt miR-155 9.4±10,1 vs 21,9±3,6; δCt miR-34a 10,1±9,8 vs 19,2±3,1, p=0.02). Nei pazienti con NL è emersa un'espressione paragonabile sia di miR-155 che di miR-34a considerando le diverse classi istologiche. Suddividendo i pazienti sulla base dell'esordio nefritico, i pazienti con long-LES mostravano una maggiore espressione di miR-155 (δCt 6,1±8,7) e di miR-34a (δCt 71±9,0) nel tessuto renale rispetto ai pazienti con early-LES (miR-155: δCt 13,4±10,6 p=0,08; miR-34a: δCt 15,1±9,5 p=0,02) e ai pazienti con nefropatia da IgA (miR-155 p<0,01; miR-34a p<0,01). Considerando i pazienti con early-LES, l'espressione renale di miR-34a era significativamente maggiore nei pazienti che manifestavano recidiva di malattia (δCt 8,2±11,4 vs δCt 18,4±7,9 p=0,08), sebbene nessuna correlazione è emersa tra l'espressione di miR-155 e miR-34a al momento della biopsia e gli indici di attività di malattia.

Conclusioni. Alla luce di questi dati ottenuti in una coorte esplorativa di pazienti con NL, miR155 e miR-34a potrebbero rappresentare biomarcatori tissutali di infiammazione nei pazienti con NL. L'aumentata espressione di miR-34a potrebbe essere un biomarcatore di recidiva di malattia suggerendo un più stretto monitoraggio del paziente.

Keywords: *Nefrite lupica, Biomarcatori, MiRNA.*

TASSO DI SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI AL TRATTAMENTO CON MICOFENOLATO MOFETILE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO CON O SENZA COINVOLGIMENTO RENALE

PO:11:215

G. Olivieri, F. Ceccarelli, F. Natalucci, C. Pirone, V. Orefice, V. Pacucci, C. Garufi, S. Truglia, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti

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

Scopo del lavoro. Le raccomandazioni EULAR del 2019 sulla gestione del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) suggeriscono il possibile uso del Micofenolato Mofetile (MMF) non solo per la nefrite lupica (NL), ma anche per il trattamento delle manifestazioni non renali di moderata/elevata entità. Riguardo quest'ultimo aspetto, non sono presenti evidenze solide in letteratura, poiché la maggior parte dei dati disponibili proviene da studi osservazionali. Il presente lavoro mira a valutare il tasso di sopravvivenza (TS) a cinque anni del trattamento con MMF in pazienti con LES. Inoltre, è stata valutata, L'influenza del suddetto farmaco sulla progressione del danno cronico.
Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio longitudinale che ha previsto l'arruolamento dei pazienti che iniziavano trattamento con MMF a partire da settembre 2008. Sono state registrate le indicazioni e la durata del trattamento, la dose media e le cause di sospensione del farmaco. Il TS e il danno cronico sono stati valutati rispettivamente utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e lo SLICC Damage Index (SDI).
Risultati. Sono stati valutati 162 pazienti (M/F 22/140, età mediana alla diagnosi 25.5 anni, IQR 13). Il trattamento con MMF veniva prescritto per coinvolgimento renale in 101 pazienti (62.3%), per presenza di poliartrite moderata/severa in 39 (24.1%), coinvolgimento neuropsichiatrico in 10 (6.2%), altre manifestazioni nei restanti 12 pazienti (7.4%). Il dosaggio mediano del farmaco è stato di 2.0 grammi (IQR 1.0); non sono state rilevate differenze in termini di dosaggio tra le diverse indicazioni (p=ns). La durata mediana del trattamento è stata di 30 mesi (IQR 55); a cinque anni di follow-up abbiamo osservato un TS simile nei pazienti con NL (61.1%) e quelli trattati per altre manifestazioni (60.5%). Il più alto TS è stato registrato nel sottogruppo di pazienti con poliartrite (75.4%), pur in assenza di differenza significativa (Figura 1). Considerando tutto il periodo di osservazione (settembre 2008 - dicembre 2020), 96 pazienti (59.2%) hanno sospeso MMF (durata mediana di terapia 25 mesi, IQR 35). La principale causa di sospensione è stata il raggiungimento di remissione persistente, osservato in 20 pazienti (21.7%). Per quanto riguardo la valutazione del danno cronico, il MMF è risultato in grado di prevenire la progressione del danno, come dimostrato dall'incremento non significativo dei valori di SDI (tempo zero: 0.6, IQR 1; ultima osservazione 0.93, IQR 1, p=ns).
Conclusioni. I nostri risultati confermano l'efficacia di MMF non solo nei pazienti con NL, ma anche quando prescritto per altre manifestazioni di malattia, in particolare poliartrite, come dimostrato da un TS a cinque anni superiore al 75%. A conferma di ciò, la remissione è risultata la principale causa di sospensione del farmaco e non è stato registrato un aumento significativo dei valori di SDI durante il trattamento.

Keywords: *Micofenolato mofetile, Lupus eritematoso sistemico, Drug retention rate.*

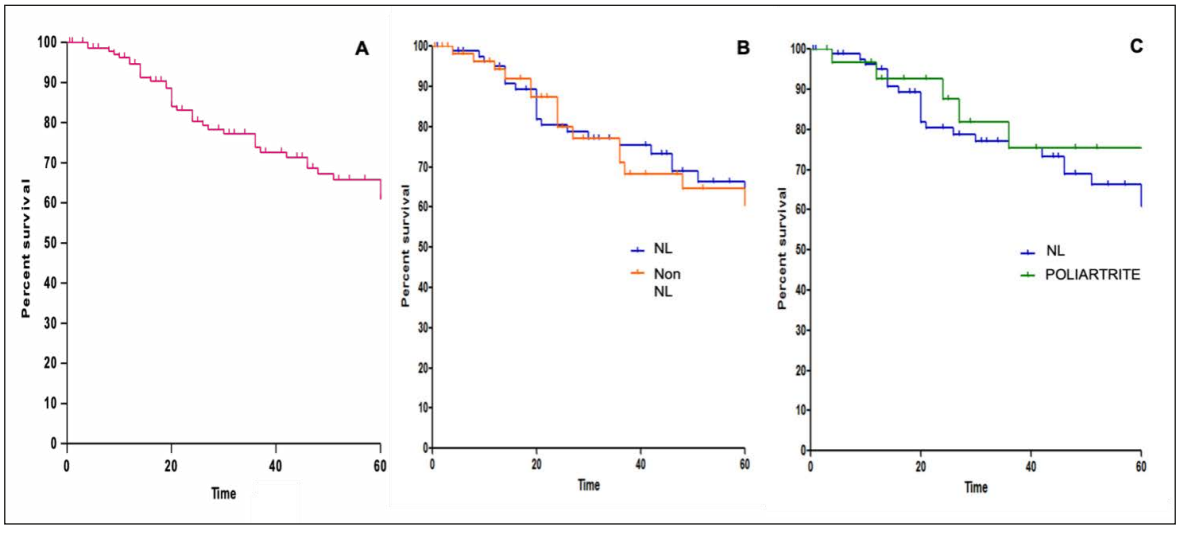


Figura 1 - Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier al trattamento con MMF nell'intera coorte di pazienti affetti da LES (A), nei pazienti con Nefrite Lupica (NL) versus pazienti senza coinvolgimento renale (Non NL) (B) e in pazienti con LN versus pazienti con poliartrite (C).

POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND QUALITY OF LIFE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. A CROSS SECTIONAL WEB SURVEY-BASED STUDY.

PO:11:216

L. Moroni [1], M. Mazzetti [2], G.A. Ramirez [1], S. Zuffada [2], N. Farina [1], E. Bozzolo [1], V. Di Mattei [2], L. Dagna [1]
[1]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;
[2]Unità di Psicologia Clinica della Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduction and Aims. Exposure to severe or chronic life stressors may alter immune function and high levels of subsequent distress have been implicated in autoimmune disease pathogenesis. Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a debilitating psychiatric condition affecting 1-12% of the general population (1), occurring in response to traumatic events. Growing evidence supports an association between trauma exposure and PTSD with SLE onset (2).
We cross-sectionally assessed PTSD prevalence in a cohort of patients with SLE and to examine its correlation with quality of life.
Materials and Methods. A 189-item anonymous questionnaire including demographics, disease features, the 9-domain Trauma and Loss Spectrum - Self Report (TALS-SR) and the 8-domain Lupus Quality of Life (Lupus QoL) was administered via web to a cohort of patients with SLE. Patients were classified as PTSD cases based on TALS-SR items corresponding to the DSM-5 criteria for PTSD.
Results. Ninety-nine (95% female and 5% male) patients with a median follow-up of 16.5 years completed the questionnaire. Self-reported fatigue prevalence was 75%. Fifteen patients (15%) reportedly were on psychological and/or psychiatric support. Thirty-one patients (31%) met the DSM-5 criteria for PTSD. The average LupusQoL interdomain score was 80/100. PTSD cases reported significantly lower scores compared to non-cases in three LupusQoL domains: planning (83 vs. 100, p=0.035), body image (85 vs. 95, p=0.031), and fatigue (67 vs. 92, p=0.001). An inverse correlation between TALS-SR scores and Lupus QoL subscales was found (Table I). In particular, the degree of stress secondary to losses or upsetting events was strongly correlated to fatigue intensity (rho=-0.458, p<0.001).
Conclusions. PTSD prevalence might be higher in SLE than in the general population and have a detrimental influence on quality of life. Fatigue perception might be more significantly affected by PTSD. Intervention studies are needed to assess the therapeutical effects of psychological support in patients with SLE.

REFERENCES

1. Shalev A et al. Post-Traumatic Stress Disorder. New England Journal of Medicine, June 2017.
2. Roberts AL et al. Association of Trauma and Posttraumatic Stress Disorder With Incident Systemic Lupus Erythematosus in a Longitudinal Cohort of Women. Arthritis & Rheumatology, November 2017.

Keywords: *Stress, Qualità della vita, Fatigue.*

Table I - Spearman rho coefficients outlining correlation across Lupus QoL and TALS-SR domains. The highest negative correlation has been found between fatigue ad reaction to traumatic events. Significant correlations boxes are coloured in yellow (weak, rho 0.20-0.39) and red (moderate, rho 0.40-0.59).
*p<0.05, **<p0.01.

		Lupus QoL Domains								Lupus QoL Total Score
		Physical health	Pain	Planning	Intimate relationships	Burden to others	Emotional health	Body image	Fatigue	
TALS-SR Domains	Loss events	-.217	-.217	-.096	-.031	.047	-.022	.076	-.009	-.061
	Grief reactions	-.145	-.104	-.041	-.018	-.124	-.172	-.192	-.149	-.107
	Potentially traumatic events	.039	-.082	-.169	-.167	-.207	-.185	-.046	-.229	-.096
	Reaction to losses or upsetting events	-.221	-.256*	-.289*	-.218	-.290**	-.369**	-.371**	-.458**	-.341**
	Re-experiencing	-.139	-.215	-.245*	-.228	-.320**	-.275*	-.287*	-.342**	-.274*
	Avoidance and numbing	-.176	-.246*	-.279*	-.257*	-.337**	-.405**	-.413**	-.406**	-.338**
	Maladaptive coping	-.190	-.238	-.294*	-.282*	-.324**	-.340**	-.358**	-.405**	-.327**
	Arousal	-.134	-.177	-.263*	-.320**	-.283*	-.279*	-.321**	-.397**	-.282*
	Personal characteristics / risk factors	-.044	-.115	-.266*	-.189	-.409**	-.231	-.197	-.253*	-.199

VALUTAZIONE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI SIERONEGATIVA CON MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

PO:11:217

A. Mercurio [1], S. Truglia [1], S. Mancuso [1], A. Capozzi [2], M. De Michele [3], I. Berto [3], D. Toni [3], S. Recalchi [2], G. Riitano [2], C. Alessandri [1], R. Misasi [2], M. Sorice [2], F. Conti [1]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma; [2]Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma; [3]Dipartimento di Scienze Neurologiche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. In una coorte di pazienti affetti da Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Sieronegativa (SN-APS) con manifestazioni neurologiche abbiamo ricercato la presenza di anticorpi antifosfolipidi mediante test non inclusi nei criteri classificativi.

Materiali e Metodi. Da una coorte di 120 pazienti con SN-APS (caratteristiche cliniche compatibili con una diagnosi di APS, ma persistentemente negativi ai test diagnostici convenzionali per aCL, aB2GPI e LAC) sono stati selezionati pazienti che hanno presentato almeno una manifestazione neurologica e per la quale sono state escluse altre cause. I pazienti dovevano presentare almeno una delle seguenti caratteristiche: età <50 anni, eventi trombotici ricorrenti, manifestazioni extra-criterio dell'APS, altra patologia autoimmune.

La ricerca degli aPL è stata effettuata mediante la ricerca degli aCL tramite immunostaining su cromatografia su strato sottile (TLC) e degli anti-cardiolipina/vimentina (aCL/Vim) e anti-fosfatidilserina/protrombina aPS/PT con test ELISA.

Risultati. Dei 120 pazienti affetti da SN-APS, sono stati considerati per lo studio 40 pazienti, tutti caucasici tranne una donna afro-americana, con un'età media di 48 anni (DS 12,3). I dati clinico-demografici dei pazienti sono riassunti nella tabella I. Il 47,5% dei pazienti aveva presentato ictus cerebri, il 12,5% TIA, il 12,5% trombosi dei seni venosi e il 20% ictus ricorrenti. Inoltre, il 45% aveva presentato cefalea, il 18% epilessia e il 5% mielite trasversa.

L'83% dei pazienti (33/40) è risultato positivo ad almeno un test per la ricerca degli antifosfolipidi. Trentaquattro pazienti dei 40 sono stati testati in una seconda occasione a distanza di almeno 12 settimane e 27/34 (79,4%) sono risultati positivi ad almeno un test, in particolare 26/27 (96,2%) erano positivi per aCL in TLC-immunostaining, 8/27 (29,6%) per aCL/Vim, e 2/27 (7,4%) per aPS/PT; solo 2 pazienti non hanno confermato la positività riscontrata. I pazienti risultati positivi ad almeno un test presentavano un incremento di quattro volte del rischio di sviluppare una trombosi venosa profonda [likelihood positive ratio (LR+) 3,97; p=0,04)] e di cinque volte di avere eventi trombotici ricorrenti (LR+ 5,1; p=0,02). La positività per gli aCL in TLC-immunostaining determinava un aumento del rischio di cefalea (LR+ 4,5; p=0,03). La positività degli aCL/Vim correlava con la presenza di epilessia (phi 0,402; p=0,04) e aumentava il rischio di sviluppare trombosi arteriose (LR+ 4,96; p=0,026). Inoltre, la presenza di aPS/PT incrementava il rischio di poliabortività (LR+ 5,2; p=0,02).

Conclusioni. I risultati di questo studio dimostrano come, in un gruppo di pazienti affetti da SN-APS con manifestazioni neurologiche, sia stato possibile identificare gli aPL nella maggioranza dei casi ricorrendo alla ricerca degli aPL non convenzionali. Visto che la positività per gli aPL non convenzionali ha mostrato una stretta correlazione con alcune manifestazioni cliniche della APS, questi nuovi test potrebbero rivestire un ruolo diagnostico e prognostico nei pazienti con APS cosiddetta sieronegativa e manifestazioni neurologiche.

Tabella I - Caratteristiche cliniche e demografiche dei 40 pazienti con SN-APS.

	n=40
Maschi/femmine	5/35
Età media in anni (DS)	48 (12.3)
Caratteristiche	***n (%)***
PAPS	30 (75)
Patologia gravidica	12 (34.3)
Aborti spontanei	11 (31.4)
Morti fetali	2 (5.7)
Parti pretermine	2 (5.7)
Trombosi	34 (85)
Trombosi arteriose	23 (57.5)
Trombosi venose	17 (42.5)
Trombosi ricorrenti	13 (32.5)
Trombosi + patologia gravidica	6 (17.1)
Manifestazioni extra-criterio	
Livedo reticularis	5 (12.5)
Trombocitopenia	3 (7.5)
Fattori di rischio cardiovascolare	
Ipercolesterolemia	3 (7.5)
Fumo	8 (20)
Ipertensione arteriosa	9 (22.5)
Terapia ormonale con estroprogestinici	7 (20)
Diabete	2 (5)
Manifestazioni neurologiche	
Ictus cerebri	19 (47.5)
Ictus cerebri ricorrenti	8 (20)
TIA	5 (12.5)
Trombosi dei seni venosi	5 (12.5)
Cefalea	18 (45)
Epilessia	7 (18)
Mielite trasversa	2 (5)

Keywords: *SN-APS, aPL non convenzionali, Manifestazioni neurologiche.*

IMPATTO DELLO STILE DI VITA NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:11:218

M. Ferraioli, P. Conigliaro, M.S. Chimenti, P. Triggianese, G. Fiorletta, R. Perricone
U.O.C. Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento. Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Negli ultimi anni una crescente attenzione è stata posta alla relazione tra stili di vita e malattie autoimmuni, in questo studio abbiamo ricercato la possibile relazione tra Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e stile di vita, considerando in quest'ultimo l'aderenza alla dieta mediterranea (DM) e l'attività fisica svolta. Questa ipotesi si basa sulla considerazione dell'azione pro-infiammatoria indirettamente svolta dall'insulino-resistenza e dalle comorbidità associate, fattori che giovano di adeguata dieta e attività fisica.

Studio retrospettivo su pazienti consecutivi affetti da LES in cura presso l'ambulatorio delle connettiviti tra Gennaio-Maggio 2021, escludendo quelli con: età inferiore a 18 anni e superiore a 65, precedenti fratture, protesi articolari e alterazioni metaboliche ereditarie. Per ogni paziente abbiamo raccolto dati riguardanti la patologia: SLEDAI2K, SLICC, C3, C4, sierologia anticorpale, marker infiammatori, manifestazioni cliniche (come: artrite, lupus muco-cutaneo, sierositi, alterazioni ematologiche, proteinuria, trombosi), terapia in corso: idrossiclorochina (HCQ), prednisone, cDMARDs, bDMARDs nonché: colesterolemia (totale, HDL, LDL), trigliceridemia, pressione sistolica/diastolica, diagnosi di diabete e sindrome metabolica. Abbiamo valutato l'aderenza alla DM e l'attività fisica in termini di consumo metabolico, la prima tramite questionario MEDIET ottenendo due classi: bassa-moderata e alta; la seconda mediante International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) classificando lo stile di vita in: sedentario, moderatamente attivo ed attivo.

Abbiamo arruolato 50 pazienti affetti da LES (Tabella I): 35 avevano una bassa-moderata aderenza alla dieta, 15 un'aderenza elevata. Dall'analisi statistica abbiamo riscontrato che pazienti con minore aderenza alla DM presentavano valori maggiori di: BMI (p=,01), circonferenza addome (p=,02), prevalenza di LAC (p=,04) e trattamento con HCQ (p=,03); inoltre pazienti con maggiore aderenza alla DM avevano minore attività di malattia seppur non statisticamente significativa.

La stratificazione dei pazienti in base all'attività fisica evidenziava 20 casi con habitus sedentario, 20 moderatamente attivi e 10 attivi. Valori di BMI (p=,02), circonferenza addome (p=0,01), colesterolo totale (p<,01) e LDL (p<,01) si dimostravano progressivamente minori all'aumentare del consumo metabolico. Inoltre, i pazienti con stile di vita attivo presentavano, età media più bassa associata, tuttavia, a livelli maggiori di PCR (p<,01) e minori di C3 (p<,01) e C4 (p<,01) rispetto ai sedentari.

Da questo studio si evidenzia come, nei pazienti affetti da LES, un adeguato stile di vita in termini di aderenza alla dieta mediterranea e svolgimento di attività fisica incide sui valori di BMI, circonferenza addominale e colesterolo, elementi pro-infiammatori indiretti ma anche forieri di aumentata morbilità, essendo fattori di rischio cardiovascolare. L'attività di malattia, risulta influenzata positivamente dalla dieta, seppur non significativamente, e appare aumentata nei soggetti che svolgono attività fisica intensa, sebbene questo gruppo di pazienti non risulta limitato nello svolgimento di tali attività.

Tabella I

		Aderenza DM		Attività fisica		
	Popolazione totale n=50	Bassa-Moderata n=35 (70%)	Elevata n=15 (30%)	Sedentario n=20 (40%)	Moder. Attivo n=20 (40%)	Attivo n=10 (20%)
Femmine (n, %)	50 (100%)	35 (100%)	15 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	10 (100%)
Età (m ± ds)	52.4±4.17	53.3±14.7	52.3±12.6	57.5±12.2	53.3±14.1	43.3±13.4
Fumatori	18 (36%)	15 (43%)	3 (20%)	9 (45%)	5 (25%)	4 (40%)
APS secondaria	11 (73,3%)	8 (22,8%)	3 (20%)	5 (25%)	6 (30%)	0
Età alla diagnosi	38.2±14.2	38.4±15.3	39.2±12.3	39.7±14.1	40.5±16	32.9±10.4
Durata di malattia	15.2±9.9	15.8±10,6	14,9±10,9	17,8±9,2	11,4±1	7.4±7,9
BMI	24.6±5.4	25.7±5.9*	22.3±3.2*	26.8±6.9°	24.2±4°	21.3±1.6°
Sindrome Mabolica	10 (20%)	9 (26%)	1 (7%)	5 (25%)	5 (25%)	0 (0%)
PA sistolica	122.4±14.4	121.6±13.8	124.3±15.8	125±15.6	121±15.2	120.2±9.6
PA diastolica	71.9±10.2	71.6±9.6	72±12.2	74.6±9.3	71.3±11	66.8±9.7
Ipertensione	17 (34%)	11 (31%)	12 (80%)	7 (35%)	7 (35%)	3 (30%)
Diabete	2 (4%)	1 (3%)	2 (13%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
Trigliceridi (mg/dl)	119.3±73.7	113.3±73.8	109.4±45.5	104.1±23.6	131±98.6	90.4±25.8
Colesterolo Tot.	204.2±40.2	206.4±42.4	190.2±29	150.2±37.9°	119.1±35.8°	107.3±38.3°
Colesterolo LDL	131.7±40.4	133.9±44.1	118±28.8	54.1±17.1	52.5±14.9	58.5±6.6
Colesterolo HDL	53.4±14.8	54.7±16.3	53.4±9.9	220.8±31	196.5±38.5	173.3±38.6
Circonf. Addome	89.7±18.7	92.1±20.7*	79.4±10*	95.5±23°	88.5±14.9°	73.8±5.6°
SLEDAI-2K	2.9±3	2.6±3.1	3.2±2.9	2.7±2.8	2.1±2.5	4.4±4.1
SLICC	0,3± 0,22	0,28±0,12	0,33±0,126	0,4±0,2	0,33±0,13	0,4±0,12
HCQ	43 (86%)	32 (91%)*	11 (73%)*	18 (90%)	16 (80%)	9 (90%)
Prednisone (mg)	3,2±2,4	3±3.2	3.7±3.1	3.3±3.5	2.9±3.2	3.8±2.7
CsDMARD	4 (8%)	13 (37%)	6 (40%)	4 (20%)	1 (5%)	0 (0%)
bDMARD	5 (10%)	3 (8%)	2 (13%)	3 (15%)	0 (0%)	2 (20%)
PCR (mg/dl)	0.4±0.5	0.5±0.5	0.2±0.2	0.4±0.3*	0.3±0.2*	0.8±0.8*
C3	97.8±20.8	98.9±22.8	93.3±14	106.2±18.9*	94.5±22.2°	84.6±11.4*
C4	20.5±8.8	20.5±9.4	18.2±4.7	23.4±7.7*	19.5±7.7*	13.2±6.9*
ANA	48 (96%)	33 (94%)	15 (100%)	18 (90%)	19 (95%)	10 (100%)
anti-dsDNA	25 (50%)	18 (51%)	7 (47%)	15 (75%)	4 (20%)	6 (60%)
aCL IgG	19 (38%)	14 (40%)	5 (33%)	7 (35%)	8 (40%)	4 (40%)
aCL IgM	16 (32%)	12 (34%)	4 (27%)	5 (25%)	8 (49%)	3 (30%)
aB2GPI IgG	9 (18%)	7 (20%)	2 (13%)	4 (20%)	3 (15%)	2 (20%)
aB2GPI IgM	9 (18%)	7 (20%)	2 (13%)	3 (15%)	4 (20%)	2 (20%)
LAC	15 (30%)	12 (34%)*	2 (13%)*	7 (35%)	4 (20%)	3 (30%)
Artrite	42 (84%)	29 (83%)	13 (87%)	15 (75%)	18 (90%)	9 (90%)
LES muco-cutaneo	41 (82%)	29 (83%)	15 (100%)	15 (75%)	19 (95%)	10 (100%)
Sierositi	11 (22%)	6 (17%)	4 (27%)	5 (25%)	3 (15%)	3 (30%)
Manifestaz ematolo	32 (64%)	21 (60%)	15 (100%)	13 (65%)	12 (60%)	7 (46%)
Proteinuria	15 (30%)	11 (31%)	4 (27%)	6 (30%)	5 (25%)	4 (40%)
Trombosi	14 (28%)	10 (28,5%)	4 (26,6%)	4 (20%)	9 (45%)	0
Aborti spontanei	15 (30%)	11 (31%)	4 (27%)	8 (40%)	6 (30%)	1 (10%)

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Attività fisica, Dieta mediterranea.*

IMPACT OF LOW COMPLEMENT SERUM LEVELS ON CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

PO:11:219

M. Ferraioli [1], A. Iuliano [2], R. Perricone [1], G.D. Sebastiani [2]

[1]Rheumatology Unit, Allergology and Clinical Immunology, Dept. Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma;
[2]U.O.C. Reumatologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Introduction. Antiphospholipid syndrome (APS) is a rare autoimmune disease characterized by circulating antiphospholipid antibodies (aPL) associated to thrombosis (arterial/venous) and/or obstetrical complications. The complement system comprehends 30 serum proteins. Its activation against possible infectious organisms generates soluble anaphylotoxins; furthermore, it is well known how these anaphylotoxins are capable of pro-thrombotic activation of endothelial cells. The purpose of this study is to evaluate the likely association between complement activation (detectable as low serum levels of C3/C4) and the characterizing clinical manifestations of APS.

Materials and Methods. We retrospectively evaluated APS outpatients treated at our clinic between January 2019 and January 2021. We enrolled consecutive patients diagnosed with primary APS only. For each patient we evaluated the presence of: low complement C3/C4, auto-antibodies such as anti-nuclear (ANA), anti B2-glicoprotein I (aB2GPI), anti-cardiolipin (aCL) and Lupus anticoagulant (LA); in addition, we assessed for the presence of: ongoing therapy with hydroxychloroquine (HCQ), aspirin (ASA), oral anticoagulants (OAC), as well as clinical manifestations such as miscarriages and arterial/venous thrombosis. Statistical analysis performed to establish every item distribution using Prism v8.1 software.

Results. For this study we analysed data of 26 APS patients, population characteristics reported in Table I. Our data show that patients presenting with low C3 level, compared with normal C3 ones, have: longer disease duration (14±6 vs 8±10, p<0,0001), higher rate of both ANA (88% vs 41%, p=0,01) and aB2GPI (100% vs 58%, p=0,02) as well as higher frequency of HCQ administration (44% vs 11%, p=0,05). Evenly, patients showing low C4 level, in comparison with those with normal level, longer disease duration (16±7 vs 7±9, p=0,05), higher rate of ANA (87% vs 44%, p=0,04), aB2GPI (100% vs 61,1%, p=0,03) and treatment with HCQ (50% vs 11%, p=0,05); furtherly, these patients presented higher frequency of miscarriages (62% vs 16%, p=0,01) and thrombosis (75% vs 33%, p=0,04).

Conclusions. Our findings shed light on the importance of complement system in APS, with low complement levels having a notable impact not only on clinical/serologic manifestations, as theorized, but also on disease duration, treatment and gender distribution. In fact, typical APS characteristics such as miscarriages, thrombosis, aB2GPI, together with a longer disease duration, a remarkably gender distribution (being all females), and a higher treatment rate with HCQ appear more frequently distributed, with a statistically significant difference, in those patients with reduced serum level of either C3 or C4. The presented findings lead, firstly, to the conclusion that both female sex and longer disease duration could represent risk factors for complement activation and, secondly, that reduced C3 or C4, jointly with the previous, could represent risk factors for the characterizing clinical manifestations of APS; consequently a potential pathogenic role could be speculated for complement system proteins.

Keywords: *Complement, Antiphospholipid syndrome, Clinical characteristics.*

	Tot population	Low C3	Norm C3	Low C4	Norm C4
Patients	26	9 (34,6%)	17 (65,3%)	8 (30,7%)	18 (69,2%)
Age	51,3±9,3	59,5±13,2	49,4±16,9	58,8±14	50,3±16,8
Females	20 (76,9%)	9 (100%)	11 (64,7%)	8 (100%)	12 (60,6%)
Age of onset	44,7±14,3	50,2±12,4	42,4±15,5	50,8±12,3	42,5±14,8
Disease duration	9,7±9,3	14,8±6,4 *	8,2±10,1	16±7,8 *	7,3±9
Norm C3	169,2±9,3	78,1±8,5	119,8±18,1	78±10	212,1±391,6
Low C3	9 (34,6%)	9 (100%)	0 (0%)	7 (87,5%)	2 (1,1%)
Norm C4	26,9±43,6	9,4±3,7	35,5±53,5	8,2±3,3	36,3±51,3
Low C4	8 (30,7%)	7 (77,7%)	1 (5,8%)	8 (100%)	0 (0%)
ANA	15 (57,7%)	8 (88,9%) *	7 (41,2%)	7 (87,5%) *	8 (44,4%)
aCL IgG	16 (61,5%)	7 (77,8%)	9 (52,9%)	6 (75%)	10 (55,6%)
aCL IgM	13 (50%)	5 (55,6%)	8 (47,1%)	5 (62,5%)	8 (44,4%)
aB2GPI IgG	19 (73,1%)	9 (100%) *	10 (58,8%)	8 (100%) *	11 (61,1%)
aB2GPI IgM	15 (57,7%)	6 (66,7%)	9 (52,9%)	6 (75%)	9 (50%)
LA	24 (92,3%)	8 (88,9%)	16 (94,1%)	8 (100%)	16 (88,9%)
Thrombosis	19 (73%)	7 (77,7%)	12 (70,5%)	6 (75%) *	6 (33,3%)
Miscarriages	8 (30,8%)	4 (44,4%)	4 (23,5%)	5 (62,5%) *	3 (16,7%)
HCQ	6 (23,1%)	4 (44,4%) *	2 (11,8%)	4 (50%) *	2 (11,1%)
ASA	6 (23,1%)	3 (33,3%)	3 (17,6%)	3 (37,5%)	3 (16,7%)
OAC	5 (19,2%)	1 (11,1%)	4 (23,5%)	1 (12,5%)	4 (22,2%)

ANSIA E DEPRESSIONE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ANALISI DELLA PREVALENZA, DEI PRINCIPALI FATTORI DETERMINANTI E DELL'IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA

PO:11:220

E. Elefante [1,2], C. Tani [1], C. Stagnaro [1], V. Signorini [1], B. Lenzi [1], D. Zucchi [1], F. Trentin [1], L. Carli [1], F. Ferro [1], M. Mosca [1]
[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa;
[2]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

Scopo del lavoro. Analizzare la prevalenza di ansia e depressione in una coorte monocentrica di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES), studiarne i principali fattori determinanti e l'impatto sulla qualità della vita.
Materiali e Metodi. Studio osservazionale trasversale in cui sono stati arruolati pazienti adulti ambulatoriali con diagnosi di LES. Sono stati analizzati dati demografici e clinici: indici di attività (SELENA-SLEDAI) e danno (SLICC-DI), comorbidità e terapie concomitanti. Le definizioni di remissione (DORIS) e "Lupus Low Disease Activity" (LLDAS) sono state applicate alla coorte in esame. All'arruolamento, ogni paziente ha compilato: SF-36, FACIT-F, LIT, SLAQ e l'"Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)" per l'auto-valutazione dei sintomi d'ansia e depressione (analizzato, per ciascun sintomo, sia come valore scala che considerando il cut-off di 8 punti come valore significativo).
Risultati. Sono stati arruolati 154 pazienti con LES (92.8% femmine; 94.8% caucasici; età media =43.3±13.7 anni, durata mediana di malattia =10.5 anni, IQR 6-21). Il 79.9% dei pazienti era in LLDAS o remissione. Il 13.6% aveva uno SLEDAI >4, con SLEDAI mediano di 6 (IQR 6-8). Il 36.4% aveva almeno un danno d'organo (SLICC >1). Il 13.7% dei pazienti inclusi aveva una diagnosi di fibromialgia. All'arruolamento, le manifestazioni attive più frequenti erano: cutanee (16.2%), ematologiche (14.9%), articolari (11.7%); il 7.1% dei pazienti presentava un impegno renale attivo.
Nell'intera coorte, il 37.4% dei pazienti presentava sintomi suggestivi d'ansia e il 25% di depressione secondo il questionario HADS.
All'analisi multivariata, i pazienti con malattia attiva sono risultati significativamente più ansiosi e più depressi ($p<0.01$) rispetto ai pazienti in LLDAS o remissione. Inoltre, la fibromialgia e una maggiore età sono risultati fattori indipendenti associati rispettivamente all'ansia e alla depressione ($p<0.05$). Tra le manifestazioni attive di malattia, l'impegno cutaneo si è dimostrato significativamente associato ai sintomi depressivi ($p<0.05$).
Infine, punteggi più alti del questionario HADS, indicativi di maggiore ansia e depressione, sono risultati significativamente associati alla percezione di maggiore attività di malattia da parte del paziente (SLAQ, $p<0.001$) e ad una peggiore qualità della vita espressa da tutti gli altri PROs (PCS - $p<0.05$; MCS, FACIT, LIT - $p<0.001$), indipendentemente da attività di malattia, età e fibromialgia.
Conclusioni. I sintomi del disturbo d'ansia e depressione sono frequenti nei pazienti con LES, anche ambulatoriali con malattia lieve-moderata, e determinano un forte impatto negativo sulla qualità di vita e sulla percezione dell'attività della malattia, indipendentemente da altri fattori.
L'attività di malattia, e in particolare l'impegno cutaneo, insieme all'età avanzata e alla concomitante fibromialgia sembrano associarsi significativamente ai disturbi dell'umore.
La valutazione dei sintomi dello spettro ansioso-depressivo nei pazienti con LES, nell'ottica di una gestione multidisciplinare, potrebbe favorire il miglioramento dello stato di salute generale percepito e della qualità della vita.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Ansia e depressione, Qualità della vita.*

VALUTAZIONE DELLA FERTILITÀ NELLE DONNE AFFETTE DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ATTRAVERSO LA STIMA DEL TIME TO PREGNANCY

PO:11:221

V. Orefice, F. Ceccarelli, C. Pirone, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti
Lupus Clinic, Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Il time to pregnancy (TTP), definito come tempo necessario ad una coppia per raggiungere il concepimento, rappresenta un surrogato per valutare la fertilità. Un tempo superiore a 12 mesi può essere suggestivo di infertilità. Nelle donne affette da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), e in generale nelle patologie infiammatorie croniche, diversi fattori possono causare una riduzione della fertilità, quali la patologia stessa, le terapie in corso e le comorbidità. Allo stato attuale, sono disponibili dati limitati relativi al TTP nelle donne affette da LES.
Pertanto, scopo del presente studio è stato quello di valutare il TTP e le possibili associazioni con le caratteristiche clinico-sierologiche di malattia in una coorte di donne affette da LES.
Materiali e Metodi. In accordo con il protocollo di studio, abbiamo arruolato donne con LES (criteri ACR 1997), con età compresa tra 18 e 45 anni, escludendo coloro che avevano avuto gravidanze prima della diagnosi di malattia, riferivano pregresse neoplasie, patologie ginecologiche note e/o che avevano eseguito terapia con ciclofosfamide. Per tutte le pazienti sono stati registrati dati demografici, manifestazioni clinico-sierologiche di malattia, terapie farmacologiche. Il TTP è stato misurato attraverso la somministrazione di un questionario dedicato.
Risultati. Abbiamo valutato un totale di 41 pazienti, di cui 23 riferivano una o più gravidanze avvenute dopo la diagnosi di malattia, per un totale di 28 gravidanze [età mediana alla diagnosi 26 anni (IQR 10); età mediana alla prima gravidanza 32.5 anni (IQR 8.2); durata mediana di malattia 60 mesi (IQR 84)]. Il TTP mediano nella nostra coorte risultava di 3.7 mesi (IQR 7). In accordo con la letteratura, abbiamo considerato 6 mesi come valore discriminante per il TTP. In nove gravidanze (32.1%) si osservava un TTP>6 mesi, in confronto con le pazienti con un TTP minore o uguale a 6 mesi, si osservava una durata mediana di malattia significativamente più elevata (p=0.0008), una maggiore frequenza dell'abitudine tabagica (p=0.01) e dell'uso di glucocorticoidi durante il periodo preconcenzionale (p=0.01). Inoltre, in anamnesi le pazienti con un TTP>6 mesi presentavano più frequentemente un coinvolgimento articolare (p=0.0001), neuropsichiatrico (p=0.0007) e positività degli anti-dsDNA (p=0.0001) (Figura 1).
Conclusioni. Nonostante dai nostri dati non emerga un TTP mediano suggestivo di infertilità, un TTP maggiore di 6 mesi si osservava in un subset di pazienti caratterizzato da una malattia di più lunga durata, positività per anti-dsDNA ed interessamento articolare e neuropsichiatrico. Tali risultati sembrano suggerire come specifiche caratteristiche di malattia possano influire sulla fertilità.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Fertilità, time to pregnancy.*

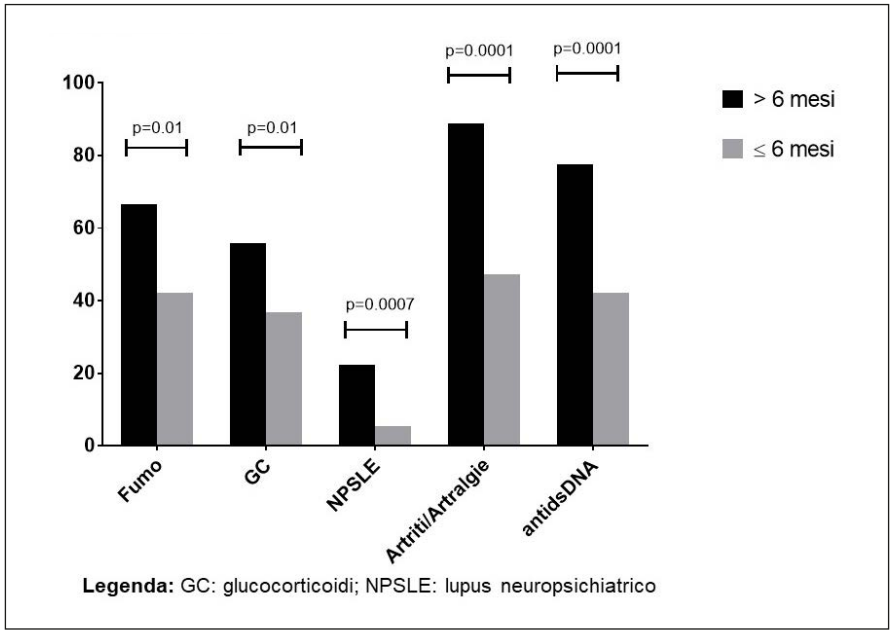


Figura 1 - Confronto tra le caratteristiche demografiche e clinico sierologiche delle pazienti in accordo con la durata del TTP.

RUOLO DIAGNOSTICO E PROGNOSTICO DEI NUOVI BIOMARCATORI URINARI E SIEROLOGICI NELLA NEFRITE LUPICA: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:11:222

P. Miraglia, M. Radin, A. Barinotti, R. Fenoglio, D. Roccatello, S. Sciascia
Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. L'utilizzo di biomarcatori sierici e/o urinari non invasivi nella nefrite lupica per diagnosticare, predire flare di malattia e monitorare nel tempo la nefrite lupica (LN) è, ad oggi, discusso. Il gold standard nella diagnosi e stadiazione della LN, rimane infatti la biopsia renale, sebbene sia un esame invasivo ed a volte di difficile realizzazione. L'obiettivo del presente studio è stato di realizzare una revisione sistematica della letteratura per andare ad analizzare lo stato dell'arte sul ruolo diagnostico e prognostico nella LN dei biomarcatori sierologici e/o urinari.

Materiali e Metodi. Tramite una ricerca bibliografica della letteratura definita a priori, sono stati analizzati gli articoli scientifici, pubblicati negli ultimi 5 anni, che hanno valutato il ruolo clinico e laboratoristico dei biomarcatori nella LN. Sono stati selezionati studi che includessero un minimo di 50 pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (SLE), tra i quali almeno 25 con diagnosi di LN, e che andassero a testare a livello urinario o sierologico biomarcatori non presenti nelle attuali linee guida per la diagnosi di SLE.

Risultati. Nell'analisi dello studio sono stati inclusi un totale di 85 studi che corrispondevano ai criteri di inclusione. Sono stati analizzati un totale di 13.496 pazienti con SLE, di cui 8872 LN, 487 LN pediatrica, 3977 SLE senza coinvolgimento renale, 160 SLE pediatrici senza coinvolgimento renale e 7679 controlli.

La maggior parte degli studi era di tipo cross-sectional (62; 73%) e 14 (17%) era di tipo prospettico. In sessanta (71%) la diagnosi di LN era confermata a livello bioptico. 44 sul totale degli studi (52%) ha testato il marcatore solo a livello sierologico, 29 studi (34%) solo a livello urinario e 12 (14%) ha investigato la presenza in entrambi i tipi di campioni. Lo SLEDAI è stato lo score più utilizzato, nel 60% degli studi, tra i 21 differenti score di attività usati. Riguardo all'utilità clinica, 59 studi hanno testato il biomarcatore per valutare l'attività di malattia e/o la prognosi, 36 studi hanno testato i biomarcatori a scopo diagnostico e 14 per valutare la risposta alle terapie.

Nonostante l'eterogeneità degli studi, tra i biomarcatori che hanno mostrato dei risultati promettenti troviamo la monocyte chemoattractant protein urinaria, l'adiponectina urinaria e la vascular cell adhesion protein 1.

Conclusioni. Nonostante i biomarcatori urologici e sierologici hanno il potenziale di migliorare la diagnosi e stabilire la prognosi nei pazienti con LN, la grande eterogeneità tra gli studi ne limita fortemente l'utilizzo nella attuale pratica clinica. Insieme alla biopsia renale come gold standard, sforzi futuri mirati all'uniformare i criteri di inclusione e di outcome, principalmente nei trials clinici, sono necessari per migliorare la comparabilità tra gli studi e facilitare l'implementazione dei biomarcatori disponibili nella odierna pratica clinica.

Keywords: *Nefrite lupica, Biomarcatori, Revisione sistematica.*

UN CASO DI SINDROME NEFROSICA IN PODOCITOPATIA LUPICA TRATTATO EFFICACEMENTE CON MICOFENOLATO MOFETILE E CICLOSPORINA IN COMBINAZIONE TERAPEUTICA

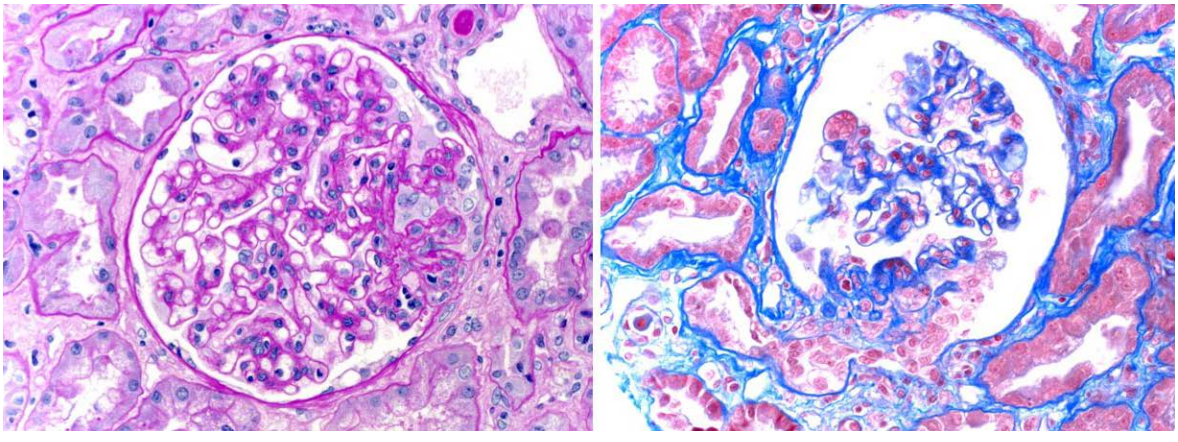
PO:11:223

V. Manfrè [1], S. Longhino [1], R. Agarinis [1], S. Sacco [1], S. Pizzolitto [2], L. Quartuccio [1], S. De Vita [1]
[1]A.S.U.F.C, Clinica di Reumatologia, Udine; [2]A.S.U.F.C. - S.O.C. Anatomia Patologica, Udine

Nel LES renale la sindrome nefrosica (SN) appare generalmente causata da nefriti lupiche (NL) di classe proliferativa o membranosa (rispettivamente III/IV e V ISN/RPS), caratterizzate istologicamente da proliferazione endocapillare e deposito di complessi immuni. Recentemente è stata descritta una rara entità, la podocitopatia lupica (PL), 1% delle NL, caratterizzata clinicamente da SN e istologicamente da nefropatia a lesioni minime, proliferazione mesangiale o glomerulosclerosi focale segmentale (GSFS) al microscopio ottico, assenza di depositi immuni all'immunofluorescenza (IF), diffusa fusione dei pedicelli al microscopio elettronico. Una transizione a classi III/IV o V può verificarsi fin nel 46,2% dei casi dopo frequenti relapse. La PL, soprattutto variante GSFS, beneficia di trattamento con inibitori della calcineurina (CNIs) grazie al loro ruolo di stabilizzazione del podocita, sebbene tali dati necessitino conferma da trials prospettici. Qui presentiamo il caso di Z.F, uomo di 51 anni, presentatosi in PS per dolore toracico parietale destro e dispnea ingravescente, dovuti a importante versamento recidivante ed essudativo ed ispessimento pleurico epifrenico destro. All'analisi istologica del tessuto pleurico prelevato mediante VATS: pleurite cronica attiva focalmente necrotizzante, compatibile con eziologia autoimmune. Il sospetto di sierosite in connettivite sistemica si confermava col rilievo laboratoristico di: ANA 1:1280 pattern omogeneo, anti-dsDNA positivi (anti-nucleosoma, anti-istone, anti-PCNA), lieve positività LAC, consumo oscillante di C3; C4 nei limiti, anti-C1q, ACLA e anti B2GPI, ENA, FR, ANCA; screzio della funzionalità renale (creatinina 1,50 mg/dl, GFR 57 ml/min), proteinuria 6-7,3 g/24 h su 3 campioni, cilindri ialini al sedimento, beta2microglobulina urinaria 1.80 mg/L. Escluse cause neoplastiche o infettive. Anamnesi farmacologica muta. Posta diagnosi di LES ad impegno sierositico e renale, si eseguiva biopsia renale a caratterizzare la SN con rilievo di dati morfologici e di IF compatibili con una glomerulosclerosi focale globale/segmentale da inquadrarsi in un contesto clinico di sospetta NL, in assenza di depositi immuni in quadro di verosimile podocitopatia lupica. Si avviava terapia di induzione con 3 boli di Metilprednisolone 500 mg ev, seguita da tapering per os ed avvio di Micofenolato mofetile (2 g die) associato a Ciclosporina (100 mg die), che si proseguivano in mantenimento, ottenendo stabilizzazione della funzionalità renale (creatinina 1.2 mg/dl, GFR 75 ml/min a 2 mesi), rapida diminuzione della proteinuria (a 400 mg/24 h in 1 mese, 200 mg/24 h a 6 mesi), rapido decalage dello steroide (raggiunti 4 mg MP a 4 mesi), senza eventi avversi o relapse renali.

In conclusione, la biopsia renale è risultata fondamentale nel corretto inquadramento della NL, permettendo di rilevare un'entità rara, misconosciuta, dalla patogenesi peculiare come la podocitopatia lupica, e di scegliere un trattamento efficace, sicuro, e ragionato sulla patogenesi, avvallando il crescente ruolo dell'approccio multitarget e sinergico (es. associazione CNIs e Micofenolato mofetile) in quadri istopatologici misti o complessi di NL.

Keywords: *Podocitopatia, Nefrite lupica, Terapia multitarget.*



Biopsia renale di Z.F.: aspetto istologico di podocitopatia lupica.

EVALUATION OF DISEASE ACTIVITY AND SAFETY AFTER BELIMUMAB'S TAPERING IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

PO:11:224

M. Fredi [1], T. Vojinovic [2], F. Regola [1], G. Babaglioni [3], D. Bettoni [3], I. Cavazzana [2], L. Andreoli [1], A. Tincani [1], F. Franceschini [1]
[1]Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili, Dipartimento Scienze Cliniche Sperimentali Università Studi, Brescia; [2]Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili, Brescia; [3]Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili, Brescia

Scopo del lavoro. In Italy, the use of belimumab has been authorized since 2013, in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE) with positive anti-dsDNA and low C3 or C4 levels, despite standard therapy. To our knowledge, no data are available on dose tapering of belimumab in SLE patients chronically treated with it. The aim of this retrospective study was to analyse prevalence of tapering in a single cohort and to evaluate disease activity after tapering.

Materiali e Metodi. Patients treated with intravenous (iv) belimumab (10 mg/kg) for at least 12 months between June 2013 and December 2020 were enrolled. SLEDAI-2K, SLICC-SDI, Physician Global Assessment (PGA), C3 and C4 levels, and prednisone daily dose were recorded at baseline (T0) and every six-months.

Follow-up was stopped when patients switched to subcutaneous belimumab or when it was discontinued for more than 6 months. Dose tapering was defined as the prolongation of the regular dose interval, after initial treatment based on the registered dosage.

Risultati. Forty-eight patients received iv belimumab for at least 12 months (100% Caucasians, 94% females). All patients received standard belimumab dosage of 10 mg/kg every 4 weeks. Fourteen (29.1%) of 48 patients lengthened the dosing interval to 5 weeks; a subsequent lengthening of the interval occurred in 7 patients every 6 weeks and in 1 patient belimumab was gradually tapered to every 13 weeks.

Twelve months (T12) after belimumab introduction 3/46 patients (6.2%) were receiving a tapered dosage; at T24, 9/37 (24.3%), at T36 9/21 (42.8%), and at T48 8/18 (44.4%).

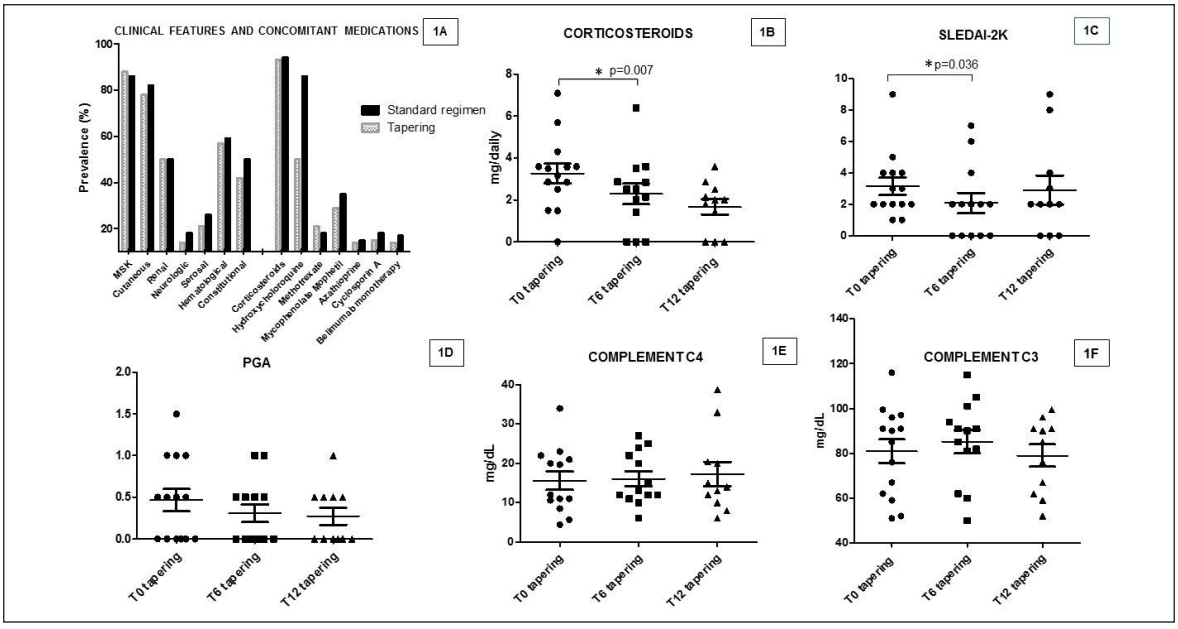
No significant differences in concomitant medications or clinical manifestations were found at baseline in patients that maintained the standard interval versus the group that during follow-up received a tapered dose (Figure 1A); moreover no differences were found concerning median age at baseline (41, IQR31-47.5 vs 38, IQR 32.2-51.5), disease duration (11 years, IQR7.2-16 vs 9, IQR5.5-14.5), median prednisone daily dosage (7.1 mg, IQR5-11.9 versus 11 mg, IQR7.6-17.5) and SLEDAI-2K (8, IQR6-9.75 vs 8, IQR 5-10).

Among the group that received the standard dose, 7 patients discontinued belimumab (20.6%), with 2 renal flares and one AE. In the reduced dose group 2 discontinuations occurred (14.3%): a pregnancy and a renal flare. Finally, disease activity was analysed 6 and 12 months after the first drug reduction (Figure 1B-E), with no sign of worsening of evaluated parameters (Figure 1B-1E), but with a significant reduction of prednisone dose and SLEDAI-2K 6 months after tapering.

Conclusioni. In our single retrospective cohort, we have demonstrated that belimumab tapering seems to be safe and not associated with a worsening disease activity over the following months. However, further studies are required to identify eligibility criteria and to determine the optimal dose-tapering strategy both for the intravenous and the subcutaneous formulations.

Keywords: *Belimumab, Tapering, Disease activity.*

Figure



IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 SULLA QUALITÀ DELLA VITA E SULLA PERCEZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:11:225

E. Elefante [1,2], C. Tani [1], C. Stagnaro [1], V. Signorini [1], B. Lenzi [1], D. Zucchi [1], F. Trentin [1], L. Carli [1], F. Ferro [1], M. Mosca [1]
[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa;
[2]Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

Scopo del lavoro. La pandemia da COVID-19 ha rappresentato un fattore stressante per la popolazione generale e soprattutto per i pazienti con patologie croniche, per la paura di essere più suscettibili all'infezione e di andare incontro a riacutizzazioni della propria malattia, avendo minore accesso alle cure e alle terapie.
In questo contesto, il modello organizzativo assistenziale gioca un ruolo fondamentale nel garantire la continuità di cura e il supporto necessari ai malati cronici.
Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'impatto dello stato emergenziale sulla qualità della vita e sulla percezione della malattia in una coorte monocentrica di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) seguiti in un ambulatorio dedicato (Lupus Clinic).
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva di una coorte prospettica di pazienti adulti affetti da LES. Sono stati inclusi nell'analisi dati demografici e clinici: indici di attività (SELENA-SLEDAI) e di danno (SLICC-DI), comorbidità, terapie concomitanti e i seguenti PROs: SF-36, FACIT-F, LIT e SLAQ. Per ogni paziente sono stati confrontati i dati clinici e i PROs relativi ai periodi precedente (gennaio 2018-gennaio 2020) e durante la pandemia da COVID-19 (novembre 2020-maggio 2021).
Risultati. Sono stati arruolati 87 pazienti con LES in regolare follow-up c/o la Lupus Clinic della U.O. di Reumatologia di Pisa (94.2% femmine; 96.6% caucasici; età media =45±13 anni, durata mediana di malattia =13 anni, IQR 7-23). Alla valutazione pre-COVID-19 e durante la pandemia, il 18.4% e il 16.1% dei pazienti, rispettivamente, aveva uno SLEDAI >4. All'interno della coorte non si è osservata una variazione significativa dell'attività di malattia (SELENA-SLEDAI: 2.19±2.7 vs 2.07±2.43) e del danno d'organo (SLICC-DI: 0.9±1.6 vs 0.9±1.6).
Inoltre, non è emersa una variazione significativa dei punteggi di SLAQ (8.88±5.6 vs 10.1±7.1), FACIT (39.2±9.1 vs 38.2±10.2), LIT (22.37±19.2 vs 25.9±20.2) e SF-36 (PCS: 48.5±9.2 vs 48.1±12.6; MCS: 46.5±10.3 vs 46.2±10.0) né dei singoli item dell'SF-36, tra il periodo pre- e post-pandemico.
Tuttavia, analizzando i singoli item del LIT, sono stati riscontrati punteggi significativamente più alti (maggiore impatto della malattia sulla vita del paziente) nel periodo pandemico per gli item relativi a: dolore, capacità di svolgere le attività abituali, risposta alle responsabilità familiari, progettazione futura ($p<0.05$).
Conclusioni. L'analisi dei PROs sulla qualità della vita e sulla percezione dell'attività di malattia nella nostra coorte di pazienti con LES non ha evidenziato differenze significative tra il periodo pre- e post-pandemico, se non per alcuni aspetti relativi all'organizzazione delle attività della vita quotidiana.
È possibile che il fatto che i pazienti arruolati fossero tutti regolarmente seguiti c/o un ambulatorio dedicato in un centro di riferimento, con la possibilità di contattare il proprio reumatologo anche durante il periodo pandemico, possa aver contribuito ad attutire l'effetto della pandemia sulla loro qualità della vita e sull'impatto della malattia.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, COVID-19, Qualità della vita.*

STUDIO DELL'IMPATTO PSICOLOGICO E COMPORTAMENTALE DELLE MISURE DI LOCKDOWN PER IL CONTENIMENTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 NEI PAZIENTI AFFETTI DA LES

PO:11:226

M. Binutti, G. De Marchi, D. Colatutto, S. Guella, S. De Vita, L. Quartuccio
A.S.U.F.C. Clinica di Reumatologia, Udine

Background. COVID-19 è un'epidemia diffusa a livello globale; i pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (LES) e vasculiti possono presentare un decorso e una prognosi di malattia più severi.
Il LES è un modello di malattia autoimmune sistemica che colpisce in prevalenza soggetti giovani. Nonostante lo sviluppo di terapie sempre più efficaci, il carattere eterogeneo, fluttuante ed intrusivo della malattia ha un profondo impatto sulla qualità di vita dei pazienti.
Vari studi hanno analizzato l'impatto della pandemia da COVID-19 e del lockdown nei pazienti affetti da malattie reumatologiche tra cui il LES, rilevando un aumento del distress psicologico, tuttavia con risultati contrastanti e con una prevalente focalizzazione sugli aspetti legati alla malattia stessa.
Scopo del lavoro. Comparare l'impatto psicologico delle misure di lockdown tra i pazienti affetti da LES e la popolazione generale.
Materiali e Metodi. Ai pazienti affetti da LES afferenti alla nostra Clinica è stato somministrato un questionario online focalizzato sull'impatto emotivo causato dalla pandemia e dalle misure di confinamento e sui cambiamenti nelle relazioni e nelle attività quotidiane, relativo al periodo 19/3/20-18/05/20. I risultati sono stati comparati con quelli ottenuti dal progetto PRESTO (imPact of quaRantine mEasures againST cOvid-19), un'indagine italiana che ha utilizzato il medesimo questionario e diretta alla popolazione generale. L'analisi psicologica è stata effettuata attraverso l'Impact of Events Scale-Revised (IES-R), il General Health Questionnaire 12 (GHQ.12) e il Center for Epidemiological Depression Scale (CEDS). Per l'analisi statistica è stato applicato un propensity score fra i partecipanti al LEPRE (Lupus Erythematosus PRESTO project) e al PRESTO ed è stato effettuato un matching con una ratio di 2 a 1.
Risultati. 64 pazienti LES e 1.114 partecipanti al PRESTO hanno completato il questionario; dopo applicazione del propensity score sono stati confrontati 64 LES e 128 soggetti del PRESTO. La mediana di età tra i pazienti era 43 anni (I-III interquartile 35 aa-54.5 aa), 88% erano donne. L'impatto psicologico non è risultato differente tra i 2 gruppi; analogamente, non sono state documentate differenze sulle preoccupazioni derivanti dal rischio di contagio. Tuttavia, i pazienti hanno percepito più difficoltà a trovare e godere del proprio tempo libero ($p=0.01$) e nel problem-solving ($p=0.02$); hanno inoltre sentito maggiormente la distanza dalla famiglia e dai parenti ($p<0.001$). D'altro canto, la popolazione del LEPRE è risultata meno triste o depressa in comparazione con il gruppo PRESTO ($p=0.02$), sentendo meno la mancanza dell'esercizio fisico/attività sportiva ($p=0.01$).
Conclusioni. La pandemia COVID-19 non ha rilevato una aumentata fragilità psicologica della popolazione affetta da LES rispetto alla popolazione generale. I fattori protettivi alla base della resilienza dei pazienti affetti da LES, in scenari come quelli dell'attuale pandemia, possono essere identificati nelle strategie di adattamento, come il sostegno dell'ambiente familiare.

Keywords: *COVID-19, Lupus eritematoso sistemico, Impatto psicologico.*

L'IMPATTO DELLA VACCINAZIONE anti-SARS-CoV-2 NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:11:227

L. Argolini [1], T. Schioppo [1,2], G.A. Ramirez [3,4], L. Moroni [3,4], G. Moroni [5], C. Bellocchi [6], F. Tamborini [5], L. Beretta [6], L. Dagna [3,4], E. Bozzolo [3], M. Gerosa [1,2], R. Caporali [1,2]

[1]Lupus Clinic, Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [3]Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare - IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; [4]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [5]Divisione di Nefrologia e Dialisi, Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano; [6]Centro di riferimento per le Malattie Sistemiche Autoimmuni, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Scopo del lavoro. La recente disponibilità di diversi tipi di vaccino anti-SARS-CoV-2 ha sollevato in Italia l'importante questione dell'opportunità di sottoporre i pazienti affetti da malattie autoimmuni a questa fondamentale misura preventiva. Particolare attenzione è stata posta ai malati con lupus eritematoso sistemico (LES): sebbene studi recenti abbiano dimostrato che alcuni vaccini (ad es. anti-influenzale e anti-pneumoccica) siano sicure, non esistono dati riguardanti i possibili effetti avversi delle diverse tipologie di vaccino anti- SARS-CoV-2. Scopo del nostro studio è descrivere gli effetti della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 in pazienti affetti da LES.

Materiali e Metodi. Tutti i pazienti affetti da LES afferenti a 4 centri italiani che avevano concluso il ciclo vaccinale anti-SARS-CoV-2 entro il 15 maggio 2021 sono stati inclusi nello studio. Le caratteristiche demografiche e di malattia, la terapia (Tabella I), l'attività di malattia (valutata con SLEDAI-2K e BILAG) sono stati registrati prima e dopo l'infezione. Inoltre, gli eventuali eventi avversi correlati alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 sono stati censiti.

Risultati. Tra i pazienti con LES regolarmente seguiti, 48 hanno ricevuto le 2 dosi di vaccino anti-SARS-CoV-2 e sono stati, quindi, inclusi nello studio. Quarantacinque pazienti (94%) hanno ricevuto il vaccino Pfizer–BioNTech mRNA COVID-19 BNT162b2 e 3 hanno, invece, ricevuto Moderna COVID-19 mRNA-1273.

Reazioni avverse lievi o moderate sono state osservate in 22 (46%) pazienti: 9 (18%) dopo la prima e la seconda dose (8 Pfizer e 1 Moderna), 2 (4%) dopo la prima dose (Pfizer) e 11 (23%) dopo la seconda dose (10 Pfizer e 1 Moderna). Il rischio di reazione avversa non si è dimostrato associato alla terapia immunosoppressiva o steroidea, né a uno specifico interessamento d'organo o profilo auto-anticorpale. Analizzando i diversi immunosoppressori, il pregresso trattamento con ciclofosfamide correla in maniera statisticamente significativa con un minore rischio di eventi avversi (p=0.02). Inoltre, si è osservata una tendenza, senza raggiungere la significatività statistica, a una minor frequenza di reazioni avverse nei pazienti con pregresso interessamento renale (p=0.06). In nessun paziente si è osservata una significativa variazione di attività di malattia, misurata tramite SLEDAI-2K e BILAG, dopo l'immunizzazione.

Conclusioni. I nostri dati sembrano confermare che i vaccini anti-SARS-CoV-2 con tecnologia a mRNA siano relativamente sicuri nei pazienti affetti da LES, sia in termini di rischio di effetti avversi che di riacutizzazione di malattia. Una pregressa terapia immunosoppressiva citoriduttiva potrebbe ridurre il rischio di eventi avversi post-vaccinali. La tendenza a una ridotta incidenza di eventi avversi nel gruppo di pazienti con pregresso interessamento renale, potrebbe essere correlata al frequente uso di ciclofosfamide nei pazienti con nefrite lupica. Ulteriori studi dovranno essere condotti per chiarire se la malattia di per sé o le attuali o pregresse terapie possano influire sulla risposta al vaccino.

Keywords: *SARS-CoV-2, Lupus eritematoso sistemico, Vaccino.*

Caratteristiche demografiche	
Età, anni, mediana (range interquartile)	47.50 (38.75-53.00)
Durata di malattia, mesi, mediana (range interquartile)	214.50 (100.25-312.75)
Sesso femminile, n (%)	46 (95.8)
Sierologia e coinvolgimento d'organo, n (%)	
Positività anticorpi anti-dsDNA	26 (54.17)
Consumo del complemento (C3 e/o C4)	32 (66.67)
Positività anticorpi anti-fosfolipidi	26 (54.17)
Positività anticorpi anti-Sm	20 (41.67)
Artrite	30 (62.5)
Coinvolgimento cutaneo	30 (83.33)
Coinvolgimento renale	16 (33.33)
Coinvolgimento ematologico	27 (56.25)
Sintomi costituzionali	24 (50)
Coinvolgimento cardio-polmonare	12 (25)
Coinvolgimento neurologico	7 (14.58)
Coinvolgimento gastrointestinale	2 (4.17)
Coinvolgimento oculare	2 (4.17)
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	6 (12.5)
Terapia, n (%)	
Almeno 1 immunosoppressore*	28 (58.33)
Corticosteroidi	27 (56.25)
Idrossiclorochina	29 (60.42)
Ciclofosfamide in passato	9 (18.76)
Rituximab in passato	2 (4.17)
Terapia sospesa prima del vaccino	2 (4.17)
Nessuna terapia	1 (2.08)
Vaccino, n (%)	
Tipo di vaccino, Pfizer/Moderna	45/3 (93.75/6.25)
Effetti avversi dopo la prima dose	11 (22.92)
Effetti avversi dopo la seconda dose	20 (41.67)
Effetti avversi dopo la prima o la seconda dose	22 (45.83)

*Methotrexate, micofenolato mofetile, azatioprina, belimumab

FUNZIONE ENDOTELIALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: IMPATTO DEL CONSUMO DI CAFFEINA SUI PROGENITORI ENDOTELIALI CIRCOLANTI

PO:11:228

V. Orefice, F. Ceccarelli, C. Barbati, E. Putro, C. Pirone, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti
Lupus Clinic, Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. I progenitori endoteliali circolanti (EPC) rappresentano dei biomarcatori di disfunzione endoteliale; la loro alterazione quantitativa e qualitativa, ampiamente documentata anche in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES), risulta significativamente associata ad un'aterosclerosi subclinica. Un moderato consumo di caffè sembrerebbe indurre l'aumento del numero e il miglioramento della funzione delle EPC, con conseguente riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti con patologia coronarica (1).
Ad oggi, pur disponendo di dati che dimostrano l'influenza della caffeina sull'attività e il fenotipo di malattia in pazienti affetti da LES, non sono disponibili informazioni relative all'effetto del consumo di caffeina sulla funzione endoteliale (2).
Pertanto, scopo del presente studio è stato quello di valutare la correlazione fra consumo di caffeina e funzione endoteliale in termine di studio delle EPC, in una coorte di soggetti affetti da LES.
Materiali e Metodi. Nel presente studio sono stati arruolati pazienti con LES (criteri ACR 1997). In accordo con il protocollo dello studio, sono stati esclusi pazienti con fattori di rischio cardiovascolari tradizionali. Inoltre, per tutti i soggetti sono state registrate le caratteristiche demografiche e clinico-sierologiche, i farmaci assunti, l'attività di malattia (mediante SLEDAI-2k). Il consumo giornaliero di caffeina è stato valutato mediante un diario alimentare della durata di 7 giorni, e, in accordo con l'introito mediano giornaliero di caffeina, i pazienti sono stati divisi in due gruppi. Infine, al termine dei 7 giorni, le EPC sono state identificate attraverso analisi citofluorimetrica (KDR+CD34+).

Risultati. Abbiamo valutato 31 pazienti (F/M 30/1, età mediana 43 anni, IQR 18; durata mediana di malattia 144 mesi, IQR 180). Nella nostra coorte il consumo mediano di caffeina era pari a 166 mg/die. I pazienti inclusi nel gruppo con minor consumo di caffeina (minore o uguale a 166 mg/die) (N=16) presentavano un'incidenza significativamente maggiore di manifestazioni renali (p=0.02) e neuropsichiatriche (p=0.005) ed una maggiore frequenza di positività per antidsDNA (p=0.0001). Considerando la percentuale di EPC, nella nostra coorte si riscontrava una mediana di 0.03% (IQR 0.04). I pazienti con interessamento neuropsichiatrico e in terapia con glucocorticoidi presentavano una percentuale significativamente più bassa di EPC (p=0.0003 e p=0.04, rispettivamente) (Figura 1A). Inoltre, si evidenziava una correlazione positiva tra l'assunzione giornaliera di caffeina e la percentuale di EPC (p=0.03, r=0.4) (Figura 1B).
Conclusioni. I risultati del nostro studio suggeriscono il possibile ruolo della caffeina sulle EPC, in termini di frequenza. Pertanto, i nostri dati evidenzierebbero un effetto positivo della caffeina sulla disfunzione endoteliale, supportando ancora una volta l'importanza della dieta nelle patologie autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

1. Spyridopoulos, et al. Art. Thromb Vasc Biol. 2008.
2. Orefice, et al. Lupus 2020.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Caffeina, Progenitori endoteliali.*

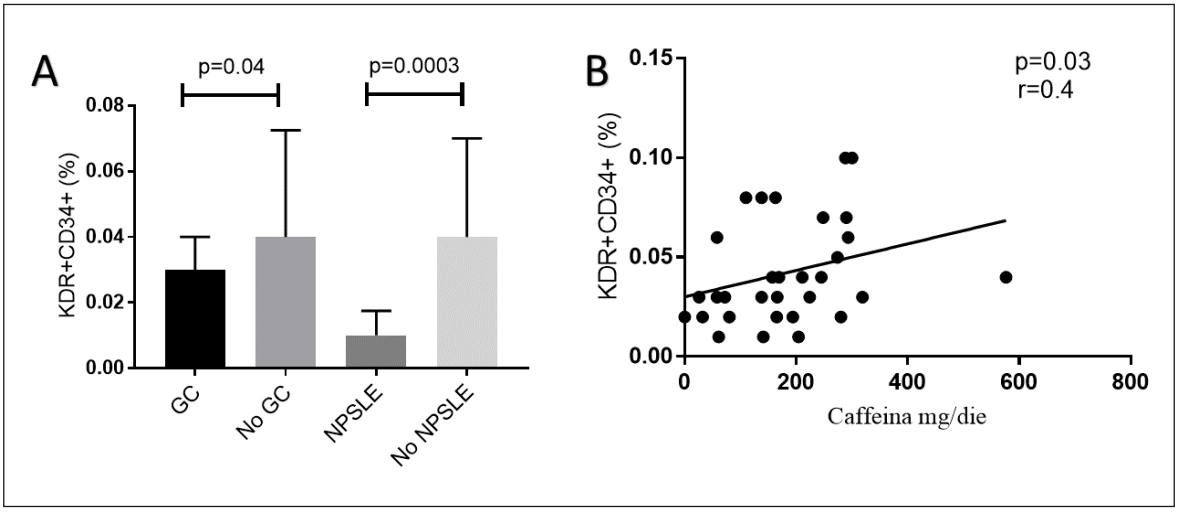


Figura 1 - **A.** Percentuale di EPC nei pazienti in terapia con glucocorticoidi (GC) e con manifestazioni neuropsichiatriche (NPSLE). **B.** Correlazione tra la percentuale di KDR+CD34+ e il consumo giornaliero di caffeina.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO GIOVANILE: DESCRIZIONE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI 177 PAZIENTI

PO:11:229

C.B. Chighizola [1], A. Petaccia [2], I. Pontikaki [3], M. Gattinara [3], F. Minoia [2], T. Giani [4], S. Lanni [2], G. Filocamo [2], R. Cimaz [1]
[1]Università di Milano; [2]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [3]ASST Gaetano Pini - CTO, Milano; [4]Università di Siena

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico giovanile (LESg) rappresenta il 10-20% dei casi totali; più comunemente si manifesta nell'adolescenza ed è caratterizzato da un andamento clinico severo.
L'obiettivo di questo studio consiste nel descrivere le manifestazioni cliniche e laboratoristiche all'esordio di malattia in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LESg.
Materiali e Metodi. I pazienti sono stati inclusi in questo studio in caso di:
1) diagnosi di LES in accordo con i criteri ACR del 1997 o i criteri SLICC del 2012;
2) esordio di malattia prima dei 18 anni d'età.

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati demografici ed i dettagli circa le manifestazioni cliniche e di laboratorio all'esordio di malattia. Le variabili continue sono state espresse come mediana (range interquartile [IQR]) e le variabili categoriche come percentuali. Differenze in variabili continue tra 2 o più gruppi sono state valutate mediate i test di Mann-Whitney o Kruskal-Wallis; è stata applicata la correzione di Dunn per i test multipli. L'associazione tra variabili categoriche è stata valutata attraverso il test del chi-quadrato o il test di Fisher.
Risultati. 177 pazienti (155 di sesso femminile [87.6%]) affetti da LESg sono stati inclusi in questo studio. L'età mediana all'esordio di malattia era di 12.2 anni (10.6-15.2), con una mediana di ritardo diagnostico di 2 mesi (1-8). I pazienti con esordio di malattia dopo i 15 anni presentavano un ritardo diagnostico significativamente più lungo rispetto ai pazienti con esordio prima dei 10 anni (mediana 4.0 e 1.4 mesi, p=0.01). L'interessamento ematologico è risultata la più comune manifestazione d'esordio (133 pazienti, 75%), seguito dall'interessamento articolare e cutaneo (124 pazienti [70%] e 101 pazienti [57%], rispettivamente). L'interessamento renale è stato osservato in 58 pazienti (32.8%) mentre le complicanze neurologiche sono state diagnosticate in 26 casi (14.7%). In Tabella I sono riportati il profilo autoanticorpale ed i dati di laboratorio dei pazienti reclutati. I pazienti di sesso maschile presentavano una maggior frequenza di anemia ($\chi2$: 10.4; p=0.0012). I pazienti con anti-dsDNA positivi presentavano una maggior frequenza di interessamento renale ($\chi2$: 21.4; p<0.0001), manifestazioni neurologiche ($\chi2$: 6.58; p=0.010), lesioni cutanee ($\chi2$: 54.1; p<0.0001), interessamento articolare ($\chi2$:7.64; p=0.0057), leucopenia ($\chi2$: 14.8; p=0.0001), riduzione del C3 ($\chi2$: 13.08; p=0.0003) e del C4 ($\chi2$: 42.95; p<0.0001). I pazienti con positività per anti-Sm presentavano una maggior frequenza di leucopenia ($\chi2$: 4.96; p=0.0259). I livelli di complemento erano inversamente correlati con la leucopenia ($\chi2$: 6.9; p=0.0086). Più comunemente, la malattia lupica è esordita con 3 manifestazioni cliniche (58, 32.8%); la combinazione più frequente è risultata essere interessamento ematologico + cutaneo + articolare.
Conclusioni. Questi dati su una grossa casistica monocentrica consentono di approfondire le nostre conoscenze sull'esordio del LESg, una malattia rara ancora gravata da importante mortalità.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Età transizione, Esordio.*

Tabella I - Profilo autoanticorpale e dati di laboratorio dei pazienti reclutati.

Test	Numero di pazienti (%)
ANA > 1:80 in IFI	172 (97.2%)
Anti-dsDNA +	133 (75.1%)
Anti-Sm +	16 (9%)
Lupus anticoagulante	29 (16.4%)
Leucopenia (<4,000 leucociti/mm^3)	62 (35%)
Piastrinopenia (<100,000 piastrine/mm^3)	35 (19.8%)
Anemia (Hb < 12 g/dL)	115 (65%)
Incremento VES	132 (74.6%)
Incremento PCR	21 (11.9%)

IL LES NELLA DONNA E NELL'UOMO A CONFRONTO: MANIFESTAZIONI CLINICHE, DECORSO DI MALATTIA E OUTCOME A LUNGO TERMINE IN UNA COORTE MONOCENTRICA

PO:11:230

F. Trentin, V. Signorini, E. Elefante, D. Zucchi, C. Tani, M. Mosca
U.O. Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. Descrivere decorso di malattia e outcome dei pazienti maschi con LES afferenti al nostro centro.
Materiali e Metodi. Studio retrospettivo su coorte monocentrica di pazienti con LES. Abbiamo effettuato un'analisi univariata di manifestazioni cliniche, comorbidità, flare, terapie e progressione del danno. I pazienti con esordio a >49 anni sono stati classificati come "late-onset SLE". L'attività di malattia è stata valutata con lo SELENA-SLEDAI, le riacutizzazioni con lo SFI, il danno con lo SLICC-DI; il tipo di danno è stato classificato in: renale, da malattia (i.e. IRC, splenectomia, mielite, artropatia di Jaccoud, cognitive impairment, epilessia, alopecia) e da terapia steroidea (i.e. OP, DM2, osteonecrosi avascolare, cataratta).
Risultati. Individuati 333 pazienti (età media all'esordio 29±12.7 anni), 38 maschi (11.5%, 100% caucasici) e 295 femmine (88.5%, 96.2% caucasiche e 3.8% non caucasiche); follow-up medio 11 anni (range 0-40 anni, M/F 9/11); late-onset SLE (23.7 vs 6.5%, p<0.0001) ed età media all'esordio (36±14 anni vs 28±11, p=0.000) significativamente maggiori negli uomini. All'esordio maggiormente presente la sierosite negli uomini (18.4 vs 6.1%, p=0.007), nessuna differenza per impegno articolare (60.5% vs 54.6%, p=0.487), cutaneo (42.1 vs 40.6%, p=0.866), ematologico (13.1 vs 26.4%, p=0.075), sistemico (21 vs 17.2%, p=0.56) e renale (23.6 vs 14.5%, p=0.14). Durante il follow-up minor impegno ematologico nell'uomo (39.4% vs 64.6%, p=0.003), nessuna differenza per impegno articolare (76.3% vs 75.9%, p=0.96), sierositico (22.2 vs 21.8%, p=0.95), cutaneo (63.1 vs 64.2%, p=0.89), renale (42.1% vs 50.1%, p=0.35), neuropsichiatrico (10.8 vs 9.6% p=0.82). Non differenze in pazienti con flare >0 nei primi 5 anni (20.7% vs 30.8%, p=0.18), flare severi (29.4 vs 35.2%, p=0.5), numero flare a 1, 5 e 10 anni. Sovrapponibile utilizzo di immunosoppressori e dose media cumulativa di steroidi a 1 (2300 mg vs 3100 mg, p=0.96), 5 (6060 mg vs 9800 mg, p=0.99) e 10 anni dalla diagnosi (12970 mg vs 17.42, p=0.95). A un anno, SLICC-DI>0 in 30 pazienti (22.2 vs 7.5%, p=0.004); sovrapponibile lo SLICC-DI medio a 2, 5 e 10 anni. Minore negli uomini la latenza temporale tra diagnosi-primo danno (5.9 vs 10.2 anni, p=0.97), diagnosi-primo evento CV (11.5 vs 17.5 anni, p=0.4) e diagnosi-IRC (6.6 vs 10.13 anni, p=0.77), senza differenze nel tipo di danno. Maggiore negli uomini la prevalenza di tabagismo (48.6 vs 25.2%, p=0.003), ipertensione (37.8 maschi vs 27.3% femmine, p=0.18) ed eventi CV (10.5 vs 6.1%, p=0.3); minore la prevalenza di OP (16.6 vs 20.9%, p=0.5), IRC (35.7 vs 43.6%) e DM2 (0 vs 4.5%, p=0.18); non differenze nella dislipidemia (maschi 15.7%, femmine 14.1%, p=0.79). Non differenze in età media o durata di malattia al decesso.
Conclusioni. I pazienti maschi mostrano esordio di malattia più tardivo, accumulo di danno più precoce, maggiore impegno sierositico all'esordio e minore coinvolgimento ematologico nel follow-up.

Keywords: *Male lupus, Decorso di malattia, Caratteristiche cliniche.*

HIGHER LEVELS OF CIRCULATING B-CELL RELATED FACTORS BELONGING TO THE TNF/TNFR SUPERFAMILY ARE FOUND IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN COMPARISON WITH ANTIPHOSPHOLIPID-RELATED SYNDROMES

PO:11:231

S. Piantoni [1], F. Regola [1], S. Masneri [1], T. Lowin [2], S. Terlizzi [1], A. Tincani [1], F. Franceschini [1], L. Andreoli [1], G. Pongratz [2]
[1]Rheumatology and Clinical Immunology, ASST Spedali Civili of Brescia, Department of Clinical and Experimental Sciences, Brescia; [2]University Hospital, Department of Rheumatology and Hiller Research Center for Rheumatology, Düsseldorf, Germany

Background and Aims. B-cell tolerance checkpoint defects are known as one integral part of the pathomechanism in humoral autoimmune disorders, such as systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS). In SLE, less stringent selection of autoreactive B cells at the transitional stage are potentially propagated by dysregulated BAFF (B-lymphocyte stimulator) homeostasis. In APS, slight changes in circulating B-cell subsets were described, although with restricted autoantibody repertoire. The aim of this study was to measure serum levels of B-cell related TNF superfamily members, looking for differences among diseases.
Methods. Seventy-one patients [20 SLE, 10 SLE+aPL, 18 SLE+APS and 23 primary APS (PAPS)] were enrolled. The dosage was performed by high-sensitivity ELISA. Data are expressed by mean (in pg/ml, ng/ml for sBCMA). P values < or =0.05 were considered statistically significant (*).
Results. SLE patients had BAFF serum levels =1925 vs 1415 (in SLE+aPL), 965* (in SLE+APS), 1291 (PAPS); APRIL =8017 vs 3362*, 2502*, 2416*; sBCMA =14126 vs 10113, 8713*, 9145*; sTACI =8187 vs 2987, 1545*, 1570*; sCD40L =3965 vs 2943, 1663*, 2098*; TWEAK =11331 vs 4971, 1890, 1573. The statistical differences in factor levels among the clinical conditions were maintained after analysis by mixed linear model with multiple imputation, controlling for several clinical parameters (sex, race, BMI, blood pressure, hormonal substitution, age, disease duration).
Conclusions: The presence of higher levels of all the B-cell related TNF superfamily factors in SLE compared with the other conditions strengthen the notion of a B-cell driven disease. These results also suggest that selection of autoreactive B cells in the transitional stage might not be the prominent mechanism for inducing aPL antibodies.

REFERENCE

Alvarez-Rodriguez L. Int J Mol Sci. 2018.

Keywords: *Systemic lupus erythematosus, Antiphospholipids, Biomarkers.*

APPROCCIO TERAPEUTICO DELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI OSTETRICA AD ALTO RISCHIO/REFRATTARIA

PO:11:232

A. Hoxha [1], P. Marson [2], M. Favaro [3], M. Tonello [3], M. Zen [3], T. Del Ross [3], A. Calligaro [3], A. Ruffatti [4]
[1]Dipartimento di Medicina, U.O.C. Medicina Interna, Ospedale San Bortolo, Vicenza; [2]U.O.S. Aferesi Terapeutica, U.O.C. Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera di Padova; [3]Dipartimento di Medicina, U.O.C. Reumatologia, Università di Padova; [4]Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Scopo del lavoro. La strategia terapeutica più efficace per gestire le gravide affette da sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) ad alto rischio di complicanze gravidiche e/o refrattarie al trattamento convenzionale con eparina/aspirina a basso dosaggio è attualmente sconosciuta (1, 2). Pertanto, abbiamo disegnato uno studio longitudinale osservazionale retrospettivo per indagare l'efficacia e la sicurezza di un protocollo di trattamento di seconda linea somministrato in aggiunta all'eparina a basso peso molecolare al dosaggio terapeutico e all'aspirina a basso dosaggio a pazienti in gravidanza affette da APS primaria ad alto rischio e/o refrattarie.
Materiali e Metodi. I pazienti sono stati inclusi nello studio se soddisfacevano i seguenti criteri:
1) la presenza di tripla positività agli anticorpi antifosfolipidi (anticardiolipina IgG/IgM + anti-beta2 anticorpi glicoproteina I IgG/IgM + lupus anticoagulante),
2) precedente trombosi e/ o una storia di una o più complicanze precoci e gravi della gravidanza. Il protocollo di trattamento di seconda linea includeva plasmaferesi o immunoassorbimento settimanale e immunoglobuline endovenose 1 g/kg a cadenza quindicinale.

Risultati. 24 gravidanze consecutive verificatesi tra il 2002 e il 2019 in 19 pazienti con APS primaria (età media 35,1±3,5 DS) sono state monitorate. La tripla positività agli antifosfolipidi è stata rilevata in tutti i 19 casi (100%). Sette di queste donne (36,8%) avevano una storia di trombosi, cinque (26,3%) una o più precedenti gravidanze fallite associate a gravi complicanze della gravidanza e sette (36,8%) entrambi i criteri clinici. Ventitré gravidanze (95,8%) si sono concluse con nati vivi (13 femmine e 10 maschi), tutti nati tra la 26ª e la 38ª settimana di gestazione (media 33,6±3,5 DS); Il peso in percentile alla nascita era 35,8±24,1 DS e il punteggio medio di Apgar a 5 min era 8,7±1,1 DS. A causa del parto prematuro (24ª settimana) complicato da sepsi fetale, una gravidanza (4,2%) ha avuto esito negativo. Nessun episodio di trombosi si è verificato durante le gravidanze; ci sono stati cinque casi (20,8%) di gravi complicanze materne durante la gravidanza o il puerperio e quattro di complicanze fetali (16,6%), tutti seguiti da un completo recupero dopo il parto. Non sono stati registrati effetti collaterali del trattamento.
Conclusioni. Dato l'alto tasso di natalità e la sicurezza ad esso associata, il protocollo di trattamento di seconda linea qui descritto potrebbe essere preso in considerazione quando si valuta il trattamento di una gravidanza APS ad alto rischio e/o refrattaria alla terapia convenzionale.

Keywords: *Gravidanza, Sindrome da antifosfolipidi, Terapia.*

REMISSIONE CLINICA NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CONFRONTO TRA LA PERCEZIONE DEL PAZIENTE E DEL MEDICO TRAMITE L'UTILIZZO DEI PATIENT REPORTED OUTCOMES, DATI PRELIMINARI

PO:11:233

M. Fredi [1], C. Orlandi [2], M. Salvi [2], C. Nalli [3], C. Bazzani [3], F. Franceschini [1]

[1]Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università Studi, Brescia; [2]Università degli Studi di Brescia; [3]Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili, Brescia

Scopo dello Studio. Nella pratica clinica non è infrequente riscontrare una discordanza tra la valutazione dell'attività di malattia espressa dal clinico e quella espressa dal paziente. Obiettivo primario dello studio è la valutazione della qualità della vita tramite l'utilizzo di patient reported outcomes (PRO), per valutare successivamente se l'eventuale discrepanza tra il giudizio del clinico e del paziente possa essere influenzata dalla compresenza di fattori perturbanti la qualità di vita del paziente.

Materiali e Metodi. In questi risultati preliminari, sono stati consecutivamente arruolati pazienti adulti, affetti da LES, seguiti presso un unico centro reumatologico dal 19/03/21 al 10/05/2021 e che, al momento della valutazione, risultassero in clinical remission (CR) on treatment [cSLEDAI=0, corticosteroide minore/uguale 5 mg/die, dose stabile immunosoppressori (1)]. I dati clinico/anamnestici sono stati ottenuti da revisione retrospettiva delle cartelle cliniche, calcolando SLEDAI-2K e SLICC-SDI al momento dell'ultima valutazione.

Physician e patient global assessment sono stati espressi su scala VAS (0-100 mm); per valutare la discordanza è stata calcolata la differenza DIFFVAS, considerando discordante una differenza di almeno 25 mm (2). A tutti i pazienti è stato chiesto di compilare VAS del dolore (0-100 mm), Global Health (GH) (0-100 mm), SF-36 Health Survey, State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y1/Y2), Self-rating Depression Scale (Zung) e Insomnia Severity Index.

Risultati. I dati preliminari dello studio includono l'analisi di 40 pazienti che rispettano la definizione di CR on treatment. Di questi, 21 (52.5%) rispettano i criteri di CR off treatment e 20 (50%) di complete remission. I pazienti erano caucasici nel 82.5%, 34 di genere femminile (85%), con età mediana alla valutazione di 50 anni e durata mediana di malattia di 123 mesi. Una VASDIFF maggiore di 25 mm si è verificata in 14 (35%) pazienti. L'analisi univariata ha mostrato che i pazienti che presentavano una discordanza maggiore di 25 mm risultavano avere una età maggiore, meno frequentemente soddisfacevano i parametri della CR off-treatment o di complete remission rispetto ai concordanti. Inoltre, presentavano valori maggiori di VAS dolore e GH mentre sono risultati meno performanti all'indice di salute fisica e mentale-SF36.

Conclusioni. I dati preliminari di questo lavoro mostrano come, anche selezionando pazienti che rispecchiano i criteri di remissione di malattia, una discrepante valutazione dell'attività di malattia tra medico e paziente si osserva in oltre un terzo dei casi. I fattori che più incidono su tale differente valutazione risultano essere collegati alla patologia, in quanto meno frequentemente i pazienti discordanti risultavano aver sospeso la terapia steroidea o immunosoppressiva, ma riguardano anche una aumentata percezione del dolore, i disturbi del sonno e la percezione di una salute fisica e mentale più compromessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Zen et al. Ann. Rheum. Dis. 2015; 74: 2117-2122.
2, Neville C, et al. J Rheumatol. 2000; 27: 675-9.

Keywords: *Remissione, Patient reported outcomes, Discordanza.*

	Totale N=40	VASDIFF≤25 mm N=26	VASDIFF>25mm N=14	P value
Età alla valutazione, mediana (IQR)	50 (38-59)	45 (34-57)	58.5 (50.7-66)	0.0018
Femmine n(%)	34 (85)	23 (88.4)	11 (78.6)	0.64
Durata di malattia, mesi, mediana (IQR)	213 (127-290)	192.5 (112-251)	227.5 (171.8-373.8)	0.25
CR off treatment n(%)	21 (52.5)	18 (69.2)	3 (21.4)	0.0072*
Complete remission n(%)	20 (50)	17 (65.4)	3 (21.4)	0.018**
Dose settimanale CS (mg)	0 (0-21)	0 (0-8.12)	22.5 (11.25-27.5)	0.0004
Patient Global Assessment of Disease Activity [0-100] mediana (IQR)	10 (15-33)	10 (0-12.5)	45 (30-52.5)	<0.0001
Physician Global Assessment of Disease Activity [0-100] mediana (IQR)	0 (0-10)	0 (0-10)	0 (0-10)	1
Global Health [0-100], mediana (IQR)	20 (10-40)	15 (10-30)	50 (30-60)	0.0010
VAS-dolore [0-100], mediana (IQR)	10 (0-30)	10 (0-20)	50 (20-70)	0.0002
SLICC-SDI, mediana (IQR)		1 (0-1.250)	1 (0-1)	0.86
SF-36 salute fisica, mediana (IQR)	49 (33-53)	50 (43-55)	31 (23-49)	0.0020
SF-36 salute mentale, mediana (IQR)	42 (38-55)	47 (40-55)	38 (35.5-48.5)	0.06
STAY-1 [20-80], mediana IQR	37 (31-47)	33 (30-44.5)	38 (34.5-54)	0.14
STAY-2 [20-80], mediana IQR	38 (33-45)	37 (30-42)	41.5 (33-46.75)	0.19
Test di Zung [20-80], mediana (IQR)	35 (29-43)	31(28-43.5)	39 (35.5-42)	0.089
Insonnia severity index [0-28],mediana (IQR)	6 (2-12)	3 (1-7.5)	9 (6.75-14.25)	0.0013
Terapia ansiolitica/ipnoinducente n(%)	11(27.5)	5 (19.2)	6 (42.8)	0.14
Terapia antidepressiva n(%)	6 (15)	3 (11.5)	3 (21.4)	0.65

*OR=8.7, 95%IC 1.8-31.7; **OR=6.92, 95%IC 1.54-26.5

ANALISI RETROSPETTIVA DEGLI OUTCOME GRAVIDICI IN PAZIENTI CON SINDROME OSTETRICA DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI (OAPS), SINDROME NON CRITERIO (NC-OAPS) E CARRIER DI ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

PO:11:234

M. D'Amico [1], M. Ciliento [2], M. Padovan [2], M. Govoni [2]
[1]Servizio di Reumatologia, Istituto di Clinica Medica, Università G. d'Annunzio Chieti; [2]U.O.C. di Reumatologia, A.O.U. S. Anna e Università di Ferrara

Scopo del lavoro. Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) possono incidere sulla morbilità ostetrica anche quando i criteri di Sydney per non sono completamente soddisfatti.
Per incrementare la casistica inerente, abbiamo valutato e confrontato i profili sierici degli aPL, l'esposizione alle terapie antitrombotiche e gli esiti gravidici in pazienti con OAPS, NC-OAPS e carrier di aPL.
Materiali e Metodi. Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo condotto su pazienti gravide seguite in regime ambulatoriale da gennaio 2003 ad aprile 2020. Sono stati considerati il lupus anticoagulant (LA), gli anticorpi IgM ed IgG anti-cardiolipina (aCL) e anti-glicoproteina I (aB2-GPI) per la stratificazione dei profili di rischio autoanticorpali in alto (positività sierica per LA o >2 aPL) o basso (singola positività).
In ogni gravidanza, dopo tale stratificazione, sono state valutate le strategie terapeutiche ed i successivi outcome gravidici, in termini di nati vivi, aborti spontanei (AS) o perdite fetali.
Risultati. Sono state seguite 78 gravidanze: 17 in pazienti con OAPS, 9 con NC-OAPS e 52 in carrier di aPL. Le malattie reumatologiche (MR) coesistevano prevalentemente nelle carrier (73,1%), in particolare il lupus eritematoso sistemico (57,9%).
Nelle pazienti con OAPS e nelle carrier con MR l'associazione di acido acetil-salicilico (ASA - dose media 100 mg die) e di eparina a basso peso molecolare (EBPM - dose media 4000 UI die) ha rivelato un miglior tasso di outcome positivi (97,8% delle gravidanze) nella classe di profilo ad alto rischio, rispetto alla monoterapia, soprattutto in presenza di positività triplice o per LA (Tab. I). Al contrario, gli esiti negativi si sono verificati con la triplice positività nel primo gruppo e duplice nel secondo, nonostante diversi approcci terapeutici. Nessun dato significativo è stato ottenuto nel gruppo NC-OAPS, a causa della scarsità dei casi, sebbene si siano osservate perdite gravidiche con la monoterapia in entrambi i profili di rischio. Ad eccezione delle carrier con MR, nelle altre sottoclassi a basso rischio, si è verificata una prevalenza di esiti negativi utilizzando l'ASA in monoterapia, senza significatività statistica (OR 0; p=0,45). Analogamente, considerando l'intera popolazione, l'uso di una terapia in mono o combinata nelle sottoclassi ad alto rischio non ha mostrato una correlazione significativa con gli esiti di gravidanza (OR 1,79; 95%CI 0,31-10,15; p=0,50).
Conclusioni. Nel nostro studio, gli esiti negativi di gravidanza sono stati sporadici e si sono verificati principalmente in presenza di duplice positività per aPL. Nel complesso, il trattamento combinato ha mostrato risultati migliori nelle pazienti ad alto profilo di rischio di aPL nei tre gruppi studiati. Sebbene non vi siano state correlazioni significative tra gli outcome gravidici e trattamenti adottati, abbiamo evidenziato come la stratificazione del rischio basata sul profilo sierico degli aPL potrebbe risultare utile nell'adozione di terapie personalizzate per prevenire ulteriori comorbilità ostetriche.

Keywords: *NC-OAPS, Outcome gravidici, Profili di rischio aPL.*

Sottogruppo di popolazione	Profilo di rischio aPL	Tipo/n° di aPL	Terapia (n° di gravidanze)	Outcome gravidici
OAPS	Alto	LA	ASA (1) ASA + EBPM (1)	1 nato vivo 1 nato vivo
		2 aPL	ASA + EBPM (3)	3 nati vivi
		3 aPL	ASA + EBPM (9)	7 nati vivi *2 perdite fetali*
	Basso	1 aPL	ASA (2) ASA + EBPM (1)	1 nato vivo *1 perdita fetale* 1 nato vivo
NC-OAPS	Alto	LA	-	-
		2 aPL	ASA (1) EBPM (1)	1 nato vivo *1 AS*
		3 aPL	-	-
	Basso	1 aPL	ASA (6) ASA + EBPM (1)	5 nati vivi *1 AS* 1 nato vivo
Carrier di aPL senza MR	Alto	LA	ASA (1) EBPM (1)	1 nato vivo 1 nato vivo
		2 aPL	ASA (1) EBPM (2)	1 nato vivo 2 nati vivi
		3 aPL	ASA (1) ASA + EBPM (3)	1 nato vivo 3 nati vivi
	Basso	1 aPL	ASA (5)	4 nati vivi *1 perdita fetale*
Carrier di aPL con MR	Alto	LA	ASA (4) ASA + EBPM (7)	3 nati vivo *1 perdita fetale* 6 nati vivi *1 AS*
		2 aPL	ASA (6) ASA + EBPM (4)	6 nati vivi 2 nati vivi *1 AS* *1 perdita fetale*
		3 aPL	EBPM (2) ASA + EBPM (5)	2 nati vivi 5 nati vivi
	Basso	1 aPL	ASA (8) ASA + EBPM (3)	8 nati vivi 3 nati vivi

NEFRITE LUPICA: CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE E LONG TERM OUTCOMES IN UN'AMPIA COORTE MONOCENTRICA

PO:11:235

A. Celia, F.R. Spinelli, C. Garufi, S. Truglia, V. Pacucci, F. Ceccarelli, M. Speziali, F. Ucci, E. Balbinot, C. Alessandri, F. Conti

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

Scopo. Il coinvolgimento renale in corso di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) presenta un'incidenza pari al 40% con una progressione a malattia renale terminale che si aggira tra il 4 e il 10%. Scopo dello studio è stato quello di descrivere le caratteristiche istologiche e cliniche di pazienti affetti da nefrite lupica (NL) inclusi nel nostro registro mono-centrico. Sono stati valutati i fattori prognostici negativi per l'outcome renale.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 71 pazienti con diagnosi di NL formulata dal 1989 al 2020, di cui sono stati valutate le caratteristiche cliniche e sierologiche al momento della diagnosi e all'ultimo follow-up disponibile. Sono state riportate la classe istologica (proliferativa vs non-proliferativa) e il numero di linee terapeutiche adottate quali possibili fattori prognostici negativi di evoluzione in insufficienza renale terminale.

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione.

Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione (n=71)	
DONNE	63 (88,7%)
UOMINI	8 (11,3%)
ETA' all'esordio mediana (IQR)	28 anni (19,5)
Durata di malattia mediana (IQR)	180 mesi (162)
Tempo di esordio della nefrite dalla diagnosi di LES mediana (IQR)	12 mesi (60)

Tabella II - Classe istologica dei pazienti al momento della prima e della seconda biopsia.

	Classe proliferativa	Classe non proliferativa	p value
I biopsia (n=60)	49 (81,67%)	11 (18,33%)	<0,0001
Re-biopsia (n=8)	7 (87,5 %)	1 (12,5%)	0,01

Tabella III - Caratteristiche di laboratorio nei pazienti all'esordio della nefrite, all'ultimo follow-up disponibile e nei pazienti sottoposti a re-biopsia.

	Esordio NL (n=71)	Dopo 10 anni di follow-up (n=30)	p value	Pazienti sottoposti a re-biopsia (n=8)
Creatinina sierica (mg/dl) Mediana (IQR)	0,81 (0,4)	0,87 (0,60)	0,07	1,05 (0,45)
Preteinuria delle 24 h (mg/24 h) Mediana (IQR)	3000 (3707)	330 (793)	<0,00001	5068 (2392)
Sedimento urinario attivo	64 patients (45,44%)	2 patients (6,66%)	<0,00001	8 patients (100%)
Anti-ds-DNA +	30 patients	NA	-	NA
eGFR <50ml/h	0 patients	12 patients (3,6%)	-	NA

Media (SD) o mediana (IQR) sono state usate in accordo con la distribuzione variabile.
T-test, chi quadro e Mann Whitney sono stati utilizzati e valori di p<0,05 sono stati considerati come statisticamente significativi.
Risultati. All'interno di questo gruppo di 71 pazienti affetti da NL l'88,7% erano donne e l'11,3% uomini, con un rapporto F/M di 6. La durata media di malattia era di 180 mesi. L'età media all'esordio della NL era 28 anni e in media esordiva dopo 12 mesi dalla diagnosi di LES.
Hanno eseguito biopsia renale 60 pazienti: l'81,6% dei casi mostrava glomerulonefrite proliferativa di classe III o IV e altre classi nell' 18,3% (p<0,0001) (Tabella II).
La terapia di induzione è stata ciclofosfamide nel 28% dei casi, micofenolato nel 38%, azatioprina nel 7%, rituximab nel 4% e ciclosporina nel 3%. Le linee terapeutiche di mantenimento adottate erano in media 1 (0,35). Il follow-up medio era di 180 mesi.
Tre pazienti (2,1%) sono stati sottoposti a trapianto renale e 3 (2,1%) pazienti sono in trattamento dialitico.
Otto pazienti sono stati sottoposti a re-biopsia: l'87,5% avevano una classe proliferativa e il 12,5% aveva una classe V (p=0,01). In nessun caso è stata registrata una progressione di classe istologica. Nei pazienti re-bioptizzati, la terapia d'induzione era ciclofosfamide nel 50% dei casi, ciclosporina nel 25%, micofenolato nel 12,5%, e azatioprina nel 12,5%.
I valori di medi di creatinina, proteinuria delle 24 h, sedimento urinario, ds-DNA ed eGFR all'esordio, all'ultimo follow-up disponibile e al momento della re-biopsia, sono riportati in Tabella III.
Conclusioni. Tra i pazienti affetti da NL le classi istologiche proliferative risultano le più comuni. Non abbiamo trovato associazione tra l'età di esordio della nefrite, il tempo di esordio della nefrite dalla diagnosi di LES e il numero di linee terapeutiche adottate, suggerendo che una lunga durata di malattia non implica necessariamente una prognosi peggiore.

Keywords: *Nefrite lupica, Long-term outcome, Biopsia renale.*

PREVALENZA DI OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITÀ IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

PO:11:236

G. Orsolini, F. Mastropaolo, O. Viapiana, E. Bertoldo, R. Bixio, A. Fassio, G. Adami, M. Rossini
A.O.U.I. Verona, Università di Verona - U.O.C. Reumatologia, Verona

Background e Scopi. nonostante siano più giovani delle altre popolazioni classicamente ad alto rischio per osteoporosis e fratture da fragilità, i pazienti con LES ne portano diversi fattori di rischio spesso scarsamente valutati dagli strumenti di calcolo del rischio e dalla pratica clinica. Questa è una fase esplorativa e descrittiva di un progetto più ampio atto a valutare i determinanti e le conseguenze dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità nei pazienti affetti da LES.
Metodi. Coorte monocentrica di pazienti con LES, valutazione trasversale retrospettiva di informazioni cliniche, antropometriche e densitometriche. Sono state raccolti dati sulle fratture.
Risultati. 34 pazienti sono stati arruolati, 85,3% donne, età media 56,5 anni, 75,9% delle donne erano in menopausa. T-score medio lombare -1,3; collo femorale -1,2. La prevalenza di osteoporosi era del 33% a qualsiasi sito (prevalentemente lombare -31%). Le fratture cliniche prevalenti erano presenti nel 17,6% dei pazienti (prevalentemente vertebrali - 14,7%). La durata media di malattia era 21,5 anni, in cui predominano le manifestazioni articolari (91,2%), cutanee (38,2%) o renali (26,5%) con una media di 2,5 domini di malattia coinvolti. L'SDI medio era di 1,25. In merito alla terapia per la salute ossea, 97% stavano assumendo supplementi di vitamina D, 29,4% di calcio, 41,2% bisfosfonati, 2,9% denosumab e teriparatide.
Conclusioni. Considerando anche i valori densitometrici, la prevalenza di fratture da fragilità è sicuramente più alta di quanto atteso, e il dato è probabilmente sottostimato dal fatto che sono state raccolte solo le fratture cliniche; il progetto implementare la valutazione con morfometria vertebrale tramite DXA e la popolazione di studio per ulteriori analisi. È necessaria una maggiore attenzione alla salute ossea nei pazienti con LES e migliori strumenti di valutazione.

Keywords: *Osteoporosi, Fratture, Fragilità.*

IMPATTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO SULLA FERTILITÀ: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:11:237

S. Giambalvo [1], C. Garaffoni [1], E. Silvagni [1], F. Furini [2], M. Govoni [1], A. Bortoluzzi [1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna Ferrara; [2]Unità di Reumatologia, Ospedale Maggiore, Bologna

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune che colpisce soprattutto le donne adulte in età riproduttiva. In queste pazienti gli aspetti correlati alla fertilità meritano particolare attenzione in relazione alla possibile influenza della cronicità della malattia e dell'utilizzo di determinate terapie. Lo scopo di questa revisione sistematica della letteratura è individuare i possibili fattori clinici, ormonali, sierologici, strumentali e terapeutici associati alla fertilità in termini di outcome in una popolazione di donne affette da LES in età fertile (14-50 anni).
Materiali e Metodi. Questa revisione sistematica è stata condotta attenendosi al metodo PRISMA (Preferred Reporting Items for systematic reviews and Meta-analysis). Due revisori in doppio cieco hanno selezionato gli articoli eleggibili fra quelli pubblicati in lingua inglese dal 1972 al 28 aprile 2021, all'interno dei database Pubmed, EMBASE, Scopus e Cochrane. Tramite l'utilizzo di una scheda di estrazione standardizzata, sono state raccolte le informazioni provenienti dai lavori inclusi; la loro qualità è stata valutata mediante lo strumento dell'NIH specifico per i singoli tipi di studio. La Figura 1 schematizza il processo di selezione degli articoli stessi.
Risultati. Sono stati inclusi 48 su 788 abstract di cui 1 revisione sistematica, 16 studi cross-sectional, 19 studi di coorte, 11 studi osservazionali ed 1 case-series. Il numero totale dei pazienti è pari a 4985 con età media di 32.7±4.7 anni e durata media di malattia pari a 91.4±41.5 mesi. L'età avanzata all'esordio di malattia ed all'avvio della terapia sono aspetti clinici che sono risultati associati allo sviluppo di insufficienza ovarica precoce. Come riportato in 19 articoli, l'esposizione alla ciclofosfamide (CYC) e la sua dose cumulativa hanno alterato la funzionalità gonadica nelle donne con LES determinando amenorrea ed insufficienza ovarica. Micofenolato, azatioprina, inibitori della calcineurina e corticosteroidi sono risultati associati ad un minor rischio di insufficienza ovarica rispetto alla ciclofosfamide. 4 studi hanno dimostrato una maggiore incidenza di insufficienza ovarica precoce nelle pazienti in terapia con CYC non associata ad analoghi delle gonadotropine (GnRH), rispetto a quelle co-trattate con analoghi del GnRH. Dati discordanti sono emersi dagli 11 lavori che hanno valutato l'impatto del danno e dell'attività di malattia sulla riserva ovarica nelle pazienti con LES. Infine, 21 studi hanno indagato l'effetto dei fattori ormonali e sierologici sulla fertilità: in particolare né l'ormone anti-mulleriano (AMH) né gli anticorpi anti-corpo luteo sono risultati associati ad una maggior incidenza di insufficienza ovarica precoce.
Conclusioni. Dalla revisione condotta non è risultato univoco il ruolo dell'attività di malattia, di fattori ormonali e sierologici sullo stato di fertilità nelle donne affette da LES. In merito ai fattori correlati al trattamento della malattia, l'evidenza più forte riguarda l'utilizzo di ciclofosfamide e la sua dose cumulativa.

Keywords: *Fertilità, Lupus, Ciclofosfamide.*

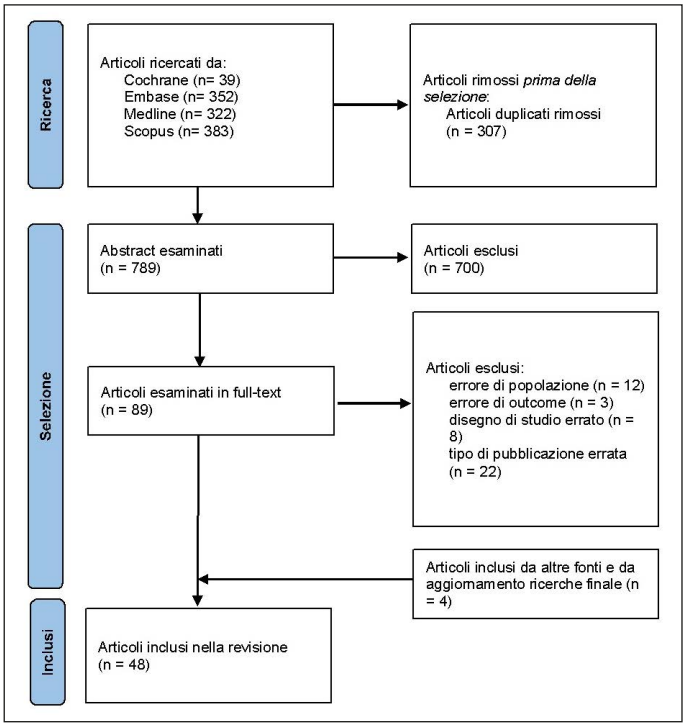


Figura 1 - Diagramma di flusso PRISMA.

FENOTIPO CLINICO E SIEROLOGICO DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI IN UN'AMPIA COORTE MONOCENTRICA

PO:11:238

E. Balbinot, A. Celia, M. Speziali, S. Mancuso, S. Truglia, F. Ucci, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti
Lupus Clinic, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Scopo. La Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da trombosi e/o manifestazioni ostetriche e dalla presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi (aPL). In questo studio retrospettivo è stata valutata la correlazione tra le manifestazioni cliniche della sindrome e la diversa positività per aPL all'esordio di malattia.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 72 pazienti con diagnosi di APS in accordo con i criteri classificativi. Come criterio sierologico è stata considerata la positività per anticorpi anticardiolipina (aCL) IgG/IgM, anti-β2Glicoproteina I (aβ2GPI) IgG/IgM e lupus anticoagulant (LAC). Le caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche all'esordio e in corso di follow-up sono state estrapolate da un database elettronico. Test statistici non parametrici sono stati utilizzati per comparare le variabili quantitative e qualitative dei pazienti arruolati nello studio. Il valore di $p<0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.
Risultati. Sono stati arruolati 72 pazienti affetti da APS di cui 57 (79,1%) femmine e 15 (20,8%) maschi di età media 51 anni (DS=13,23), 64 APS primarie e 8 secondarie a LES. Come atteso la triplice positività per aPL è risultata associata ad un rischio maggiore di trombosi venose in corso di malattia (p=0,03) e di trombo embolia polmonare (TEP) all'esordio (p=0,03). La positività del LAC è risultata associata ad un maggior sviluppo di trombosi venose (p=0,04) e aborti (p=0,03); inoltre nei pazienti con pregressa o attuale storia di tabagismo si evidenzia un maggior riscontro di LAC (p=0,01). La positività della aβ2GPI è associata alla presenza di TEP all'esordio (p=0,04). La positività degli aCL è risultata associata alla TEP all'esordio (p=0,02) oltre ad una maggiore tendenza a presentare livedo reticularis (p=0,07).
Conclusioni. Il nostro studio conferma che i pazienti con triplice positività all'esordio sviluppano un fenotipo più aggressivo di malattia con maggior rischio di TEP all'esordio e sviluppo di trombosi venosa nel corso della malattia.

Keywords: *Sindrome da antifosfolipidi, LAC, Triplice positività.*

IMPATTO DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ SULLA QUALITÀ DI VITA DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

PO:11:239

G. Orsolini, O. Viapiana, E. Bertoldo, F. Mastropaolo, E. Pedrollo, G. Adami, A. Fassio, M. Rossini
A.U.O.I. Verona, Università di Verona - U.O.C. Reumatologia, Verona

Introduzione e Scopi. I pazienti con LES hanno una alta prevalenza di fratture da fragilità le quali possono avere ripercussioni sulla qualità di vita. Questo è uno studio esplorativo parte di un progetto più ampio sui determinanti e le conseguenze dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità nei pazienti con LES.
Metodi. Coorte monocentrica di pazienti affetti da LES, raccolta trasversale e retrospettiva di informazioni cliniche, antropometriche e densitometriche. Sono state raccolte informazioni sulle fratture cliniche. I pazienti hanno compilato i questionari EQ-5D, FACIT-F, SF-12 per valutare la qualità di vita e il MMT-8 per l'aderenza alla terapia.
Risultati. 34 pazienti sono stati arruolati, vi era una predominanza di manifestazioni articolari (91,2%), cutanee (38,2%) o renali (26,5%). Lo SLEDAI clinico medio era 0.53, con il 79,4% dei pazienti in remissione. Per quanto riguarda la terapia, l'85% assumeva idrossiclorochina, 55,9% altri immunosoppressori di sintesi, 29,4% belimumab, il 70,6% corticosteroidi. Le fratture cliniche prevalenti erano presenti nel 17,6% dei pazienti (prevalentemente vertebrali - 14,7%). I questionari mostrarono un lieve decremento nella qualità di vita in tutti i domini all'EQ-5, all'SF-12 e al FACIT-F. I pazienti con fratture avevano un trend per un punteggio EQ-5D VAS più basso (64,17±19,85 vs 71,68±16,04) e maggiore al FACIT-F (18,5±14,1 vs 13,68±10,18). I pazienti con fratture inoltre mostravano un maggiore punteggio di aderenza al trattamento espresso tramite il questionario MMT-8 (10,67 vs 9,43).
Conclusioni. lo studio mostra un trend verso un impatto negativo delle fratture da fragilità sulla qualità di vita dei pazienti con LES, i quali peraltro sono a maggiore rischio di tali eventi. L'aumento della popolazione di studio e l'aggiunta di una valutazione morfometrica competerà i dati forniti nel prossimo futuro.

Keywords: *Osteoporosi, Fratture, Qualità di vita.*

COINVOLGIMENTO CARDIACO IN PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UN CASO DI VALVULOPATIA SEVERA DURANTE FLARE

PO:11:240

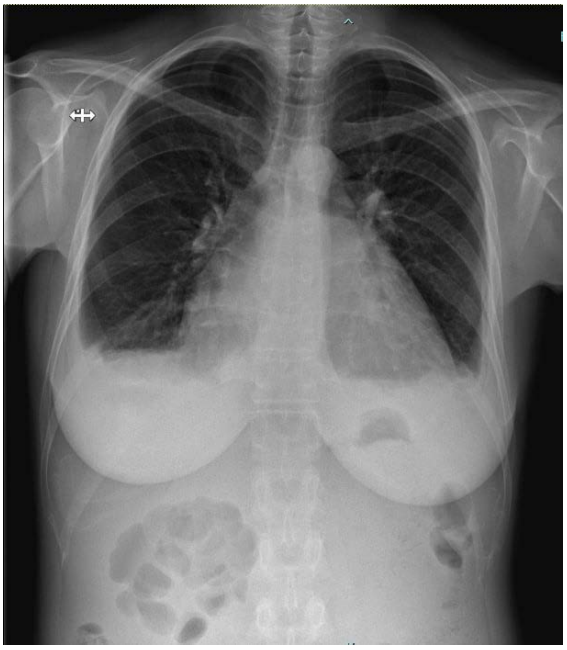
F. Bottazzi, V. Morandi, B. Palermo, E. Bellis, S. Grignaschi, G. Franchi, G. Zanframundo, L. Cavagna, V. Codullo
U.O.C. Reumatologia, Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. L'interessamento cardiaco è frequente nel Lupus eritematoso sistemico (LES) ma di rado è life-threatening (1). Si presenta un caso di endocardite lupica di grado severo.

Materiali e Metodi. C.S, donna, 03/07/1995. All'età di 21 anni diagnosi di LES con coinvolgimento articolare (gonartrite bilaterale), rash malare ed ipocomplementemia, Ana, anti-dsDNA e antiSm positivi. La paziente veniva trattata inizialmente con prednisone a dose medio-bassa e idrossiclorochina, successivamente aggiunta Azatioprina a scopo steroid-sparing. A gennaio 2021 ricovero presso la nostra struttura per dispnea ingravescente e severo scompenso cardiaco. La paziente presentava edemi colonnari e ascite, visibili inoltre livedo reticularis ed alopecia. Al cuore soffio sistolico 3/6, non segnalato in precedenza. Agli esami ematochimici rialzo del BNP (997 pg/ml) e segni di attività di LES: VES 100 mm/h, antidsDNA 1:640 in IFI, consumo del complemento, test di Coombs diretto positivo associato ad anemizzazione severa (Hb 6.8 g/dl) multifattoriale (sideropenia, flogosi, emolisi). Gli anticorpi anti-fosfolipidi risultavano negativi come in passato. Effettuava RX torace (vedi immagine). L'ecocardiografia transtoracica mostrava ispessimento dei lembi mitralici condizionante severa insufficienza mitralica; ecogenicità disomogena dei lembi tricuspidalici con severa insufficienza tricuspidalica; falda di versamento pericardico; iperecogenicità della tessitura miocardica del ventricolo sx per edema interstiziale, ridotto strain longitudinale globale come da miocardite; le sezioni dx e l'atrio sx erano severamente dilatati. Le emocolture e gli esami microbiologici di routine erano negativi. Al cateterismo cardiaco destro PAPm 39 mmHg, PCW 28 mmHg, RAP 13 mmHg, PVR 3.8 uw, IC 3.21 l/min/m^2.

Risultati. Il quadro si complicava per shock cardiogeno con necessità di posizionamento di contropulsatore aortico e di terapia medica inotropa e vasoattiva. Nei giorni successivi al trasferimento in terapia intensiva coronarica si effettuavano 3 boli di metilprednisolone da 0,5 g seguiti da metilprednisolone 1 mg/kg, quindi si procedeva ad intervento di sostituzione valvolare mitralica meccanica, bicuspidalizzazione della tricuspide e pericardiectomia dx per pericardite adesiva. Nel perioperatorio risoluzione dei segni e sintomi di scompenso, discesa degli indici di flogosi e del titolo di anti-dsDNA, rialzo di C3 e C4, normalizzazione dell'Hb. A 3 settimane dall'intervento si avviava terapia con Ciclofosfamide (schema EUROLUPUS).

Conclusioni. Anomalie valvolari sono presenti nel 40-50% delle ecocardiografie di pazienti con LES (2). Più frequentemente si riscontra insufficienza mitralica (3), ma i casi di valvulopatia severa sono una minoranza. Peculiarità del caso illustrato è la duplice valvulopatia severa condizionante scompenso cardiaco associata a iniziale miocardite e pericardite durante flare. Ricordiamo l'importanza di ecocolordoppler cardiaco annuale nel LES (4).



BIBLIOGRAFIA

1. Jonathan J. Miner, et al. Rheum Dis Clin North Am. 2014, 40: 51-60.
2. Omdal R, et al. Scand J Rheumatol. 2001; 30: 275-281.
3. Zuily S, et al. Circulation. 2011.
4. Mavrogeni S, et al. Lupus. 2017; 26: 227-36.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Valvulopatia, Miocardite.*

IL PATTERN NUCLEOLARE DEGLI ANA NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CARATTERISTICHE CLINICHE E SIEROLOGICHE ASSOCIATE

PO:11:241

A. Palermo [1], A. Bettiol [1], I. Mattioli [1], E. Silvestri [1], M. Urban [1], D. Malandrino [1], F. Bello [1], B. Palterer [1], V. Raglianti [2], G. Emmi [1]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze; [2]Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. La presenza negli anticorpi anti-nucleo (ANA) del pattern nucleolare all'immunofluorescenza (IFI) è frequentemente correlata alla Sclerosi Sistemica (SSc). Raramente tale pattern è stato riscontrato anche nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (1). Il presente studio si propone di caratterizzare in termini demografici, clinici e di profilo autoanticorpale i pazienti affetti da LES con presenza di un pattern nucleolare degli ANA.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente tutti i pazienti affetti da LES afferenti alla Lupus Clinic dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (Firenze), secondo i criteri classificativi ACR/EULAR (2), che presentavano all'IFI un pattern nucleolare degli ANA con valori alla diluizione > o = a 1:160. Di questi sono stati retrospettivamente studiati il profilo autoanticorpale e le caratteristiche cliniche/anamnestiche.

Risultati. Di 400 pazienti affetti da LES valutati, 12 (3%, 10 F, 2 M) con pattern nucleolare, sono stati arruolati. Nessuno dei pazienti aveva un overlap con SSc, mentre 2 pazienti presentavano una APS secondaria. Due pazienti avevano il fenomeno di Raynaud, ma nessuno aveva ulcere digitali, puffy fingers o scleodattilia. In nessun caso veniva riscontrata la presenza di interstiziopatia polmonare o di miosite. Nessun paziente riferiva disfagia. 3 pazienti presentavano una sindrome sicca. Le specificità usualmente correlate alla SSc (in particolare anti Scl-70, anti-centromero) erano negative in tutti i pazienti (Tabella I).

Conclusioni. Nei pazienti affetti da LES, la presenza di un pattern nucleolare degli ANA è raramente riscontrata; la presenza di questo pattern non sembra associarsi a nessuna specificità anticorpale, né a caratteristiche cliniche sospette per SSc.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabrera CM, Fernández-Grande E, Urra JM. Serological profile and clinical features of nucleolar antinuclear pattern in patients with systemic lupus erythematosus from southwestern Spain. Lupus. 2016.
2. Aringer M, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019.

Keywords: *Pattern nucleolare, Lupus eritematoso sistemico, Immunofluorescenza.*

Tabella I - Caratteristiche cliniche e anticorpali dei pazienti con LES e pattern nucleolare. (ILD: Interstitial Lung disease, PAH: ipertensione arteriosa polmonare).

	N (% SU 12 PZ)	ANTICORPI	N (% SU 12 PZ)	CLINICA	N (% SU 12 PZ)
CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE		DNA FEIA	1 (8.3%)	FENOMENO DI RAYNAUD	2 (16.7%)
SESSO (FEMMINE)	10 (83.3%)	DNA IFI	1 (8.3%)	ULCERE DIGITALI	0
ETÀ (MEDIANA, IQR)	45 (38-50)	DNA CLIF	1 (8.3%)	SCLERODATTILIA	0
ETÀ ALL'ESORDIO (MEDIANA, IQR)	35 (25-44)	ENA CTD	9 (75.0%)	TELEANGECTASIE	0
OVERLAP	1 (8.3%)	SSA	2 (16.7%)	PUFFY HANDS	0
APS SECONDARIA	2 (16.7%)	SSB	0	PAH	0
PROFILO ANTICORPALE		SM	0	ILD	0
ANA DILIUZIONE		RNP	0	SINDROME SICCA	0
1:160	2 (16.7%)	Ribos	1 (8.3%)	MIOSITE	0
1:320	7 (58.3%)	Istoni	1 (8.3%)	ARTRITE	8 (66.6%)
1:640	2 (16.7%)	Nucleosomi	2 (16.6%)	NEFRITE LUPICA	7 (58.3%)
1:1280	1 (8.3%)	AMAM2	1 (8.3%)	LUPUS CUTANEO	3 (25%)
ANA, PATTERN		AntiKU	0	COINVOLGIMENTO EMATOLOGICO	5 (51.6%)
OMOGENEO, NUCLEOLARE	5 (41.7%)	Scl70	0	SIEROSITE	4 (33.3%)
NUCLEOLARE	4 (33.3%)	Scl75	0	NEUROLES	2 (16.6%)
SPECKLED, NUCLEOLARE	2 (16.7%)	Scl100	0		
NUCLEOLARE, CITOPLASMATICO	1 (8.3%)	Fibrillarin	0		
		CenpA	0		
		CenpB	0		

NEUROPATIA PERIFERICA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: COSA PUÒ DIRCI L'ECOGRAFIA NEUROMUSCOLARE? UNO STUDIO TRASVERSALE.

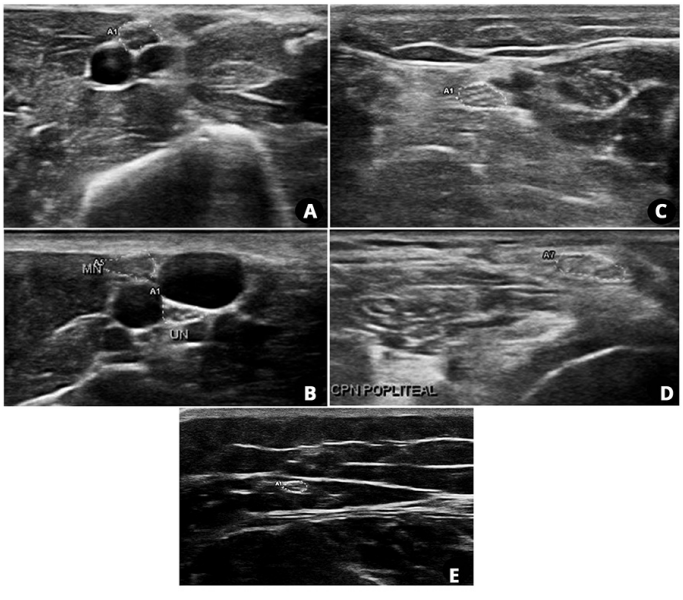
PO:11:242

F. Galluccio [1], S. Mahran [2], T. Khedr [2], A. Allam [3], A. Garcia Martos [4], D. Osman [5], M. Matucci Cerinic [6], S. Guiducci [6], M. Galal [1]

[1]S.O.D. Reumatologia, Dip. Medico Geriatrico, A.O.U. Careggi, Firenze; [2]Department of Rheumatology, Rehabilitation and Physical Medicine. Faculty of Medicine, Assiut University, Egypt; [3]Department of Physical Medicine, Rheumatology and Rehabilitation. Faculty of Medicine. Tanta University, Egypt; [4]Division of Rheumatology, Hospital Universitario del Tajo, Madrid, Spain; [5]Department of Public Health and Community. Faculty of Medicine, Assiut University, Egypt; [6]S.O.D. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, A.O.U. Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune del tessuto connettivo con coinvolgimento multisistemico che include il sistema nervoso centrale e periferico. La neuropatia periferica (PN) non è rara nel LES e include mononeuropatia, mononeurite multipla, polineuropatia e/o neuropatia cranica. Negli ultimi decenni, l'uso dell'ecografia neuromuscolare (NMUS) per valutare i diversi tipi di neuropatie ha guadagnato molta attenzione.
Scopo dello studio è valutare il coinvolgimento dei nervi periferici nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) con l'ecografia neuromuscolare e comprenderne il suo ruolo nello studio della neuropatia periferica correlata al LES.
Materiali e Metodi. Questo è uno studio osservazionale trasversale su pazienti affetti da LES (37) e su controlli sani (20). Sono stati esaminati bilateralmente cinque nervi in ciascun soggetto con NMUS e con studio della conduzione nervosa (NCS).
NCS è stata condotta sui nervi mediano, ulnare, tibiale, peroneo comune e surale bilateralmente. Lo studio dell'onda F è stato eseguito per i nervi mediano, ulnare e tibiale. In base all'esito di questo studio sono stati suddivisi in nervi con esame normale e quelli con esame anormale, che sono stati ulteriormente suddivisi in PN assonale e demielinizzante.
Per la NMUS è stata stimata l'area della sezione trasversale (CSA) di ciascun nervo in determinati punti. Il CSA medio in ogni punto, per ciascun nervo, in ciascun gruppo è stato analizzato statisticamente e confrontato tra i gruppi.
Risultati. In 37 pazienti sono stati valutati 370 nervi: dallo studio della NCS, 36 pazienti avevano polineuropatia (80,6% di tipo misto, 19,4% sensoriale). Un significativo ingrandimento medio del CSA era presente tra il nervo ulnare al canale di Guyon e all'omero medio (entrambi p=0,001); Nervo tibiale al terzo distale di gamba e prossimale al tunnel tarsale (p=0,003, 0,001 rispettivamente); e nervo peroneo alla fossa poplitea (p=0,042). La CSA media ha mostrato un'elevata specificità rispetto alle NCS.
Conclusioni. Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico correlato al LES è impegnativo sia per i reumatologi che per i neurologi. Nell'ultimo decennio, molti studi si sono concentrati sulla stima della prevalenza del coinvolgimento nervoso nel LES, con l'obiettivo di rispondere alla domanda se sia causato o meno dalla malattia. Nel nostro studio, clinicamente, la neuropatia periferica è stata diagnosticata nel 37,8% dei pazienti rispetto al 97,3% tramite la NCS. Questa discrepanza può essere attribuita alla sensibilità e al potere dell'elettrodiagnosi rispetto alla clinica.
Il nostro studio mostra che la CSA potrebbe essere uno strumento complementare alla NCS per lo studio della neuropatia periferica nel LES. Inoltre, NMUS fornisce dati sui diversi aspetti fisiopatologici del coinvolgimento dei nervi nel LES.
Si raccomandano studi futuri che utilizzano più parametri ecografici in combinazione con NCS e istopatologia per indagare ulteriormente la neuropatia nel LES.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Neuropatia periferica, Ecografia neuromuscolare.*



COINVOLGIMENTO OCULARE ATIPICO COME ESORDIO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES): CASO CLINICO

PO:11:243

F. Mastropaolo [1], G. Orsolini [1], D. Rotta [1], I. Galvagni [1], A. Gajofatto [2], F. Bosello [3], O. Viapiana [1], M. Rossini [1]
[1]U.O.C. Reumatologia, A.O.U.I. Verona; [2]U.O.C. Neurologia, A.O.U.I. Verona; [3]U.O.C. Oculistica, A.O.U.I. Verona

Scopo del lavoro. Descrizione di un coinvolgimento oculare atipico come esordio di LES associato a triplice positività degli anticorpi anti-fosfolipidi.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti e analizzati i dati anamnestici e i documenti clinici del paziente, comprensivi di esami strumentali eseguiti.
Risultati. Si presenta il caso di una ragazza di 22 anni giunta alla nostra attenzione per recente calo del visus e cefalea gravativa al vertice. In anamnesi si segnalano crisi di assenza nell'infanzia e triplice positività al pannello anticorpi anti-fosfolipidi riscontrati nel 2017, in assenza di eventi trombotici pregressi. La valutazione oftalmologica iniziale mostrava una ridotta acuità visiva, papilledema bilaterale di IV grado e discromatopsia. Per escludere una possibile trombosi dei seni cavernosi e un coinvolgimento dei nervi ottici, venivano eseguiti potenziali evocati visivi, risonanza magnetica di encefalo e orbite e rachicentesi, risultati tutti nella norma. L'elettroretinografia mostrava segni di sofferenza degli strati retinici esterni con risparmio maculare. Per escludere una genesi infettiva, venivano eseguite sierologie per i principali microrganismi neurotrofici con esito negativo. Nel sospetto di ipertensione intracranica idiopatica veniva impostata terapia sintomatica con Acetazolamide con risoluzione della cefalea e parziale miglioramento sul versante oculare.
Al primo controllo oftalmologico effettuato si dimostrava in miglioramento l'acuità visiva e la percezione cromatica, mentre emergeva al campo visivo un allargamento della macchia cieca bilateralmente in quadro di papilledema di grado IV. Venivano inoltre rilevati cellule e addensamenti vitreali. La paziente eseguiva una fluoroangiografia con rilievo di iperfluorescenza della papilla e leakage capillare diffuso con indocianinografia nella norma.
Alla luce dei reperti oculistici suggestivi di un quadro infiammatorio e in virtù della nota positività degli anticorpi anti-fosfolipidi, venivano eseguiti ulteriori esami ematochimici, con riscontro di allungamento dell'aPTT, lieve anemia, trombocitopenia e leucopenia, positività degli anticorpi antinucleo, triplice positività degli anticorpi anti-fosfolipidi ad alto titolo, anticorpi anti-MOG e debole positività degli anti-CCP. Veniva inoltre riscontrata la presenza di ipocomplementemia, crioglobuline e positività del test di Coomb's diretto, in assenza di segni di emolisi. Nel sospetto di un esordio atipico di LES veniva impostata terapia steroidea ad alto dosaggio con Metilprednisolone (1000 mg endovena per 3 giorni consecutivi) e successiva terapia di mantenimento orale con Deltacortene (50 mg a scalare) e Azatioprina (2 mg/kg) con beneficio. Veniva inoltre impostata terapia profilattica con Cardioaspirina alla luce dell'elevato rischio trombotico associato al profilo di positività autoanticorpale. La paziente veniva dimessa con diagnosi di papilledema bilaterale secondario a LES di nuova insorgenza, associato a triplice positività degli anticorpi anti-fosfolipidi.
Conclusioni. Il LES è una patologia estremamente eterogenea e il coinvolgimento oculare, seppur raro, deve essere considerato come possibile sintomo d'esordio.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Anticorpi anti-fosfolipidi, Papilledema.*

NEUROLES E CARENZA DI VITAMINA B1. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO.

PO:11:244

E. Pedrollo, R. Bixio, A. Morciano, G. Virelli, G. Bonasera, M. Rossini
Azienda Ospedaliera Integrata Verona

Scopo del lavoro. Presentare la difficoltà diagnostica delle manifestazioni neuropsichiatriche in corso di LES e l'importanza di un'adeguata diagnosi differenziale tramite l'esposizione dell'iter diagnostico-terapeutico di una paziente ricoverata presso il nostro reparto.
Materiali e Metodi. Descrizione di un caso clinico tramite l'analisi della documentazione clinica.
Risultati. C.O., donna di 42 anni con pregressa diagnosi di LES ad interessamento ematologico, renale, articolare e sierositico, sindrome ansioso-depressiva e importante magrezza (BMI 15.2 kg/m^2), in terapia domiciliare con idrossiclorochina 300 mg/die, azatioprina 50 mg/die e sertralina 50 mg/die, giungeva alla nostra attenzione per febbre, astenia e artralgie. Per il riscontro agli ematochimici di pancitopenia (Hb 8 g/dL, PLT 86.000/mmc, GB 1650/mmc), consumo del complemento (C3 0.33 g/L, C4 0.05 g/L) e aumento della PCR 25 mg/L, veniva deciso il ricovero presso la nostra UOC per il quadro di flare lupico acuto multiorgano (pleuropericardite, pancitopenia, microangiopatia trombotica e nefrite lupica).
Data l'inappetenza e il peggioramento dell'astenia, veniva avviata nutrizione parenterale, cui seguiva comparsa di importante rallentamento ideomotorio, tremore d'azione e posturale e deflessione del tono timico. Veniva eseguita RM encefalo, con riscontro di multipli focolai ischemici in fase subacuta su verosimile base microangiopatica/infiammatoria. Alla valutazione neurologica il quadro pareva compatibile con neuroLES ad estrinsecazione prevalentemente vasculitica-ischemica a livello delle arterie perforanti, ma la simmetria delle lesioni non escludeva una concomitante encefalopatia metabolica da deficit di tiamina, secondaria alla ripresa di un adeguato apporto nutritivo (refeeding syndrome). I dosaggi di vitamina B12, folati e l'assetto marziale sono risultati nella norma (verosimilmente per la supplementazione già in corso), così come ammonia e TSH, mentre il dosaggio della tiamina non veniva effettuato a causa delle limitazioni dovute all'emergenza COVID-19.
Il pannello auto-anticorpale per le encefalopatie autoimmuni e il dosaggio di anticorpi antifosfolipidi sono risultati negativi.
Non potendo escludere la compresenza di neuroLES e deficit di tiamina è stata avviata duplice terapia eziologica con tiamina ad alte dosi (100 mg x 4/die), boli di steroide (metilprednisolone 1000 mg/die per 3 giorni), plasmaferesi (20 sedute) e ciclofosfamide (0.75 mg/m^2 al mese); non è stata avviata terapia antiaggregante/anticoagulante per la severa piastrinopenia.
La paziente ha presentata un'ottima risposta clinica (scomparsa di sintomatologia neurologica acuta e buon compenso timico), laboratoristica (remissione della pancitopenia) e radiologica (alla RM encefalo di controllo risoluzione dei focolai di alterata intensità di segnale, permanenza di minuti focolai compatibili con esiti).
Conclusioni. Pur con l'impossibilità di stabilire il reale contributo delle due condizioni nella genesi del quadro neurologico della paziente, questo caso dimostra l'importanza della valutazione di genesi alternative passibili di terapie di combinazione nei pazienti con manifestazioni neuropsichiatriche correlabili al LES.

Keywords: *Neuro LES, Deficit tiamina, LES.*

SOSPENSIONE DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NELLA GLOMERULONEFRITE LUPICA DI CLASSE III E IV: FREQUENZA E PREDITTORI DI RIACUTIZZAZIONE

PO:11:245

M. Zen, E. Fuzzi, R. Depascale, M. Gatto, M. Larosa, L. Iaccarino, A. Doria
Università di Padova, Dipartimento di Medicina, U.O.C. di Reumatologia, Padova

Scopo del lavoro. Identificare la frequenza e i predittori di riacutizzazioni dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva di mantenimento in pazienti con glomerulonefrite lupica (GNL) di classe III/IV in remissione.
Materiali e Metodi. Sono stati considerati tutti i pazienti con dato bioptico di GNL III/IV seguiti tra il 1980 e il 2020 e attualmente in regolare follow-up (ultima visita successiva al giugno 2020) trattati con almeno un immunosoppressore (IS). La remissione è stata definita come creatinina sierica normale, proteinuria <0,5 g/24 ore, sedimento urinario inattivo e assenza di attività di malattia extra-renale, valutata come clinical-SLEDAI-2K=0, in pazienti in terapia con dosi stabili di IS e/o antimalarici e/o prednisone <=5 mg/die. La sospensione dell'IS è stata definita come la completa sospensione di qualsiasi IS, le flare sono state valutate tramite lo SLEDAI-Flare-Index, includendo flare renali ed extra-renali. I predittori di riacutizzazione sono stati analizzati tramite regressione logistica multivariata.
Risultati. Dei 513 pazienti con LES inclusi nella coorte, 270 avevano una diagnosi di GNL. Sessantotto pazienti con GNL di classe III/IV hanno sospeso l'IS, in media 49±28 mesi dopo il raggiungimento della remissione. Durante un follow-up medio di 119±77 mesi, abbiamo osservato 19 riacutizzazioni (27,9%), tra cui 8 renali (42%), con un tasso di riacutizzazione di 2,7 flare/100 pazienti/anno. Non sono state osservate differenze nella frequenza di riacutizzazioni tra pazienti con livelli normali o ridotti di C3/C4 nè tra pazienti con anticorpi anti-DNA positivi o negativi. All'analisi multivariata la terapia di mantenimento con antimalarici (OR 0,121, 95% IC 0,017-0,854, p=0,034) e una remissione della durata di almeno 3 anni prima della sospensione dell'IS (OR 0,0244, 95% IC 0,060-0,997, p=0,050) erano predittori di remissione prolungata non gravata da riacutizzazioni. Tutti i 19 pazienti con riacutizzazione sono stati ri-trattati e 14/19 (73,7%) hanno raggiunto nuovamente la remissione: 12 hanno ripreso la terapia con IS (63,2%), 4 hanno iniziato belimumab (21%), 3 sono stati trattati con glucocorticoidi in monoterapia (15,8%).
Conclusioni. Nella GNL di classe III/IV circa un quarto dei pazienti che sospendono la terapia immunosoppressiva dopo il raggiungimento della remissione può sviluppare riacutizzazioni di malattia. I pazienti candidati alla sospensione dovrebbero essere coloro che sono in remissione da almeno 3 anni e sono trattati con antimalarici.

Keywords: *Remissione, Terapia immunosoppressiva, Antinalarici.*

PO:12:246 - PO:12:263 SESSIONE POSTER 12

MALATTIE RARE

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

SINDROME VEXAS: SERIE DI CASI MONOCENTRICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE

PO:12:246

C. Marvisi [1], F. Muratore [2], P. Castrignanò [1], D. Nicoli [3], E. Farnetti [3], O. Bonanno [4], R. Longo [4], P. Zaldini [4], E. Galli [1], D. Beck [5], P. Grayson [6], L. Boiardi [2], C. Salvarani [1]

[1]Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]Unità di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [3]Laboratorio di Biologia Molecolare, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [4]Laboratorio di Chimica Clinica e Endocrinologia, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; [5]National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; [6]National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Recentemente è stata descritta una nuova mutazione somatica a carico della Metionina nel codone 41 a livello del gene X-linked UBA 1 che codifica per l'enzima E1 responsabile dell'iniziazione del processo di ubiquitinazione. Tale mutazione causa una malattia autoinfiammatoria ad esordio nell'età adulta caratterizzata da manifestazioni infiammatorie refrattarie alle terapie tradizionali e da alterazioni ematologiche. Gli autori hanno denominato tale sindrome VEXAS. La maggior parte dei pazienti affetti da VEXAS rientrano nei criteri classificativi per malattie infiammatorie e/o ematologiche (policondrite ricorrente, sindrome mielodisplastica, panarterite nodosa e arterite gigantocellulare). Lo scopo di questo studio è quello di identificare clinicamente i pazienti affetti da sindrome VEXAS in una coorte monocentrica di pazienti con diagnosi di vasculite.

Sono state rivalutate retrospettivamente le cartelle cliniche di 147 pazienti consecutivi di sesso maschile con diagnosi di vasculite afferenti al nostro ambulatorio dal 2013 ad oggi. Sono stati identificati i pazienti che presentavano manifestazioni infiammatorie (febbre, condrite, lesioni cutanee, infiltrati polmonari o tromboembolie) resistenti a diversi trattamenti, rialzo degli indici aspecifici di flogosi e manifestazioni ematologiche (anemia macrocitica, trombocitopenia, sindrome mielodisplastica). Dei pazienti identificati, sono state rivisti i mieloaspirati per la presenza dei vacuoli a livello dei progenitori eritroidi e mieloidi. A conferma diagnostica, è stata ricercata la mutazione genetica a livello del sangue periferico o della biopsia osteo-midollare.

Abbiamo identificato 7 pazienti con sindrome VEXAS secondo i criteri di inclusione. Abbiamo potuto confermare la diagnosi di VEXAS ricercando la mutazione genetica solo in 5 pazienti. 3 (60%) presentavano la mutazione, per un paziente la diagnosi è stata fatta post-mortem. I 3 pazienti positivi presentavano tutti febbre ricorrente, elevati livelli degli indici aspecifici di flogosi, anemia macrocitica, vacuoli al mieloaspirato, scarsa risposta agli immunosoppressori tradizionali e biologici e dipendenza ad elevate dosi di steroide. Un paziente aveva una diagnosi di policondrite ricorrente, uno di poliangioite microscopica a interessamento renale (glomerulonefrite necrotizzante con semilune) e polmonare, e uno di febbre di origine sconosciuta. Tutti e 3 rientravano nei criteri classificativi WHO per sindrome mielodisplastica. Le mutazioni riscontrate a carico del gene UBA1 erano tutte e tre a livello del codone 41 e nessun'altra alterazione citogenetica è stata identificata. I due pazienti risultati negativi per la ricerca della mutazione erano entrambi più giovani (46 e 53 anni) e solo uno presentava vacuoli al mieloaspirato.

Questo lavoro espande il fenotipo clinico della sindrome VEXAS e sottolinea l'importanza di cercare la mutazione nei pazienti con diagnosi di vasculite che presentino sintomi infiammatori scarsamente responsivi alle terapie immunosoppressive e alterazioni ematologiche. Nessun caso di vasculite ANCA associata e sindrome VEXAS è stato descritto fino ad ora. Tale associazione necessita un maggiore approfondimento.

Keywords: *Autoinfiammatorie, Vasculiti, Sindrome mielodisplastica.*

RITUXIMAB FOR INDUCTION OF REMISSION IN IgG4-RELATED AUTOIMMUNE PANCREATITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

PO:12:247

M. Lanzillotta [1], G. Capurso [2], M. Falconi [2], L. Dagna [1], E. Della Torre [1]
[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milan; [2]Unit of Pancreatic diseases and Translational Research, Milan

Objectives. Type I autoimmune pancreatitis (AIP) is a rare form of pancreatitis that belongs to the IgG4-related disease (IgG4-RD) spectrum (1). Autoimmune pancreatitis responds brilliantly to glucocorticoids, but iatrogenic toxicity associated with prolonged steroid therapy represents a relevant clinical concern in the long-term (2). B cell depletion therapy proved to be effective in inducing IgG4-RD remission, yet most evidence are derived from small and heterogenous cohorts.
We performed a systematic review and meta-analysis to estimate the remission rate following rituximab-based induction treatment.
Methods. Two reviewers searched MEDLINE, SCOPUS, and EMBASE until December 2020 to identify studies on remission rate and relapse rate of Type I AIP after induction of remission with rituximab. Studies involving three or more patients were included, including the most recent or most numerous cohorts in case of duplicates This study was conducted in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. Pooled effects were calculated using a randomeffects model and expressed in terms of pooled remission, relapse and adverse effects (AEs) rates.
Results. Seven cohort studies met inclusion criteria for the meta-analysis for a total of 101 patients. Reasons for rituximab administration were relapsing disease (63.5%), new diagnosis (18.5%) or glucocorticoids intolerance (17.9%). The median follow-up time was 18.5 months. The pooled rate of complete response at 6 months from induction of remission was 88.9% (95% CI 80.5%-93.9%) without heterogeneity (I2=0%). The median time to relapse was 9.75 months. The pooled estimate of relapse rate was 21% (95% CI 10.5%-40.3%) with moderate heterogeneity (I2=51%), being 35.9% (95% CI 17.3%-60.1%) in the 4 studies with rate of other organs involvement (OOI)>80% and as low as 10.1% (4.8%-20.3%) in the others. The pooled estimate of rituximab related AEs was 25% (95% CI 8.8%53%) with substantial heterogeneity (I2=73.6%). There was no publication bias.
Conclusion. Treatment of type I AIP with rituximab is associated with high remission rate, a higher relapse rate in presence of OOI and limited AEs. Randomized controlled trials with adequate power are needed to confirm these findings.

Keywords: *Meta analisis, IgG4-related disease, Rituximab.*

MANIFESTAZIONI CLINICHE ALLA DIAGNOSI E FOLLOW-UP NELLA MALATTIA IgG4 CORRELATA: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI APPLICANDO L'IgG4-RELATED DISEASE RESPONDER INDEX

PO:12:248

S. Bertocchi [1], F. Regola [1], C. Nalli [2], L. Andreoli [1], F. Franceschini [1]
[1]Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali Università Studi, Brescia;
[2]Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili, Brescia

Scopo del lavoro. La malattia IgG4-correlata è una malattia sistemica caratterizzata da infiltrazione linfoplasmocellulare e fibrosi storiforme. Gli organi più frequentemente coinvolti sono pancreas, vie biliari, ghiandole lacrimali e salivari, linfonodi e retroperitoneo ma la presentazione clinica può essere estremamente variabile (1). L'obiettivo del presente studio è analizzare le manifestazioni cliniche di una coorte di pazienti con malattia IgG4-correlata e analizzarne il corso clinico applicando l'IgG4-Related Disease Responder Index (RI) (2).
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 22 pazienti con diagnosi clinica di malattia IgG4-correlata posta fra il 2009 e il 2020, seguiti presso la nostra Unità Operativa, e classificati secondo i criteri diagnostici del 2011 (3) e/o i criteri classificativi del 2019 (4). Una riduzione significativa dell'attività di malattia è stata definita come una riduzione del RI maggiore o uguale a 2.
Risultati. Le caratteristiche dei pazienti al momento della diagnosi (T0) sono descritte in tabella I: 14/22 (64%) pazienti soddisfacevano i criteri classificativi del 2011, mentre 8 pazienti sono stati classificati come diagnosi di IgG4 possibile (n: 2), probabile (n: 5) o certa (n: 1) secondo i criteri diagnostici del 2011. Di questi pazienti 20 (91%) erano caucasici e 17 (72%) maschi. L'età mediana alla diagnosi era di 60 (IQR 52-70) anni. Gli organi maggiormente coinvolti erano linfonodi (64%), ghiandole salivari (59%) e retroperitoneo (27%) (Tabella II). A T0 il dosaggio delle IgG4 sieriche era pari a 239 mg/dl (IQR 106-391).

Tabella I

Caratteristiche al T0	
Età in anni: mediana (IQR)	60 (52-71)
Maschi/Femmine: n/n (ratio)	17/5 (3.4:1)
Caucasici: n (%)	20 (91)
IgG4 mg/dl: mediana (IQR)	239 (106-391)
IgG4/IgG totali: mediana (IQR)#	14 (7-27)
#dato disponibile per 16 pazienti IQR range interquartile	

Tabella II

Coinvolgimento d'organo T0	N. Pazienti (%)
Pancreas	2 (9)
Linfonodi	14 (64)
Ghiandole salivari	13 (59)
Polmoni	1 (5)
Aorta e grossi vasi	2 (9)
Retroperitoneo, mediastino, mesentere	6 (27)
Dotti Biliari e Fegato	3 (14)
Rene	2 (9)
Pachimeningite	1 (5)
Orbita e ghiandole lacrimali	3 (14)
Seni paranasali e/o mucosa nasale	5 (23)

Tabella III

	IgG4 RI T0	IgG4 RI TUF	P value
Tutti i pazienti	6.0 (3.0-6.0)	3.0 (1.0-4.0)	0.012*
Pazienti trattati farmacologicamente	6.0 (3.3-6.0)	3.0 (1.0-4.0)	0.032*
Pazienti non trattati farmacologicamente#	6.0 (3.8-6.0)	3.5 (2.3-4.0)	0.174
#incluso il paziente trattato solo chirurgicamente Dati espressi come mediana (IQR). *p<0.05			

I pazienti sono stati seguiti per un periodo mediano pari a 43 (IQR 16-83) mesi. Tre pazienti sono stati persi al follow-up. Un paziente è deceduto per polmonite dopo 96 mesi dalla diagnosi.
Durante il follow-up 5 (23%) pazienti non hanno ricevuto trattamento specifico, 1 (5%) è stato trattato chirurgicamente, 6 (27%) sono stati trattati con solo steroide, 10 (45%) con steroide e immunosoppressore/i e/o resezione chirurgica (3 pazienti con metotrexato, 3 con rituximab, 1 con tocilizumab, 1 con micofenolato, 1 con ciclosporina, 1 con idrossiclorochina, 2 con azatioprina, 2 con resezione chirurgica). Una riduzione significativa del RI fra T0 e ultimo follow-up (TUF) è stata osservata nel gruppo di pazienti trattati farmacologicamente [da 6 (3-6) a 3 (1-4); p=0.032] ma non nel gruppo di pazienti senza trattamento farmacologico (p=0.174) (Tabella III).

Conclusioni. Nella nostra coorte, i pazienti con malattia IgG4-correlata avevano un'età mediana alla diagnosi di 60 anni ed erano prevalentemente maschi coerentemente con dati di letteratura (1). Nei pazienti che hanno ricevuto una terapia immunosoppressiva si è osservata una riduzione significativa dell'attività di malattia definita secondo il RI. Tale riduzione non si è osservata nei pazienti non trattati farmacologicamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Dai Inoue, et al. Medicine. 2015.
2. Carruthers MN, et al. Int J Rheumatol. 2012.
3. Umehara H, et al. Mod Rheumatol. 2012.
4. Wallace ZS, et al. Ann Rheum Dis. 2020.

Keywords: *IgG4, Responder index, Malattia rara.*

FUNCTIONAL AND CLINICAL CORRELATES OF THE KING'S - BRIEF INTERSTITIAL LUNG DISEASE (K-BILD) QUESTIONNAIRE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES - ASSOCIATED INTERSITIAL LUNG DISEASE

PO:12:249

L. Urso, F. Cacciapaglia, A. De Michele, S. Stano, M. Fornaro, V. Venerito, M.G. Anelli, F. Iannone
Università degli Studi di Bari A. Moro, Bari

Aim of the Study. Interstitial lung disease (ILD) is a leading cause of morbidity and mortality in rheumatic diseases (RD) such as rheumatoid arthritis (RA), systemic sclerosis (SSc) and anti-synthetase syndrome (ASS), therefore early management is pivotal for better outcomes. The present study aimed to assess the King's - Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire's performance in RDs patients with ILD.
Methods. This cross-sectional pilot study analysed 72 consecutive RD patients with CT-scan evidenced ILD (26 ASS-ILD, 27 SSc-ILD and 19 RA-ILD) enrolled between July and September 2020 in our outpatient's clinic, compared to 21 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) from Pneumology Clinic. Clinical data, pulmonary function tests and radiological parameters were acquired (Table I). All patients filled during the visit the K-BILD questionnaire, a validated form that measures the impact of lung fibrosis on patient's wellbeing and daily life. The K-BILD consists of 15 items clustered according to 3 main domains (Breathlessness, Psychological and Chest pain). Each question receives a score ranging from 7 to 1 based on symptoms severity. All data have been analysed using proper statistical tests for parametric and non-parametric variables, using the GraphPad Prism 8.0 statistical software.
Results. As expected IPF patients were most frequently male, with higher cigarettes smoke exposure and significantly older compared to RD-ILD patients, but time from ILD diagnosis was globally comparable, only in RA patients was significantly longer. Moreover, no IPF patients presented a nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern, which was the most prevalent in RDs-ILD forms. Anyway, no significant difference in FVC% was found among different groups. The K-BILD total score was quite similar in patients with IPF and RA-ILD and SSc-ILD, but significantly higher in ASS-ILD. Analysing different K-BILD domains, we found significantly higher scores in RD-ILD compared with IPF regarding Psychological domain, except in SSc patients. Finally, K-BILD total scores correlate with FVC% values both in IPF (r 0.46; p=0.03) and RD-ILD (r 0.25; p=0.03) patients.
Conclusions. This study, who first analyzed the K-BILD questionnaire in patients with different shapes of RD, demonstrated a similar ILD-specific quality of life reports in patients with RD-ILD and IPF. Of note, RD patients resulted particularly compromised in the psychological and pain-related items of the questionnaire. K-BILD scores correlate with pulmonary function tests both in IPF and in RD-ILD. Our study need to be validated in larger sample size of patients and if confirmed this tool could be used in rheumatology clinical practice to evaluate disease severity and monitor treatment response.

Keywords: *Interstitial lung disease, K-BILD, Patient reported outcomes.*

Table I - Clinical and demographic findings of studied patients.

	IPF (n.21)	RD-ILD (n.72)	ASS-ILD (n.26)	SSc-ILD (n.27)	RA-ILD (n.19)	p
Female, n. (%)	3 (14.3)	51 (70.8)	18 (69.2)	20 (74.1)	13 (68.4)	<0.0001
Age, years (SD)	74.9 (5.9)	63.9 (10.9)	61.6 (11.5)	62.6 (10.9)	68.9 (8.9)	<0.0001
Disease duration from ILD onset, median (IQR)	2 (1 - 3)	1 (0-3)	0 (0 – 1)	1 (0 – 8)	5 (1 - 16)	<0.0001
Current or former smokers, n. (%)	15 (71.4)	6 (8.3)	2 (7.7)	3 (11.1)	1 (5.2)	<0.0001
FVC (% predicted), mean (SD)	81 (22.1)	90.1 (20.6)	89.8 (17.3)	91 (25)	83.3 (18.7)	0.163
NSIP pattern, n. (%)	0	39 (54.2)	20 (76.9)	13 (48)	6 (31.6)	<0.0001
K-BILD total, mean (SD)	60.6 (19.2)	69.9 (20.1)	76.6 (17)	70.2 (20.3)	60.4 (20.8)	0.221
K-BILD Breathlessness domain, mean (SD)	44.2±30.1	55.7 (30.7)	63 (28.6)	44.1 (27.9)	56.5 (33)	0.09
K-BILD Psychological domain, mean (SD)	63±20.2	73.7±21	80.7 (20.3)	64 (19.7)	73.7 (20.6)	0.01
K-BILD Chest pain domain, mean (SD)	75.1±23.6	81.9±21.6	88 (15.9)	74.6 (23.9)	81.3 (23.6)	0.12

Abbreviations: SD=Standard Deviation, IQR=InterQuartile Range, FVC=Forced Vital Capacity, NSIP=Non Specific Interstitial Pneumonia, ILD=Interstitial Lung Disease, K-BILD=King's-Brief Interstitial Lung Disease, RD=Rheumatic Disease, ASS=Anti-Synthetase Syndrome, SSc=Systemic Sclerosis, RA=Rheumatoid Arthritis

L'OSTEOPOROSI REGIONALE MIGRANTE È UNA MALATTIA GENETICA? UN CASO CLINICO EVOCATIVO.

PO:12:250

C. Crotti [1], M. Bonati [2], F. Zucchi [1], R. Caporali [1,3], M. Varenna [1]

[1]Centro Patologie Osteometaboliche. Dipartimento di Reumatologia. ASST-Gaetano Pini-CTO, Milano; [2]Genetica Medica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; [3]Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. L'osteoporosi regionale migrante (ORM) è una patologia caratterizzata da episodi di dolore ricorrente solitamente alle grosse articolazioni degli arti inferiori. L'uso della RMN ha indotto a raggruppare la ORM e l'osteoporosi transitoria dell'anca nelle Bone Edema Syndromes. Nell'ipotesi che la ORM sia il risultato di microfratture da insufficienza per un'alterata competenza meccanica dell'osso trabecolare iuxta-articolare, presentiamo il caso di un uomo di 25 anni affetto da ORM che presentava alcuni sfumati segni clinici evocativi per osteogenesi imperfetta (OI).

Materiali e Metodi. Sono state raccolte la storia clinica del paziente, dei suoi familiari, i dati biochimici, RMN, DXA ed è stato eseguito un next-generation sequencing dei geni COL1A1, COL1A2, COL2A1, CASR, CYP19A1, CUL7, CRTAP, KAL1, LEPRE1, LRP5, PPIB, and SLC9A3R1 oltre che dei geni coinvolti in osteoporosi giovanile sia al paziente che ai suoi familiari.

Risultati. Il paziente si è presentato alla nostra attenzione per comparsa di dolore al piede sinistro, sine trauma. Due anni prima e l'anno precedente riferiva due episodi analoghi al ginocchio sinistro e piede dx trattati con FANS, riposo articolare e regrediti in 4-6 mesi. L'anamnesi era completamente negativa per episodi fratturativi. Il paziente presentava sclere lievemente azzurrognole e una minima alterazione verso il grigio delle arcate dentarie, soprattutto di quella inferiore. Gli esami di laboratorio e i markers del metabolismo osseo erano nella norma. La RMN documentava edema osseo a livello del calcagno e la DXA mostrava un quadro di osteoporosi (DXA lombare: BMD 0.647 g/cm^2, T-score -4.0 e DXA collo femorale: BMD 0.520 g/cm^2, T-score -3.0). Attraverso l'analisi genetica abbiamo identificato una mutazione de novo in eterozigosi con variante missense, c.488G>A, nell'esone 11 del gene COL1A2 (NM_000089.3), che ha determinato una sostituzione della p.Gly163Asp nella porzione N-terminale del dominio ad elica del collagene di tipo I. Questa variante è stata definita come damaging secondo le predizioni di patogenecità in silico, pertanto è classificabile come patogenetica. L'alterazione del collagene può essere responsabile dell'alterata competenza meccanica dell'osso trabecolare con genesi di microfratture. Ne consegue un fenotipo evocativo per una TRO, senza le caratteristiche epidemiologiche né i fattori di rischio tipici. Il sospetto di una malattia genetica si è basato su sfumati indizi clinici, in assenza di peculiari segni radiologici, storia di fratture o familiarità. L'alterata competenza meccanica dell'osso trabecolare geneticamente determinata appare l'unica spiegazione patogenetica possibile.

Conclusioni. Il nostro studio presenta una mutazione patogenetica mai precedentemente descritta del gene COL1A2. Questa mutazione compromette le caratteristiche di resistenza meccanica dell'osso trabecolare. L'alterazione del collagene potrebbe permettere una miglior comprensione molecolare di un gruppo eterogeneo di malattie attualmente sotto il nome di "Bone edema syndromes", che in alcuni casi potrebbero rappresentare una variante fenotipica "benigna" dell'OI come causa della fragilità scheletrica.

Keywords: *Osteogenesis imperfecta, Osteoporosi regionale migrante, Bone marrow edema.*

UNA MIOSITE MDA5 SOTTO MENTITE SPOGLIE

PO:12:251

M. Maffi, M. Da Rio, D. Schilirò, F. Di Cianni, C. Cigolini, M. Moretti, F. Ferro, E. Elefante, A. Della Rossa, C. Baldini, M. Mosca
Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. La dermatomiosite amiopatica correlata agli anticorpi anti-MDA5 (anti-melanoma differentiation-associated protein 5) è una patologia autoimmune rara caratterizzata da manifestazioni cutanee peculiari, interstiziopatia polmonare rapidamente progressiva, poliartrite periferica, in assenza di manifestazioni muscolari invalidanti. Se non trattata, la prognosi è sfavorevole, con una mortalità a 5 anni del 50%, principalmente legata al coinvolgimento polmonare severo. Lo scopo del lavoro è illustrare un caso di dermatomiosite MDA5+ in fase precoce, di difficile inquadramento diagnostico.
Materiali e Metodi. Uomo di 52 anni, indirizzato ai nostri ambulatori per insorgenza di artrite periferica, congiuntivite, edema palpebrale, rash cutaneo a gomiti e padiglioni auricolari, dolore lombare a carattere misto. Gli esami di screening infettivologico mostravano positività di IgM anti-Borrelia burgdorferi; agli esami ematici lieve rialzo delle CPK. Nel sospetto di artrite reattiva, venivano eseguiti accertamenti che mostravano: HLA-B27+; alla RM bacino sacroiliache nella norma. Si evidenziava tuttavia importante imbibizione edematosa dei fasci muscolari dei muscoli psoas e di tutti i muscoli del cingolo pelvico bilateralmente associato a reazione edematosa anche delle fasce muscolari limitrofe. Il paziente si ricoverava per un miglior inquadramento diagnostico. Agli esami, isolato rialzo della aldolasi e, agli immunologici, positività degli anti-MDA5. Alla EMG si confermava l'interessamento miopatico; alla capillaroscopia si evidenziava una microangiopatia aspecifica caratterizzata da numerose microemorragie; alla HRCT, limitati segni di interstiziopatia caratterizzati da ispessimento lineare dei setti interlobulari in sede periferica con spirometria nella norma. Veniva posta diagnosi di dermatomiosite amiopatica MDA5+ e si impostava terapia steroidea ad alte dosi in bolo e successivamente terapia con boli di ciclofosfamide.
Conclusioni. Il caso clinico descritto è quello di un giovane uomo valutato nel sospetto di spondiloartrite per insorgenza di artrite periferica, lombalgia e rash cutaneo con HLAB27+. L'esecuzione della RMN del bacino (negativa per sacroileite) consentiva di individuare segni di edema importante dei muscoli del cingolo pelvico, indirizzando precocemente verso una diagnosi di dermatomiosite con riscontro di anti-MDA5+. In considerazione della severità della patologia, la diagnosi precoce ha permesso di impostare tempestivamente la terapia di induzione, anticipando in particolare lo sviluppo di un impegno polmonare rapidamente progressivo correlato a prognosi sfavorevole in questi pazienti.

Keywords: *Dermatomiosite MDA5, Diagnosi precoce, HLAB27.*

UN CASO CLINICO DI OSTEOMALACIA ONCOGENICA TRATTATA A LUNGO TERMINE CON BUROSUMAB

PO:12:252

C. Crotti [1], L. Coletto [1,2], F. Zucchi [1], P. Messa [2,3], R. Caporali [1,2], M. Varenna [1]
[1]Centro Patologie Osteometaboliche. Dipartimento di Reumatologia, ASST-Gaetano Pini-CTO, Milano;
[2]Dipartmento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [3]Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Dipartimento di Medicina, IRCCS Fondazione Ca' Granda, Milano

Scopo del lavoro. L'osteomalacia oncogenica (OO) è una rara sindrome paraneoplastica da iperproduzione tumorale di FGF23 che causa iperfosfaturia, ipofosfatemia cronica e osteomalacia associata a fratture e pseudofratture. L'asportazione chirurgica è l'unica terapia definitiva, ma il tumore può recidivare o essere impossibile da rimuovere. Burosumab, anticorpo monoclonale antiFGF23, ha recentemente ricevuto l'approvazione per OO in Giappone e USA. Lo scopo del nostro studio è descrivere un caso di OO recidivante in terapia con Burosumab.
Materiali e Metodi. Descriviamo il caso clinico di una donna di 54 anni affetta da OO in trattamento con Burosumab dal 9/2019.
Risultati. A 46 anni la paziente giungeva alla nostra attenzione riferendo 3 anni prima la comparsa sine trauma di artralgie ingravescenti limitanti la deambulazione e di una frattura atraumatica del gran trocantere destro. Le indagini mostravano una lesione presacrale di ndd; una laparotomia esplorativa non si dimostrava conclusiva. Successivamente la paziente presentava una frattura femorale pertrocanterica dx, una frattura diafisaria femorale sn e numerose fratture costali. Al basale i dati biochimici erano: Fosforo (P) 1.2 mg/dL (range riferimento (RR) 2.5-4.5 mg/dL), fosfaturia/24 h (PU) 842 mg/24h, ALP 565 UI (RR<300), 1,25(OH)2 vitamina D3 27 ng/L (RR 25-86.5), i-FGF23 117 (RR 25-45 pg/mL), calcemia, calciuria e PTH nella norma. Si poneva diagnosi di OO. La 68Ga-DOTATATE-PET-CT confermava la captazione della lesione prescrale e nel 2013 si effettuava rimozione chirurgica. Dopo 18 mesi di benessere, la paziente sperimentava un nuovo peggioramento delle artromialgie, altre fratture costali, nuovo rialzo di FGF-23 (54.6 pg/mL) e la 68Ga-DOTATATE-PET-CT riportava una recidiva della lesione presacrale. Si procedeva a rimozione chirurgica, senza riscontri clinici e biochimici. Dal 2015 la paziente seguiva con Sali di P e calcitriolo, senza mai normalizzare i valori di P, con progressiva e grave compromissione dello stato di salute. Nel 2019 si richiedeva l'uso compassionevole di Burosumab e, dopo approvazione del comitato etico, a 9/2019 iniziava 30 mg sc/mese (0.3 mg/kg). Al basale, i dati biochimici erano: P 1.2 mg/dL, PU 1874 mg/24 h, TRP 25.96%. Dopo 2 mesi i livelli di P erano subottimali, ma si documentava un netto miglioramento dei sintomi, ripresa del cammino e della stazione eretta senza stampelle. Si incrementava la dose a 40 mg/mese (0.6 mg/kg) con ulteriore miglioramento dei sintomi (VAS dolore da 65 a 6 mm), persistente e duratura normalizzazione biochimica. A 10/2020, la paziente contraeva una polmonite da Covid19, veniva temporaneamente sospeso il farmaco, si impostava terapia con antipiretici e antibiotici e, dopo negativizzazione del tampone faringeo, si riprendeva Burosumab con normalizzazione dei livelli di P nel frattempo ritornati a livelli patologici.
Conclusioni. Si tratta del 1° caso europeo di paziente affetta da OO in Burosumab da quasi 2 anni, una promettente terapia per i casi di OO ricorrente o persistente.

Keywords: *Osteomalacia oncogenica, FGF-23, Burosumab.*

SINDROME MICROGEODICA FALANGEA: UN RARO CASO

PO:12:253

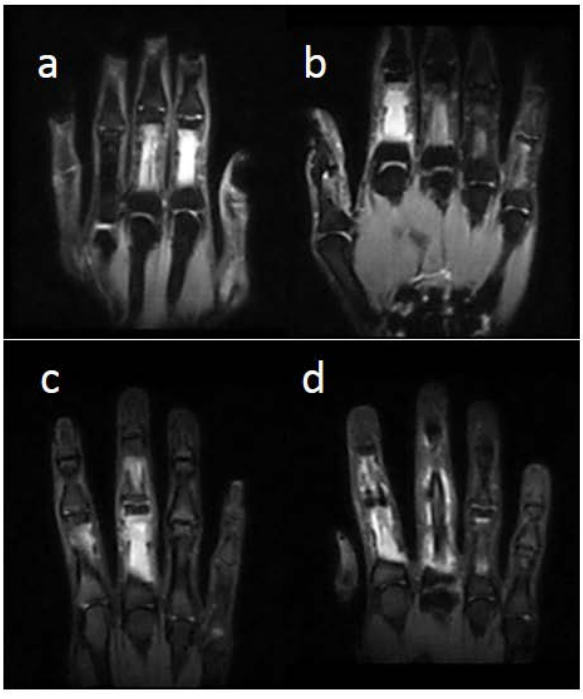
L. Urso [1,3], O. Casilli [2], F. Iannone [3], G. Carlino [1]
[1]Ambulatorio di Reumatologia, ASL Lecce, Casarano; [2]Istituto Santa Chiara, Lecce; [3]Università degli Studi di Bari A. Moro, Bari

Scopo del lavoro. La sindrome microgeodica falangea (SMF) è una rara condizione ad eziologia sconosciuta, che si manifesta prevalentemente nell'età infantile con dolore e tumefazione a carico delle falangi di mani e piedi, spesso correlata all'esposizione alle basse temperature (1). La diagnosi si avvale del supporto dell'imaging con le peculiari alterazioni riscontrabili alla risonanza magnetica (MRI) (2). La malattia è autolimitante e non necessita di un trattamento specifico. Le segnalazioni in letteratura di casi esorditi in età adulta sono aneddotici, essendo stati descritti solo 5 casi [solo 1 in soggetto di razza Caucasica (3)].
Riportiamo il caso di una giovane donna giunta nel nostro Centro con diagnosi di artrite reumatoide.
Caso Clinico. Una donna di 30 anni giungeva alla nostra osservazione con una diagnosi di artrite reumatoide sieronegativa, posta circa 3 anni prima in altro centro, e trattata nel tempo, con mediocre successo, con DMARDs tradizionali (MTX + SSZ) e bassi dosaggi di steroide. La obiettività evidenziava dolorabilità e moderata tumefazione delle dita delle mani (in particolare II e III a destra), mentre non erano evidenti chiari segni di sinovite articolare. Gli esami bioumorali alla nostra valutazione (Tabella), non evidenziavano anomalie rilevanti, con sostanziale normalità degli indici di flogosi, negatività del RA test e antiCCP. Alla luce del dubbio quadro clinico veniva richiesta una RM delle mani che evidenziava, nelle sequenze short tau inversion recovery (STIR), edema midollare a carico della diafisi delle falangi prossimali del II e III dito bilateralmente, in assenza di segni di flogosi articolare (Fig. a, b). Sulla scorta del quadro clinico e dell'imaging suggestivo veniva posta diagnosi di SMF e prescritta terapia analgesica per il controllo della sintomatologia. La RM di controllo eseguita dopo circa due mesi, confermava il quadro descritto con ulteriore parziale coinvolgimento a carico della falange intermedia delle dita interessate (Fig. c, d).
Conclusioni. La SMF è un disturbo estremamente raro nell'età adulta, con caratteristiche cliniche e tomografiche molto suggestive. Considerare questa patologia può tornare utile nella diagnosi differenziale in corso di dattiliti atipiche, consentendo di evitare procedure diagnostiche non necessarie e trattamenti che nel tempo potrebbero risultare inappropriati.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Ackere T, et al. Eur J Pediatr. 2013; 172: 763-7.
2. Radhakrishnan R, et al. Pediatr Radiol. 2017; 47: 313-320.
3. Ellatif M, et al. BMJ Case Rep. 2021; 14: e242256.

Keywords: *Sindrome microgeodica falangea, Edema osseo.*



Emoglobina (g/dl)	10.7
Ematocrito (%)	34.1
Globuli rossi (per mm3)	4150000
Volume corpuscolare medio (fl)	82.2
Globuli bianchi (per mm3)	7160
Neutrofili (%)	71
Linfociti (%)	23.7
Piastrine (per mm3)	235000
AST (U/L)	18
ALT (U/L)	12
VES (mm/1°h)	25
PCR (mg/L)	5.8
Albumina (%)	50.58
Gamma globuline (%)	22.46
RA test	negativo
ACPA	negativo

SKIN SIGNS OF DERMATOMYOSITIS AND ANTI-SYNTHETASE SYNDROME IN BLACK PATIENTS

PO:12:254

D. Renna, M. Fornaro, L. Coladonato, M. Giannotta, F. Iannone
Rheumatology Unit, Department of Emergence and Organ Transplantation (DETO), University of Bari

Aim of the Study. The major forms of idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) with cutaneous manifestations include dermatomyositis (DM) and myositis associated with antisynthetase syndrome (ASS). DM pathognomonic skin findings are Gottron's papules, Gottron's sign and heliotrope rash. Other cutaneous features of IIMs are mechanic's hands and hiker's feet, especially in patients with ASS. The prevalence of DM and ASS is lower in blacks than white patients (Pinal-Fernandez et al, Medsger et al.), possibly due to the difficulty in recognizing rashes in black population.
Material and Methods. We present two cases of black women, one with DM and the other one with ASS, and their skin manifestations.
Results. Our first case regards a 40-year-old Ethiopian woman diagnosed with DM (myositis-specific antibodies resulted negative). She presented with weakness of proximal muscles. Skin signs were typical of DM in their localization, but different in terms of colour and other features: Gottron's sign over the extensor surfaces of her knuckles (Fig. 1) and elbows (Fig. 2) presents with large hyperchromic lesions, which are darker than the patient's natural skin, while in white patients this kind of rash is typically rosaceous and erythematous. Muscle biopsy showed the classical DM histological features. The patient started therapy with Azathioprine and corticosteroids with a brilliant improvement in muscular and cutaneous signs and symptoms.
Our second case is about a 52-year-old Mauritian woman diagnosed with ASS (jo-1 and Ro52 tested positive). She presented with interstitial pneumonia, muscular weakness in proximal girdles and skin lesions. Mechanic's hands (Fig. 3) look less hyperkeratotic than usually seen in white patients; hyperchromatic maculae are seen in the lateral aspects of her phalanges. Furthermore, the extensor surfaces of her knuckles present with hyperchromic and hyperkeratotic lesions, like a dark velvet ridge (Fig. 4). Hiker's feet, instead, tend to be hypochromic, similar to the analogue lesions in white ASS patients (Fig. 5). The patient was treated with corticosteroids and cyclosporine A; skin lesions soon disappeared.
Conclusion. These cases demonstrate differences in colour and pigmentation of skin lesions in DM and ASS in black patients compared with the usual textbook description, a subtle change that could easily be overlooked. Therefore, a more specific characterization may help physicians identify this kind of lesions sooner.

Keywords: *Dermatomyositis, Anti-synthetase syndrome, African American.*

Figure 1 - Gottron's sign in DM black patient (phalanges).

Figure 2 - Gottron's sign in DM black patient (elbow).

Figure 3 - Mechanic's hands in ASS black patient.

Figure 4 - Extensor surfaces of phalanges in ASS black patient.

Figure 5 - Hiker's feet in ASS black patient.

DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE NELLE ARTRITI SIERONEGATIVE: DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI DI MORBO DI WHIPPLE ESORDITI CON INTERESSAMENTO ARTICOLARE

PO:12:255

E. Marazzi, F. Bobbio Pallavicini, E. Bellis, G. Franchi, S. Monti, C. Montecucco
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. La malattia di Whipple è una patologia cronica rara, multisistemica ad eziologia batterica. I più frequenti sintomi di presentazione sono artropatia, diarrea e perdita di peso. Scopo del lavoro è la presentazione di due casi di Morbo di Whipple erroneamente inquadrati come artrite psoriasica.
Materiali e Metodi. Descrizione di due casi di Morbo di Whipple erroneamente diagnosticati come artrite psoriasica e trattati con farmaci biotecnologici.
Risultati. Caso 1: maschio di 57 anni seguito per lombalgia persistente, artrite periferica di mani e polsi e febbre ricorrente; posta diagnosi di artrite sieronegativa veniva trattato con Metotrexato ed Etanercept; dato il persistere del quadro articolare, di sindrome infiammatoria e febbre ricorrente, il paziente veniva sottoposto ad ulteriori accertamenti infettivologici, genetici (per esclusione di malattie auto-infiammatorie dell'adulto) e ad EGDS con biopsie gastro-duodenali che mostravano macrofagi PAS+ consentendo così di far diagnosi di malattia di Whipple a 2 anni dall'esordio.
Caso 2: Maschio di 53 anni con pregressa diagnosi di artrite psoriasica, trattata con cDMARDs e con Etanercept con scarso beneficio. Il paziente giungeva presso il nostro centro per la presa in carico e proseguimento di farmaco biologico, tuttavia data l'assenza di artrite non si confermava la diagnosi e non si reintroduceva terapia di fondo. Il paziente presentava linfoadenomegalie e splenomegalia persistenti per cui si sottoponeva più volte a visite ematologiche ed infettivologiche mai risultate dirimenti. A novembre 2020 si riscontrava una componente monoclonale IgG lambda per cui, per escludere una malattia linfoproliferativa, si richiedeva TC total body con conferma di linfoadenomegalie multiple meritevoli di accertamenti bioptici. Contestualmente compariva un primo episodio di diarrea acquosa e cefalea accompagnata a clonie dell'emivolto sinistro. Il paziente è stato sottoposto al prelievo di linfonodi addominali che all'esame istologico mostravano una ricca quota istiocitaria epitelioidea, in parte PAS+. Si eseguiva EGDS con prelievi bioptici multipli duodenali che confermavano la presenza di macrofagi PAS+ confermando la diagnosi si malattia di Whipple dopo 5 anni dall'esordio. Ricercato inoltre su liquor PCR per Tropheryma Whipplei risultata negativa. Veniva quindi intrapreso il trattamento con Ceftriaxone ev in associazione a Prednisone per scongiurare una sindrome infiammatoria da immunoricostituzione, successivamente proseguita terapia con Trimetoprim/Sulfametoxazolo con beneficio.
Conclusioni. Il morbo di Whipple può esordire in un'alta percentuale di casi con artropatia e non necessariamente con manifestazioni gastroenterologiche evidenti, pertanto il ritardo diagnostico medio è 8 anni circa. Nella diagnosi differenziale di un'artrite sieronegativa scarsamente responsiva alle terapie e con sintomi sistemici va considerato il morbo di Whipple, in quanto l'impostazione di una terapia antibiotica adeguata il più precocente possibile è importante per prevenire complicanze gravi e a volte tardive come l'interessamento del sistema nervoso.

Keywords: *Morbo di Whipple, Artriti sieronegative, Farmaci biotecnologici.*

LA VIDEOCAPILLAROSCOPIA NELLA CONNETTIVITE MISTA E NELLA CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA: RECENTI RISULTATI

PO:12:256

G. Ferrari, C. Pizzorni, C. Schenone, E. Gotelli, S. Paolino, A. Sulli, G. Pacini, E. Hysa, E. Alessandri, M. Cutolo
Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa

Scopo del lavoro. La videocapillaroscopia periungueale (VCP) è considerata il "gold standard" per la rilevazione del danno microvascolare nell'ambito delle malattie del tessuto connettivo (1). Le connettiviti Mista (MCTD) ed Indifferenziata (UCTD) risultano, tuttavia, ancora poco indagate dal punto di vista microvascolare (2-3). Scopo del nostro studio retrospettivo è stato quello di evidenziare e confrontare, mediante la VCP, le alterazioni microvascolari della MCTD e della UCTD e confrontarle con quelle di pazienti affetti da fenomeno di Raynaud primitivo (FRP). Inoltre, è stata studiata l'eventuale correlazione tra anticorpi diretti contro Antigeni Nucleari Estraibili (Ab ENA) rilevati nella nostra coorte di pazienti UCTD e le alterazioni osservate alla VCP.
Materiali e Metodi. Sono stati selezionati 46 pazienti affetti da MCTD (criteri Kasukawa, età media 42.8 anni ±16 DS), 47 con diagnosi di UCTD (criteri di Mosca, età media 47.7 anni ±16.1 DS) e 51 affetti da FRP (età media 45.9 anni ±17.3 DS). Il 95% dei pazienti MCTD e UCTD presentava fenomeno di Raynaud secondario. È stato inoltre raccolto il dato riguardante gli Ab ENA nei soggetti UCTD. I principali parametri capillaroscopici sono stati analizzati e confrontati tra le tre coorti di pazienti.
Risultati. Lo "scleroderma-like" pattern è stato osservato significativamente più frequente nei pazienti MCTD rispetto ai pazienti UCTD (48% vs 11%, rispettivamente, $p<0.001$). In particolare, il numero dei capillari giganti, la neoangiogenesi e la ridotta densità capillare risultavano le caratteristiche microvascolari più frequenti nei pazienti MCTD rispetto agli UCTD ($p<0.001$). Il restante 9% e 43% dei pazienti affetti da MCTD mostrava, invece, rispettivamente un pattern VCP normale o alterazioni non-specifiche. Relativamente ai rimanenti pazienti UCTD, il 36% mostrava un quadro VCP normale, mentre il 53% alterazioni non-specifiche. Infine, il numero assoluto dei capillari/mm è risultato statisticamente inferiore nella MCTD a confronto con l'UCTD (media 7±1.7 DS vs media 9.2±1 DS, $p<0.001$). La popolazione affetta da FRP era caratterizzata, invece, da VCP normale nel 2% dei casi e da alterazioni non specifiche nel 98% dei soggetti. Non sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative tra i parametri VCP e i differenti Ab ENA nei pazienti UCTD.
Conclusioni. Il numero assoluto di capillari, riconosciuto, ad oggi, un parametro significativo di danno microvascolare, è stato rilevato significativamente inferiore nelle MCTD rispetto alla UCTD. In aggiunta, lo "scleroderma-like" pattern si conferma una caratteristica maggiormente rappresentata nella MCTD a confronto dei pazienti UCTD. Altri studi saranno necessari per la correlazione tra il danno microvascolare e l'evoluzione clinica della MCTD in sclerosi sistemica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cutolo M, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22: 1093-108.
2. Smith V, et al. Autoimmunity Reviews. 2020; 19: 102458.
3. Paolino S, et al. Clin Exp Rheumatol. 2019; 37 (Suppl.) 119: 102-7.

Keywords: *Videocapillaroscopia, Connettivite mista, Connettivite indifferenziata.*

CARATTERISTICHE CLINICHE E SIEROLOGICHE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA "INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES" (IPAF). FOLLOW-UP A 12 MESI.

PO:12:257

C. Canofari [1], A. Iuliano [1], A. Sebastiani [2], L. Di Michele [2], A. Gubbiotti [3], G.D. Sebastiani [1]
[1]A.O. San Camillo-Forlanini, U.O.C. Reumatologia, Roma; [2]A.O. San Camillo-Forlanini, DH Pneumologico e Interstiziopatie Polmonari, Roma; [3]A.O. San Camillo Forlanini, U.O.C. Patologia Clinica, Roma

Scopo del lavoro. L'interstiziopatia polmonare (ILD) è una delle manifestazioni più comuni delle connettiviti (CTD), esistono però pazienti che manifestano segni clinici e/o anomalie di laboratorio non sufficienti perché siano classificati come una CTD definita. Questi pazienti sono definiti da alcuni autori come affetti da "Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features" (IPAF).
L'obiettivo di questo studio osservazionale, prospettico è confrontare le caratteristiche cliniche e sierologiche di una coorte monocentrica di pazienti affetti da IPAF a 12 mesi di follow-up con le caratteristiche al basale.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da IPAF di entrambi i sessi (>=18 anni). Lo studio ha avuto inizio nel marzo 2019. Il 30 aprile 2021 erano stati arruolati 31 pazienti.
I pazienti sono stati valutati al basale e ogni 6 mesi con raccol-

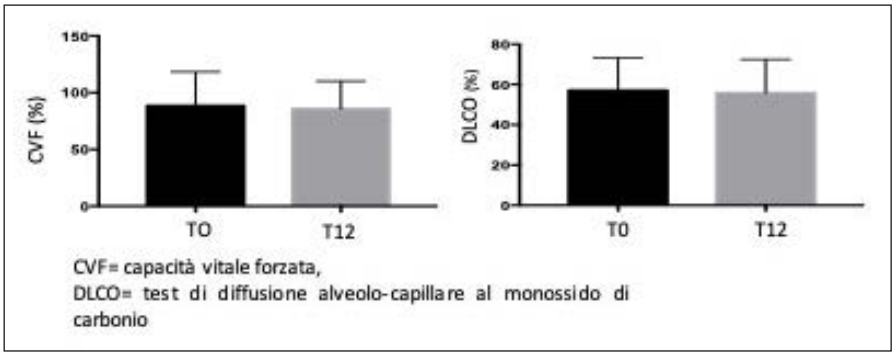


Figura 1 - CVF e DLCO media al basale e a 12 mesi di follow-up.

Tabella I - Confronto a 12 mesi di follow-up del quadro autoanticorpale, dei parametri di funzionalità polmonare e del pattern HRTC.

	sesso	autoanticorpi	CVF	M/P/S	DLCO	M/P/S	HRTC
Paz 1	F	PL7, dsDNA	62	M	38	P	NSIP
Paz 2	F	RO60,RO52,LA,FR,ACPA	48	P	45	S	UIP
Paz 3	F	RO52,RO60	95	S	73	M	NSIP
Paz 4	M	RO52, RO60, dsDNA	69	P	57	M	NSIP
Paz 5	F	PM-Scl	126	S	56	S	UIP
Paz 6	M	Acla,beta2 GPI IgG	115	M	92	M	NSIP
Paz 7	M	RO52,PL7	47	M	32	S	NSIP
Paz 8	M	Sm-RNP	78	M	58	M	UIP
Paz 9	M	ANA	84	S	75	S	UIP
Paz 10	M	FR, ACPA	70	S	52	S	NSIP
Paz 11	F	ANA	58	P	71	M	NSIP
Paz 12	F	Ku	118	S	75	S	NSIP
Paz 13	F	ANA	93	P	49	P	UIP
Paz 14	F	PL7	110	S	53	S	NSIP
Paz 15	F	ANA	70	S	43	S	UIP
Paz 16	F	ANA	56	S	43	S	NSIP
Paz 17	F	ANA	120	P	56	S	UIP
Paz 18	F	JO1	97	S	77	S	NSIP
Paz 19	F	U1RNP, NXp2	105	M	51	P	NSIP
Paz 20	F	ANA	87	S	55	S	UIP
Paz 21	F	ACPA	92	P	23	S	UIP

CVF=Capacità Vitale Forzata, M=miglioramento, P=Peggioramento, S=Stabilità, DLCO= test di diffusione alveolo-capillare al monossido di carbonio, HRTC=high resolution TC, NSIP= Non Specific Interstitial Pneumonia
UIP=Usual Interstitial Pneumonia.

ta dei dati anamnestici, esame obiettivo, esami di laboratorio (inclusi autoanticorpi), spirometria con test di diffusione alveolo-capillare al monossido di carbonio (DLCO). A cadenza annuale sono stati eseguiti HRTC e capillaroscopia periungueale. I dati raccolti su scheda cartacea, sono stati riportati su database elettronico e analizzati con software statistico Prism GraphPhad 7.0.

Risultati. Ventuno dei 31 pazienti arruolati avevano almeno 12 mesi di follow-up, età media (DS) 66 anni (9.9), età media all'esordio 63 anni (9.07), 71.4% F. Nessuno di essi evolveva in una CTD. Un paziente con pattern UIP e anti-Pm-Scl è deceduto per evento cardiovascolare.

La media (DS) dei valori della capacità vitale forzata (CVF) e DLCO a 12 mesi, rispettivamente 86.5% (24) e 56.5% (16), era sovrapponibile al basale, rispettivamente 85.7% (20.2) e 57.3% (18.2) (Fig. 1).

La CVF si manteneva stabile nel 47.6%, peggiorava nel 28.5%, migliorava nel 23.8% dei pazienti, la DLCO si manteneva stabile nel 56.5%, migliorava nel 23.8% e peggiorava nel 14,28% dei pazienti.

I quadri HRTC si mantenevano stabili nei 12 mesi di follow-up in tutti i pazienti.

Nella tabella I vengono riportati i dati autoanticorpali, spirometrici e HRTC dei pazienti. Gli autoanticorpi più frequentemente riscontrati erano ANA (7), anti-Ro (4, di cui 3 in associazione a altro autoanticorpo), anti-PL7(3) e ACPA (3).

Nove pazienti presentavano un pattern Usual Interstitial Pneumonia (UIP), due dei quali ACPA+.

Lo Scleroderma Pattern active era presente in 2 pazienti.

Conclusioni. I nostri risultati evidenziano che i pazienti affetti da IPAF hanno una bassa tendenza a evolvere in una CTD nel breve termine, e suggeriscono che le IPAF potrebbero rappresentare un'entità clinica distinta.

Nella nostra coorte si verificava soltanto un decesso dopo un anno di follow-up, in paziente con pattern UIP e anti-Pm-Scl, suggerendo che tra i pazienti IPAF con anticorpi miosite-associati, l'anti-Pm-Scl si associa a una prognosi peggiore (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Graham J, et al. Myositis-specific Antibodies Identify A Distinct Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features Phenotype, Eur Respir J 2020.

Keywords: *CTD, IPAF, Follow-Up.*

INFLIXIMAB COME TRATTAMENTO DELLA SINDROME DI COGAN: QUANDO CONSIDERARE LA SOSPENSIONE? CASO CLINICO.

PO:12:258

I. Galvagni [1], E. Bertoldo [1], G. Orsolini [1], D. Rotta [1], F. Mastropaolo [1], I. Gavioli [1], G. Virelli [1], R. Bixio [1], A. Giollo [2], O. Viapiana [1], M. Rossini [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, A.O.U.I. Verona; [2]U.O.C. Reumatologia, A.O.U.P. Padova

Scopo del lavoro. Valutazione dell'uso di Infliximab nella Sindrome di Cogan in merito a efficacia del trattamento e a tempistiche e modalità di avvio e sospensione della terapia.

Materiali e Metodi. Descrizione di un caso clinico di Sindrome di Cogan attraverso l'analisi della documentazione sanitaria del paziente, comprensiva di dati clinici, anamnestici e strumentali ed integrata con una breve revisione della letteratura in merito.

Risultati. Si presenta il caso di una ragazza di 22 anni affetta da Sindrome di Cogan con coinvolgimento oculare e audiovestibolare. Si presentava all'esordio con ipoacusia neurosensoriale bilaterale, acufeni, sindrome vertiginosa soggettiva e cheratite interstiziale bilaterale. Non erano presenti segni di coinvolgimento vasculitico sistemico.

Veniva inizialmente trattata con boli di metilprednisolone (totale 4250 mg) e successivamente con Methotrexate, Ciclosporina e terapia steroidea orale. Si assisteva quindi a risoluzione quasi completa della componente oculare, ma persistenza di attività di malattia a livello uditivo. Si decideva pertanto di avviare terapia endovenosa con Infliximab a regime di 3 mg/Kg con una prima fase di induzione (infusione a 0, 2, 6 settimane), seguita da infusioni ogni 8 settimane. Veniva parallelamente sospesa la terapia con Ciclosporina e attuato un décalage della terapia steroidea, mantenendo invece la terapia con Methotrexate (15 mg/sett).

Dopo qualche mese si otteneva risoluzione completa del quadro di cheratite e stabilità del quadro uditivo nel contesto di remissione di malattia.

A distanza di 14 mesi dall'avvio di Infliximab, per il riscontro di candidiasi vaginale persistente, si soprassedeva all'infusione prevista secondo lo schema in atto. Seguiva, a 10 settimane dall'ultima infusione di Infliximab, riacutizzazione di malattia con calo dell'acuità uditiva e riscontro all'audiometria tonale di ipoacusia sinistra lieve su toni gravi e grave sugli acuti e ipoacusia mista grave a destra. Il quadro oculare permaneva invece invariato.

Veniva quindi impostata terapia con boli di Metilprednisolone (500 mg per 3 giorni consecutivi) e ad una settimana di distanza veniva eseguita infusione con Infliximab con netto miglioramento dell'acuità uditiva sia dal punto di vista clinico che strumentale.

Conclusioni. Il caso clinico presentato supporta quanto descritto ad oggi nei pochi casi di Sindrome di Cogan riportati in letteratura.

Si è visto infatti come Infliximab apporti beneficio in particolare sulla componente uditiva in pazienti scarsamente responsivi a corticosteroidi e csDMARDs. Ad oggi l'uso di Infliximab ha portato nella maggior parte dei casi a miglioramento dell'acuità uditiva, talvolta fino alla remissione completa.

Il trattamento con Infliximab sembra essere più efficace se iniziato in fase precoce di malattia, anche se mancano in letteratura dati solidi che definiscano le tempistiche di avvio e mantenimento più appropriate.

Restano inoltre da valutare quali possano essere i criteri di sospensione del trattamento per evitare fenomeni di riacutizzazione, come invece è accaduto nel caso presentato nonostante l'apparente stabilità di malattia.

Keywords: *Infliximab, Cogan, Udito.*

ANTI-ISOLEUCIL-TRNA SINTETASI IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA SCLEROSI SISTEMICA

PO:12:259

S. Cavalli [1], G. Carrea [1,2], I. Suardi [1,2], A. Rindone [1,2], A. Murgo [2], R. Caporali [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche, Milano; [2]U.O.C. di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano

Scopo del lavoro. Gli anticorpi anti-tRNA sintetasi (ARS) rientrano tra gli anticorpi miosite-specifici (MSA) e fanno parte dello spettro della "sindrome da anticorpi anti-sintetasi". Sono tuttavia stati descritti anche in corso di altre connettiviti, tra cui la sclerosi sistemica (SSc), sebbene solo raramente siano risultati associati ad un quadro di miopatia infiammatoria in questo subset di pazienti.
Materiali e Metodi. Descriviamo il caso di una paziente di 60 anni affetta da sclerosi sistemica, variante cutanea diffusa, con positività per Scl70 e anti-Oj (isoleucil-tRNA sintetasi). La paziente giungeva alla nostra attenzione a febbraio 2021 con una lunga storia di malattia con esteso coinvolgimento cutaneo, ulcere distali, lieve interstiziopatia polmonare (DLCO 63%) ed ipertensione polmonare post-capillare (PAPs - pressione arteriosa polmonare sistolica 54 mmHg, WP - pressione d'incuneamento 35 mmHg). Durante ricovero è stata sottoposta a terapia con Iloprost endovena ed antibioticoterapia (per infezione da P. Aeruginosa delle ulcere distali). Contestualmente, a fronte di una evidente sarcopenia (crea 0.4 mg/dL), si è registrato un livello elevato di creatinchinasi (CK) e aldolasi (rispettivamente 456 U/L e 7.7 U/L), con PCR di 4.2 mg/dL. È stato pertanto richiesto il pannello di anticorpi miosite-specifici, da cui è emersa una positività per anti-Oj (isoleucil-tRNA sintetasi). Il quadro clinico è stato successivamente complicato da infezione da Sars-CoV-2 asintomatica, durante cui si è assistito ad un ulteriore rialzo di CK, aldolasi e PCR (767 U/L, 10.07 U/L, 7.7 mg/dL).
Risultati. Sebbene l'overlap scleromiosite sia notoriamente associato alla positività per PM/Scl, alcuni lavori hanno messo in luce, in pazienti affetti da SSc, una possibile associazione tra ARS e miopatia infiammatoria. Tali studi sono inficiati dalla scarsa casistica e dalla non sistematica ricerca di tutti gli ARS. In letteratura, inoltre, sono riportate diverse casistiche in cui alla positività autoanticorpale degli ARS non equivale un correlato clinico. L'autoanticorpo che, tra gli ARS, sembra maggiormente associato a miopatia è anti-Oj: i pochi lavori a descriverlo in corso di SSc hanno osservato la presenza di un certo grado miopatia in questo subset di pazienti. Se confermato, questo dato potrebbe mettere in discussione il concetto stesso di "anticorpi miosite-specifici", tra cui gli ARS sono inclusi.
Conclusioni. Il caso clinico descritto sembra in linea con quanto precedentemente osservato relativamente alla possibile associazione tra anti-Oj e miopatia infiammatoria in corso di SSc. Sebbene non siano note precedenti misurazioni di enzimi di miolisi, studi elettromiografici o esami istologici del muscolo scheletrico, il modesto aumento di CPK e aldolasi documentato in questo caso potrebbe essere indice di una miopatia infiammatoria, anche in considerazione della sarcopenia della paziente. Soltanto una sistematica ricerca di tutti gli ARS in ampie casistiche di SSc potrà chiarire se essi risultino o meno associati a quadri di miopatia infiammatoria.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Anti-sintetasi, Miosite.*

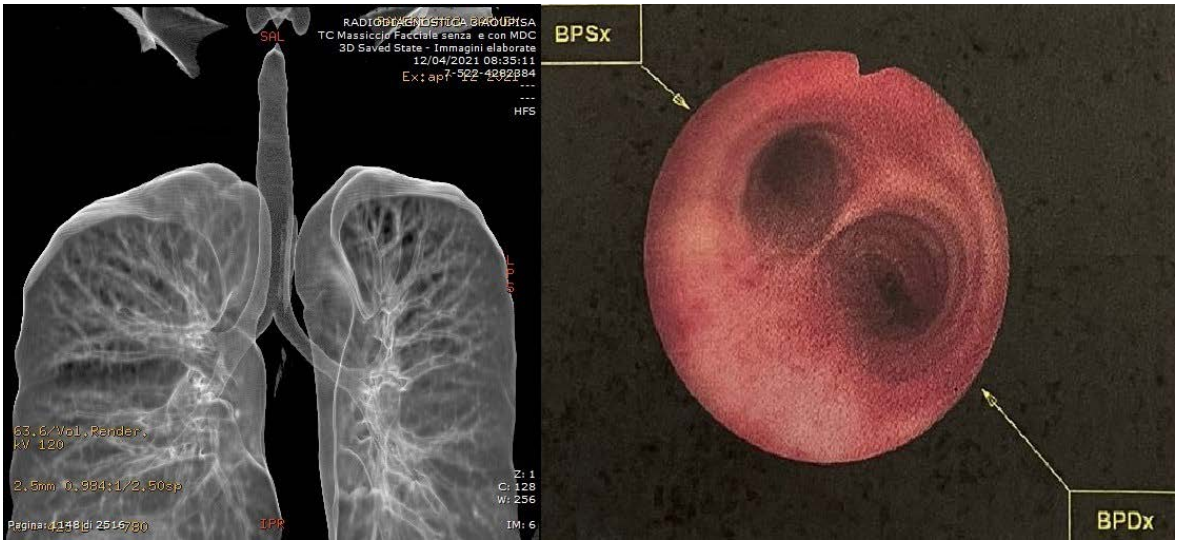
UN RARO CASO DI MALATTIA RARA

PO:12:260

N. Italiano, M. Moretti, G. La Rocca, M. Da Rio, F. Di Cianni, D. Schilirò, M. Maffi, E. Laurino, C. Cigolini, F. Ferro, C. Baldini, E. Elefante, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UniPi, Pisa

Scopo del lavoro. La Policondrite Recidivante (PR) è una patologia autoimmune sistemica rara che interessa i tessuti cartilaginei e ricchi in proteoglicani. Le forme con coinvolgimento tracheobronchiale sono infrequenti e considerate le più severe, potendo esitare nel collasso delle vie aeree con conseguente prognosi infausta per il paziente. Scopo del lavoro è illustrare un caso di PR, descrivendo la severità del quadro clinico e le difficoltà incontrate nell'iter diagnostico.
Materiali e Metodi. Donna di 38 anni con storia di gonartrite, rinosinusite cronica, pregresso intervento per poliposi nasale, tumefazione dell'elice e deformità a sella della cartilagine nasale, veniva inviata ai nostri ambulatori per persistenza da circa un anno di crisi respiratorie caratterizzate da dispnea e severa desaturazione che insorgevano prevalentemente durante la notte, rendendo impossibile il decubito nonostante terapia cortisonica inalatoria ed orale a medio dosaggio. Agli esami ematici gli indici di flogosi risultavano oltre i limiti di norma. Alla spirometria i parametri di funzionalità apparivano sostanzialmente inalterati, eccetto per il riscontro di riduzione del FEV1/FVC (70%) che persisteva invariato dopo somministrazione di broncodilatatore. La TC del torace e la rinofibroscopia non evidenziavano alterazioni che giustificassero il quadro clinico; negativa inoltre la ricerca degli ANCA. Veniva pertanto esclusa una diagnosi di vasculite ANCA-correlata. La ricostruzione 3D delle immagini TC delle vie aeree non mostrava presenza di stenosi significative delle stesse.
È stata quindi eseguita PET-TC con 18FDG che evidenziava invece ipermetabolismo glucidico diffuso a livello tracheobronchiale. Allo scopo, dunque, di indagare ulteriormente la presenza di stenosi delle vie respiratorie è stata eseguita una broncoscopia che ha dimostrato un collabimento bronchiale multiplo apprezzabile esclusivamente durante la fase espiratoria della respirazione. È stata pertanto posta diagnosi di Policondrite Recidivante e, in considerazione della severità dell'impegno d'organo, la paziente è stata sottoposta a terapia steroidea ad alte dosi in bolo e successivamente è stata introdotta terapia di induzione con ciclofosfamide orale.
Conclusioni. Il caso clinico descritto è quello di una giovane donna affetta da Policondrite Recidivante che si è manifestata con gravi crisi respiratorie notturne, legate al collabimento delle grandi vie aeree in posizione di decubito. In questo caso, soltanto l'esecuzione della broncoscopia ha permesso di documentare la stenosi funzionale delle vie aeree.
La Policondrite Recidivante è una patologia rara e l'interessamento tracheobronchiale diffuso rappresenta una manifestazione alquanto infrequente e difficile da documentare, nonché potenzialmente "life-threatening". La rarità della condizione clinica, la complessità del quadro clinico e la negatività degli esami di imaging tradizionale possono causare un ritardo diagnostico e terapeutico che possono compromettere gravemente la prognosi dei pazienti affetti.

Keywords: *Policondrite recidivante, Stenosi tracheobronchiale.*



TROMBOSI ARTERIOSA E VENOSA COME ESORDIO DI MALATTIA IgG4 CORRELATA

PO:12:261

M. Alqoudah [1], E. Verduci [2], M. Di Cicco [2], D. Filippini [2], A. Adinolfi [2], L. Belloli [2], S. Bernal [2], C. Casu [2], M. Chevallard [3], C. Gagliardi [2], M.C. Gerardi [2], M. Muscarà [2], N. Ughi [2], O.M. Epis [2]

[1]The Hashemite University of Jordan, Medical Depertment, Alzzarqaa, Jordan; [2]Ospedale Niguarda, U.O. Reumatologia, Milano; [3]ASST Rhodense, Reumatologia, Garbagnate Milanese (MI)

Scopo del lavoro. Presentazione caso clinico La malattia correlata all'immunoglobulina IgG4 (IgG4-RD) rappresenta una condizione fibroinfiammatoria immuno-mediata che è in grado di colpire più organi. Le forme comuni di presentazione includono:

- Pancreatite autoimmune di tipo 1 (AIP, correlata alle IgG4);
- Colangite sclerosante IgG4-correlata, che si manifesta tipicamente insieme all'AIP di tipo 1;
- Tumefazione delle ghiandole salivari o scialoadenite sclerosante; malattia di Mikulicz correlata a IgG4 quando si presenta con la combinazione di ingrossamento delle ghiandole lacrimali, parotidee e sottomandibolari;
- Malattia orbitaria, spesso con proptosi;
- Fibrosi retroperitoneale, spesso accompagnata da periaortite cronica coinvolgente gli ureteri, con conseguente idronefrosi e danno renale.

Gli organi coinvolti condividono una serie di caratteristiche patologiche fondamentali e sorprendenti somiglianze cliniche e sierologiche, tra cui tumefazione (pseudotumor) degli organi coinvolti, infiltrato linfoplasmocitico arricchito in plasmacellule IgG4-positive e un grado variabile di fibrosi caratteristicamente storiforme.

Vi presentiamo un caso di malattia IgG4 correlata esordito con trombosi arteriosa progressiva a livello dell'arteria iliaca comune sinistra, trombosi della vena mesenterica, embolia polmonare ... e riscontro incidentale di massa addominale.

Keywords: *IgG4, Trombosi, Pseudotumor.*

OCULAR INVOLVEMENT IN AUTOIMMUNE DISEASE: A SINGLE-CENTER COHORT STUDY ON 32 PATIENTS

PO:12:262

V. Bernardi, E. Montabone, L. Brussino, G. Rolla
S.S.D.D.U. Immunologia Clinica e Allergologia, A.O. Mauriziano, Torino

Autoimmune rare diseases are a leading cause of acute or chronic ocular involvement. Vasculitis, arthritis as well as sarcoidosis and other systemic diseases as Vogt-Koyanagi-Harada disease, may include ocular manifestations that can threaten vision. Red eye, a symptom easily identified, can be a sign of rheumatic involvement, but can also have a variety of other causes; such as dry eye or pain. The diagnosis, detection, follow-up studies and treatment in these patients may differ significantly according to underlying conditions. Medical and surgical treatment of such ocular manifestations may be challenging. The main aim of our retrospective cohort study is to analyse the ocular manifestation in patients with autoimmune rare disease admitted in our Department since 2015 till May 2021. Demographic data, main disease features, complementary exams and treatments were recorded. Descriptive analysis was performed.
Ocular involvement was reported in 32 patients. Patients were predominantly female (18) and had an average age of 55 years. Most patients had Behcet (12) or other vasculitis (8, mainly granulomatosis with polyangiitis or giant cell arteritis), sarcoidosis (5), Vogt-Koyanagi-Harada disease (5) and other disease (1 patients had ocular myositis and 1 pemphigus).
Among these patients, 4 presented with painless eyelid or periorbital swelling, 17 with red pain eye, 4 with diplopia and restricted ocular motility, and 18 with reduced vision and/or loss of visione. Most patients (16) had bilateral disease. Ocular involvement was the first disease manifestation in 18 patients, without systemic manifestation in 7 patients.
Prednisone was used in almost all patients with ocular involvement, with evidence of disease improvement or stabilization. 28 of patients started one or more disease modified drug such as AZA (11), MTX (7), MMF (6), CyA (8), CYC (3), IVIG (1), or monoclonal antibodies anti-TNF such as Adalimumab (3) or Infliximab (4), TCZ (2), RTX (3).
Ocular involvement in rare autoimmune disease was not rare. Immunosuppressive drugs demonstrated promising results for the treatment of these conditions; mainly RTX holds promise as therapy for steroid and classical immunosuppressive-resistant cases. Finally, the early recognition of disease and treatment provides reduction of visual morbidity and mortality.

Keywords: *Ocular involvement, Autoimmune disease, Uveitis.*

AMILODOSI OSSEA COME PRIMA PRESENTAZIONE DI MIELOMA MULTIPLO: UN CASE REPORT

PO:12:263

G. Carrea [1], I. Suardi [1,2], S. Cavalli [1,2], A. Rindone [1,2], A. Murgo [1], R. Caporali [1,2]
[1]U.O.C. di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Centro di Ricerca per le Malattie Reumatiche, Milano

Introduzione. L'amiloidosi sistemica è una patologia dovuta al misfolding di proteine che, formando aggregati di sostanza fibrillare, possono depositarsi in diverse sedi causando danno d'organo. Esistono numerose forme di amiloidosi: le più frequenti sono dovute a depositi di catene leggere prodotte da un clone plasmacellulare (AL - light chain amyloidosis), di transtiretina (ATTR) e di siero-amiloide (SAA), secondaria a infiammazione cronica.
Case Report. Descriviamo il caso di un paziente di 66 anni giunto alla nostra attenzione a Maggio 2021 per intensa coxalgia sinistra esordita sette mesi prima, non responsiva ad analgesici ed associata a marcato incremento degli indici di flogosi (VES 52 mm/h, PCR 25 mg/dL). In anamnesi recente intervento per sindrome del tunnel carpale (STC) bilaterale e, da circa 3 anni, comparsa di astenia, poliartralgie e calo ponderale. Allo studio TC si riscontravano frattura patologica mediocervicale del femore sinistro e plurime alterazioni osteolitiche con orletto sclerotico a carico di bacino, regioni metaepifisarie di femori, tibie, omeri e prime due vertebre cervicali, compatibili con malattia da accumulo. Venivano descritte inoltre aree di rarefazione di diversi somi vertebrali e della teca cranica. La biopsia ossea, effettuata durante intervento di protesi totale di anca sinistra, concludeva per deposito di amiloide, dato confermato alla biopsia del grasso periombelicale. Nel sospetto di discrasia plasmacellulare, nonostante l'elettroforesi sieroproteica risultasse nei limiti, si eseguivano accertamenti con riscontro di marcato aumento delle catene leggere libere kappa sieriche e urinarie. Si concludeva dunque per amiloidosi AL a prevalente interessamento osseo. In seguito a biopsia osteomidollare, conclusiva per mieloma multiplo (MM) microsecernente, il paziente veniva candidato a trapianto autologo.
Discussione. Sebbene i sintomi più comuni siano sindrome del tunnel carpale, macroglossia, edema periorbitale, cardiomiopatia e nefropatia, più raramente l'amiloidosi può esordire con manifestazioni osteoarticolari, entrando in diagnosi differenziale con diverse malattie reumatologiche. Nel caso clinico in esame le uniche manifestazioni presenti sono state la STC e l'interessamento osseo, mentre gli accertamenti hanno escluso altri coinvolgimenti d'organo (documentata solo proteinuria di Bence Jones). Le lesioni ossee sono state raramente descritte come manifestazioni isolate in corso di amiloidosi AL e vanno distinte dalle lesioni osteolitiche da MM, presenti anch'esse nel paziente in esame.
Conclusione. Da quanto descritto emerge che la presentazione clinica dell'amiloidosi sistemica può essere subdola e paucisintomatica, tanto che più del 10% dei casi sono diagnosticati oltre tre anni dopo la presentazione, con impatto negativo sulla prognosi. Ne risulta che, in presenza di manifestazioni osteoarticolari senza chiara patologia reumatologica, la diagnostica differenziale dovrebbe includere l'amiloidosi sistemica.

Keywords: *Amiloidosi ossea, Amiloidosi AL, Mieloma multiplo.*

PO:13:264 - PO:13:273 SESSIONE POSTER 13

MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

AUMENTATI LIVELLI DI ICOS E ICOS-L SONO ASSOCIATI AD IPERTENSIONE POLMONARE IN PAZIENTI AFFETTI DA CONNETTIVITE

PO:13:264

F. Murano [1], M. Bellan [1], F. Ceruti [2], C. Piccinino [1], A. Giubertoni [1], S. Tonello [2], R. Minisini [2], D. Sola [1], R. Pedrazzoli [1], G.F. Manfredi [2], A. Acquaviva [2], R. Piffero [2], G. Patti [1], P.P. Sainaghi [1], M. Pirisi [1]
[1]A.O.U. Maggiore della Carità, Novara; [2]Università del Piemonte Orientale, Novara

Scopo del lavoro. L'ipertensione polmonare (PH) è una complicanza comune delle malattie del tessuto connettivo (CTD) avanzate. Prevenire la PH giustifica la ricerca di nuovi biomarker predittivi della sua insorgenza. Questo nostro studio trasversale ha voluto indagare il potenziale ruolo del co-stimolatore inducibile (ICOS) e del suo ligando (ICOS-L) nell'identificazione della PH in pazienti affetti da CTD.
Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato 109 pazienti: 97 affetti da CTD, di cui 13 aggravati da PH (CTD + PH), e 12 pazienti con sola PH. Tutti sono stati sottoposti ad analisi clinico-laboratoristica, ecocardiografia trans-toracica e valutazione quantitativa dei valori sierici di ICOS e ICOS-L mediante saggio ELISA.
Risultati. Statisticamente si evidenzia un'associazione tra PH, indipendentemente dalla causa sottostante, e concentrazioni di ICOS e ICOS-L significativamente più elevate rispetto a pazienti con sola CTD (p=0.0001); infatti, rispetto ai pazienti con sola CTD, il campione CTD-PAH ha mostrato livelli sierici più elevati sia di ICOS (440 [240-600] vs 170 [105-275] pg/ml, p=0.0001) che del ligando (6000 [4300-7000] vs 2450 [1500-4100] pg/ml; p=0.0001) indipendentemente dall'età e dalla funzionalità renale. Abbiamo infine evidenziato come, entrambe le molecole, presentino una buona capacità diagnostica come dimostrato dalle rispettive curve ROC.
Conclusioni. Il nostro studio evidenzia che ICOS e ICOS-L sono significativamente aumentati nei pazienti affetti da PH, questo suggerisce il loro potenziale utilizzo nello screening di PH nei pazienti con CTD.

Keywords: *ICOS/ICOS-L, Ipertensione polmonare, Sclerosi sistemica.*

ANAKINRA E CANAKINUMAB NELLA SINDROME AUTOINFIAMMATORIA ASSOCIATA ALLA VARIANTE R92Q DEL GENE TNFRSF1A: STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE NELLA COORTE AIDA

PO:13:265

C. Gaggiano [1], D. Rigante [2], J. Hernandez-Rodriguez [3], A. Vitale [1], M. Tarsia [1], A. Soriano [4], G. Lopalco [5], M. Abdel Jaber [6], R. Giacomelli [7], E. Wiesik-Szewczyk [8], M. Cattalini [9], M. Frassi [9], M. Piga [10], G. Ragab [11], F. Zunica [9], A. Floris [10], V. Sabato [12], M. Tharwat Hegazy [11], O. Araujo [3], L. Pelegrin [3], B. Frediani [1], A. Fabbiani [1], A. Renieri [1], S. Grosso [1], L. Cantarini [1]

[1]Università di Siena; [2]Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS e Università Cattolica Sacro Cuore, Roma; [3]Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain; [4]Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia; [5]Università di Bari; [6]Ospedale Santa Chiara, Trento; [7]Università de L'Aquila; [8]Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defense, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland; [9]Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia; [10]Università e A.O.U. di Cagliari; [11]Cairo University, Egypt; [12]University of Antwerp and Antwerp University Hospital, Belgium

Scopo del lavoro. L'inibizione dell'interleuchina (IL)-1 rappresenta il gold standard terapeutico nella sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TRAPS). Data l'incertezza del meccanismo molecolare e del ruolo patogenetico della variante R92Q nella TRAPS, i pazienti con un quadro autoinfiammatorio dovuto la presenza di tale mutazione del gene TNFRSF1A potrebbero mostrare una risposta differente all'inibizione dell'IL-1 rispetto a quella documentata nei pazienti con mutazioni strutturali. Pertanto, gli obiettivi dello studio erano:

1) descrivere l'outcome terapeutico dei pazienti con sindrome autoinfiammatoria associata alla presenza della variante R92Q trattati con gli inibitori dell'IL-1 anakinra (ANA) e canakinumab (CAN);
2) identificare i fattori predittivi della risposta completa all'inibizione dell'IL-1.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale che ha visto la partecipazione di 13 Centri internazionali reumatologici e reumatologici pediatrici. Sono stati raccolti retrospettivamente e analizzati i dati demografici, clinici, di laboratorio, clinimetrici e terapeutici di tutti i pazienti con sindrome autoinfiammatoria associata alla presenza della variante R92Q trattati con ANA e CAN.

Risultati. Sono stati arruolati 19 pazienti, per un totale di 20 cicli di trattamento con gli inibitori dell'IL-1 (16 con ANA e 4 con CAN). L'età media dei pazienti all'esordio di malattia era 20.2±14.8 anni. Cinque pazienti (26%) avevano un familiare affetto da febbre ricorrente e portatore della stessa variante. La risposta terapeutica era completa in 13 (68%), parziale in 2 (11%), assente in 4 pazienti (21%). Il valore mediano dell'AIDAI si riduceva da 10(IQR 28) a 0(IQR 1) dopo 12 mesi di terapia ($p<0.001$). I valori medio e mediano di VES e PCR rispettivamente si riducevano da 40.8±24.8 a 9.1±4.5 mm/h ($p<0.001$) e da 3.0 (IQR 1.9) a 0.3 (IQR 0.3) mg/dl ($p<0.001$) dopo 12 mesi di terapia. Si osservava un risparmio di steroidi a partire dal terzo mese di terapia ($p<0.01$). Tredici pazienti (65%) erano ancora in trattamento all'ultima visita di controllo, con una durata mediana della terapia di 17 (IQR 38) mesi. La presenza della mutazione in un familiare con febbre ricorrente ($p=0.022$), il decorso di malattia di tipo ricorrente-remittente ($p<0.001$) e la presenza del rash eritematoso migrante durante gli attacchi febbrili ($p=0.005$) erano associati con l'efficacia completa dell'inibizione dell'IL-1.

Conclusioni. I pazienti con la variante R92Q mostrano una risposta terapeutica favorevole ad ANA e CAN, in particolare quando la mutazione segrega nella famiglia del paziente insieme al fenotipo autoinfiammatorio, e quando sono presenti un decorso di malattia di tipo ricorrente-remittente o il rash cutaneo tipico della TRAPS. Nel sottogruppo di pazienti che mostrano una risposta insufficiente all'inibizione dell'IL-1, è probabile che esistano meccanismi molecolari diversi sottesi dal quadro autoinfiammatorio.

Keywords: *Interleuchina 1, TRAPS, R92Q.*

CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO AD ESORDIO SENILE, RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO PER CONTO DEL GRUPPO DI STUDIO GIRRCS SU AOSD

PO:13:266

I. Di Cola, P. Ruscitti, O. Berardicurti, A. Conforti, R. Giacomelli, P. Cipriani
Università degli Studi dell'Aquila

Scopo del lavoro. La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una patologia infiammatoria sistemica che solitamente colpisce i giovani adulti. Tuttavia, un numero crescente di segnalazioni, maggiormente case reports, suggerisce un possibile esordio tardivo. In questo studio, descriviamo le caratteristiche cliniche dei pazienti con AOSD ad esordio senile.
Materiali e Metodi. Analizzando la coorte GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) di 221 pazienti con AOSD, abbiamo valutato i 29 con età maggiore di 65 anni. Abbiamo quindi descritto le caratteristiche cliniche di questi e le abbiamo confrontate i con i casi di AOSD con esordio nell'età anziana presenti in letteratura e recentemente revisionati (1).
Risultati. Il 13,1% dei pazienti della coorte GIRRCS aveva età maggiore di 65 anni (media di 71,1±4,3 anni). La maggior parte di questi (58,6%) era di sesso maschile. Tutti i casi (100%) si presentavano con la febbre mentre il rash cutaneo era osservato nel 62,1%. Le manifestazioni muscoloscheletriche più rappresentate erano le artralgie (82,8%), le artriti (69,0%), e le mialgie (62,1%). Il 62,1% dei casi mostrava epatopatia, il 55,2% linfoadenomegalia e il 48,3% spenomegalia. Il 34,5% aveva la pericardite, il 27,6% la pleurite e il 13.8% lamentava dolore addominale. Questi pazienti erano caratterizzati anche da livelli elevati di systemic score (5,9±2,2). A livello laboratoristico veniva evidenziata una leucocitosi neutrofila nel 58,6% dei casi ed un aumento degli indici di flogosi [VES 76,0±34,4 mm/h, PCR 90,5 (112,1) mg/L, ferritina 1500,0 (4414,0) ng/ml]. Per quanto riguarda le terapie, il 10,3% dei casi ha ricevuto basse dosi di glucocorticoidi (GCs), il 41,4% alte dosi di GCs, il 31,0% GCs e DMARD sintetici ed il 17,2% GCs e DMARD biologici ± DMARD sintetici. Una percentuale di pazienti si complicava con il coinvolgimento polmonare (20,7%) e la sindrome da attivazione macrofagica (MAS) (13,8%), che erano associate ad esito infausto nel 13,8% dei casi. Questi pazienti avevano un pattern monociclico nel 37,9% dei casi, un pattern policiclico nel 27,6%, un pattern cronico articolare nel 20,7%.
Comparando questi dati con quelli della letteratura di AOSD ad esordio tardivo (1), abbiamo riscontrato una maggior prevalenza nel sesso maschile nei nostri pazienti. Inoltre, nella nostra coorte, non abbiamo evidenziato l'aumentata frequenza di leucocitosi neutrofila che viene descritta in letteratura (1). Infine, i nostri pazienti avevano una aumentata frequenza di complicanze, come la MAS, ma a differenza di quanto descritto (1), era associata ad un aumento della mortalità.
Conclusioni. In questo lavoro, vengono descritte le caratteristiche cliniche una coorte di pazienti con AOSD ad esordio tardivo. Alcuni dati differiscono rispetto ai dati presenti in letteratura, suggerendo la necessità di altri studi per meglio caratterizzare questo specifico subset di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Mollaeian A, et al. BMC Rheumatol. 2021; 5: 12.

Keywords: *AOSD, Senescenza, Studio di coorte.*

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA NEI PAZIENTI CON MORBO DI STILL DELL'ADULTO, RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO CROSS-SECTIONAL

PO:13:267

G. Rozza [1], C. Di Muzio [2], P. Ruscitti [2], A. Biaggi [3], D. Iacono [1], I. Pantano [1], R. Giacomelli [3], P. Cipriani [2], F. Ciccia [1]
[1]Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]Università di L'Aquila; [3]Università Campus Biomedico, Roma

Scopo del lavoro. Il morbo di Still dell'adulto (AOSD) è una malattia infiammatoria sistemica che colpisce di solito giovani adulti. Lo scopo di questo lavoro era quello di analizzare complessivamente la qualità della vita correlata allo stato di salute (HRQoL) dei pazienti affetti da questa patologia attraverso uno studio multicentrico cross-sectional.
Materiali e Metodi. In questo studio sono stati arruolati 53 pazienti affetti da AOSD, consecutivamente ammessi nei centri coinvolti nella sperimentazione ed in uno stato di bassa espressività di malattia, identificata con un valore di systemic score <=2, e 53 controlli sani (HCs), di pari sesso ed età. Il decorso della patologia è stato definito come monociclico o cronico/policiclico.
Per una valutazione complessiva della qualità della vita sono stati utilizzati i seguenti questionari: Health Assessment Questionnaire (HAQ), European Quality of Life Questionnaire (EUROQoL), 36-Items Short-Form Healthy Survey (SF-36), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale (FACIT-F), valutazione di dolore, astenia e stato di salute tramite scale analogiche visive (VAS) di 100 mm. I punteggi ottenuti sono stati posti a confronto tra pazienti e controlli, analizzati a seconda del decorso clinico (monociclico o cronico/policiclico) e con gli indici di severità della malattia.
Risultati. I punteggi di tutti i questionari dei pazienti risultavano alterati rispetto ai HCs. I valori dei domini dell'SF-36 che si discostavano maggiormente da quelli della popolazione di controllo erano quello dell'attività fisica (p<0,001), quello riguardante le limitazioni dovute alla salute fisica (p<0,001) e quello del dolore fisico (p=0,001); ma anche i domini riguardanti la percezione dello stato di salute (p<0,001), la salute mentale (p=0,013) e le attività sociali (p=0,002) risultavano alterati. Di minore entità, ma ugualmente significativa, era la limitazione dovuta allo stato emotivo (p=0,004). L'unico dato dell'SF-36 non significativo era quello relativo alla vitalità.
Per quanto riguarda il resto dei questionari, sia per l'HAQ (p<0,001), che per l'EuroQoL (p<0,001), che per il FACIT-F (p=0,001) i punteggi erano significativamente alterati rispetto ai HCs e anche le valutazioni tramite VAS di dolore (p<0,001), astenia (p=0,012) e stato di salute (p=0,013) hanno ottenuto punteggi significativamente peggiori rispetto ai controlli. Questi dati sono stati poi confrontati nei pazienti con andamento cronico/policiclico della malattia e in quelli con andamento monociclico e non sono state evidenziate sostanziali differenze. Dopodiché questi dati sono stati correlati con il systemic score e con i valori degli indici di flogosi e della ferritina al momento dell'esordio della malattia, ma nessuna correlazione è stata individuata con la severità del quadro clinico.
Conclusioni. I pazienti con AOSD hanno una riduzione significativa della HRQoL, anche se in uno stato di bassa espressività clinica, a prescindere dal decorso clinico ed indipendentemente dalla severità all'esordio della patologia.

Keywords: *Morbo di Still dell'adulto, Qualità della vita, Patient-reported outcomes.*

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANAKINRA FOR MANAGEMENT OF REFRACTORY POLYSEROSITIS

PO:13:268

G. Lopalco [1], V. Venerito [1], A.L. Brucato [2], G. Emmi [3], R. Giacomelli [4], A. Cauli [5], M. Piga [5], P. Parronchi [3], M. Nivuori [2], D. Malandrino [3], P. Ruscitti [6], G. Vitiello [3], C. Fabiani [7], L. Cantarini [8], F. Iannone [1]

[1]Department of Emergency and Organ Transplantation, Rheumatology Unit, University of Bari; [2]Department of Biomedical and Clinical Sciences Luigi Sacco, Ospedale Fatebenefratelli, University of Milan; [3]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [4]Unit of Allergology, Immunology, Rheumatology, Department of Medicine, University of Campus Bio-Medico of Rome; [5]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari and A.O.U. University Clinic, Cagliari; [6]Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila; [7]Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena; [8]Research Centre of Systemic Autoinflammatory Diseases, Behçet's Disease Clinic and Rheumatology-Ophthalmology Collabora, Siena

Objectives. Polyserositis is an inflammatory condition involving different serosal membranes at the same time, specifically the pericardium, pleura, and peritoneum with transudate in the respective cavities. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine and glucocorticoids may work in patients with polyserositis, but relapses often occur when these drugs are tapered or discontinued. The IL-1 receptor antagonist anakinra has shown a beneficial effect in idiopathic recurrent pericarditis deriving from IL-1 blockade. On this basis we performed a retrospective study aimed at evaluating the effectiveness and safety profile of anakinra in treating patients with polyserositis.

Methods. Patients with idiopathic polyserositis or systemic rheumatic diseases presenting inflammation of 2 or more serous membranes were included. Serositis had been confirmed by imaging tests comprising either echocardiography, abdominal ultrasound, chest or abdomen computed tomography and/or chest x-ray scan. Patients were selected due to a poorly controlled disease despite treatment with NSAIDs, conventional immunosuppressant drugs, or the need to minimize oral corticosteroids intake. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C reactive protein (CRP), as well as imaging tests to monitor serositis, were carried out at baseline and either at 3-month, 6-month and 12-month follow-up or when required during the time span of study. Patients with neoplastic and infectious disease were ruled out from the study.

Results. Forty-five patients with recurrent polyserositis (mean age of 43.2±15.8 years and mean disease duration of 23.1±28 years) were analysed (Table II). Polyserositis was idiopathic in 26 (57.8%) patients (Table I). Combination treatment with colchicine and NSAIDs at anakinra baseline was administered in 38/45 (84.4%) and 37/45 (82.2%) patients, respectively. After starting anakinra, most patients experienced a resolution of serositis with a dramatic decrease in ESR and CRP ($p<0.0001$, for both) already at 3 months, and the same beneficial effect was observed up to 12 months (Table II). No relapse was seen at 3 months, whereas the median number of relapses at 6 and 12 months was 0 (0-1). Glucocorticoids were discontinued in 22/45 patients (48.9%) already after 3 months ($p=0.0006$). After 12 months 32/37 (86.5%) patients were steroid-free. Similarly, NSAIDs use significantly was decreased at 3 months (7/45 patients 15.6%, $p<0.0001$), whereas no patient was on treatment with NSAIDs at 12-month follow up. Urticarial rashes at anakinra

Table I - Etiology of polyserositis in our cohort.

Etiology	n	%
AOSD	4	8.8
BD	1	2.2
FMF	4	8.9
IDIOPATHIC	26	57.8
RA	1	2.2
SLE	2	4.4
SSc	1	2.2
TRAPS	5	9.1
UCTD	1	2.2
Total	45	

Abbreviations: AOSD: Adult Onset Still's Disease; BD: Behcet's Disease; FMF: Familial Mediterranean Fever; RA: Rheumatoid Arthritis; SLE: Systemic Lupus Erythematosus; SSC: Systemic Sclerosis; TRAPS: Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome; UCTD: Undifferentiated Connective Tissue Diseases

Table II - Demographic and clinical characteristics of the analyzed cohort at different follow up periods.

	available data, n.	ANA baseline	available data, n.	3 months	p (from previous follow up period)	available data, n	6 months	p (from previous follow up period)	available data, n	12 months	p (from previous follow up period)
Female, n (%)	45	23 (51.1)									
Age, years, mean (SD)	45	43.2 (15.8)									
Comorbidities, n(%)	45	15 (33.3)									
Body Mass Index, mean (SD)	33	24.8 (3.5)									
Disease duration, months, mean (SD)	45	23.1 (28)									
Relapse in the prior 3 months, median (range)	45	4 (1-18)	45	0	<0.0001	44	0 (0-1)	NS	37	0 (0-1)	NS
CRP > 5 mg/L, n (%)	44	38 (86.4)	45	1 (2.2)	<0.0001	43	0	NS	37	1 (2.7)	NS
ESR >25 mm/h, n (%)	40	29 (72.5)	41	4 (9.8)	<0.0001	40	0	NS	35	1 (2.9)	NS
Concomitant Medications n (%)											
no steroids at all	45	6 (13.3)	45	22 (48.9)	0.0006	43	33 (76.7)	0.0005	37	32 (86.5)	NS
≤ 7.5 mg PDN	45	5 (11.1)	45	18 (40)	0.0004	43	7 (16.3)	0.002	37	5 (13.5)	NS
> 7.5 mg < 25 mg PDN	45	16 (36.6)	45	3 (6.7)	0.0002	43	3 (7)	NS	37	0	NS
≥ 25 mg PDN	45	18 (40)	45	2 (4.4)	0.0001	43	0	NS	37	0	NS
Colchicine	45	38 (84.4)	45	29 (64.4)	0.003	43	28 (65.1)	NS	37	19 (51.4)	0.05
NSAIDs	45	37 (82.2)	45	7 (15.6)	<0.0001	43	5 (11.6)	NS	37	0	NS
Active Serositis											
Pericarditis	45	42 (93.3)	45	3 (6.7)	<0.0001	43	1 (2.3)	NS	37	3 (8.1)	NS
Pleuritis	45	38 (84.4)	45	3 (6.7)	<0.0001	43	1 (2.3)	NS	37	3 (8.1)	NS
Ascitis	45	9 (20)	45	1 (2.2)	0.007	43	2 (4.7)	NS	37	0	NS
Undertaken exams											
Echocardiography	45	42 (93.3)	45	34 (75.6)		43	23 (58.1)		37	23 (62.1)	
Chest CT	45	27 (60)	45	5 (11.1)		43	2 (4.7)		37	3 (8.1)	
Abdominal US	45	27 (60)	45	10 (22.2)		43	5 (11.6)		37	6 (16.2)	
Abdominal CT	45	27 (60)	45	5 (11.1)		43	2 (4.7)		37	3 (8.1)	
Chest X-Rays	45	37 (82.2)	45	21 (46.7)		43	4 (9.3)		37	6 (16.2)	

Abbreviations: BMI: Body Mass Index; CRP: C Reactive Protein; CT: Computed Tomography; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; IQR: Interquartile Range; NS: Statistical Significance not Reached; NSAIDs: Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs; PDN: Prednisone; SD: Standard Deviation.

injection site occurred in 3 patients and were regarded as the most common adverse events.

Conclusions. Anakinra appears to be a safe and efficacious option for patients refractory to optimal anti-inflammatory therapy (NSAIDs, colchicine and corticosteroids), allowing not only a dramatic reduction of recurrences but also of corticosteroids employment. Anakinra was effective both in the idiopathic forms of polyserositis and in those with an underlying rheumatic disease, suggesting a common pathogenetic pathway leading to serositis onset.

Keywords: *Polyserorisitis, Interleukin-1, Anakinra.*

L'IMPATTO DI ANAKINRA E CANAKINUMAB SUI PATIENT-REPORTED OUTCOMES NELLA MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO

PO:13:269

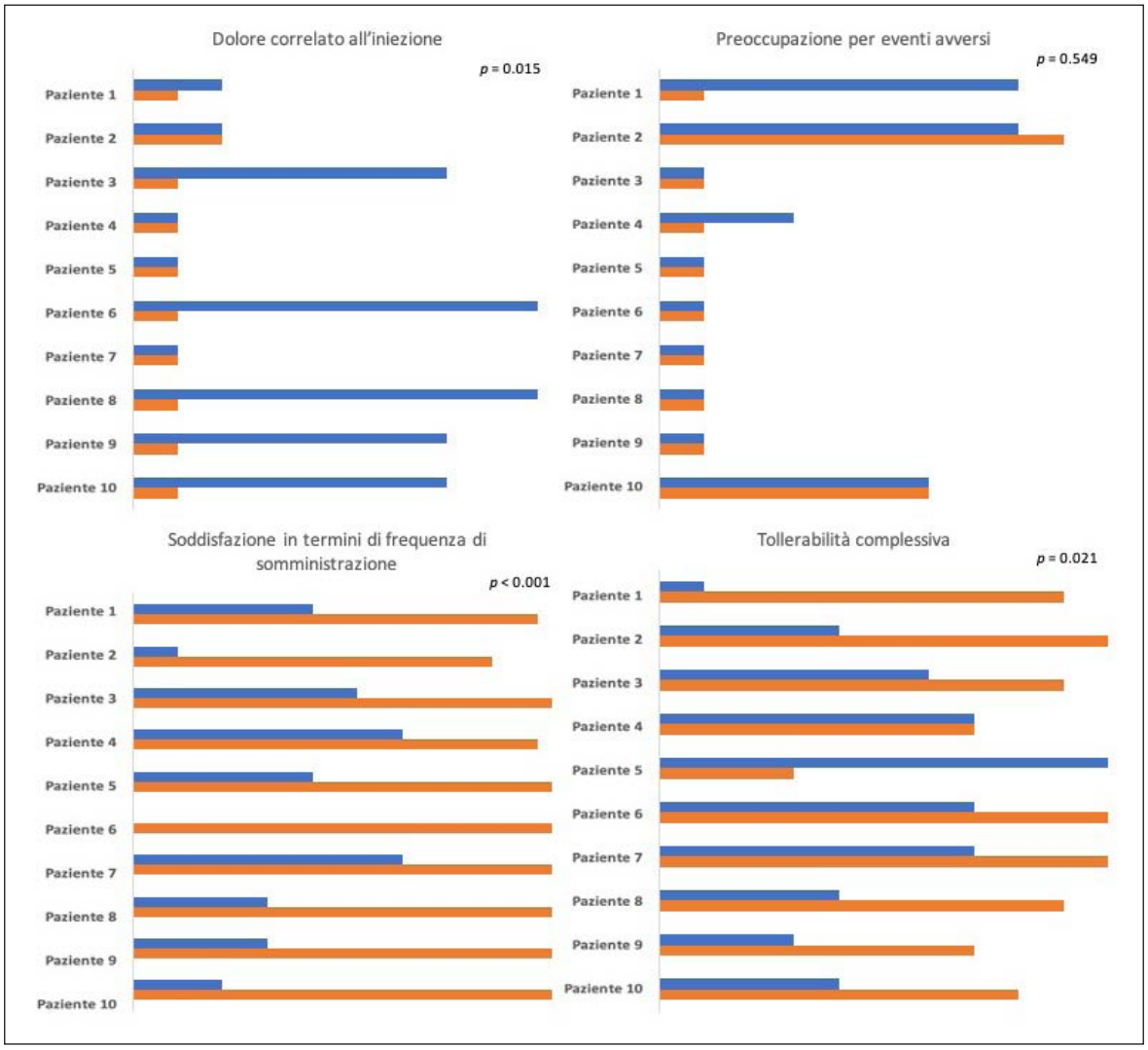
N. Farina, C. Campochiaro, A. Tomelleri, G. De Luca, G. Cavalli, E. Baldissera, L. Dagna
Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. La malattia di Still dell'adulto (AOSD) è una rara malattia infiammatoria sistemica. L'inibizione dell'interleuchina-1 (IL1) svolge un ruolo cruciale nella gestione dei pazienti affetti da AOSD. Anakinra, un antagonista del recettore dell'IL1, e canakinumab, un anticorpo monoclonale diretto contro IL1beta, sono utilizzati con efficacia nel trattamento di AOSD. Non sono disponibili dati in merito all'impatto di questi farmaci sui patient-reported outcomes (PROs). L'obiettivo del nostro studio è di valutare e confrontare l'effetto di ANK e CNK sui PROs nei pazienti affetti da AOSD.
Materiali e Metodi. Abbiamo identificato i pazienti affetti da AOSD seguiti presso il nostro Centro e trattati consecutivamente con ANK e poi CNK. Abbiamo raccolto in modo retrospettivo le informazioni in merito alle loro caratteristiche di malattia. Al momento dell'avvio di CNK e alla loro ultima visita di follow-up, ai pazienti è stato chiesto di compilare un questionario per valutare la loro esperienza con ciascuno dei due farmaci. Il questionario prendeva in considerazione 4 differenti aspetti del trattamento che sono stati valutati con l'utilizzo di Visual Analogue Scales (VAS), i cui valori andavano da 0 a 10. Sono stati analizzati i seguenti aspetti: dolore correlato all'iniezione, soddisfazione in termini di frequenza di somministrazione, preoccupazione per possibili eventi avversi e tollerabilità complessiva della terapia. I valori VAS di questi 4 domini sono stati confrontati tra ANK e CNK con il Mann-Whitney U test.
Risultati. Dieci pazienti con AOSD e trattati consecutivamente con ANK e CNK sono stati inclusi nella nostra analisi. Le loro caratteristiche demografiche e di malattia sono riportate in Tabella I. La terapia con ANK è stata sospesa in 6 casi per inefficacia e in 4 per eventi avverse. Come mostrato in Figura 1, la tollerabilità complessiva del trattamento con CNK è risultata significativamente maggiore di quella di ANK (p=0.021). Solo un 1 paziente ha riferito una maggiore tollerabilità di ANK per via della maggiore comodità delle siringhe pre-riempite. Le ragioni della maggiore tollerabilità

Tabella I - Caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio.
*Prima e dopo l'avvio di canakinumab.
ANK, anakinra; CNK canakinumab; PCR, proteina C reattiva; VES, velocità di eritrosedimentazione; ETN, etanercept; MAS, sindrome da attivazione macrofagica; MTX, methotrexate; PDN, prednisone; TCZ, tocilizumab.

	Genere ed età (anni)	Durata di malattia (mesi)	Manifestazioni di malattia	Terapie biologiche consecutive	Variazione dosaggio steroide (mg die)*	Variazione VES (mm/ora)*	Variazione PCR (mg/L)*
Paziente 1	Maschio, 70	22	Artrite, Febbre Rash	TCZ, ANK, CNK	25 → 5	120 → 13	55 → 1
Paziente 2	Femmina, 72	11	Artrite, Febbre Rash	TCZ, ANK, CNK	5 → 0	60 → 24	265 → 6
Paziente 3	Maschio, 32	48	Febbre, Rash	ANK, CNK	15 → 0	29 → 11	27 → 1
Paziente 4	Maschio, 71	12	Febbre	ANK, CNK	20 → 5	120 → 2	180 → 1
Paziente 5	Femmina, 58	72	Febbre	ANK, CNK	0 → 5	27 → 36	5 → 83
Paziente 6	Femmina, 48	5	Artrite, Febbre Rash	ANK, CNK	10 → 0	8 → 10	2 → 1
Paziente 7	Femmina, 74	180	Artrite, Febbre Rash, MAS	ETN, ANK, CNK	5 → 5	33 → 1	1 → 25
Paziente 8	Maschio, 78	180	Artrite, Febbre Rash, Miocardite Pleuropericardite	ANK, CNK	40 → 20	46 → 10	58 → 40
Paziente 9	Maschio, 22	144	Artrite, Febbre	ETN, TCZ, ANK, CNK	20 → 10	86 → 94	135 → 1
Paziente 10	Maschio, 43	24	Artrite, Febbre Rash	ANK, CNK	15 → 5	15 → 10	4 → 1

Figura 1 - Confronto della tollerabilità di anakinra (linea blu) e canakinumab (linea arancione) nella coorte di pazienti con malattia di Still dell'adulto, espressa con Visual Analogue Scale (valori da 0 a 10). I *p*-values riportati si riferiscono all'analisi comparativa tra i due farmaci



di CNK sono state identificate nel minor dolore in sede di iniezione (mediana 1, IQR 1-1 vs mediana 4.5, IQR 1.25-7; p=0.015) e la maggiore soddisfazione in termini di frequenza di somministrazione (mediana 10, IQR 9.25-10 vs mediana 3.5, IQR 2.25-4.75, p<0.001). La preoccupazione per reazioni averse da farmaco è risultata sovrapponibile tra ANK e CNK (p=0.549), e in generale bassa. CNK ha permesso di ottenere un adeguato controllo di malattia e una riduzione del dosaggio di steroide nella maggior parte dei pazienti. La terapia con CNK è stata sospesa in un solo caso (Paziente 5), per inefficacia.

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con AOSD, CNK si è dimostrato non solo efficace nel trattare l'infiammazione sistemica nei casi di refrattarietà alla terapia con ANK, ma anche più tollerabile.

Keywords: *Patient reported outcomes, Malattia di Still dell'adulto, Canakinumab.*

RISOLUZIONE DELLA SINDROME DI SCHNITZLER'S DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

PO:13:270

A. Pata [1], A. Vitale [1], C. Gaggiano [2], J. Sota [1], B. Frediani [1], L. Cantarini [1]
[1]U.O.C. Reumatologia di Siena, Policlinico Le Scotte, Università di Siena; [2]Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena

Scopo del lavoro. La sindrome di Schnitzler (SS) è una rara patologia autoinfiammatoria che coinvolge soggetti adulti affetti da gammopatia monoclonale; essa è caratterizzata da episodi febbrili, rash orticarioide, artralgia severa, incremento degli indici di flogosi, e può complicarsi con l'amiloidosi reattiva AA e, nel 15% dei casi, con un disturbo linfoproliferativo. La diagnosi è clinica e presuppone il soddisfacimento di specifici criteri (criteri di Strasburgo).
Materiali e Metodi. I pazienti sono trattati con corticosteroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), colchicina e farmaci antistaminici; gli immunosoppressori convenzionali possono essere usati per ridurre l'uso dei glucocorticoidi oppure in caso di severa attività di malattia. Di recente, gli antagonisti dell'interleuchina-1 si sono dimostrati altamente efficaci nel controllare le manifestazioni cliniche e laboratoristiche della SS.
Al momento, non è ancora disponibile alcuna esperienza sull'impiego del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) in pazienti affetti da SS. Pertanto, descriviamo un caso di SS caratterizzato da remissione completa dopo HSCT.
Risultati. Una donna di 56 anni, caucasica, è giunta presso il nostro centro per episodi febbrili prolungati (TC fino a 39°C), rash orticarioide cronico e dolore muscoloscheletrico. Gli esami di laboratorio evidenziavano incremento degli indici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione pari a 88 mm/h; proteina C reattiva pari a 4.3 mg/dl), leucocitosi e gammopatia monoclonale IgM. Non si riscontravano evidenze di autoimmunità, infezioni o neoplasie solide. Al contrario, alla biopsia cutanea si evidenziava un infiltrato del derma superficiale con linfociti, neutrofili ed eosinofili perivascolari ed interstiziali. Si poneva dunque diagnosi di SS sulla base dei criteri di Strasburgo e la paziente iniziava una terapia con antistaminici, FANS e corticosteroidi per un periodo di 2 anni. Una successiva valutazione ematologica evidenziava mielofibrosi con osteosclerosi e positività di JAK-2 all'analisi molecolare, che poneva in evidenza un cariotipo complesso 47 XX + 9 e 47 XX der(7)t(1;7). Visto il quadro ematologico, la paziente era sottoposta ad HSCT allogenico da donatore HLA-compatibile, dopo essere stata sottoposta ad induzione con thiotepa, fludarabina e busulfano. Nello specifico, la paziente riceveva 5.9 x 106 CD34+ cellule staminali/kg di peso corporeo e un totale di 1.43 x 108 CD3+ cellule/kg di peso corporeo.
Sin dall'effettuazione dell'HSCT e per tutto il periodo di follow-up (48 mesi), pur avendo dovuto essere sottoposta per sei mesi alla terapia con ciclosporina 2.5 mg/kg/die per la cura di un graft versus host disease, la paziente non ha più presentato febbre e rash orticarioide, mentre i biomarker infiammatori laboratoristici si sono ridotti in maniera significativa e persistente.
Conclusioni. In conclusione, HSCT può rappresentare una opzione altamente efficace per i pazienti con SS, soprattutto per quei casi in cui coesiste una condizione ematologica tale da necessitare il trapianto di cellule staminali oppure qualora le strategie terapeutiche convenzionali risultassero inefficaci.

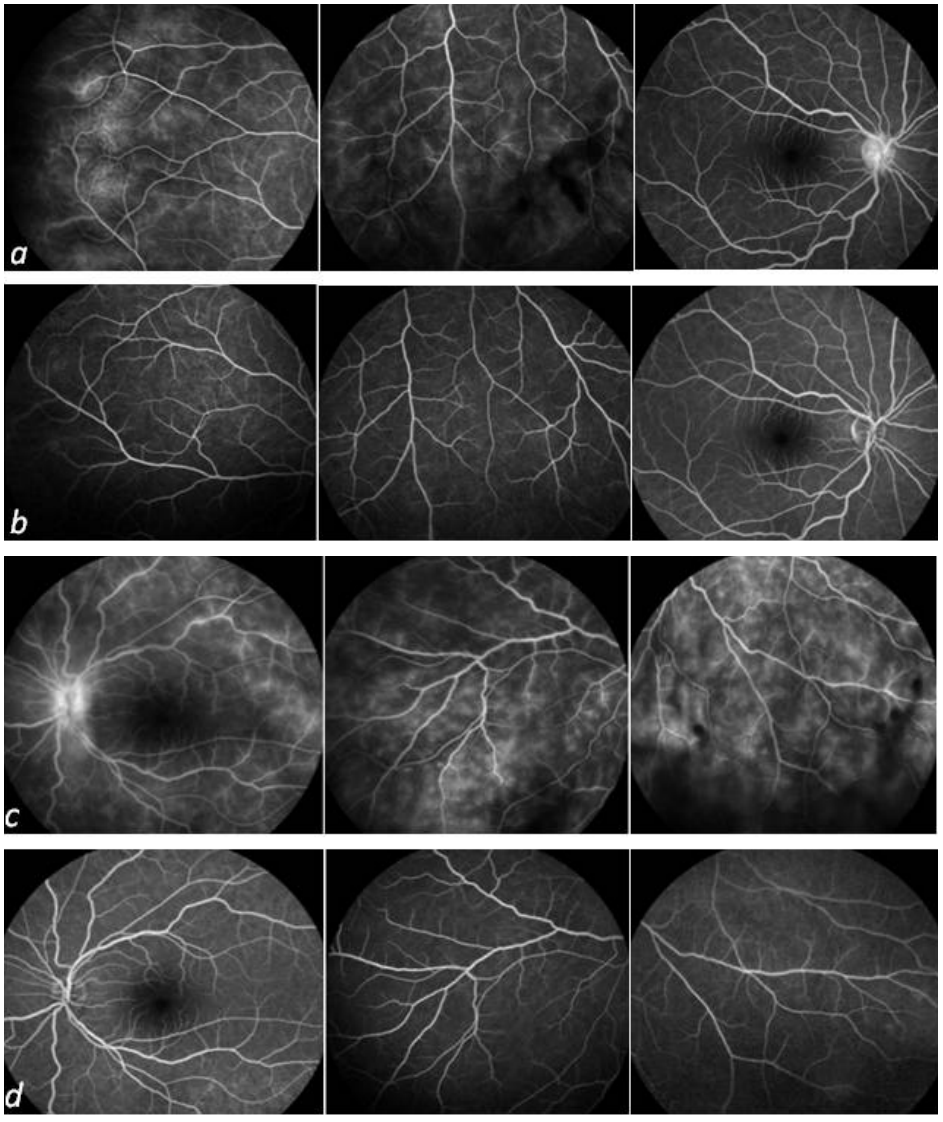
Keywords: *Febbri periodiche, Gammopatia, Mielofibrosi.*

EFFICACIA DI ADALIMUMAB BIOSIMILARE (SB5) NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE ASSOCIATA ALLA SINDROME DI BEHÇET

PO:13:271

J. Sota [1], S. Gentileschi [1], C. Gaggiano [1], B. Frediani [1], G. Tosi [2], L. Cantarini [1], C. Fabiani [2]
[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Siena;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Unità di Oftalmologia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Il recente sviluppo dei farmaci biotecnologici biosimilari ha generato diverse perplessità riguardanti la loro sicurezza ed efficacia. L'adalimumab biosimilare (SB5) si è dimostrato efficace e sicuro nel trattamento dell'artrite reumatoide. Tuttavia, l'estrapolazione automatica verso altre indicazioni potrebbe generare alcune criticità, soprattutto per quanto riguarda malattie rare come l'uveite nel contesto della Sindrome di Behçet (SB) per la quale i dati relativi riportati in letteratura sono scarsi. Pertanto, scopo di questo studio era quello di valutare l'efficacia di SB5 nel trattamento dell'uveite associata alla SB.
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva di 8 casi di uveite



Immagini fluoroangiografiche in un paziente affetto da panuveite associata alla sindrome di Behçet e trattato con adalimumab biosimilare SB5. Nelle fasi tardive è apprezzabile la vasculite retinica attiva periferica e del polo posteriore caratterizzata da fuoriuscita del tracciante sia a livello vasculare che disco ottico nell'occhio destro (A) e sinistro (C) con le rispettive risoluzioni dopo il trattamento in (B) e (D).

non-infettiva, non-anteriore associata alla sindrome di Behçet e trattati con SB5. Al fine di valutare l'obiettivo dello studio sono stati utilizzati i seguenti endpoints:

1) riduzione delle recidive oculari durante il follow-up;
2) risoluzione della vasculite retinica valutata con esame fluoroangiografico;
3) Cambiamenti dell'acuità visiva misurata con la best corrected visual acuity e convertita in logMAR;
4) l'individuazione delle nuove complicanze oculare durate il trattamento con SB5.

Risultati. Un completo controllo della flogosi intraoculare è stata raggiunta in tutti e 16 gli occhi senza recidive durante il periodo di follow-up. Il numero di tali recidive nei 12 mesi precedenti l'introduzione di SB5 e all'ultimo follow-up risultava pari a 100 e 0 eventi per 100/pazienti-anno, rispettivamente, con una differenza statisticamente significativa (p=0.010). Al momento dell'arruolamento, 4 occhi presentavano un quadro di vasculite retinica attiva con risoluzione rapida a 3 mesi e successivamente preservata durante il periodo di follow-up in tutti e 4 gli occhi (p=0.018). L'acuità visiva mediana non differiva significativamente tra il basale e l'ultima visita di follow-up (p=0.109). Non sono emerse nuove complicanze oculari durante il trattamento con SB5.

Conclusioni. SB5 risulta efficace nel trattamento dell'uveite non-anteriore associata alla SB ed è in grado di ridurre significativamente il numero delle recidive e controllare la vasculite retinica, permettendo allo stesso tempo di preservare l'acuità visiva.

Keywords: *Sindrome di Behçet, Uveite, Adalimumab biosimilare.*

ADULT ONSET STILL DISEASE FOLLOWING SARS-CoV-2 VACCINATION PO:13:272

F. Leone, P.G. Cerasuolo, S.L. Bosello, L. Verardi, A. Zoli, M.A. D'Agostino
U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduction. During post marketing follow-up of SARS-CoV-2 vaccination, side effects related to immune system overstimulation or overreaction have been described. Adult Onset Still Disease AOSD is considered a rare inflammatory disorder affecting young adults and interleukin (IL)-1 plays a central role in the pathogenesis. Growing evidence points towards a similar role for IL-1 in COVID-19 hyperinflammation, and inhibition of IL-1 seems to reduce hyperinflammation, respiratory insufficiency, and mortality in hospitalized patients.

Clinical case. We report the case of a 36-year-old male patient, without comorbidity or family history for autoimmune diseases, who developed AOSD following the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. 24 h after vaccination he developed fever (>39°C) lasting 48 h. Fever, preceded by sore throat, reappeared four days later accompanied by chest pain and evanescent and not pruritic rash. Because of the persistence of symptoms despite antibiotics and NSAIDs therapy, he was hospitalized. On admission, pulse was 120 bpm, temperature 38·9°C, blood pressure 120/60 mmHg, oxygen saturation 96%; he presented with fever, tachycardia and chest pain exacerbated by inspiration. Laboratory tests revealed leucocytosis (30·8x10 9/l ,86·6% neutrophil), abnormal liver function, high acute-phase reactants (CRP 188 mg/l, ESR 85 mm/h, IL-6 11·8 ng/L, IL-2R 9·74 UI/L), high serum ferritin (1482 ng/ml), and transitory elevated troponin (1695 pg/dl). Broad-spectrum antibiotic treatment was started, without clinical or laboratory response in 10 days. In the suspicion of an autoimmune condition, methylprednisolone 0·75 mg/kg was started and fever disappeared 3 days later.

Autoimmune panel was normal, SARS-Cov-2 test was performed several times with negative results and microbiological routine was unremarkable. Cardiac and abdominal ultrasounds and CTscan revealed bilateral pleural effusion, posterior wall pericardial effusion, subcentimetric lymphadenopathy and mild splenomegaly. PET-CT scan confirmed cardiophrenic lymphadenopathies and pleuropericardial effusion. Cardiac MR Imaging suggested recent myopericarditis.

Diagnosis of AOSD (Yamaguchi criteria 3) with myopericardial involvement was evoked. Corticosteroid treatment was confirmed and Anakinra® was started. After few days we observed clinical and laboratoristic resolution, confirmed at one-month follow-up.

Discussion. The first case of AOSD following COVID-19 has been reported 1, confirming that systemic inflammation, unremitting fever, high serum ferritin, and cytokines release syndrome characterize both AOSD and severe COVID-19 suggesting a common pathogenic mechanisms. In the present case the strong temporal relationship between SARS-CoV-2 vaccination and symptoms of AOSD prompted us to suspect a causal connection. Similar AOSD cases have been reported following influenza and hepatitis A and B vaccines. A bystander activation induced by vaccination would play an important role in inducing the inflammatory immune reaction and this may be related to Spike protein-induced inflammatory response that characterize COVID-19 and vaccines containing genetic information of this crucial protein.

Keywords: *Adult onset still disease, SARS-CoV-2 vaccination, Myopericarditis.*

IL MANIFESTO DELLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE RARE: UNO STRUMENTO EDUCAZIONALE PER PROMUOVERE LA CONOSCENZA E MIGLIORARE LA GESTIONE DI QUESTE MALATTIE

PO:13:273

A. Celano [1], L. Bergamini [2], G. Bona [3], P. Calveri [4], P. Cavallaro [5], R. Guarisco [6], M. Maggio [7], C. Manessi [8], R. Manna [9], A. Scopinaro [10], L. Sinigaglia [11], R. Taverna [12], B. Bori [6]

[1]APMARR, Lecce; [2]Spedali Civili, Brescia; [3]AMRI, Genova; [4]AIFP, Venezia; [5]MARIS, Catania; [6]Novartis Farma SpA, Origgio (VA); [7]Università degli Studi di Palermo. Dipartimento ProMISE, Palermo; [8]Associazione Pediatrica Leonicini Coraggiosi, Brescia; [9]Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma; [10]Federazione UNIAMO, Roma; [11]Società Italiana di Reumatologia, Milano; [12]REMARE, Palermo

Scopo del lavoro. Il Manifesto delle malattie autoinfiammatorie rare è stato sviluppato in collaborazione con il Rare Autoinflammatory Disease Council (un gruppo internazionale di pazienti, professionisti della salute e organizzazioni di pazienti) per invitare gli interlocutori coinvolti a riflettere su come migliorare il percorso clinico del paziente. Il Manifesto si propone di esaminare i bisogni dei pazienti con malattie autoinfiammatorie rare e di identificare azioni concrete per aspetti cruciali del percorso clinico del paziente, al fine di m igliorare la gestione di queste malattie.

Materiali e Metodi. È stata condotta un'estensiva ricerca per acquisire una profonda consapevolezza delle malattie autoinfiammatorie rare e del percorso clinico del paziente, inclusi l'impatto della malattia e i bisogni non soddisfatti. Nel 2020 sono state effettuate due riunioni internazionali che hanno coinvolto il Rare Autoinflammatory Disease Council ed un medico esperto di febbri periodiche, per discutere le loro esperienze con il supporto di una revisione della letteratura disponibile sull'argomento. Ad aprile 2021 è stata effettuata un'altra riunione che ha coinvolto un gruppo di organizzazioni di pazienti italiane, una psicologa e tre medici specialisti, per discutere l'implementazione del Manifesto in Italia.

Risultati. Il Manifesto evidenzia gli aspetti scientifici cruciali delle malattie autoinfiammatorie rare, inclusi la definizione delle malattie, la loro classificazione e gli aspetti genetici, sottolineandone il significativo impatto fisico, emotivo, sociale e finanziario sulle persone che convivono con esse. La rarità e la scarsa conoscenza di queste malattie si riflette in un sostanziale ritardo diagnostico e di cure appropriate, unite alla mancanza di comprensione e supporto da parte della società. I pazienti pediatrici sono colpiti particolarmente, poiché i sintomi ne compromettono lo sviluppo fisico, educativo e sociale. La transizione alle cure dell'aduto è considerata uno dei momenti più impegnativi. La natura di queste malattie, che durano tutta la vita, impongono un significativo carico finanziario sui sistemi sanitari. Una diagnosi tempestiva, più opzioni di trattamento, l'ottimizzazione della gestione della malattia, il coinvolgimento e la responsabilizzazione del paziente sono stati identificati come strategie chiave per superare le barriere ad una cura ottimale. Su questi cardini si basano le azioni proposte nei confronti dei professionisti della salute, delle istituzioni delle associazioni di pazienti e di altri interlocutori che possono aiutare a migliorare la cura e le aspettative di salute di questi pazienti.

Conclusioni. Il Manifesto delle malattie autoinfiammatorie rare è un'importante risorsa educativa. Nel marzo 2021 il documento è stato pubblicato sul sito Periodic Fevers ed è in corso una campagna di promozione internazionale. È stato recentemente tradotto in italiano ed in altre 5 lingue. Grazie alla continua collaborazione con le associazioni di pazienti ed i medici specialisti, il Manifesto potrà essere diffuso ed evolversi per migliorare sempre di più la conoscenza e la gestione delle malattie autoinfiammatorie rare.

Keywords: *Malattie autoinfiammatorie, Manifesto, Malattie rare.*

PO:14:274 - PO:14:299 SESSIONE POSTER 14

CASI DIFFICILI

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

PACHIMENINGITE IgG4-RELATA AD ESORDIO INSIDIOSO PO:14:274

S. Guella, A. Sonaglia, S. Longhino, S. Sacco, L. Quartuccio, S. De Vita
A.S.U.F.C. Clinica di Reumatologia, Udine

Scopo del lavoro. Descrivere un caso di malattia IgG4-relata a coinvolgimento pachimeningeo.
Background. La pachimeningite, caratterizzata da ispessimento durale, è una rara manifestazione della malattia IgG4-relata, patologia fibroinfiammatoria immuno-mediata.
Caso clinico. V.L., uomo di 60 anni, senza comorbidità di rilievo. A marzo 2020 manifestava dolore in sede otomastoidea destra, seguito da progressiva ipoacusia e cefalea. La risonanza magnetica (RM) evidenziava otomastoidite destra con interessamento meningeo. Il liquor presentava iperproteinorrachia, mentre gli esami microbiologici risultavano negativi. Ad ottobre '20 il paziente veniva sottoposto a mastoidectomia destra e successiva terapia antibiotica (ciprofloxacina e amoxiclavulanato) e steroidea (prednisone 5 mg/kg) con miglioramento temporaneo seguito da riacutizzazione alla riduzione dello steroide. Alla RM di gennaio 2021 si osservava recidiva di otomastoidite e impregnazione contrastografica meningea. Veniva effettuato drenaggio seguito nuovamente da terapia antibiotica e steroidea. A febbraio '21, per peggioramento della cefalea, diplopia e ptosi palpebrale destra, veniva ripetuta RM encefalo che mostrava ispessimento durale con tessuto infiammatorio nello spazio carotideo superiore destro, in contiguità con il rinofaringe omolaterale. Gli esami microbiologici risultavano negativi, mentre si riscontrava flogosi sistemica (PCR 10.5 mg/L) e aumento delle IgG4 (132 mg/dl, 15% delle IgG totali). Nel sospetto di malattia IgG4-relata ad interessamento pachimeningeo, si eseguiva biopsia del rinofaringe che mostrava tessuto linfatico iperplastico e sparse plasmacellule MUM1+, CD38+, con basso rapporto IgG/IgG4. A marzo '21 per progressivo calo del visus all'occhio destro e deficit del VI nc omolaterale, veniva riavviata terapia steroidea (0.25 mg/kg/die) con ulteriore peggioramento del visus e della cefalea, PCR 57 mg/L e IgG4 104 mg/dl (16%). Venivano somministrati 5 boli da 1 g di prednisone seguiti da prednisone 12.5 mg/die, con stabilizzazione clinica ma evidenza di progressione radiologica alla RM di aprile '21 (ulteriore incremento dell'estensione e dell'entità dell'ispessimento durale, con coinvolgimento del tratto intracanalare del nervo ottico destro). La PET/TC, eseguita dopo i boli, risultava negativa, mentre la TC mostrava un coinvolgimento polmonare (difetti di opacizzazione e addensamenti con alterazione a vetro smerigliato) e renale (aree cuneiformi alla corticale con captazione). Le IgG4 si confermavano elevate (64 mg/dl, 14% delle IgG totali) con persistente flogosi sistemica (PCR 39 mg/L), nonostante gli ulteriori incrementi del dosaggio dello steroide. Si optava, dunque, per terapia con Rituximab 1 g x 2. Dopo la prima somministrazione, permaneva sintomatologia con deficit visus stazionario (OD spento), flogosi in progressiva riduzione (PCR 21 mg/L) e RM invariata.
Conclusione. L'interessamento pachimeningeo rappresenta un esordio non comune di malattia IgG4-relata, che richiede un'attenta integrazione di dati clinici, radiologici e istologici per una corretta diagnostica differenziale e per l'impostazione di un'adeguata e tempestiva strategia terapeutica.

Keywords: *IgG4, Pachimeningite, Rituximab.*

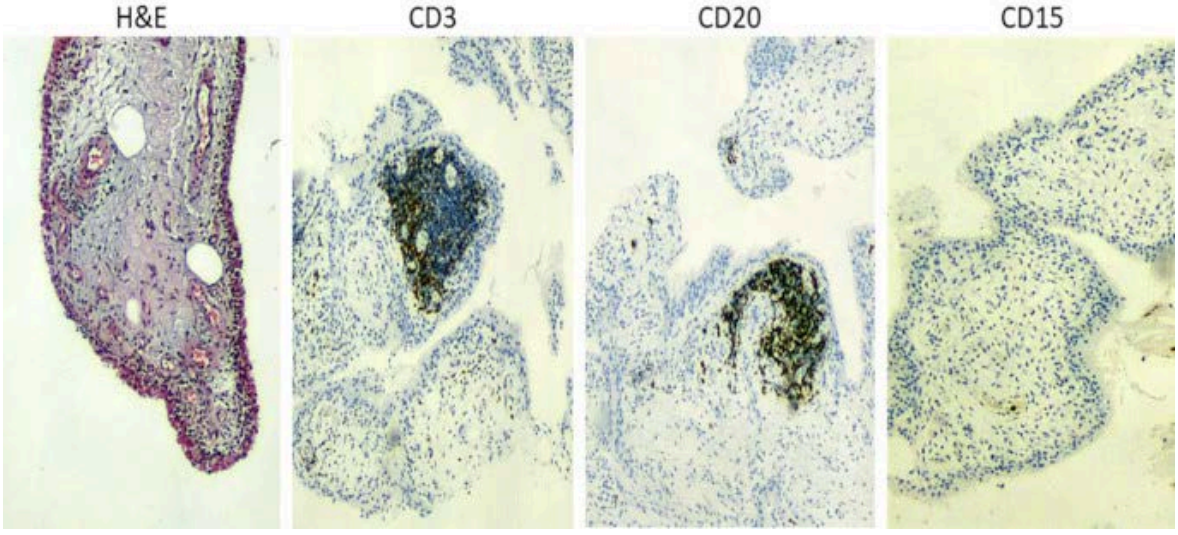
CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DELLA SINOVITE IN CORSO DI FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE: UN CASE REPORT

PO:14:275

V. Venerito [1], G. Cazzato [2], P. Portincasa [3], A. Cimmino [2], M. Giannotta [1], G. Lopalco [1], F. Iannone [1]
[1]U.O. Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari; [2]U.O. Anatomia Patologica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari; [3]U.O. Medicina Interna I, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

Scopo del lavoro. Sebbene il coinvolgimento articolare in pazienti con Febbre Mediterranea Familiare (FMF) sia stato ampiamente descritto, mancano evidenze sulle caratteristiche istopatologiche della sinovite correlata alla FMF. La biopsia sinoviale ecoguidata (USSB) sta emergendo come uno strumento prezioso per comprendere i meccanismi patogenetici delle artropatie infiammatorie e per acquisire informazioni in grado di guidare la scelta del trattamento. Per la prima volta, qui descriviamo le caratteristiche della sinovite in corso di FMF da un campione sinoviale ottenuto con USSB.
Metodi. Un paziente di etnia caucasica di 53 anni fu inviato all'attenzione della nostra equipe nel Settembre 2020 scorso per gonartrite sinistra. Negava psoriasi attiva ed anamnestica e non aveva mai lamentato in passato artralgie e tumefazioni articolari. Allo stesso modo, la sua anamnesi familiare risultò irrilevante, fatta eccezione per l'ascendenza ebraica ashkenazita. Tuttavia, descrisse diversi episodi febbrili che si verificavano circa ogni 3 mesi dell'età di 30 anni, che era solito trattare con paracetamolo e ketoprofene Alla febbre si associavano talvolta rash pruriginosi agli arti inferiori. Riferì che la gonartrite si fosse verificata 5 giorno dopo un attacco febbrile. Il pannello autoanticorpale risultò negativo mentre il livello sierico della proteina C reattiva era di 11,3 mg/L. L'analisi del liquido sinoviale ottenuta con l'artrocentesi era risultata negativa sia microcristalli. Sia l'ecocardiografia che l'ecografia dell'addome addome non mostrarono segni di sierosite. Sospettando una malattia autoinfiammatoria furono richiesti i test genetici e fu avviata terapia empirica con colchicina 1 mg die dopo aver effettuato un'infiltrazione articolare di 40 mg di metilprednisolone.
Risultati. Risultò essere un portatore eterozigote della mutazione P396S/R408Q del gene MEFV. A tre mesi di terapia con colchicina, ebbe una riacutizzazione dell'artrite al ginocchio, mentre la febbre non si ripresentò. Fu fatta diagnosi di FMF, come suggerito dal soddisfacimento dei criteri di Tel-Hashomer e PRINTO/Eurofever e fu espletata una USSB sul ginocchio sinistro. Il reperto istopatologico mostrava sinovite di alto grado (punteggio di Krenn 5). Coerentemente, erano presenti alcuni aggregati pseudofollicolari CD3/CD20 positivi (Figura 1), insieme ad una lieve iperplasia del lining (3-4 strati) e ad un moderato aumento della cellularità del sublining con linfomonociti perivascolari. L'immunostaining per CD15 è risultata negativa. Il paziente iniziò dunque terapia con methotrexate 15 mg/settimana non lamentando riacutizzazione nei 6 mesi successivi.
Conclusioni. Questo è il primo report presente in letteratura sulle caratteristiche istopatologiche della sinovite in corso di FMF. Il patotipo sinoviale rilevato assomigliava al linfomieloide per l'infiltrato linfomonocitico e per la presenza di aggregati pseudofollicolari. Sebbene l'attivazione dei neutrofili sia un effettore chiave nella patogenesi della FMF, nella sinovite da FMF è stato trovato scarso infiltrato neutrofilico, coerentemente con il pattern istopatologico ricorrente in altre artropatie infiammatorie.

Keywords: *Febbre mediterranea, Biopsia sinoviale, artrite.*



P-ANCA-POSITIVE GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS PRESENTING AS INTERMITTENT FEVER AND BILATERAL MASTOIDITIS - A CASE REPORT

PO:14:276

D. Capocotta, S. Montalbano, E. Tirri
U.O.S.D. Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco - Ospedale del Mare, Napoli

Background. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) directed to proteinase 3 (PR3) is considered the serologic marker for granulomatosis with polyangiitis (GPA). However, in the last years, patients with myeloperoxidase (MPO)-ANCA positive GPA have been increasingly reported. Recently, several studies have suggested that MPO-ANCA positive GPA might represent a clinically distinct subset of AAV, which was different from MPO-ANCA positive microscopic polyangiitis (MPA) and PR3-ANCA positive GPA in European patients (1, 2).

Clinical case. In December 2020, a 74-year-old male with history of diabetes and hypertension presented to our outpatient clinic with a 5 months lasting syndrome characterized by intermittent fever, bilateral hearing loss and pain behind the ears. At onset of syndrome, he had been diagnosed with otitis media by an otolaryngologist. After failure of three appropriate antibiotics, computed tomography (CT) of mastoids with contrast was performed and it showed fluid in middle ear surrounding the ossicles and in both mastoids air cells, confirming severe bilateral otitis media and mastoiditis. A whole-body CT performed to further investigate fever, which did not respond to antibiotics, failed to rule out other potential causes. Physical examination revealed sensory disturbance in the upper limbs with burning dysesthesia and normal tendon reflexes; lung and cardiac examination were unremarkable; abdomen was not tender to touch and hypochondriac organs were not palpable; no peripheral lymph nodes were palpable. The electroneuromyography (ENMG) study demonstrated a mononeuritis multiplex predominantly involving the sensory fascicles in both upper limbs. The laboratory tests revealed a severe normochromic, normocytic anaemia (Hb 7.8 g/dL), elevation of the erythrocyte sedimentation rate (36 mm/h) and C-reactive protein (94 mg/L), mild hypertransaminasemia (AST 65 U/L and ALT 82 U/L, normal value less than 40), hyperferritinemia (412 ng/mL, normal value 13-150), normal creatinine, normal urinalysis and negative blood cultures. Autoimmune work-up showed positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (P-ANCA) 1:160 (<1:20) and positive myeloperoxidase IgG 4.1 A.I. (<1). Based on the presence of myeloperoxidase-ANCA positivity, constitutional symptoms, both otitis media with mastoiditis and mononeuritis multiplex, he was diagnosed with P-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis.

REFERENCES

1. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 2953-2963.
2. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 2945-2952.

Keywords: *Anti-myeloperoxidase, Fever of unknown origin, Refractory mastoiditis.*

UNA GRAVIDANZA INASPETTATA: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO GRAVIDICO

PO:14:277

M. D'Amico, M. Di Penta, E. Sabatini, F. Cipollone, E. Celletti
Servizio di Reumatologia, Istituto di Clinica Medica, Università G. d'Annunzio Chieti

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata da impegno multiorgano e alterazioni autoanticorpali tipiche. Poiché il picco di incidenza si ha durante l'età riproduttiva, è interessante valutare il suo decorso in gravidanza: sebbene le complicanze gravidiche in corso di LES sono più note e studiate, la letteratura riguardo il suo esordio in gravidanza offre una casistica limitata.
Case-report. Paziente di 37 anni, primigravida, anamnesi patologica remota negativa. Alla 4ª settimana di gestazione, comparsa di artralgie migranti ed epigastralgia, quest'ultima peggiorata alla 15ª settimana con diarrea e vomito incoercibile. Per evidenza di versamento ascitico ed appendicite, è stata effettuata appendicectomia con posizionamento di drenaggio peritoneale temporaneo. In concomitanza, riscontro di ipoalbuminemia (2.2 g/dl) e proteinuria significativa (353 mg/die), in seguito rientrate dopo monitoraggio nefrologico per sospetta pre-eclampsia.
A due settimane dall'intervento comparsa di febbre (max 38.8°C), dolore addominale e diarrea (negative le indagini infettivologiche colturali e sierologiche), artralgie a carattere sostitutivo, dispnea per sforzi lievi ed astenia. Agli esami ematici riscontrata anemia normocitica normocromica (Hb 8.3 g/dl), positività degli ANA 1/320 pattern omogeneo, anti-DNA 53.2 UI/ml in EIA e 1/20 in IFI, ENA SSA/Ro 125.3 UA/ml, anti-Sm 14.8 UA/mL, C3 51 mg/dl e C4 8 mg/dl.
Posta diagnosi di LES ad esordio in gravidanza, secondo i criteri classificativi SLICC, ACR ed EULAR 2019. Avviata quindi terapia con idrossiclorochina 200 mg x 2 die, prednisone 50 mg die (con tapering fino a 25 mg in 4 settimane) e ASA 100 mg die. Per isolata debole positività delle IgM aCL, è stata aggiunta EBPM 6000 UI die in profilassi primaria.
La gravidanza si è svolta in progressione regolare con monitoraggio eco-Doppler periodico dei parametri materno-fetali, in particolare del BCF a cadenza bisettimanale dalla 18ª alla 28ª settimana, fino al parto cesareo avvenuto alla 37ª settimana, senza complicanze (feto vivo e vitale di sesso femminile; APGAR 9-10). La neonata ha presentato isolato episodio di bradicardia transitoria con riscontro di ENA positivi per anti-SSA, in seguito negativizzatisi dopo 2 mesi: esclusa quindi la diagnosi di "lupus neonatale" dopo valutazione pediatrica reumatologica.
Nello stretto follow up della paziente, si è assistito ad un progressivo miglioramento dei parametri clinici e di laboratorio, con riduzione del titolo degli anti-DNA ed anti-SSA, negativizzazione degli anti-Sm e recupero di valori normali di C3, C4 ed emoglobina (SLEDAI-2K 13 all'esordio, 6 dopo 6 mesi), permettendo un'ulteriore riduzione della posologia steroidea fino a 10 mg die.
Conclusioni. La diagnosi di LES in gravidanza è insidiosa, a causa delle difficoltà diagnostiche legate alle modifiche fisiologiche o alle patologie concomitanti o slatentizzate dalla gestazione. Un'attenta valutazione multidisciplinare ed uno stretto monitoraggio di eventuali viraggi clinici, possono indirizzare il corretto inquadramento diagnostico ed evitare possibili complicanze materno-fetali.

Keywords: *LES, Gravidanza, Case-report.*

UTILIZZO DEL VEDOLIZUMAB NELLA MALATTIA DI BEHÇET REFRATTARIA: UN CASE REPORT

PO:14:278

M. Arbrile, M. Radin, D. Rossi, G.W. Jones, P. Miraglia, E. Menegatti, D. Roccatello, S. Sciascia
Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. Descritta per la prima volta nel 1937, la malattia di Behçet (BD) è una malattia infiammatoria multisistemica, caratterizzata da afte orali e/o genitali ricorrenti, lesioni cutanee, uveiti e potenziale coinvolgimento neurologico, articolare e gastrointestinale.
Prima della diffusione dei farmaci biologici, le opzioni per il trattamento della BD si limitavano a corticosteroidi e immunosoppressori tradizionali. In questo studio riportiamo il caso di una donna di 49 anni con BD e interessamento multiorgano con prevalente componente intestinale, non responsiva a tutti gli approcci terapeutici precedenti (convenzionali e biologici) trattata con successo con Vedolizumab (VDZ).
A nostra conoscenza, questo è il primo caso clinico che descrive l'impiego del VDZ nel trattamento della BD.
Materiale e Metodi. La paziente è stata seguita dal nostro centro in maniera prospettica secondo le norme di buona pratica clinica. Il VDZ è stato somministrato endovena con un dosaggio di 300 mg alla settimana 0, 2 e successivamente ogni 4 settimane.
Risultati. Al termine della seconda gravidanza, la paziente ha sviluppato aftosi orale e genitale, eritema nodoso e oligoartrite ed è stata posta diagnosi di BD. L'anno successivo veniva confermato il coinvolgimento di malattia a livello intestinale tramite colonscopia con esame istologico.
A partire dal 2010, la donna è stata trattata con svariati cDMARDS e bDMARDS (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab, e ustekinumab), tutti interrotti per mancanza di risposta o intolleranza.
Visto il prevalente coinvolgimento intestinale della patologia della paziente, veniva impostata terapia con VDZ, sulla base delle evidenze di efficacia ottenute in pazienti con IBD e delle somiglianze del BD con queste ultime. Il VDZ è un farmaco recentemente approvato per le IBD che antagonizza l'integrina alfa4beta7, normalmente espressa su linfociti T e cellule mononucleari, inibendo la migrazione delle cellule infiammatorie mononucleari nella mucosa intestinale, e dunque mitigando l'infiammazione.
Già a partire della seconda somministrazione di VDZ la paziente ha riportato un miglioramento soggettivo della componente gastrointestinale e delle artralgie. Promettenti sono stati anche i risultati ottenuti a carico degli eritemi nodosi agli arti inferiori, andati incontro a risoluzione completa a seguito della terza infusione. A distanza di 6 mesi dall'inizio del VDZ vi è stata una completa risoluzione dell'aftosi.
Conclusioni. Il caso proposto riporta l'efficacia del VDZ nell'indurre remissione di malattia a 6 mesi in una paziente con BD, non responsiva agli approcci terapeutici convenzionali.
Gli anti-TNF alfa hanno rivoluzionato il trattamento nella BD non responsiva, ma in caso di fallimento terapeutico degli stessi, le opzioni sono limitate. Il VDZ potrebbe rappresentare un nuovo strumento nell'armamentario terapeutico della BD, specialmente in pazienti con coinvolgimento intestinale e non responsivi al trattamento standard o agli anti-TNF-alfa.

Keywords: *Malattia di Behçet, Vedolizumab, Farmaci biologici.*

SUCCESSFUL TREATMENT WITH INFLIXIMAB IN COEXISTING SARCOIDOSIS AND PRIMARY SJÖGREN SYNDROME - A CASE REPORT PO:14:279

S. Montalbano, D. Capocotta, E. Tirri
U.O.S.D. Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco, Ospedale del Mare, Napoli

Background. Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown origin with predominant lung involvement. Pulmonary sarcoidosis may coexist with other autoimmune diseases, most often, cases of sarcoidosis associated with Sjögren syndrome (SS) are described, where patients have signs of both diseases.
Clinical case. In June 2020, a 54-year-old female presented to our outpatient clinic with a 1 year history of intermittent fever, fatigue, arthralgia and progressive dry mouth and dry eyes. Physical examination was unremarkable except dryness of oral mucosa and submandibular lymphadenopathy. Laboratory tests revealed an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 83 mm/h and a serum C-reactive protein (CRP) level of 68 mg/L, rheumatoid factor was 119 UI/mL, C3 and C4 levels were normal. High-resolution computed tomography (HRCT) showed hilar and mediastinal lymphadenopathy and multiple small excavated pulmonary nodules, with increased metabolic activity on PET/CT imaging (Figure 1). Bronchoalveolar lavage demonstrated an increase in CD4+/CD8+ T cell ratio. Mycobacterial and fungal cultures were negative. To investigate the mediastinal lymphadenopathy, a mediastinoscopy with biopsy was performed. The histological exam revealed multiple noncaseating granulomatous lymphadenitis. The diagnosis of sarcoidosis was established based on the clinical, imaging, and pathological findings. In order to further investigate the etiology of sicca syndrome, immunologic tests were performed: antinuclear antibody (ANA) resulted positive at 1:1280 diluition accompained with the presence of SS-A/Ro and SS-B/La antibodies. Histopathological examination of minor salivary glands showed periductal lymphocytic infiltration. The patient was diagnosed with coexisting sarcoidosis and SS. We started with high-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy (500 mg for 3 days), followed by medium-dose glucocorticoids (GCs) combined with methotrexate (MTX), up to a maximum of 20 mg weekly, and hydroxychloroquine. At 3-month follow-up visit, no clinical improvement was observed (recurrent fever and arthralgia) and ESR and CRP levels remained elevated (69 mm/h and 55 mg/L). So, we decided to start infliximab in combination with MTX and low-dose GCs. After 6 months, we reported a dramatic response to therapy, with resolution of fever, arthralgia and normalization of inflammatory markers.

REFERENCE
Curr Opin Pulm Med. 2018; 24: 504-512.

Keywords: *Lung sarcoidosis, Sjögren syndrome, Fever of unknown origin.*

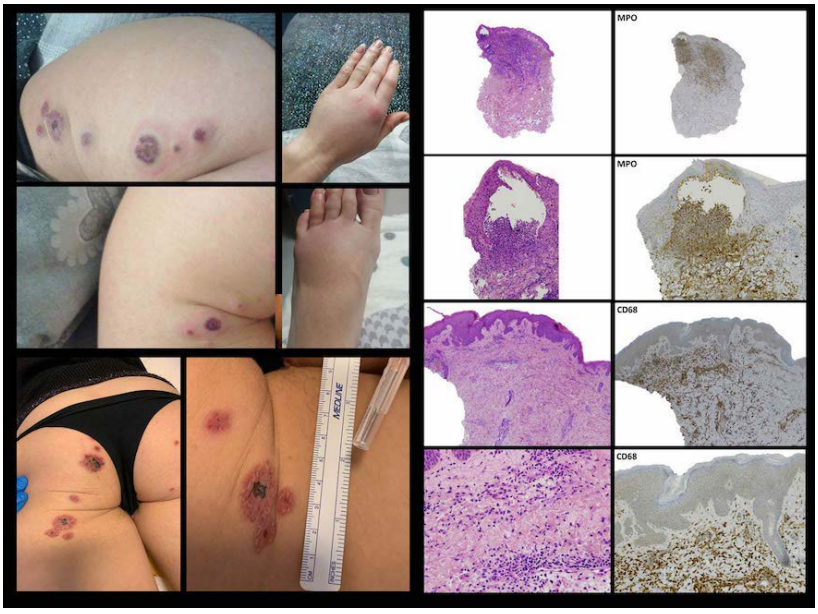
REAZIONE AUTOIMMUNE A SEGUITO DI VACCINAZIONE CON ASTRAZENECA (AZD1222) PER COVID-19: CASE REPORT

PO:14:280

M. Capassoni [1], F. Galluccio [2], S. Ketabchi [3], R. Caramelli [4], A. Cassisa [3], S. Guiducci [1,2]
[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi di Firenze; [2]S.O.D. Reumatologia A.O.U. Careggi, Firenze; [3]S.O.C. Anatomia Patologica Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze; [4]S.O.D. Neurofisiopatologia A.O.U. Careggi, Firenze

Riportiamo il caso di una donna di 37 anni, con anamnesi muta, che quattro giorni dopo la vaccinazione (Astrazeneca AZD1222) ha manifestato comparsa di un rash cutaneo caratterizzato da placchi di lesioni vescicolari, vesciculo-papulari, parzialmente confluenti con alone periferico e centro necrotico sulle cosce, piedi e faccia senza distribuzione dermatomerica o prurito.
Inoltre presentava artrite alle articolazioni metacarpofalangee (dimostrata ecograficamente), edema improntabile di mani e piedi, debolezza muscolare e dolore neuropatico ai piedi.
Abbiamo quindi eseguito biopsia cutanea con punch di tre differenti tipi evolutivi di lesione con specimen inviati per esame istologico, immunoistochimico e di immunoflorescenza.
Abbiamo inoltre raccolto campioni di sangue per la ricerca di ANA, ANCA, anti-dsDNA, immunoblot per malattie del connettivo e crioglobuline.
La paziente è stata quindi trattata in modo profilattico con claritromicina e valaciclovir (proseguita per due settimane) prima di eseguire infusione di 125 mg di metilprednisone succinato seguito da tapering orale (prednisone 25 mg) fino a completa sospensione in 3 settimane.
Le lesioni cutanee sono scomparse rapidamente nella prima settimana.
Agli esami ematici era presente elevazione della PCR in uno stato neutrofilico con procalcitonina e autoanticorpi negativi.
L'istologia ha mostrato dermatite neutrofilica pustolare a differente stadio evolutivo talvolta con la presenza di infiltrato neutrofilico necrotizzante con detriti nucleari (nuclear dust) senza dimostrazione di vasculite. L'immunoistochimica ha mostrato prevalenza di neutrofili (MPO+) e istiocitomacrofagi (CD68+) con rare cellule T (CD3+) e B (CD20+) in assona di plasmacellule.
L'immunoflorescenza è risultata negativa di conseguenza il rash è stato classificato come sindrome di Sweet.
Quattro settimane dopo la sospensione dello steroide, la paziente ha effettuato EMG a causa della persistenza di dolore neuropatico ai piedi, di debole muscolare e di fatigue. Lo studio ha mostrato la presenza di miosite a livello del muscolo tibiale anteriore in assenza di evidenza di polineuropatia.
Ripetuti gli autoanticorpi è stata riscontrata positività degli ANA (1:160 Ac1, 4, 5) con positività borderline degli anti-Pm/Scl 75 con rialzo delle aldolasi.
Abbiamo quindi ripetuto l'EMG con dimostrazione di miosite sub-acuta di moderata severità in assenza di danno muscolare o polineuropatia.
Il quadro è stato quindi classificato come polimiosite secondaria a reazione autoimmune post vaccino.
A nostra conoscenza questo è il primo case report di reazione avversa al vaccino Astrazeneca per COVID che abbia studiato in dettaglio la reazione autoimmune a livello cutaneo e sistemico. Attualmente la paziente è candidata a terapia con IVIg (2 gr/kg).
Lo sviluppo di reazione autoimmune dopo infezione da SARS-CoV2 è stata descritta in maniera estensiva; in ogni caso evidenza di autoimmunità a seguito della vaccinazione stessa sembra mancare al momento. Il nostro caso suggerisce che in soggetti predisposti la vaccinazione possa scatenare fenomeni autoimmuni così come l'infezione naturale.

Keywords: *SARS-CoV-2, Vaccino, Autoimmunita.*



PACHIMENINGITE IPERTROFICA COME CAUSA INSOLITA DI CEFALEA IN CORSO DI LUPUS SISTEMICO

PO:14:281

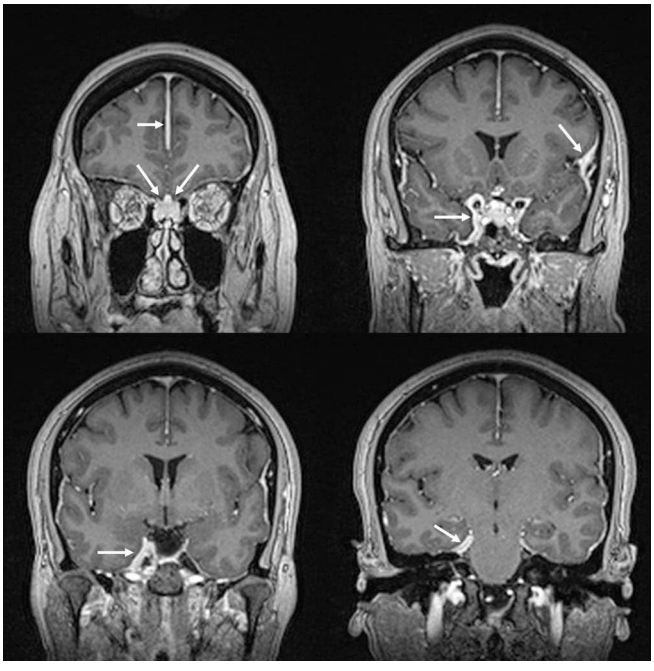
S. Fasano [1], L. Ugga [2], M. Coscia [1], E. Gaggiano [1], R. Tirri [1], F. Ciccia [1]
[1]Reumatologia Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]Neuroradiologia, Università di Napoli Federico II, Napoli

Scopo del lavoro. La pachimeningite ipertrofica (HP) è una patologia rara caratterizzata da ispessimento della dura madre (1). L'associazione tra lupus eritematoso sistemico (LES) e HP è rara. Riportiamo qui il caso di una donna affetta da LES complicato da HP.
Caso clinico. A Gennaio 2020 viene alla nostra osservazione una paziente di 50 anni affetta LES. Aveva ricevuto diagnosi nel 1999 all'età di 30 anni, per la presenza di oligoartrite e anemia emolitica. La paziente era in remissione clinica da circa 5 anni in trattamento con idrossiclorochina 400 mg/die. Alla visita riferiva una cefalea severa e persistente da circa un mese. L'esame neurologico non rivelava segni di irritazione meningea né deficit neurologici. I test di laboratorio erano risultati normali eccetto per ipocomplementemia (C3:64 mg/dl, C4:8 mg/dl), elevate proteina C reattiva (4,7 mg /dl) e velocità di eritrosedimentazione (36 mm/h). La valutazione immunologica ha mostrato anticorpi anti-DNA:134 UI, ENA screening positivo, LAC assente, anticardiolipina IgG: >160, IgM: 56,3 MPL-U/mL e anticorpi anti-β2 glicoproteina IgG>160, IgM:36.5 U/ml. Si consigliava una visita neurologica urgente e l'esecuzione di risonanza magnetica (RMN) encefalo che tuttavia la paziente non praticava per risoluzione della sintomatologia. Ad Agosto 2020 tornava alla nostra osservazione per improvvisa amaurosi occhio destro associata a cefalea ingravescente e anosmia. La pressione arteriosa e la temperatura corporea erano normali. Non vi era papilledema all'esame del fondo oculare. La RM encefalo ha mostrato la presenza di un diffuso ispessimento della dura madre in sede fronto-temporo-parietale bilaterale con impregnazione dopo iniezione ev di mezzo di contrasto e di aspetto marcato in temporale destra e fronto-temporale sinistra a cui si associava un diffuso ispessimento ed impregnazione in corrispondenza del planus sfeno-etmoidale (Figura 1). Il liquido cerebrospinale era normale per biochimica e negativo per batteri e micobatterio tubercolare. Il quantiferon test risultava negativo. Le veniva proposta terapia con ciclofosfamide che tuttavia rifiutava. Veniva quindi trattata con boli di steroidi seguiti da prednisone orale (0,5 mg/kg/die) e micofenolato mofetile 3 g/die, con graduale riacquisizione del visus e dell'olfatto entro il settimo giorno dall' inizio della terapia steroidea, che è stata ridotta in 6 settimane. Non ha più lamentato cefalea.
Conclusioni. Nel caso descritto, sulla base degli esami batteriologici negativi e del rapido miglioramento clinico con la terapia steroidea e immunosoppressiva, abbiamo considerato la HP come manifestazione neurologica in corso di LES. Anche se rara, la HP dovrebbe essere considerata nei pazienti lupici che presentano cefalea severa e persistente poiché una terapia tempestiva può prevenire le sequele neurologiche a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Brüggemann N, et al. Cranial pachymeningitis: a rare neurological syndrome with heterogeneous aetiology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 81: 294-298.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Pachimeningite ipertrofica, Cefalea.*



NON TUTTE LE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI SONO COVID-19: POLMONITE ACUTA DA MTX, UN CASO CLINICO

PO:14:282

F. Ghellere [1], A. Finucci [1], B. Lucchino [1], A. Biasotto [2], A. Tedesco [1], F. Cattazzo [2], M. Bortolotti [1], S. Lombardi [1]
[1]AULSS9, U.O.C. Medicina Generale Ospedale Fracastoro, San Bonifacio (VE); [2]Università degli Studi di Verona, Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Verona

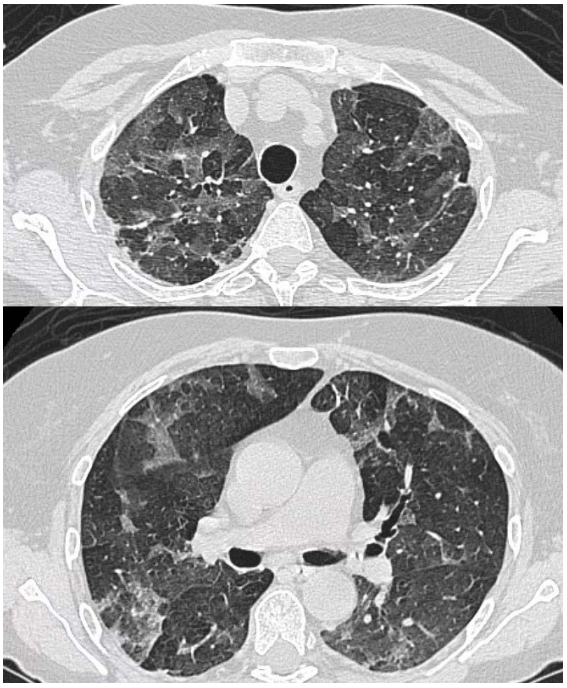
Scopo del lavoro. Il metotressato (MTX) è un farmaco cardine in reumatologia. Le sue azioni risultano mediate:
1) da effetti sul metabolismo dell'acido folico, agendo come antagonista competitivo dell'acido diidrofolico nel legame alla diidrofolato reduttasi;
2) dall'aumentata concentrazione dell'adenosina, potente antiinfiammatorio;
3) da meccanismi come l'inibizione della replicazione cellulare e della produzione di citochine proinfiammatorie.

Nonostante il largo impiego, non è completamente chiara la farmacodinamica. Si descrive il caso di una paziente di 67 anni con artrite reumatoide early e recente avvio di terapia con MTX (da 6 mesi, con incremento di dose fino a 17.5 mg s.c.) ricoverata d'urgenza per insufficienza respiratoria, polmonite interstiziale acuta e necessità di ossigenoterapia.

Materiali e Metodi. La paziente si rivolgeva al PS per dispnea e febbre (>38°C) da una settimana non responsiva ad antibioticoterapia. Risultavano negativi tamponi antigenici/molecolari SARS-CoV-2 e IgG/IgM anti-SARS-Cov-2. Gli esami strumentali evidenziavano: rinforzo interstiziale a Rx torace, aree di vetro smerigliato alla TC. Agli ematochimici: flogosi (PCR 78 mg/L), lieve linfocitopenia, non leucocitosi, negatività di procalcitonina. Si avviava antibioticoterapia empirica ad ampio spettro nell'attesa degli approfondimenti. Nell'ipotesi di polmonite infettiva si eseguivano emocolture, ricerca betaDglucano, dell'antigene urinario di L. Pneumophila e S. Pneumoniae, tampone nasale per sequenze genomiche di virus respiratori comuni e batteri atipici, approfondimenti risultati tutti negativi. Esami reumatologici confermavano positività ad alto titolo di FR e Ab antiCCP.

Risultati. Data la recente introduzione dell'immunosoppressore e la mancata risposta a molteplici antibiotici, nell'ipotesi di polmonite interstiziale acuta da MTX, si somministrava ex adiuvantibus corticosteroide endovenoso (equivalente 1 mg/kg prednisone) a scalare con immediata risposta clinica ed apiressia, riduzione degli indici flogistici con miglioramento degli scambi respiratori fino a svezzamento O2-terapia, e alla dimissione della paziente.

Conclusioni. La polmonite da MTX è descritta come reazione rara, che avviene nell'arco di settimane/mesi dopo inizio di terapia. Dalla letteratura emerge che metà dei casi totali di polmonite da MTX riguardava soggetti con AR e terapia settimanale a bassa dose rispetto a percentuali nettamente minori nelle patologie ematologiche/neoplastiche, nonostante l'utilizzo di dosaggi elevati antineoplastici (Imokawa et al., 2000) Una revisione ha riscontrato una prevalenza molto bassa di questa reazione avversa (15 pazienti con polmonite, 84 con danno polmonare da metotressato su 3.463 pazienti con AR e MTX), (Salliot & Van Der Heijde, 2009), che tuttavia rimane da considerare in relazione alla gravità delle manifestazioni cliniche necessitanti la sospensione del farmaco e tempestivo avvio di terapia adeguata. Si ipotizza che il danno polmonare sia dovuto a una forma di ipersensibilità o effetto tossico diretto in soggetti predisposti, a cui segue uno stato di infiammazione diffusa, in verosimile reazione idiosincrasica non dose dipendente.



Keywords: *Polmonite interstiziale, Metotressato, Artrite reumatoide.*

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) E SINDROME DI STEVENS-JOHNSON/NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA (SJS/NET): UN CASO EMBLEMATICO PER UNA 'BOLLA' SPECULATIVA SU DIAGNOSTICA E TERAPIA

PO:14:283

R. Di Taranto [1], M. Gerosa [1,2], G. Cincinelli [1], F. Orsini [1], A. Rindone [1], L. Argolini [2], G. Moroni [3], A. Murgo [2], R. Caporali [1,2]
[1]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; [2]Divisione di Reumatologia, ASST Pini-CTO, Milano; [3]Divisione di Nefrologia e Dialisi, Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Scopo del lavoro. Descrivere l'ampia variabilità fenotipica e di severità del LES e il possibile approccio alla diagnosi differenziale e al trattamento delle relative manifestazioni.
Materiali e Metodi. Donna ispanica di 33 anni giunta alla nostra attenzione nel marzo 2020 per astenia, poliartrite ed aftosi orale; al laboratorio leucopenia lieve, ipocomplementemia, positività per ANA 1:640 Sp, anti-dsDNA ad alto titolo. Posta diagnosi di LES, si impostava terapia con idrossiclorochina 200 mg/die, prednisone 12.5 mg/die e gastroprotezione.
Seguiva peggioramento clinico con nuovo riscontro di febbre (38.2°C), faringodinia e rash cutaneo tipo subacuto: valutata dal MMG che, nel sospetto di un quadro infettivo, consigliava sospensione di terapia steroidea e introduceva amoxicillina/clavulanato 875/125 mg TID.
Alcuni giorni dopo l'introduzione dell'antibiotico la paziente giungeva alla nostra osservazione per febbre (fino a 41°C), lesioni cutanee diffuse e scadimento delle condizioni generali. All'ingresso la cute si presentava eritrodermica con lesioni ulcerate e segno di Nikolsky positivo, localizzate a tronco, addome, viso e genitali. In considerazione della relazione temporale tra introduzione di nuovi farmaci e interessamento muco-cutaneo, si poneva il sospetto di SJS/NET, complicante il quadro di LES, per cui si sospendevano tutte le terapie in atto. Emocolture e tampone SARS-CoV-2 risultavano negativi. Gli esami ematici evidenziavano anemia normocromica-normocitica (Hb 10,4 mg/dl) e neutropenia (<500 mm^3), incremento di VES e PCR, ipoalbuminemia, aumento di transaminasi e gamma-GT con normali indici di funzionalità renale, ANA 1:640 cito+, FR positivo, anti-SSA e anti-dsDNA ad alto titolo. L'esame urine mostrava albuminuria e franca emoglobinuria con 4-8 eritrociti per campo microscopico al sedimento e proteinuria di 2 g/24 h.
Il quadro clinico e laboratoristico deponeva per severo flare lupico con interessamento cutaneo, ematologico, renale e articolare. Veniva eseguita biopsia renale, con quadro istologico di glomerulonefrite classe III+V con pattern 'full house' all'immunofluorescenza, per cui la paziente veniva sottoposta a terapia con metilprednisolone 500 mg EV per 3 giorni e successivamente per os, associato a terapia con micofenolato mofetile 3 g/die con progressivo miglioramento clinico.
Risultati. Il quadro clinico era di difficile interpretazione per la presenza di severe manifestazioni cutanee - possibile espressione di malattia, tipo SCLE - ma anche di eventuale sovraimposta reazione avversa a farmaci. In fase acuta l'uso di steroide ad alte dosi risultava efficace per entrambe le ipotesi, riducendo, infatti, la mortalità in SJS/NET, non incrementando il reale rischio infettivo. Sorgevano, invece, dubbi sul trattamento cronico: il quadro multi-sistemico di patologia guidava la nostra scelta terapeutica verso l'introduzione di farmaci immunosoppressivi. Si soprassedeva, infine, sulla reintroduzione dell'idrossiclorochina in acuzie per il noto rischio di rare reazioni cutanee.
Conclusioni. Seppur in assenza di una chiara eziologia delle lesioni bollose muco-cutanee il comune approccio terapeutico ha permesso la complessa gestione del quadro.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Stevens-Johnson, Reazione avversa a farmaci.*

UN RARO CASO DI SARCOIDOSI SISTEMICA INDOTTA DA UN TATUAGGIO PO:14:284

R. D'Alessandro, M. Bardelli, B. Frediani, E. Selvi
U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Siena

Scopo del lavoro. Descrivere la diagnosi e la terapia di un caso raro di sarcoidosi indotta da un tatuaggio.
Materiali e Metodi. Raccolta di dati clinici, laboratoristici e strumentali di una paziente giunta alla nostra osservazione.
Descrizione del caso e Risultati. Riportiamo il caso di una donna di 40 anni con anamnesi muta. La paziente si era rivolta al pronto soccorso del nostro nosocomio per la comparsa di febbre e tumefazione bilaterale delle caviglie, rivelatasi poi una sinovite. Nel sospetto di un'artrite reattiva era stata avviata terapia antibiotica e steroidea a scalare. Circa 10 giorni dopo, allo scalare dello steroide, la paziente sperimentava una recidiva della sintomatologia, associata ad un marcato incremento degli indici di flogosi. Ad un attento esame obiettivo, emergeva la presenza, oltre che di un quadro artritico a carico delle caviglie, anche di alcune papule dolenti a carico della spalla sinistra, in corrispondenza di un piccolo tatuaggio, fatto circa 20 anni prima e di colore nero (monocromatico). Nel sospetto di una reazione sarcoidea a carico del tatuaggio, abbiamo eseguito una biopsia cutanea, confermando il sospetto di sarcoidosi sistemica con coinvolgimento cutaneo ed articolare (Figura 1). Dagli approfondimenti eseguiti, non era emerso un incremento dell'ACE né del lisozima sierico, inoltre anche un RX del torace risultava nei limiti. A questo punto, iniziavamo un trattamento con Methotrexate (MTX) e corticosteroidi ottenendo una remissione completa del quadro artritico nell'arco di 6 mesi.
Conclusioni. La sarcoidosi associata a tatuaggio può avere un coinvolgimento sistemico o localizzato ed oltre che sulle caratteristiche cliniche, la diagnosi si basa su elementi istopatologici. Le caviglie sono la sede articolare più frequentemente coinvolta dalla sarcoidosi presentandosi dal 75% al 100% dei casi. Il trattamento con corticosteroidi e disease modifying anti-rheumatic drugs incluso MTX ed idrossiclorochina hanno dimostrato efficacia sul coinvolgimento sistemico. Il nostro caso clinico mostra come la sarcoidosi indotta da tatuaggio monocromatico può presentarsi anni dopo la realizzazione dello stesso ed avere un coinvolgimento sia articolare che sistemico.

Keywords: *Sarcoidosi, Artrite, Tatuaggio.*

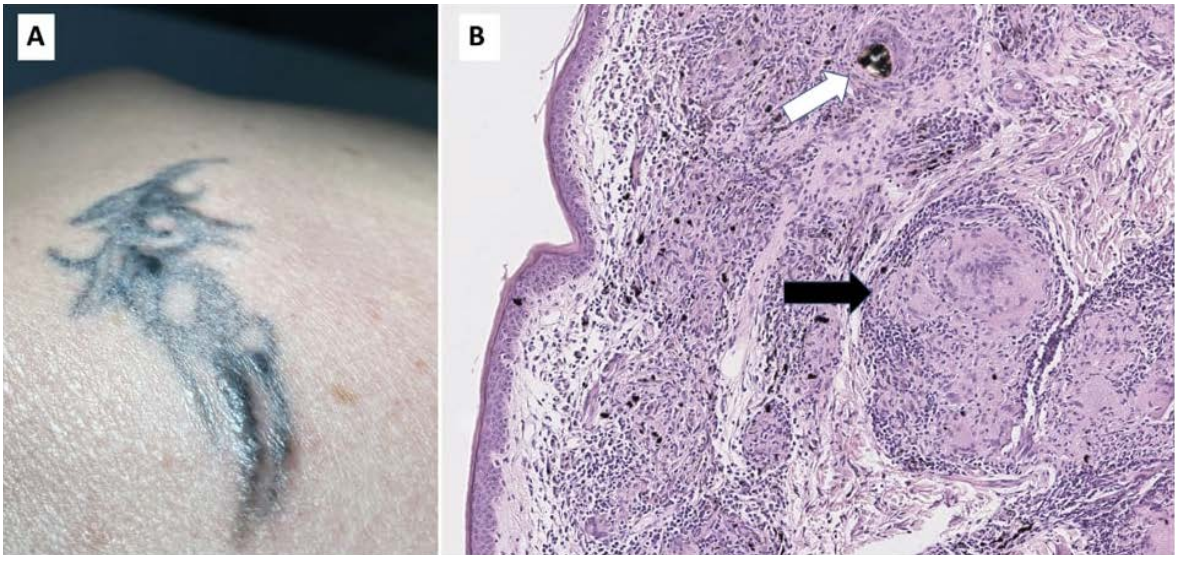


Figura 1 - **A.** Foto del tatuaggio sulla spalla sinistra, di circa 4 cm di lunghezza, circondato da eritema.
B. Istopatologia della lesione che mostra granulomi non caseosi (freccia nera) e cellule epitelioidi giganti che circondano i pigmenti neri del tatuaggio (freccia bianca).

UTILIZZO DI ADALIMUMAB AD ALTE DOSI IN PAZIENTE CON PIODERMA GANGRENOSO PERISTOMALE ASSOCIATO A MALATTIA DI BEHÇET

PO:14:285

N. Cabas, V. Manfré, M. Rizzo, M. Binutti, D. Colatutto, G. De Marchi, L. Quartuccio, S. De Vita
A.S.U.F.C., Clinica di Reumatologia di Udine

La malattia di Behçet (BD) è una vasculite sistemica ad interessamento multi-organo.
Il pioderma gangrenoso (PG) è una dermatosi neutrofilica che nel 50% dei casi si associa a malattie sistemiche. Può essere una manifestazione cutanea in corso di BD.
Caso clinico. M.D. è una donna di 70 anni con diagnosi BD atipico (HLA B51 negativo), esordito in aprile ’19, ad espressione mucocutanea (afte orali ricorrenti in concomitanza di neutropenia cronica, ulcere cutanee con istologia compatibile con BD), articolare e dubbio coinvolgimento encefalitico evidenziato all’imaging. La paziente veniva inizialmente trattata con Anakinra off-label, farmaco scelto per il miglior profilo di sicurezza nel contesto della neutropenia, con iniziale beneficio ma successiva perdita di efficacia con ripresa di flogosi sistemica, peggioramento della neutropenia ed episodi di rettoraggia.
In gennaio 2020 vi era il riscontro TC e colonscopico di lesione stenosante con aspetti ulcerativi di 9 cm all’ileo terminale con segni perforazione, per cui si eseguiva colectomia destra e confezionamento di ileostomia; l’esame istologico del colon risultava compatibile con BD.
Nel post-operatorio compariva un’estesa lesione ulcerativa della parete addominale (diametri 14x4 cm) compatibile con PG peristomale per cui, in marzo 2020, si introduceva terapia steroidea (0,5 mg/kg a scalare) e Infliximab 300 mg ogni 6 settimane.
Dopo iniziale beneficio con riduzione della lesione fino a 2x2 cm, si osservava nuova espansione dell’ulcera fino a 7,5x3.5 cm. Il TDM di infliximab risultava indosabile (<0.3; rt 3-10 mcg/ml), mentre il titolo degli anticorpi anti-Infliximab era elevato (510 U/mL; vn<9). Si decideva pertanto switch ad adalimumab (ADA) 40 mg ogni 14 giorni sottocute con riduzione della lesione a 6 cm x 2,5 cm.
In gennaio 2021 si assisteva ad un nuovo aumento dimensionale della lesione (7x13 cm) e si riscontrava la presenza di Ab anti-ADA 321 U/ml e TDM 0.4 mcg/ml. Considerando la soddisfacente risposta clinica iniziale, nonostante la comparsa di immunogenicità anti-farmaco si decideva di incrementare la dose di Adalimumab (160 mg al T0, 80 mg alla 2ª settimana e dalla 4ª settimana in poi 40 mg/settimanali) come già proposto in letteratura in pazienti con PG resistente alle prime linee di terapia, monitorando gli ab anti-ADA ed il TDM a cadenza mensile.
Nel mese successivo si assisteva ad un’ulteriore riduzione dell’ulcera e alla scomparsa degli anticorpi anti-farmaco (<10 U/mL) con normalizzazione del TDM (13.9 mcg/mL), dati riconfermati al 2° e 3° mese, Al terzo mese dato si osservava completa risoluzione della lesione.
Conclusione. Il caso clinico descritto supporta l’efficacia di ADA ad alte dosi in PG resistente a terapia di prima linea e dimostra la scomparsa degli anticorpi anti-ADA esponendo il paziente a dosi incrementali di farmaco, superando così un fattore di inattivazione farmacologica.

Keywords: *Behçet, Pioderma gangrenoso, Anticorpi anti-farmaco.*

MIELITE LONGITUDINALMENTE ESTESA, ESORDIO DI CONNETTIVITE MISTA?

PO:14:286

P. Volpe [1], P. Tocco [2], A. Raspa [1], R. Zicolella [1], M. Gabini [1]
[1]U.O.C. Reumatologia P.O. Spirito Santo, Pescara; [2]U.O.C. Neurologia di Urgenza - Stroke Unit P.O. Spirito Santo, Pescara

Introduzione. La Connettivite Mista è una connettivite da sovrapposizione, nella quale si riscontrano contemporaneamente manifestazioni tipiche di LES, AR, sclerodermia e/o polidermatomiosite, associate ad anticorpi anti RNP ad alto titolo; tra le manifestazioni cliniche più frequenti si annovera il fenomeno di Raynaud, presente nella quasi totalità dei pazienti. Le manifestazioni neurologiche sono presenti nelle patologie del connettivo in maniera eterogenea per percentuale e tipologia; un quadro di mielite può rappresentare esordio non frequente di patologia connettivitica (maggiormente nel lupus, raramente nella connettivite mista), rendendo pertanto necessario un adeguato inquadramento diagnostico, in ottica di diagnosi differenziale (principalmente con la sclerosi multipla), nonché di terapia.

Caso clinico. Paziente maschio, di anni 58, affetto da diabete mellito tipo I in terapia insulinica, giungeva in consulenza alla nostra osservazione, ricoverato presso la UOC di Neurologia di Urgenza- Stroke Unit del nostro P.O. per comparsa di progressiva ingravescente astenia agli arti inferiori, asimmetrica, quadro di paraparesi con grave compromissione dell'arto inferiore sx, con impossibilità alla stazione eretta senza appoggio e alla deambulazione.

Alla RMN rachide estesa alterazione di segnale C3-D8, compatibile con "mielite longitudinalmente estesa cervico-dorsale (LETM)". PEV da Pattern: esiti di NORB in OO. PES AASS: sofferenza delle vie somestesiche cervicali per dx>sx.

Riscontro di leucopenia con linfocitopenia lieve, positività ANA 1/1280 pattern coarse/fine speckled, anti dsDNA 17; ENA 44; anti-SSA 20, anti RNP 272; anti B2GPI 13.

Fenomeno di Raynaud da anni, artralgie maggiormente alle mani e al risveglio, associate a morning stiffness, con dubbi episodi pregressi di tumefazione. Agli esami: lieve riduzione del C3. Lieve rialzo proteinuria 24 h. Alla TC torace a livello della lingula e in sede basale bilaterale riscontro di "sfumate opacità a vetro smerigliato con associati segni di ispessimento dei setti e bronchiectasie da trazione come da iniziali fenomeni di interstiziopatia".

Al momento della valutazione il paziente aveva già eseguito boli steroidei; veniva poi impostata terapia steroidea a scalare con miglioramento clinico. Al controllo RMN ridotta estensione dell'alterazione di segnale da C6 a D6, con consensuale riduzione del rigonfiamento midollare. Inoltre, veniva documentata positività per anticorpi anti AQP4 all'immunofluorescenza indiretta.

Venivano ripetuti a distanza degli esami dell'autoimmunità che confermavano positività di ANA e di ENA RNP ad alto titolo, con negatività di ab anti Ds DNA.

Veniva pertanto formulata diagnosi di "LETM, verosimile esordio di Connettivite mista".

Per il mantenimento del paziente, in accordo con i colleghi Neurologi, si optava per terapia infusionale con Rituximab, tuttora in corso, programmando per il paziente un follow up combinato.

Conclusioni. Il quadro clinico sopra descritto può essere valutato come esordio clinico atipico di connettivite mista; in tale senso è stato quindi orientato il follow up clinico-terapeutico.

Keywords: *Mielite, Connettivite mista, Rituximab.*

AORTITE E CARDIOPATIA IPOCINETICA DA POSSIBILE MALATTIA IgG4 CORRELATA

PO:14:287

G. Olivieri [1], F. Domenico [2], F. Ceccarelli [1], L. Agati [2], F. Conti [1], R. Priori [1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [2]U.O.C. Cardiologia, Sapienza Università di Roma

Background. La malattia IgG4-correlata (IgG4-RD) è una patologia infiammatoria sistemica, caratterizzata da lesioni espansive simil-tumorali, infiltrazione linfoplasmacellulare e fibrosi tissutale. Riportiamo un caso di possibile IgG4-RD con impegno dell'aorta e cardiopatia ipocinetica non ischemica.
Case report. Un uomo di 50 anni accedeva al PS per comparsa di febbre (T 37.8°C) e intenso dolore interscapolare a riposo. Gli esami ematochimici mostravano anemia microcitica, trombocitosi e incremento della PCR (110 mg/L). All'ecocardiogramma si documentava ectasia dell'aorta ascendente e una funzione sistolica moderatamente ridotta (FE 40%) con globale ipocinesia. Nel sospetto di dissecazione aortica il paziente veniva eseguita TC torace-addome con mdc. L'esame non rilevava né flap intimali né falso lume ma mostrava un diffuso ispessimento parietale dell'aorta toraco-addominale (max 12 mm), con enhancement periferico, esteso sino in sede sotto-renale e multiple immagini riferibili ad ulcere parietali penetranti (Figura 1). Veniva inoltre descritta una formazione polilobulariforme alla radice del mesentere (7x7 cm), senza potenziamento post-contrastografico. Tali reperti venivano confermati con angio-RMN. Una RMN cardiaca confermava la presenza di una cardiopatia ipocinetica con riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (FE 37%) ed escludeva un processo miocarditico. Tuttavia, i valori di T1 mapping risultavano significativamente aumentati come da fibrosi miocardica diffusa. Una TC delle coronarie documentava l'assenza di placche di significato emodinamico.
Per la definizione eziologica del processo flogistico aortico e della cardiopatia associata venivano eseguiti accertamenti infettivologici, ematologici e immunologici. L'esito degli esami mostrava di rilevante solo un aumento delle immunoglobuline IgG4 pari a 273 mg/dl (v.n. <86 mg/dl). Alla luce di questo riscontro e in considerazione dei reperti radiologici suggestivi di aortite, della lesione mesenteriale compatibile con lesione infiammatoria pseudotumorale e dell'assenza di reperti compatibili per altre condizioni patologiche come malattie infettive, linfomi o vasculiti sistemiche, veniva posto il sospetto di possibile IgG4-RD. La conferma diagnostica mediante esame istologico non veniva eseguita per l'impossibilità tecnica di ottenere materiale bioptico a causa del rischio operatorio.
Il paziente veniva trattato con PDN 50 mg/die con rapida discesa degli indici di flogosi e lenta graduale riduzione dell'ispessimento parietale aortico, delle dimensioni delle ulcere e del titolo ematico di IgG4. Gli ecocardiogrammi seriati mostravano una stabilità della funzione sistolica del ventricolo di sinistra. Una TC-PET, eseguita dopo 15 giorni di terapia, non documentava la presenza di lesioni captanti.
Conclusioni. La IgG4-RD è una patologia infiammatoria che può colpire diversi organi e tessuti. La più frequente manifestazione cardiovascolare è l'aortite/peri-aortite ma è stato anche descritto il coinvolgimento delle coronarie, delle valvole e del pericardio. Il coinvolgimento diretto del miocardio con infiammazione e/o fibrosi è stato raramente descritto.

Keywords: *Malattia IgG4 correlata, Aortite, Cardiopatia ipocinetica.*

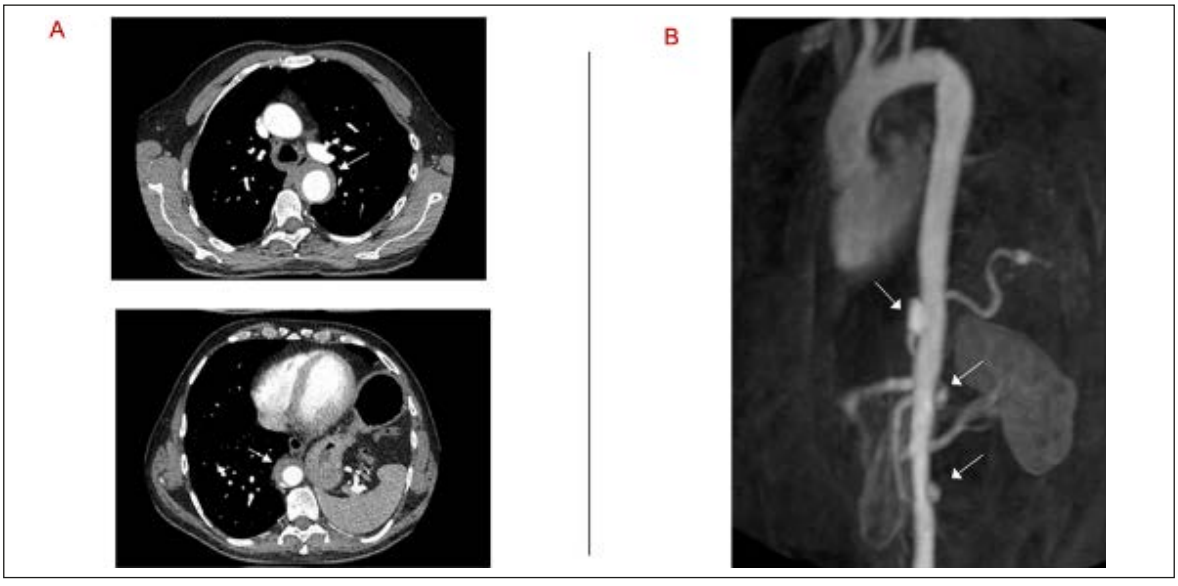


Figura 1 - **A.** TC toraco-addominale con mezzo di contrasto che mostra ispessimento delle pareti aortiche. **B.** Ricostruzione tridimensionale mediante risonanza magnetica dell'aorta che documenta la presenza di multiple ulcere penetranti (freccia).

RASH CUTANEO A GUANTO COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DELLA DERMATOMIOSITE AMIOPATICA SAE1 POSITIVA

PO:14:288

E. Gaggiano, S. Fasano, V. Marino, F. Ciccia, R. Tirri
Unità di Reumatologia Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Introduzione. Le miopatie infiammatorie idiopatiche sono un gruppo di patologie autoimmuni caratterizzate dall'infiammazione cronica del tessuto muscolare. Le manifestazioni extramuscolari comprendono il coinvolgimento cutaneo, polmonare, gastrointestinale e cardiaco. Nell'ampio spettro delle miopatie infiammatorie sono incluse le forme amiopatiche in cui il coinvolgimento muscolare è moderato o del tutto assente e le manifestazioni extramuscolari sono predominanti. La dermatomiosite amiopatica anti SAE1 (small ubiquitin-like modifier-1 activating enzyme) positiva è una rara forma di dermatomiosite caratterizzata da disfagia, interstiziopatia polmonare e da un coinvolgimento cutaneo severo e spesso refrattario alle terapie convenzionali. Descriviamo il caso di una paziente affetta da dermatomiosite anti SAE1 positiva con un insolito rash delle mani.
Caso clinico. A Gennaio 2021 si ricovera presso la nostra Unità di Reumatologia una paziente di 41 anni con un quadro clinico caratterizzato da febbricola, fenomeno di Raynaud e rash eritematoso non pruriginoso e ben demarcato delle mani. La paziente negava l'utilizzo di nuovi detergenti o farmaci. Precedentemente aveva ricevuto diagnosi di dermatite irritativa da contatto. In anamnesi, tiroidite di Hashimoto in trattamento sostitutivo. All'esame obiettivo la forza muscolare risultava conservata e non vi era evidenza di artrite attiva. La paziente negava dispnea, disfagia e perdita di peso recenti. Gli esami di laboratorio mostravano positività degli anticorpi anti nucleo (ANA) titolo 1:320 pattern finemente punteggiato, aumento della velocità di eritrosedimentazione (46mm/h) e della proteina C-reattiva (3.5 mg/dl), assenza di anticorpi anti dsDNA, anti Ro, anti La e anti Sm e normali valori degli enzimi muscolari. Il pannello specifico per le miopatie autoimmuni mostrava la positività per gli anticorpi anti SAE1. La RMN muscolare, l'EMG e l'ENG non mostravano alterazioni. L'EGDS concludeva per gastrite cronica erosiva non H.Pylori correlata e la Rx con doppio mezzo di contrasto evidenziava ridotta motilità e clearance esofagea. La TC ad alta risoluzione del torace non mostrava alterazioni. Lo screening per neoplasie (colonscopia, mammografia e PAP test) risultava negativo. Per caratterizzare il rash, veniva eseguita biopsia del dorso della mano sinistra. L'esame istologico si è rivelato privo di caratteri di specificità per Dermatomiosite o Dermatite irritativo-allergica. La videocapillaroscopia evidenziava normale densità capillare con alcune ectasie e tortuosità. Veniva posta diagnosi di Dermatomiosite amiopatica SAE1 positiva e iniziato trattamento con boli di steroide endovena seguiti da Prednisone per os e Metotressato sottocute, con repentino miglioramento del rash. Non c'è stata progressione nel coinvolgimento muscolare, articolare o gastrointestinale.
Conclusioni. Un rash eritematoso non pruriginoso ben delimitato delle mani dovrebbe essere considerato come una tra le possibili manifestazioni cutanee della Dermatomiosite amiopatica anti SAE1 positiva.

BIBLIOGRAFIA

Lundberg IE. Nature Reviews Rheumatology. 2018; 14: 269-278.
Wilson C. The Journal of Cutaneous Medicine. 2020; 4: 578-584.

Keywords: *Dermatomiosite amiopatica, SAE-1, RASH a guanto.*

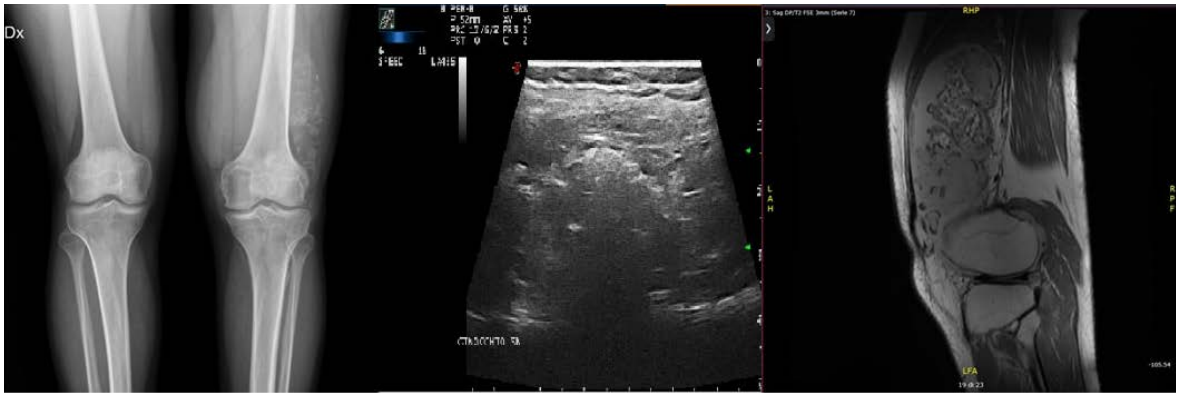
OSTEOCONDROMATOSI SINOVIALE, UN CASO CLINICO DI MONOARTRITE ACUTA

PO:14:289

G. Cincinelli [1], F. Orsini [1,2], A. Rindone [1,2], R. Di Taranto [1,2], A. Murgo [1,2], R. Caporali [1]
[1]U.O.C. di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano; [2]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

Scopo del lavoro. L'approccio diagnostico e terapeutico alla monoartrite acuta rappresenta una sfida per i clinici. A un quadro di monoartrite possono sottostare emergenze mediche, quale l'artrite settica, condizioni cliniche localizzate all'articolazione e alle sue strutture o condizioni cliniche sistemiche reumatologiche e non. L'approccio terapeutico più efficace è diverso per le specifiche eziologie.
Materiali e Metodi. Questo lavoro descrive il caso di un uomo di 26 anni proveniente dal Bangladesh, giunto alla nostra attenzione per monoartrite acuta di ginocchio sinistro. Il paziente riferiva la comparsa di tumefazione e dolore del ginocchio sinistro da 1 mese, non responsivo a farmaci anti-infiammatori non steroidei. Non riferiva traumi, febbre, infezioni o sintomi di interessamento d'organo. L'anamnesi patologica remota risultava muta. Il ginocchio sinistro era marcatamente tumefatto, con ballottamento rotuleo, dolorabilità e limitazione funzionale in flesso-estensione. Le manovre meniscali e per legamenti crociati risultavano negative. La restante obiettività appariva nella norma. Gli esami ematochimici mostravano una normale conta leucocitaria con formula conservata, indici di flogosi e acido urico nei limiti di norma. Fattore reumatoide, anticorpi anti-peptidi citrullinati e anticorpi anti-nucleo risultavano negativi, così come quantiferon e sierologia per epatiti maggiori. Per escludere un quadro di artrite settica, si eseguiva un'artrocentesi con evacuazione di 183 cc di liquido sinoviale giallo citrino carico, lievemente torbido e depolimerizzato. L'analisi del liquido sinoviale mostrava una conta leucocitaria di 1200 cellule/mm^3, l'esame colturale per aerobi e anaerobi e l'analisi del sedimento per ricerca di cristalli risultavano negativi. Le indagini di imaging effettuate al ginocchio sinistro (radiografia standard, ecografia e risonanza magnetica - figura) mostravano plurime formazioni amorfe a diversa matrice di composizione con distensione della capsula articolare nei recessi sottoquadricipitale, paracondiloidei e posteriore, in assenza di franche lesioni ossee o legamentose. Il quadro clinico e strumentale veniva completato con escissione chirurgica artrotomica della lesione e caratterizzazione anatomopatologica, con diagnosi istologica di osteocondromatosi sinoviale senza evoluzione sarcomatosa.
Risultati. Il ventaglio di diagnosi differenziali di monoartrite acuta è ampio e diversi algoritmi diagnostici operativi sono proposti in letteratura. La storia clinica, l'imaging e lo studio del liquido sinoviale rappresentano passi cruciali nell'approccio diagnostico. L'utilizzo razionale di questi strumenti permette di intercettare condizioni cliniche urgenti e di formulare rapidamente una diagnosi e la strategia terapeutica più efficace. Il caso presentato permette infine di riflettere sulla necessità di considerare tra le possibili diagnosi di monoartrite acuta patologie poco comuni della membrana sinoviale come l'osteocondromatosi.
Conclusioni. Un corretto utilizzo degli strumenti clinici permette una rapida diagnosi nei casi di monoartrite acuta, anche in presenza di patologie rare della membrana sinoviale.

Keywords: *Monoartrite acuta, Osteocondromatosi sinoviale, Diagnosi differenziale.*



NEFRITE LUPICA IN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE PSORIASICA IN TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB BIOSIMILARE

PO:14:290

D. Astorri, E. Vaccaro, V. Carraro, L. Nalotto, L. Bernardi, L. Punzi, C. Bernardi
Ospedale SS. Giovanni e Paolo, Venezia

I farmaci anti-TNFα, originators o biosimilari, sono approvati per il trattamento di alcune patologie reumatologiche tra cui artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante. Il loro avvento ha modificato profondamente il decorso delle malattie in cui vengono utilizzati. L' uso non è scevro da rischi, quello infettivo è il più noto, ma anche il rischio di induzione di autoimmunità può essere correlato all'uso di questi farmaci (lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome lupus like, vasculiti, interstiziopatia polmonare, sarcoidosi ed altre malattie) (1, 2). Riportiamo il caso clinico di un paziente affetto da artrite psoriasica, in trattamento con adalimumab biosimilare e methotrexate, con anemia, leuco-neutropenia, ematuria, proteinuria in range nefrosico, elevati indici di flogosi, ipocomplementemia, sierologia compatibile con LES inclusi anticorpi anti fosfolipidi, con ipertensione arteriosa, creatinina sierica nella norma, non altre manifestazioni cliniche associate a LES (Tabella I). La terapia con Adalimumab biosimilare e methotrexate veniva sospesa e si impostava terapia cortisonica orale con prednisone (0,5 mg/kg/die) con parziale beneficio. Quindi si eseguiva biopsia renale che mostrava glomerulonefrite lupica di classe V. Dopo tre giorni consecutivi di metilprednisolone 500 mg per via endovenosa, seguiti da prednisone (0,5 mg/kg/die) per via orale, è stata impostata terapia con micofenolato 2 g/die, idrossiclorochina (5 mg/kg/die), inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e cardioaspirina (100 mg/die) con beneficio (3). Alla prima visita di controllo il paziente presentava un miglioramento significativo della conta leucocitaria e del quadro renale (Tabella I).

BIBLIOGRAFIA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zeròn P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado M-J, Khamashta M. A. Autoimmune Disease Induced by TNF-targeted therapies. Medicine. 2007; 86: 242-251.
2. Ramos-Casals M. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Cuadrado M-J, Khamashta M.A, BIOGEAS Study Group Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? Autoimmunity Reviews. 2010; 9: 188-193.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders H-J, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau F. A, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks S D, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen J. S, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven R. F, Voskuyl A. E, Onno Teng Y K, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas D T. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ER-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis Annals of the Rheumatic Diseases Published Online. 2020.

Keywords: *TNFα, Artrite psoriasica, Nefrite Lupica.*

Tabella I

Caratteristiche	
Età (anni)/sesso	46/M
AP durata (anni)	5
Adalimumab biosimilare (mesi)	24
Altre terapie	MTX 10 mg/sett
Pregresse terapie	ETNo ADAo
Emocromo con formula	HB 11,5 g/dl; GB 2200/mm³; N 800 mm
Cr	0,7 mg/dl
Proteinuria delle 24 ore	6,4 g/24h
Titolo ANA	1:1280
Ac anti-ENA	U1RNP Sm Nucleosomi Istoni
Anti-dsDNA (IFI/ELISA)	11 UI/ml
C3, C4	74; < 8 mg/dl
Altre sierologie	LAC+ Ac anti-CL IgM Ac anti-B2GPI IgM
Ipertensione	SI
Stop anti-TNFa	SI
Inizio terapie	Prednisone os (0,5 mg/Kg/die)
Biopsia renale	Glomerulonefrite Membranosa Lupica (Classe V)
Terapia cortisonica	Metilprednisolone e.v. (500 mg x die) Prednisone os (0,5 mg/Kg/die)
Altre terapie post biopsia	MMF (2g/die) Idrossiclorochina (5mg/Kg/die) ACE-i ASA (100mg/die)
Intervallo di valutazione (mesi)	Uno
Emocromo con formula	Hb11,8 g/dl; GB 3500 mm³; N 1500mm³
Cr	0,7 mg/dl
Proteinuria delle 24 ore	0,24 g/24h
Ipertensione	NO

ACE-i inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; Ac anti-B2GPI anticorpi anti B2 glicoproteina prima; anti CL IgM anti cardiolipin antibodies; Ac anti-ENA anticorpi anti extractable nuclear antigen; ADAo adalimumab originator; ANA anti nuclear antibodies; AP artrite psoriasica; ASA cardioaspirina; Cr creatininemia; ETNo etanercept originator; GB globuli bianchi; HB emoglobina; LAC lupus anticoagulant; MMF micofenolato mofetile; MTX Methotrexate; N neutrofili; Sm Smith;

UN CASO REUMATOLOGICO DAI RISVOLTI INASPETTATI: L'IMPORTANZA DELLA VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE NELLA GESTIONE DI UN QUADRO CLINICO COMPLESSO

PO:14:291

G. Virelli, R. Bixio, I. Galvagni, G. Bonasera, I. Montanari, A. Carletto, M. Rossini
A.O.V.R. Verona

Scopo del lavoro. Descrizione di un caso clinico complesso di interesse reumatologico, dermatologico e neurologico.
Materiali e Metodi. Descrizione di caso clinico attraverso la documentazione sanitaria del paziente e revisione della letteratura.
Risultati. Un uomo di 45 anni, ex fumatore, in apparente buona salute si recava dal dermatologo per comparsa di una lesione al cuoio capelluto, interpretata come psoriasi. Per la successiva comparsa di dolori articolari veniva posta diagnosi presuntiva di artrite psoriasica presso altro centro trattata con FANS e MTX senza successo.
Veniva rivalutato presso il nostro centro e avviata terapia con Secukinumab 150 mg/mese senza efficacia. La comparsa, dopo 6 mesi, di placche eritematose agli arti e al tronco, artralgie, febbre, astenia, rialzo della PCR e neutrofilia faceva ipotizzare una sindrome di Sweet, trattata con Metilprednisolone 125 mg per 5 giorni, ma l'esito della biopsia cutanea, che mostrava un infiltrato di aspetto granulomatoso simil sarcoideo, non consentiva di confermare la diagnosi.
In seguito allo sviluppo di poliartrite e granulomi anulari alla riduzione dello steroide, il paziente veniva ricoverato presso il nostro reparto per ulteriori accertamenti diagnostici (ACE, BAL, TC torace, QF, PET/TC), dai quali non emergevano elementi a supporto di una diagnosi di sarcoidosi, né altri elementi a supporto di cause neoplastiche o infettive, in particolare tubercolare.
Permaneva quindi il sospetto di una patologia infiammatoria con componente autoimmune e si prendevano in considerazione due possibili diagnosi: la dermatite granulomatosa interstiziale associata ad artrite o la Sindrome di Blau (test genetico per mutazione NOD2 risultato poi negativo). Si avviava pertanto terapia immunosoppressiva con Etanercept 50 mg/sett e Metilprednisolone, in assenza di miglioramento significativo.
Il quadro clinico si è successivamente arricchito con comparsa di neuropatia sensitiva periferica a carattere ingravescente, scoperta a seguito della comparsa di ulcere neuropatiche non dolenti alla pianta del piede sinistro. È stata quindi eseguita biopsia a livello del nervo surale, che mostrava infiltrato infiammatorio periendoneurale e colorazione per micobatteri positiva.
Vista la precedente esclusione di TBC, sono stati presi in considerazione altri agenti eziologici, tra cui il Mycobacterium leprae, la cui presenza è stata poi confermata a una successiva rivalutazione del campione istologico prelevato dal nervo periferico.
È stata quindi avviata terapia con Dapsone e Rifampicina, con completa risoluzione della componente cutanea e articolare e parziale miglioramento della componente neurologica.
Conclusioni. La lebbra è una patologia rara alle nostre latitudini, caratterizzata da una presentazione clinica multiforme, con prevalente interessamento cutaneo e neurologico e possibili reazioni a carattere sistemico che possono mimare quadri reumatologici.
È importante quindi sottolineare come, nel corso della naturale evoluzione di malattia, un attento follow up e una gestione multidisciplinare possano permettere di porre una diagnosi accurata e determinare una migliore gestione di casi clinici complessi.

Keywords: *Lebbra, Artrite, Dermatite.*

UN CASO DI VASCULITE ANCA ASSOCIATA DOPO INFEZIONE DA SARS-CoV-2 IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:14:292

T. Schioppo [1,2], L. Argolini [1], F. Tamborini [3], R. Caporali [1,2], G. Moroni [3], M. Gerosa [1,2]

[1]Divisione di Reumatologia, ASST Pini-CTO, Milano; [2]Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano; [3]Divisione di Nefrologia e Dialisi, Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Scopo del lavoro. Le complicanze, soprattutto a lungo termine, del coronavirus tipo 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) sono ancora oggetto di studio. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune estremamente eterogenea sia da un punto di vista dei meccanismi patogenetici che delle manifestazioni fenotipiche. In letteratura si possono trovare casi di LES insorti dopo l'infezione da SARS-CoV-2 sebbene, fino a ora, non è stato dimostrato che i pazienti con LES abbiano un maggiore rischio di contrarre SARS-CoV-2.
Materiali e Metodi. Presentiamo il caso di una paziente affetta da LES che ha sviluppato una forma di vasculite ANCA associata dopo aver contratto SARS-CoV-2.
Risultati. Donna di 56 anni con diagnosi di LES risalente al 2001 (positività per ANA, anti-dsDNA, LAC, consumo del complemento, rash malare, alopecia, artrite, fenomeno di Raynaud, negatività per ANCA e anti-ENA). Dopo 2 anni di terapia con steroide a basse dosi e antimalarici di sintesi la paziente ottiene una remissione sostenuta di malattia e le terapie vengono pertanto interrotte. La paziente nel marzo 2020 sviluppa sintomatologia aspecifica (malessere, tosse e febbre) senza che vengano presi provvedimenti specifici. Nel maggio 2020 per ricorrenza di febbre e tosse, esegue TC del torace con riscontro di consolidamenti bibasilari. In tale occasione tampone naso-faringeo negativo per SARS-CoV-2 e sierologia positiva come da pregressa infezione. Nonostante le molteplici linee di terapia antibiotica, le manifestazioni cliniche persistono così come i consolidamenti polmonari. A fine novembre per il peggioramento della sintomatologia, viene eseguita nuova TC torace con evidenza di molteplici consolidamenti parenchimali e noduli (vedi figura). Alla biopsia polmonare transbronchiale riscontro di severa flogosi granulomatosa. Intanto la paziente sviluppava un peggioramento della funzionalità renale con ematuria, ipertensione, aumento delle proteine di fase acuta e positività per gli ANCA-MPO. Alla biopsia renale diffusa glomerulonefrite necrotizzante extra-capillare pauci-immune (Figura 1). La paziente viene trattata con 3 boli di metilprednisolone 750 mg e rituximab 1 g x 2, quindi posta in terapia di mantenimento con prednisone 0.5 mg/kg/die con buona risposta sia da un punto di vista clinico che laboratoristico. A 4 mesi di distanza la paziente rimane asintomatica con buon controllo della pressione arteriosa e miglioramento dei parametri di laboratorio.
Nella parte superiore immagini TC di dic. 2020; nella parte inferiore biopsia renale (colorazione di Afog).
Conclusioni. Dal momento che è stato dimostrato che SARS-CoV-2 può determinare endotelite e attivare il sistema immunitario, i pazienti affetti da LES meritano particolare attenzione nel periodo seguente l'infezione da SARS-CoV-2. Quest'ultimo, infatti, può riattivare la malattia oppure in casi più rari può determinare l'insorgenza di nuove malattie autoimmuni. Nel caso presentato qui la paziente, successivamente all'infezione, sviluppa un quadro clinico atipico per il LES e più facilmente riconducibile a una forma di vasculite ANCA associata.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, SARS-CoV-2, Vasculite ANCA associata.*

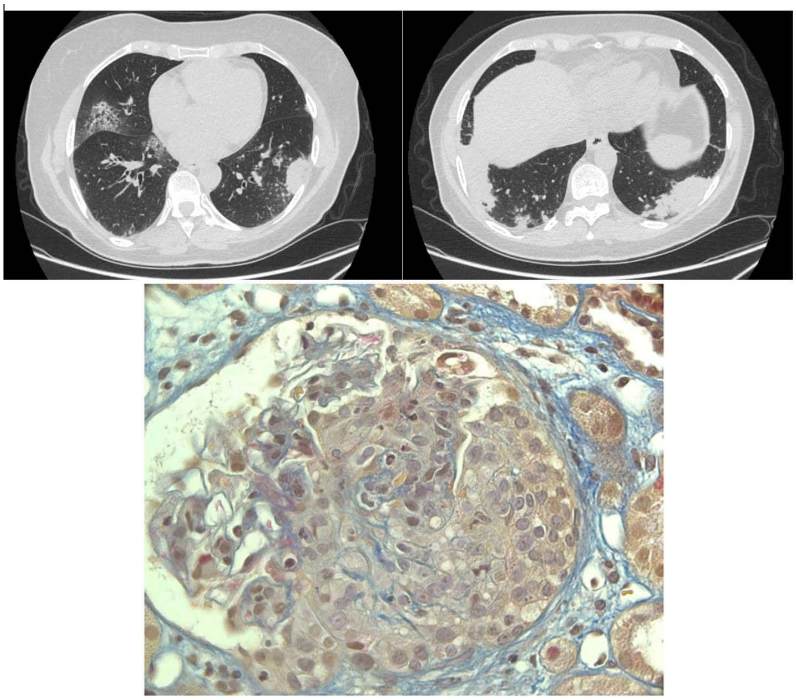


Figura 1

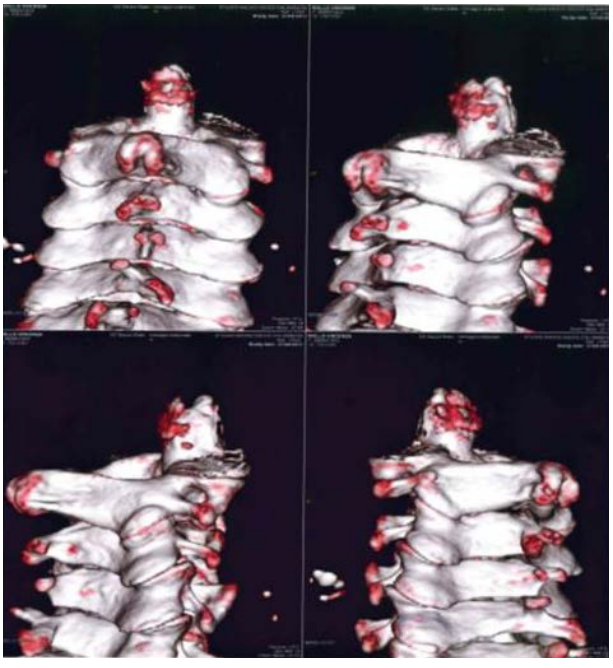
SINDROME DEL DENTE INCORONATO IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE

PO:14:293

F. Montini, F. Cafarelli, V. Venerito, S. Colella, F. Cacciapaglia, C. Scioscia, M.G. Anelli, G. Lopalco, F. Iannone
Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

Scopo del lavoro. La sindrome del dente incoronato è un'entità clinico-radiologica caratterizzata dall'associazione tra calcificazioni del legamento crociato del dente dell'epistrofeo e algie cervico-nucali acute o croniche, che possono essere accompagnate da febbre, rigidità nucale e aumento degli indici di flogosi.
Le calcificazioni riscontrate radiologicamente sono dovute a depositi di cristalli di pirofosfato di calcio (condrocalcinosi) o idrossiapatatite.
La deposizione di microcristalli in genere avviene a livello articolare e solo occasionalmente interessa strutture extra-articolari.
Di contro, in corso di artrite reumatoide, il coinvolgimento del rachide cervicale interessa fino al 60-70% dei pazienti affetti dalla patologia.
Le strutture colpite dall' Artrite Reumatoide sono le articolazioni cartilaginee e sinoviali, le cosiddette articolazioni di Luschka, l'inserzione di tendini e legamenti e i tessuti molli della regione cervicale. Il coinvolgimento della colonna cervicale può essere asintomatico o determinare dolore, limitazione funzionale e varie manifestazioni neurologiche, quali parestesie, paresi, ipotrofia muscolare, fino alla quadriplegia e morte, soprattutto in caso di malattia particolarmente aggressiva e perdurante da molto tempo.
Materiali e Metodi. Si descrive il caso di una paziente di sesso femminile di anni 74 con dolore acuto cervicale associato a dolore di tipo infiammatorio con tumefazione a livello di polsi e, inoltre, dolore di tipo infiammatorio a carico delle spalle bilateralmente.
La paziente assumeva steroide ad alte dosi e FANS con parziale beneficio sulla componente algica periferica ma con persistenza della cervicalgia.
Agli esami ematochimici: PCR 6,3 mg/l, VES 35 mm/1h, emocromo nella norma, ANA positivo, pattern nucleare speckled a titolo 1/80. Anti ENA negativo, Ab anti CCP positivi, RX mani polsi piedi caviglie e spalle: erosioni subcondrali dell'articolazione metatarso-tarsale del I dito di destra e a livello della base della falange prossimale del II dito del piede sinistro. Segni di entesopatia calcifica a carico del tendine d'Achille bilateralmente. Inoltre calcificazioni lineari cartilagine omerale, fibro-cartilagine triangolare dei polsi.
Dunque si richiedeva TC cervicale (immagine 1) con elaborazione dual energy che mostrava depositi calcifici in sede periodontoidea.
Risultati. Alla luce delle evidenze cliniche, laboratoristiche e strumentali la paziente veniva considerata affetta da una associazione di condrocalcinosi complicata da sindrome del dente incoronato ed artrite reumatoide erosiva anti-CCP positiva. Dunque si impostava terapia con metotressato e colchicina con successivo beneficio sulla sintomatologia algica cervicale e articolare.
Conclusioni. La sindrome del dente incoronato deve essere presa in considerazione anche in pazienti affetti da artrite reumatoide che presentano dolore cervicale.
Innovative tecniche di imaging come la TC dual energy aumentano significativamente la sensibilità e specificità diagnostica contribuendo ad una migliore gestione della patologia.

Keywords: *Sindrome del dente incoronato, Condrocalcinosi, Artrite reumatoide.*



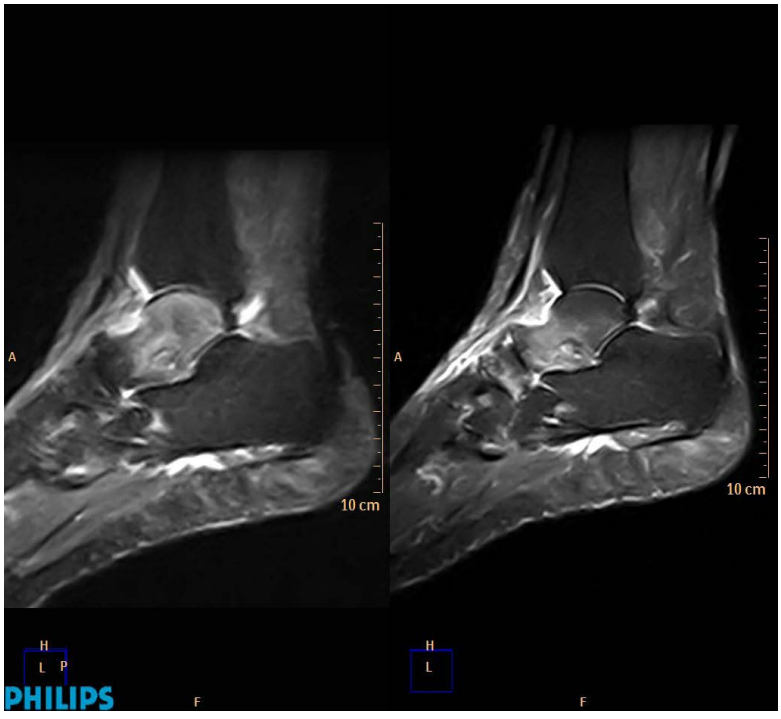
SINDROME DOLOROSA REGIONALE COMPLESSA IN MIELOFIBROSI TRATTATA CON RUXOLITINIB: CASE REPORT

PO:14:294

O. Magazzino [1], T. Urbano [2], F. Sdanganelli [1], M. Onniboni [1], F. Iannone [3]
[1]Casa di Cura Villa Verde, Taranto; [2]Ospedale G. Moscati, Taranto; [3]Università Aldo Moro, Bari

Scopo del lavoro. La Sindrome dolorosa regionale complessa o Algodistrofia è una malattia rara che esordisce con un dolore regionalizzato a livello delle articolazioni, resistente ai comuni antidolorifici. In alcuni casi, l'esordio è associato ad un evento traumatico. La sindrome dolorosa è caratterizzata da allodinia, impotenza funzionale, edema osseo visibile in RM. Neridronato somministrato per via endovenosa, si è dimostrato il farmaco più efficace nel ridurre l'intensità del dolore e l'edema osseo.
Le Sindromi mieloproliferative croniche (MPN) sono patologie ematologiche caratterizzate da espansione clonale di una cellula progenitrice ematopoietica.
Le complicazioni sono principalmente trombotico-emorragiche. Evento temibile è la trasformazione in Mielofibrosi (MF), forma più aggressiva, caratterizzata da splenomegalia e presenza nel midollo osseo di una fibrosi di grado variabile che ostacola la normale produzione delle cellule del sangue. La MF trae origine dalle mutazioni che colpiscono JAK2, portando ad un aumento della via di segnalazione JAK-STAT.
L'identificazione delle mutazioni legate allo sviluppo della mielofibrosi ha permesso di mettere a punto farmaci specifici in grado di bloccare i meccanismi che innescano la malattia, ad esempio il Ruxolitinib (Jakavi®). Non rare sono le manifestazioni reumatologiche in corso di neoplasie ematologiche, che necessitano di valutazione e trattamento multidisciplinare.
Caso clinico. Donna di 58 anni affetta da Sindrome Mieloproliferativa cronica in evoluzione mielofibrotica in trattamento con Ruxolitinib, pregressa terapia con Idrossiurea, riferisce comparsa di dolore infiammatorio e tumefazione delle articolazioni tibio-tarsiche. Eseguita RM delle articolazioni tibiotarsiche, emerge: «Disomogenea iperintensità di segnale nelle sequenze GE-STIR dell'astragalo da riferire ad edema intraspongioso come da algodistrofia. Versamento intra-articolare, edema intraspongioso del cuboide, del calcagno, del malleolo peroneale.
In anamnesi non riferiti pregressi episodi di artralgie a carattere infiammatorio, non familiarità per psoriasi, né IBD, non traumi recenti. ANA, anti-ENAprofile, Fattore Reumatoide, anticorpi anti-CCP: negativi. Si pone diagnosi di Algodistrofia e si avvia al trattamento con ciclo di infusioni di Neridronato e.v., associato a metilprednisolone 16 mg con successivo tapering.
Dopo ciclo infusivo di Neridronato, si evidenzia notevole miglioramento della sintomatologia algica, la RM di controllo mostra: riduzione dell'edema osseo.
Conclusioni. Numerose sono le interazioni tra neoplasie ematologiche e sindromi reumatologiche.
Tuttavia, i meccanismi patogenetici non sono ancora chiari.
Una possibile ipotesi potrebbe essere l'interazione tra citochine infiammatorie e molecole pro-oncogene espresse dai cloni neoplastici immaturi, provocando manifestazioni reumatologiche. Ovvero, una conseguenza del pluritrattamento farmacologico.
Inoltre, l'avvento dei JAK inhibitors nello scenario terapeutico ematologico comporta l'osservazione di nuovi fenomeni clinici, come quello descritto, da monitorare nel lungo termine.

Keywords: *Algodistrofia, Mielofibrosi, JAK inhibitors.*



LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ED INFEZIONE DA HIV: QUANDO L'INFEZIONE COMPLICA LA DIAGNOSI E TERAPIA DELLA PATOLOGIA REUMATOLOGICA

PO:14:295

B. Lucchino [1], F. Ghellere [1], A. Finucci [1], A. Corvo [2], A. Petrolino [2], L. Gammaro [2], S. Lombardi [1]
[1]U.O.C. Medicina Generale Ospedale Fracastoro San Bonifacio (VR), AULSS 9 Scaligera, Verona;
[2]U.O.C. Nefrologia Ospedale Fracastoro San Bonifacio (VR), AULSS9 Scaligera, Verona

Si presenta il caso di una paziente di 28 anni con diagnosi di infezione HIV correlata giunta tardivamente a valutazione reumatologica dopo riscontro delle complicanze di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e sindrome da anticorpi antifosfolipidi.
La storia della paziente inizia con un ricovero (giugno 2017) per febbricola, tosse e toracoalgia persistenti. L'anamnesi patologica era negativa, fatta eccezione per recente pregresso riscontro di versamento pleurico sinistro (Fig. 1). Gli approfondimenti evidenziavano: sindrome nefrosica (proteinuria 5 gr/24 ore), insufficienza renale (creatininemia 3,65 mg/dl). Per il riscontro di candidosi esofagea, venivano ricercati gli anticorpi anti-HIV, risultati presenti. Si riscontrava positività di ANA (>1/1280 omogeneo), del test di Coombs diretto ed ipocomplementemia. Veniva trasferita presso il reparto di Malattie Infettive di altro nosocomio dove veniva sottoposta a biopsia renale con riscontro di glomeruli sclerotici e diffuso infiltrato tubulo-interstiziale, senza esecuzione di immunofluorescenza. Un ecocardiogramma mostrava un'insufficienza mitralica lieve-moderata. Veniva posta diagnosi di nefropatia HIV-correlata ed iniziata terapia antiretrovirale con azzeramento della viremia. Ciononostante, la paziente progrediva ad insufficienza renale terminale necessitante emodialisi. A dicembre 2020, veniva ricoverata presso la nostra UOC per tremore diffuso, calo ponderale e febbre. Una RMN encefalo mostrava lesioni ischemiche acute a livello del corpo calloso e del tronco (Fig. 2). Si riscontrava positività ad alto titolo degli ANA (>1/1280 omogeneo), degli Ab anti-dsDNA (2212 UI/ml) degli Ab anti-cardiolipina IgG (322) e degli Ab anti-beta2GPI IgG (1465) ed ipocomplementemia. Dopo riscontro di positività ad emocolture per S. Aureus si iniziava terapia con Vancomicina, procedendo alla rimozione del catetere dialitico. Per la comparsa di dolore toracico puntorio e rumori da sfregamento pericardico veniva effettuato ecocardiogramma con riscontro di severo peggioramento dell'insufficienza mitralica, versamento pericardico di circa 2,5 cm e una vegetazione a carico della valvola tricuspide (Fig. 3). Una RMN cardiaca confermava la pericardite, escludendo coinvolgimento miocarditico (Fig. 4).
Dopo terapia con enoxaparina e acido acetilsalicilico una successiva RMN di controllo mostrava completa risoluzione delle lesioni neurologiche. Veniva iniziata terapia con glucocorticoidi e idrossiclorochina e completata terapia antibiotica. Al miglioramento degli indici di infezione veniva introdotta terapia con micofenolato. Si osservava quindi progressivo miglioramento delle condizioni generali e la paziente veniva dimessa, proseguendo emodialisi ambulatoriale.
Nel caso della paziente la coesistenza di LES e infezione da HIV ha ritardato la diagnosi reumatologica verosimilmente a causa della sovrapposizione del coinvolgimento d'organo delle due patologie (Nefrite lupica vs HIV-correlata; Danno ischemico vs sovrapposizioni infettive; endocardite batterica vs Libman-Sacks). La sfida reumatologica nel follow-up della paziente sarà distinguere i flares di malattia reumatologica in un quadro immunitario già fortemente compromesso.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Anticorpi anti-fosfolipidi, HIV.*

Figura 1

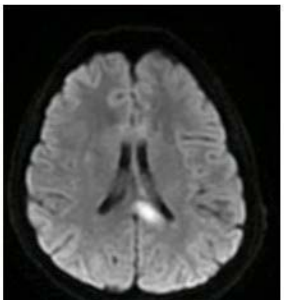


Figura 2

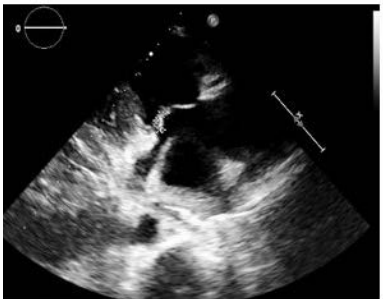


Figura 3

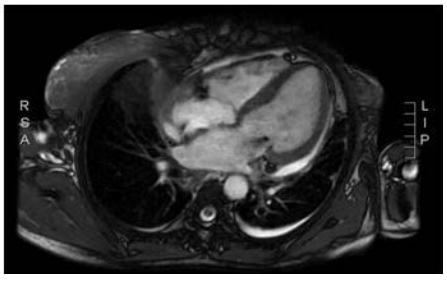


Figura 4

VOMITO CRONICO E MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO: PRIMO CASO DI DUODENITE MICROSCOPICA

PO:14:296

L. Coletto [1], C. Manzotti [1,3], G. Basilisco [1,3], A. Murgo [2], R. Caporali [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano; [2]ASST-PINI-CTO, Milano; [3]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Premessa. La malattia di Still Dell'Adulto (AOSD) comprende una costellazione di sintomi non specifici, tra i quali i più caratterizzanti sono la febbre elevata, le eruzioni cutanee e l'impegno articolare. Un'ampia percentuale di pazienti mostra anche un interessamento epatico mentre meno frequente è il coinvolgimento gastroenterico rappresentato prevalentemente da dolore addominale privo di un corrispettivo organico o da patologie primitive correlate. Tra queste non è mai stata descritta la duodenite cronica microscopica.
Caso Clinico. Descriviamo un caso di vomito cronico e la gestione diagnostico-terapeutica in una paziente di anni 60 nota per AOSD (diagnosi nel 2017).
Ad agosto 2020 la paziente, in terapia con Canakinumab e prednisone a medio-basso dosaggio con buon controllo di malattia, riferiva vomito post-prandiale tardivo e calo ponderale di 7 kg negli ultimi 2 mesi.
In anamnesi patologica remota si segnala nel 2013 un carcinoma della mammella trattato con chirurgia e tamoxifene, sospeso nel 2016 per epatite colestatica verosimilmente da farmaco, condizionante costante modesta elevazione degli indici di necrosi epatica, mai normalizzati.
Gli accertamenti eseguiti in ambito gastroenterologico in regime di ricovero (esami ematici, parassitologici, elastasi fecale, EGDS con biopsie, RMN addome con mdc, entero-TC, ecoendoscopia, ecografia delle anse intestinali, RMN encefalo, visita neurologica e psichiatrica) non risultavano conclusivi nell'identificazione di cause organiche. Tra i reperti alterati, si segnala un ulteriore rialzo degli indici di necrosi epatica, un aumento modesto degli enzimi pancreatici e della calprotectina. L'esame istologico delle biopsie documentava un quadro di flogosi linfoplasmacellulare e granulocitaria neutrofila aspecifica, nel contesto di una mucosa macroscopicamente normale. La sintomatologia, non responsiva ad antiemetici e procinetici, migliorava gradualmente in seguito a supporto nutrizionale parenterale e ottimizzazione del supporto psicologico, la paziente veniva dimessa con diagnosi di vomito cronico verosimilmente funzionale.
Il vomito tuttavia si ripresentava rapidamente, si associava a diarrea e ulteriore calo ponderale, ed in seguito a un consulto multidisciplinare, ipotizzando un'eziologia iatrogena ad ottobre 2020 veniva sospeso canakimumab.
In assenza di un miglioramento clinico e laboratoristico, a novembre la paziente eseguiva PET-TC che evidenziava un intenso accumulo di tracciante a livello della C duodenale e della prima ansa digiunale (oltre ad accumuli segmentari a livello di alcune anse ileali distali), nuovamente indagata con esame bioptico la seconda biopsia risultava conclusiva per duodenite acuta (dal confronto con la precedente peggiorato l'aspetto strutturale). In considerazione del miglioramento dei sintomi dopo l'incremento della posologia steroidea e l'introduzione della terapia con anti-TNFalfa, si concludeva per duodenite microscopica prevalentemente neutrofila in AOSD.
Conclusioni. Si tratta del primo caso di duodenite microscopica correlata a malattia di Still, responsiva a terapia biotecnologica con anti-TNFalfa.

Keywords: *Malattia di Still dell'adulto, Duodenite cronica microscopica, Vomito cronico.*

UN PECULIARE CASO DI DERMATOMIOSITE

PO:14:297

C. Scirocco [1], G. Raffone [2], R. Perricone [2], G.D. Sebastiani [1]
[1]U.O.C. Reumatologia, A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma; [2]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata, Roma

Una paziente di anni 53, in apparente buono stato di salute, manifestava ad agosto 2020, dopo esposizione solare, lesione cutanea eritematosa a livello del braccio sinistro. Ad ottobre 2020, comparivano ulteriori lesioni eritematose a carico dell'angolo sottomandibolare destro e in sede sottopalpebrale sinistra e lesioni papulari sulla superficie dorsale delle mani cui si associavano poliartralgie a carattere infiammatorio. A seguito di una valutazione reumatologica veniva posta diagnosi di artropatia psoriasica e prescritta terapia con FANS. Successivamente, insorgevano linfoadenopatia ascellare e cervicale ed ipostenia muscolare ingravescente, per cui eseguiva nuovo videat reumatologico e veniva posta indicazione a ricovero elettivo in reparto specialistico. In tale occasione, venivano eseguiti esami ematici, che mostravano anemia normocitica normocromica, leucopenia, rialzo delle transaminasi e di LDH, in assenza di aumento degli indici di flogosi e del CPK. Gli autoanticorpi (ANA, ENA profilo, ANCA, anti-CCP, FR) risultavano assenti, mentre gli esami di screening infettivologico risultavano nella norma. Una ecografia articolare mostrava sinovite attiva a livello di mani e polsi e tenosinoviti essudative dei flessori, tenosinovite attiva del capo lungo del bicipite e lieve borsite SAD a sinistra. Una EMG dei 4 arti non evidenziava alterazioni patologiche, mentre una RMN coscia dx/sx eseguita con sequenze TSE e STIR, evidenziava iperintensità STIR del medio e grande gluteo, ileo-psoas, sartorio sinistro, vasto laterale destro e sartorio sin, capo lungo bicipite femorale, vasto laterale e gracile distale, bilateralmente, come per fenomeni flogistici muscolari. La biopsia cutanea della lesione di braccio sx e angolo mandibolare dx documentava "dermatite dell'interfaccia", quadro compatibile con sospetto clinico di dermatomiosite. Al fine di escludere la natura paraneoplastica della patologia, venivano eseguiti eco mammaria e mammografia, ecografia stazioni linfonodali ascellari, cervicali, RMN collo, agobiopsia linfonodo ascellare, EGDS, colonscopia, TC torace e addome, valutazione ginecologica, ecocardiogramma con esito negativo.
In conclusione, nonostante i dati contrastanti, si poneva diagnosi di dermatomiosite e si iniziava terapia con ciclosporina e glucocorticoidi a medio dosaggio, con beneficio, tuttora in corso.
La dermatomiosite è una malattia cronica rara, a patogenesi autoimmune, con impegno prevalente di muscolo e cute; in questo specifico caso, nonostante le manifestazioni cliniche di esordio atipiche, l'assenza di autoanticorpi miosite specifici o associati e la normalità dei valori di CPK e del quadro elettromiografico, veniva posta diagnosi di tale patologia ed iniziata tempestiva terapia sulla base dell'evoluzione del quadro clinico, della RMN e dell'esame istologico eseguiti.

Keywords: *Dermatomiosite, Anticorpi, Diagnosi.*

ARTRITE SETTICA E SPONDILODISCITE COME COMPLICANZE DI OZONO-TERAPIA PER IL TRATTAMENTO DI ERNIE DISCALI LOMBARI: UN CASO CLINICO

PO:14:298

F. Erroi, C. Rotondo, S. Sciacca, F. D'Onofrio, N. Mansueto, D. Cici, L. Lops, A. Trotta, A. Corrado, F.P. Cantatore
U.O.C. Reumatologia Universitaria, Ospedali Riuniti, Foggia

Scopo del lavoro. L'ozono-terapia è una tecnica minimamente invasiva ormai largamente utilizzata per il trattamento del dolore associato ad ernie discali. In letteratura sono riportati risultati contrastanti sulla sua reale efficacia e pochi dati circa le sue possibili complicanze.
Metodi. In questo case-report viene presentato un caso di spondilodiscite, artrite settica e ascessi glutei in seguito all'esecuzione di 4 sedute di ozono-terapia. Allo stato attuale, la spondilodiscite secondaria a questo trattamento è stata descritta in soli altri 4 casi in letteratura.
Risultati. A maggio 2019 si ricoverava presso il nostro Centro un uomo di 62 anni con tumefazione a carico dei gomiti, zoppia antalgica e intensa glutalgia sinistra, il cui esordio avveniva dopo essersi sottoposto a marzo dello stesso anno ad ozono-terapia per dolore lombare da ernie discali nei tratti L3-L4 ed L4-L5 non responsivo a terapia farmacologica. La RM di bacino e rachide lombo-sacrale effettuata durante la degenza documentava la presenza di un focolaio spondilodiscitico al tratto L3-L4, multiple raccolte fluide ascessuali, la maggiore delle quali localizzata in corrispondenza del muscolo ileopsoas di sinistra in continuità con focolaio infiammatorio dell'articolazione sacroiliaca omolaterale, e flemmone nel contesto dei muscoli grande e medio gluteo e del piriforme. Tali reperti confermavano quelli descritti alla TC total body e alla PET. Data l'impossibilità di isolare l'agente eziologico, veniva impostata una terapia antibiotica empirica della durata di 6 settimane, inizialmente con daptomicina e ceftriazone, a cui si aggiungeva dopo due giorni metronidazolo, somministrati per via endovenosa; dopo 20 giorni la cefalosporina veniva sostituita con amoxicillina/clavulanato per os, assunta in monoterapia per gli ultimi 20 giorni. Il paziente ha mostrato miglioramento delle condizioni cliniche generali e degli indici di flogosi ed è stato quindi dimesso dopo 4 settimane senza ulteriori complicanze al follow-up.
Conclusioni. Questo caso clinico illustra una complicanza rara ma estremamente pericolosa dell'ozono-terapia per il trattamento dell'ernia discale. Pertanto, è necessario per il professionista che esegue tale procedura garantire le norme di sterilità durante il trattamento e per il medico conoscere tale possibilità e considerarla quale possibile effetto avverso in caso di un quadro clinico suggestivo di tale complicanza.

Keywords: *Spondilodiscite, Ozono-terapia, Artrite settica.*

VASCULITE IgA E COLITE DA CITOMEGALOVIRUS: MANIFESTAZIONI TARDIVE DI INFEZIONE DA HIV OCCULTA E SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA

PO:14:299

A. Bartoletti, P. Delvino, E. Bozzalla Cassione, V.S. Quadrelli, S. Monti, C. Montecucco
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La vasculite IgA (IgAv) è una patologia caratterizzata da infiammazione dei piccoli vasi indotta da depositi di immunoglobulina A con potenziale impegno cutaneo, articolare, gastroenterico e renale. L'eziopatogenesi non è perfettamente conosciuta, sebbene alcune infezioni possano innescare il processo patologico. Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) può determinare disregolazione immunologica favorendo l'insorgenza di patologie autoimmuni secondarie.
Caso clinico. Uomo di 65 anni riferiva da 4 mesi porpora palpabile (Fig. 1) fino alla radice degli arti inferiori. Concomitavano artralgie, febbricola e dimagramento, con episodi di importante addominalgia, nausea e diarrea. Negava sintomi flogistici rinofaringei, polmonari, neurologici o genito-urinari. Gli ematochimici mostravano anemia normocromica normocitica, leucociti 6250/μL con formula conservata, incremento degli indici di flogosi e ipergammaglobulinemia policlonale (28%). L'esame urine rilevava albuminuria con proteinuria 200 mg/24 h e creatinina nei limiti. Il pannello autoimmunitario evidenziava ANA+ 1:160 citoplasmatico fibrillare, negativi ENA, anti-dsDNA, ANCA, crioglobuline e fattore reumatoide, C3 e C4 non consumati. Ad approfondimenti per ipergammaglobulinemia epatite B e C negative, aumento di IgG e IgA (660 mg/dL vn<500), immunofissazione siero e urine negativa. A valutazione ematologica esclusa malattia linfoproliferativa.
Nel sospetto di IgAv effettuata biopsia cutanea punch: vasculite leucocitoclastica e depositi di IgA all'immunofluorescenza. Il sedimento urinario non deponeva per attività di malattia a livello renale. Una colonscopia mostrava ulcera cecale di 25 mm. Veniva dunque posta diagnosi di IgAv a coinvolgimento cutaneo e gastrointestinale. Avviato prednisone 50 mg/die cui seguiva scomparsa dei dolori articolari e addominali e parziale beneficio sulla porpora. In seguito a decalage steroideo recidiva di rash petecchiale pruriginoso a tronco e arti inferiori per cui si aumentava il prednisone a 37.5 mg/die e si avviava azatioprina 100 mg/die.
In seguito, all'esame istologico dell'ulcera del cieco emergevano numerose inclusioni nucleari da citomegalovirus (CMV). A valutazione dermatologica si obbiettivavano inoltre lesioni perianali vescicolo-pustolose positive per herpes simplex virus 1 e 2. Si richiedevano CMV-DNA, virus Epstein-Barr (EBV)-DNA ed HIV-Ab-Ag a completamento delle indagini infettivologiche, risultati positivi. La tipizzazione linfocitaria rilevava CD4+ 12/μL: quadro di sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) in concomitante infezione EBV e CMV, quest'ultima complicata da colite. Il paziente avviava terapia anti-virale e sospendeva azatioprina, riducendo lentamente il prednisone.
Conclusioni. Le infezioni, in particolare virali, possono mimare o associarsi a vasculiti sistemiche. È fondamentale considerare, specialmente nei casi di vasculite refrattari alla terapia, processi infettivi o neoplastici sottostanti. Nel nostro caso, inizialmente di difficile interpretazione, un'infezione opportunistica da CMV in corso di AIDS ha mimato un interessamento intestinale in corso IgAv, verosimilmente favorita dalle concomitanti infezioni virali.

Keywords: *Vasculite IgA, HIV, CMV.*

PO:15:300 - PO:15:332 SESSIONE POSTER 15

MISCELLANEA

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

LONG-TERM SAFETY OF RITUXIMAB IN RHEUMATIC PATIENTS WITH PREVIOUSLY RESOLVED HEPATITIS B VIRUS INFECTION

PO:15:300

G. Lopalco [1], M. Barone [1], V. Venerito [1], M.G. Anelli [1], C. Scioscia [1], L. Coladonato [1], F. Cacciapaglia [1], M. Fornaro [1], M. Giannotta [1], R. Paolillo [1], F. Cafarelli [1], G. Emmi [2], A. Di Leo [1], L. Cantarini [3], F. Iannone [1], A. Capuano [1]

[1]Università degli Studi di Bari; [2]Università degli Studi di Firenze; [3]Università degli Studi di Siena

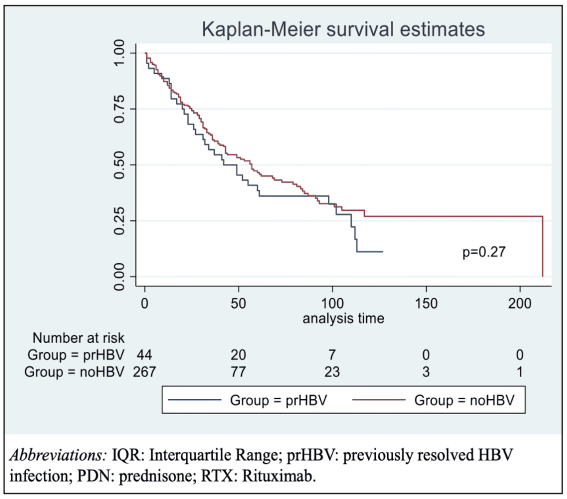
Objective. Conflicting results can be found in the literature on the frequency of hepatitis B virus (HBV) reactivation (HBVr) on rituximab (RTX) in rheumatic patients with previously resolved HBV (prHBV) infection. Here, we report the frequency of HBVr in a large historical cohort of caucasian rheumatic patients with prHBV receiving RTX.

Methods. Registry data of rheumatic patients treated with RTX were retrospectively analysed. Demographic and clinical characteristics including evaluation of anti-HCV and HBV markers, annual HBV-DNA determination and aminotransferase levels assessed every three months, were recorded. Kaplan-Meier estimate was used to compare the risk of being still under therapy at different time points in patients with or without prHBV infection. Cox regression analysis was used to determine association between recorded variables and treatment discontinuation.

Results. A total of 311 patients treated with RTX, 44 (14.1%) with and 267 (85.9%) without prHBV were analysed. No significant difference between the two groups regarding demographic and clinical characteristics was observed. During RTX treatment, detectable HBV-DNA and reappearance of HBsAg in patients with prHBV (seroreversion) was never observed. Kaplan Meier functions were similar in patients with or without prHBV infection which was not associated with RTX discontinuation neither at univariate nor at multivariate analysis.

Conclusions. The frequency of HBV reactivation in rheumatic patients with prHBV receiving RTX, is null. In this clinical setting these data suggest that universal prophylaxis is neither required nor cost-effective.

Keywords: *Rheumatic diseases, Rituximab, Hepatitis B.*



Abbreviations: IQR: Interquartile Range; prHBV: previously resolved HBV infection; PDN: prednisone; RTX: Rituximab.

Figure 1 - Kaplan Meier survival estimates. Survival functions between patients with or without previously resolved HBV infection.

Table I - Demographic and clinical characteristics of rheumatic patients with or without prHBV infection on Rituximab.

	Av. Obs.	prHBV	Av. Obs.	no prHBV	p
Patients		44		267	
Age, years (SD)	44	56.9 (10.2)	267	55,4 (14.0)	0.46
Female, n(%)	44	31 (70.4)	267	233 (87.2)	0.1
Rheumatic diseases, n(%)					
Rheumatoid Arthritis	44	22 (50)	267	130 (48.7%)	1
Sjogren's Syndrome	44	6 (13.6)	267	33 (12.4%)	0.48
Systemic Lupus Erytematosus	44	4 (9.1)	267	17 (6.3%)	0.51
Small Vessel Vasculitis	44	7 (15.9)	267	47 (17.6%)	1
Other	44	5 (11.3)	267	39 (14.6)	0.81
Median drug survival, months, (IQR)	44	42 (20-110)	267	57 (25-112)	0.27
RTX as second-line biologic agent, n(%)	44	21 (47.7)	267	131(49.1)	1
Baseline glucocorticoids, n(%)					
<7.5 mg PDN equivalent	44	34 (77.3)	267	187 (70.0)	0.37
≥7.5 mg PDN equivalent	44	8 (18.2)	267	40 (14.9)	0.65
RTX-Methotrexate combotherapy n(%)	44	29 (65.9)	267	191 (71.9)	0.11

Abbreviations: prHBV: previously resolved HBV infection; PDN: prednisone

Table II - Hazard Ratio for covariates found to be associated with rituximab discontinuation. Previously resolved HBV infection had been included in multivariate analysis for adjustment. In bold the independent predictors of discontinuation.

Baseline	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR	95%CI	HR	95%CI
prHBV	0.80	0.55 - 1.27	0.78	0.53 - 1.16
PDN >7.5mg	1.85	1.21-283	1.71	1.01 - 2.66
Rheumatoid Arthritis	0.52	0-42-081	0.62	0.44 – 0. 86

Abbreviations: prHBV: previously resolved HBV infection; PDN: prednisone

LESIONI CUTANEE CON ASPETTO FLAGELLATO IN ERUZIONE PRURITICA PERSISTENTE COME INDICATORI DI SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA (MAS) IN MORBO DI STILL DELL'ADULTO

PO:15:301

F. Maggiore [1], F. Bobbio Pallavicini [2], E. Bellis [1], L. Bianchessi [1], S. Bugatti [2], C. Montecucco [2]
[1]Università degli Studi di Pavia; [2]IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La malattia di Still dell'adulto è una rara condizione infiammatoria sistemica la cui diagnosi di esclusione può essere complicata da presentazione clinica con aspetti atipici. Nella maggior parte dei casi la patologia è caratterizzata da febbre, leucocitosi neutrofilica, artrite e tipico rash cutaneo rosa salmone evanescente. Talvolta le manifestazioni cutanee possono differire dalla presentazione classica. Sono infatti riportati rari casi di manifestazioni cutanee persistenti associate alla malattia di Still che correlano con una prognosi peggiore e che vanno differenziate da manifestazioni cutanee in corso di malattie infettive tra cui l'infezione da SARS-CoV-2.
Materiali e Metodi. Descrizione di un caso di Malattia di Still dell'adulto con lesioni cutanee atipiche complicato da MAS.
Risultati. Donna di 43 anni. Ad Aprile 2021 comparsa di faringodinia, febbre persistente ed artralgie. Inizialmente sospettata infezione da SARS-CoV-2, veniva effettuato tampone molecolare, risultato negativo. Per il peggioramento del quadro clinico con dolore toracico veniva ricoverata evidenziando presenza di miopericardite con aumento di troponina, BNP, PCR, procalcitonina e leucocitosi neutrofila; nel sospetto di eziologia infettiva, venivano eseguiti esami microbiologici e tamponi seriati per SARS-CoV-2, risultati negativi quindi veniva trattata con antibioticoterapia ad ampio spettro. A miglioramento degli indici di danno cardiaco persistevano febbre, artralgie ed elevazione degli indici di flogosi con comparsa di rash cutaneo pruriginoso persistente al dorso ed alla superficie esterna delle cosce con lesioni lineari ad aspetto flagellato e lesioni livedoidi sulla superficie interna. Alla risoluzione della miopericardite riscontro di iperferritinemia (fino a 186106 ng/dl), aumento di LDH (2010 mU/ml), PCR, trigliceridi, progressiva insorgenza di anemia, piastrinopenia, ipofibrinogemia e leucopenia. Posto il sospetto di Morbo di Still dell'adulto, sebbene le manifestazioni cutanee fossero differenti da quelle classiche e dato il progressivo peggioramento dei valori emocromocitometrici con riduzione del fibrinogeno indicativi di MAS, si impostava terapia con ciclosporina (3 mg/kg/die) e boli ev di metilprednisolone (1 g per tre giorni) seguiti da metilprednisolone a dosaggio 1 mg/kg/die. In seconda giornata dall' inizio della terapia immunosoppressiva: risoluzione della febbre e progressiva normalizzazione degli indici di flogosi, dell'emocromo e del fibrinogeno ed iniziale e progressivo miglioramento delle manifestazioni cutanee.
Conclusioni. L'eruzione pruritica persistente con lesioni lineari ad aspetto flagellato in corso di malattia di Still dell'adulto è una manifestazione cutanea estremamente rara e indice di una prognosi peggiore di malattia. È importante pertanto considerare la variabilità delle presentazioni cutanee in pazienti con sospetto morbo di Still per un iter diagnostico celere in cui l'esclusione di un'eziologia infettiva non ritardi l'impostazione precoce della terapia necessaria per trattare eventuali complicanze fatali quali la MAS.

Keywords: *Still, MAS, RASH cutanei atipici.*

LA MORTALITÀ NEGLI OSPEDALIZZATI CON INFEZIONE DA SARS-CoV-2 È AUMENTATA SE I PAZIENTI SONO AFFETTI ANCHE DA PATOLOGIA REUMATICA?

PO:15:302

C. Gagliardi, N. Ughi, S. Bernal, A. Adinolfi, M. Al Qoudah, L. Belloli, C. Casu, M. Chevallard, M. Di Cicco, D. Filippini, M.C. Gerardi, M. Muscarà, E. Verduci, A. Luisi, C. Carli, C. De Stefani, M. Gentile, O.M. Epis
Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. Gli esiti gravi da infezione SARS-CoV-2 rappresentano motivo di preoccupazione per i pazienti affetti da patologia reumatica, essendo questi generalmente a maggior rischio di infezione a causa della malattia stessa, delle comorbidità e della terapia immunosoppressiva. Lo scopo dello studio è stato quello di descrivere la mortalità intraospedaliera nei pazienti SARS-CoV-2 con patologia reumatica rispetto ai pazienti non reumatici ed esplorarne i fattori associati.
Materiali e Metodi. In uno studio monocentrico osservazionale su pazienti con infezione da SARS-CoV-2 ospedalizzati consecutivamente dal 21 Febbraio al 31 Dicembre 2020, è stata considerata la mortalità intraospedaliera come evento di un'analisi di sopravvivenza (Modello di Cox).
Risultati. Di 2597 pazienti adulti (64±17 anni, donne 36%), 68 (3%,72±13 anni, donne 65%) erano affetti da malattie reumatiche (26% artrite reumatoide, 19% altre artriti croniche, 26% connettiviti, 9% sarcoidosi, 7% vasculiti, 13% altro). Tra questi sono stati osservati 21 decessi (31%, 77±13 anni, donne 62%) rispetto ai 475 (19%, 76±13 anni, donne 32%) nei pazienti senza malattie reumatiche (p=0.012). La presenza di una patologia reumatica non è stata associata ad aumento significativo di mortalità (HR 1.47, 95%CI 0.95,2.28, p=0.08), anche dopo aggiustamento (HR 1.24, 95%CI 0.79,1.93, p=0.35) per età (HR 1.05 per anno, 95%CI 1.04, 1.06, p<0.001), sesso (maschile HR 1.38, 95%CI 1.14,1.67, p=0.001) e indice di comorbidità di Charlson (HR 1.06, 95%CI 1.02, 1.10, p=0.004). Inoltre, nei pazienti reumatici non è stata osservata un'associazione significativa con la presenza all'ingresso di terapia cronica steroidea (dose mediana 5 mg/die prednisone equivalente, HR 1.15, 95%CI 0.46, 2.89, p=0.77) o immunosoppressiva (HR 1.60, 0.44, 5.80, p=0.47) dopo aggiustamento per età, sesso e comorbidità.
Conclusioni. In analogia con altri studi1,2,3, nella nostra casistica non è stato osservato che la presenza di patologia reumatica nei pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2 rappresentasse un fattore di rischio indipendente per mortalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Gutièrrez M, et al. J Clinic Med. 2021.
2. Fredi M, et al. Lancet Rheumatol. 2020.
3. Wang Q, et al. Rheumatol Int. 2021.

Keywords: *Malattie reumatiche, COVID, Mortalità.*

THE DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A PREDICTION MODEL FOR IDENTIFYING SEVERE/CRITICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH SARS-CoV-2 PNEUMONIA: THE PREDICTION SEVERE/CRITICAL OUTCOME IN COVID-19 (CRITIC)

PO:15:303

F. Salaffi [1], M. Carotti [2], M. Di Carlo [1], S. Farah [1], L. Ceccarelli [3], M. Galli [4], P. Sarzi-Puttini [5], A. Giovagnoni [2]

[1]Rheumatology Clinic, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona; [2]Dipartimento di Scienze Radiologiche S.O.D. Radiologia Pediatrica e Specialistica, Azienda Ospedaliera Universitaria, OS, Ancona; [3]U.O. di Radiologia Ospedale degli Infermi, Azienda AUSL della Romagna, Faenza; [4]Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche Luigi Sacco, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; [5]Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche Luigi Sacco, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Background. The use of imaging in the diagnosis and identification of risk factors for the development of Coronavirus disease (COVID-19) pneumonia is important. Chest CT is the first-line imaging modality in cases where there is a deep suspicion. CT can accurately evaluate the type and extent of lung lesions. CT is more sensitive and precise than X-rays and can detect lung anomalies sooner.

Objectives. As a method for rapid clinical management of

Table I - Demographic, clinical, laboratory findings of patients and treatment on admission.

	All	Mild/moderate disease	Severe/critical disease	p
Total sample N° (%)	171 (100)	134 (78.47)	37 (21.63)	------
Age years, mean (SD)	64.91 (13.59)	61.69 (13.21)	76.65 (6.93)	0.001
Male patients, N° (%)	136 (79.53)	102 (76.11%)	34 (91.89)	0.021
Smoking history N° (%)	39 (22.83)	28 (20.89)	11 (29.72)	0.039
Body Mass Index, kg/m², mean (SD)	25.58 (3.85)	24.31 (3.97)	27.55 (3.21)	0.041
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	3.37 (2.21)	2.72 (1.69)	5.72 (2.28)	0.001
Signs and symptoms on admission				
Days from first symptoms, mean (SD)	6.3 (4.92)	5.1 (3.92)	7.4 (3.22)	0.034
Fever ≥ 38.8°C, N° (%)	120 (70.21%)	93 (69.4%)	27 (74.41%)	0.176
Dry cough, N° (%)	108 (63.15%)	85 (63.4%)	23 (62.21%)	0.784
Fatigue, N° (%)	102 (59.64%)	79 (58.95%)	23 (62.16%)	0.482
Myalgia, N° (%)	86 (50.29%)	66 (49.25%)	20 (54.05%)	0.091
Anosmia, N° (%)	67 (39.18%)	51 (38.305%)	15 (40.54%)	0.599
Dyspnea, N° (%)	63 (36.84%)	47 (35.07%)	16 (43.24%)	0.058
Borg dyspnea index, mean (SD)	2.61 (1.57)	2.07 (1.61)	3.25 (1.44)	0.025
Laboratory findings				
C-Reactive protein, mg/L, mean (SD)	11.28 (13.75)	9.40 (13.65)	11.87 (14.26)	0.046
Computed tomography findings				
Ground-glass opacity, N° (%)	140 (81.87)	110 (82.15)	30 (81.11)	0.768
Consolidation, N° (%)	122 (71.34)	93 (69.41)	29 (78.42)	0.031
Interlobular septal thickening, N° (%)	78 (45.61)	49 (36.56)	29 (78.37)	0.005
Reticular opacity, N° (%)	76 (44.44)	50 (37.31)	26 (70.27)	0.009
Air bronchogram, N° (%)	69 (40.35)	46 (34.32)	23 (62.16)	0.021
Crazy-paving pattern, N° (%)	35 (20.54)	24 (17.91)	11 (29.72)	0.023
Lymph node enlargement, N° (%)	25 (14.61)	20 (14.92)	5 (13.51)	0.679
Pericardial effusion, N° (%)	16 (9.35)	11 (8.21)	5 (13.51)	0.066
Pleural effusion, N° (%)	14 (8.18)	10 (7.46)	4 (10.81)	0.054
Chest CT-severity score, mean (SD)	64.91 (13.59)	61.69 (13.21)	76.65 (6.93)	0.001

Abbreviation: SD = standard deviation.

Table II - Logistic regression analysis of the dependent variables predicting the development of a severe/critical disease.

Variable	Coefficient	Std. Error	Wald	p
Constant	-19.76394	4.59177	18.5262	<0.0001
Age (years)	0.14981	0.045292	10.9411	0.0009
Gender	-0.50030	0.94867	0.2781	0.5979
Smoking history	1.46950	0.85989	2.9205	0.0875
BMI	0.017179	0.10363	0.02748	0.8683
Days from illness onset	-0.082411	0.045339	3.3039	0.0691
C-reactive protein (mg/L)	-0.013485	0.030438	0.1963	0.6577
Borg score	0.16300	0.21696	0.5645	0.4525
Charlson Comorbidity Index	1.07359	0.26844	15.9954	0.0001
Computed tomography severity score	0.086068	0.023500	13.4143	0.0002

Table III - Criterion values coordinates of the receiver operating characteristic curve Charlson Comorbidity Index.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>0	100.00	90.5 - 100.0	7.41	3.6 - 13.2	1.08	0.00
>1	97.30	85.8 - 99.9	23.70	16.8 - 31.8	1.28	0.11
>2	94.59	81.8 - 99.3	50.37	41.6 - 59.1	1.91	0.11
>3*	83.78	68.0 - 93.8	69.63	61.1 - 77.2	2.76	0.23
>4	64.86	47.5 - 79.8	87.41	80.6 - 92.5	5.15	0.40
>5	54.05	36.9 - 70.5	93.33	87.7 - 96.9	8.11	0.49
>6	37.84	22.5 - 55.2	97.04	92.6 - 99.2	12.77	0.64
>7	21.62	9.8 - 38.2	98.52	94.8 - 99.8	14.59	0.80
>8	10.81	3.0 - 25.4	100.00	97.3 - 100.0	15.77	0.89

Abbreviations and legend: CI = confidence interval, +LR = positive likelihood ratio, -LR = negative likelihood ratio, * = optimal cut-off point.

Table IV - Criterion values and coordinates of the receiver operating characteristics curve of age.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
≥27.92	100.00	90.5 - 100.0	0.00	0.0 - 2.7	1.00	0.00
>60.06	100.00	90.5 - 100.0	45.93	37.3 - 54.7	1.85	0.00
>60.10	97.30	85.8 - 99.9	45.93	37.3 - 54.7	1.80	0.059
>64.48	97.30	85.8 - 99.9	57.04	48.2 - 65.5	2.26	0.047
>65.00	94.59	81.8 - 99.3	57.04	48.2 - 65.5	2.20	0.095
>68.90*	94.59	81.8 - 99.3	68.15	59.6 - 75.9	2.97	0.079
>70.90	78.38	61.8 - 90.2	74.07	65.8 - 81.2	3.02	0.28
>71.33	75.68	58.8 - 88.2	76.30	68.2 - 83.2	3.19	0.32
>72.47	67.57	50.2 - 82.0	79.26	71.4 - 85.8	3.26	0.41
>73.98	64.86	47.5 - 79.8	80.74	73.1 - 87.0	3.37	0.44
>75.90	62.16	44.8 - 77.5	85.19	78.1 - 90.7	4.20	0.44
>78.94	40.54	24.8 - 57.9	93.33	87.7 - 96.9	6.08	0.64
>80.00	21.62	9.8 - 38.2	94.07	88.7 - 97.4	6.65	0.83

Table V - Criterion values and coordinates of the receiver operating characteristic curve for computed tomography severity score.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR
>23	100.00	90.5 - 100.0	26.67	19.4 - 35.0	1.36	0.00
>24	97.30	85.8 - 99.9	32.59	24.8 - 41.2	1.44	0.083
>25	97.30	85.8 - 99.9	33.33	25.5 - 42.0	1.46	0.081
>28	94.59	81.8 - 99.3	37.78	29.6 - 46.5	1.52	0.14
>30	89.19	74.6 - 97.0	41.48	33.1 - 50.3	1.55	0.26
>36	86.49	71.2 - 95.5	59.26	50.5 - 67.6	2.12	0.23
>38	86.49	71.2 - 95.5	62.22	53.5 - 70.4	2.29	0.22
>40	78.38	61.8 - 90.2	64.44	55.8 - 72.5	2.40	0.34
>43	78.38	61.8 - 90.2	68.89	60.4 - 76.6	2.52	0.31
>45	72.97	55.9 - 86.2	71.11	62.7 - 78.6	2.53	0.38
>46	72.97	55.9 - 86.2	72.59	64.3 - 79.9	2.66	0.37
>48	67.57	50.2 - 82.0	77.78	69.8 - 84.5	3.04	0.42
>49	64.86	47.5 - 79.8	77.78	69.8 - 84.5	3.12	0.45
>53*	64.86	47.5 - 79.8	84.44	77.2 - 90.1	4.17	0.42
>54	59.46	42.1 - 75.2	87.41	80.6 - 92.5	4.72	0.46
>55	56.76	39.5 - 72.9	88.89	82.3 - 93.6	5.11	0.49
>64	51.35	34.4 - 68.1	93.33	87.7 - 96.9	7.70	0.52
>68	37.84	22.5 - 55.2	95.56	90.6 - 98.4	8.51	0.65
>71	32.43	18.0 - 49.8	96.30	91.6 - 98.8	8.76	0.70
>73	32.43	18.0 - 49.8	99.26	95.9 - 100.0	40.78	0.68

hospitalized patients, the aim of this study is to build an individualized research model to identify the risk of severe/critical disease in patients with COVID-19 pneumonia.

Methods. Clinical, laboratory, and imaging (chest high resolution computed tomography [CT]) variables were collected from patients admitted for COVID-19 pneumonia to two Italian hospitals. Patients were dichotomized in mild/moderate or severe/critical disease. CT images were evaluated according to a scoring system. Age, gender, smoking habit, body mass index (BMI), days from symptoms onset, C-reactive protein (CRP), Borg score, Charlson Comorbidity Index (CCI), and CT severity score were considered as independent variables for the risk of severe/critical disease in a logistic regression analysis. The discriminative properties of the predictive variables were analyzed through the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) and included in a prediction model based on Fagan's nomogram to calculate the post-test probability of severe/critical disease.

Results. 171 patients with COVID-19 pneumonia, including 37 severe/critical cases (21.6%) and 134 mild/moderate cases were evaluated. Among all the analyzed variables, CCI was that with the highest relative importance (p=0.0001), followed by CT severity score (p=0.0002), and age (p=0.0009). The optimal cut-off points for the predictive variables resulted: 3 for CCI (sensitivity 83.8%, specificity 69.6%, positive likelihood ratio [+LR] 2.76), 69.9 for age (sensitivity 94.6%, specificity 68.1, +LR 2.97), and 53 for CT severity score (sensitivity 64.9%, specificity 84.4%, +LR 4.17).

Discussion. In conclusion, the findings of the present study revealed that the main risk factors predicting a severe/critical outcome in COVID-19 pneumonia patients are older age, comorbidities, and chest CT severity. The nomogram, which includes CCI, age, and and tailor a therapeutic approach in patients with an early onset of disease, further research with more patients, especially severe/critical patients, is required.

Keywords: *COVID-19, Charlson comorbity index, Chest computed tomography.*

COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY FOLLOWING THE SWITCH FROM ONE ADALIMUMAB BIOSIMILAR TO ANOTHER IN A COHORT OF PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY ARTHRITIS

PO:15:304

C. Castellani, S. Mancuso, F.R. Spinelli, F. Giardina, G. Sciarra, A. Khan, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Riccieri, A. Sili Scavalli, R. Scrivo, F. Conti

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

Objective. Biosimilars are being increasingly adopted in patients with chronic inflammatory arthritis. While reports on the switch from a bio-originator to one of its biosimilars have been published, data on the switch from one biosimilar to another are scant. This observational study aimed at evaluating the effectiveness and safety of switching from an adalimumab biosimilar to another in a cohort of patients with chronic inflammatory arthropathies.

Methods. From October 2020 to January 2021 patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), and ankylosing spondylitis (AS) classified according to standard criteria were switched from adalimumab biosimilar ABP501 to another adalimumab biosimilar (SB5) for administrative/economic reasons. The present analysis was restricted to patients with a minimum of 4 months of follow-up. Patients treated with ABP501 were assessed by the same rheumatologist at T0

Table I - Cohort features at baseline.

Number of patients, *n*	40
Men, *n (%)*/female, *n (%)*	16 (40%)/24 (60%)
Smoking habit, *n (%)*	22 non smokers (55%) 12 current smokers (30%) 6 past smokers (15%)
Age, *years*	55 (43,43 – 66)
BMI	24,32 (22,22 – 28,43)
Duration of therapy with ABP501 before the switch, *months*	11 (7-18)
VAS pain T0	2 (0,475 – 4,75)
VAS pain T4	2 (0 – 4)
PGA T0	2 (0,25 – 5)
PGA T4	3 (0 – 4)
ESR T0	7.5 (4,25 – 18)
ESR T4	10 (4,25 – 19,75)
CRP T0	0,37 (0,195 – 0,8)
CRP T4	0,354 (0,1 – 0,645)
DAPSA T0	8,5 (2,775 – 18,35)
DAPSA T4	6,055 (2,948 – 12,1)
BASDAI T0	3 (0,75 – 5,575)
BASDAI T4	2,5 (0,525 – 5,35)
DAS28 CRP T0	2,71 (1,535 – 3,145)
DAS28 CRP T4	2,735 (1,895 – 5,075)
HAQ T0	0,6875 (0,2188 – 1,413)
HAQ T4	0,625 (0,5 – 1)

Numbers are median (IQR) unless otherwise stated.
BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index, BMI: body mass index, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis, DAS28: disease activity score, HAQ: health assessment questionnaire, PGA: patient global assessment, VAS: visual analogue scale.

Table II - Patients in remission/low disease activity, moderate/high disease activity at T0 and T4.

	RA (n=12)		PsA (n=25)		AS (n=3)	
	T0	T4	T0	T4	T0	T4
Remission/low disease activity, n (%)	8 (67%)	7 (58.3%)	12 (48%)	20 (80%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Moderate/high disease activity	1 (8%)	2 (16.7%)	6 (24%)	2 (8%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	3 NA (25%)	1 LaE, 2 LoE (25%)	7 NA (28%)	1 NA (4%), 2 AE (8%)	1 NA (33.3%)	1 AE (33.3%)

AE, adverse events; LaE, lack of efficacy; LoE, loss of efficacy; NA, not available

(date of the switch) and re-evaluated at T4 (4 months after the switch to SB5). Demographics, diagnosis, date of diagnosis, type and date of the beginning of the biological agent were recorded on a standardized electronic form. Data on effectiveness and safety were also collected and recorded. In particular, current disease activity was evaluated by DAS28-CRP, DAPSA, and BASDAI in patients with RA, PsA, and AS, respectively. PGA, VAS pain, HAQ, and laboratory data (ESR and CRP) were also assessed. Following the switch, drug discontinuation was based on the rheumatologist's opinion and the reason for withdrawal recorded as lack of efficacy (LaE), loss of efficacy (LoE) or adverse events (AEs). Statistical analysis was performed with GraphPad Prism 5.

Results. Twenty-five patients with PsA, 12 with RA and 3 with AS (total: 40 patients; 16 men, 24 women; median age 55 years, 25-75° percentile 43.4-66; median exposition to previous biosimilar 11 months, 25-75° percentile 7-18 months) were recruited (Table I). No significant differences between DAPSA T0 and DAPSA T4 (p=0.084), DAS28CRP T0 and DAS28 CRP T4 (p=0.3125) and between BASDAI T0 and BASDAI T4 (p=0.625) were found in patients with PsA, RA, and AS, respectively. The number of patients in remission/low disease activity and moderate/high disease activity at T0 and T4 is reported in Table II. No statistically significant correlation between the different demographic, clinical, and laboratory parameters was found. Out of 40 patients, 6 discontinued SB5 before T4 (3 for adverse events: 1 for upper limbs paresthesias, 1 for skin rash, and 1 for psoriasis relapse; 3 for LaE). Two of them (the one with paresthesia and one LaE) back-switched to ABP501.

Conclusion. Our data indicate that the switch to adalimumab biosimilar SB5 in patients already in therapy with another adalimumab biosimilar (ABP501) does not bear differences in terms of effectiveness with an overall good safety profile in the short-term follow-up.

Keywords: *Switch biosimilars, Effectiveness, Chronic inflammatory arthritis.*

UN'INDAGINE QUALITATIVA SULL'UTILIZZO DEL TELEMONITORAGGIO PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE O DA ARTRITE PSORIASICA

PO:15:305

A. Adinolfi [1], L. Belloli [1], M. Chevallard [1], N. Ughi [1], C. Casu [1], M. Di Cicco [1], D. Filippini [1], M.C. Gerardi [1], M. Muscarà [1], E. Verduci [1], A. Musio [2], P. Parravicini [2], S. Salvatore [2], O.M. Epis [1]

[1]S.C. reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]U.O.S. di Reumatologia, ASST Valtellina e Alto Lario, Sondrio

Scopo del lavoro. La telemedicina si sta progressivamente diffondendo e la sua applicazione potrebbe essere rilevante nel follow up di pazienti affetti da patologie croniche, quali le artropatie infiammatorie (1).
Lo scopo di questo studio è stato effettuare un'indagine qualitativa sull'uso del telemonitoraggio nella gestione dei pazienti (pz) affetti da Artrite Reumatoide (AR) o Artrite Psoriasica (AP).
Materiali e Metodi. Il telemonitoraggio è stato utilizzato nell'ambito di un progetto finalizzato ad una nuova modalità di presa in carico dei pz affetti da AR o AP iniziato a settembre 2019 e che coinvolge l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda e ASST Valtellina e Alto Lario. Sono stati arruolati tutti i pz affetti da AR e AP, senza limitazioni sulla terapia e disposti a compilare, almeno una volta ogni due settimane, i Patient Reported Outcomes (PROs) differenziati per AR/AP su una piattaforma online (iARplus). Periodicamente i PROs sono stati valutati dal personale medico, utilizzando predeterminati algoritmi decisionali finalizzati a individuare i pz candidabili a posticipare la visita di controllo, normalmente schedulata ogni due mesi. Se la visita da posticipare riguardava un pz in terapia con farmaco biologico a dispensazione ambulatoriale, la continuità terapeutica era garantita dalla spedizione del farmaco a domicilio (solo ASST Niguarda) o dal ritiro presso il centro. Dopo 12 mesi, ai pazienti è stato somministrato un questionario di gradimento del progetto (Immagine Allegata), composto da 9 domande, e creato ad hoc per raccogliere il grado di soddisfazione riguardante il telemoni-

Domanda n°1	**Ha compilato i questionari di iARplus al domicilio?** □ Sì □ No
Domanda n°2	**Se ha risposto "Sì" alla domanda 1, le è sembrato faticoso/gravoso dover compilare i questionari al domicilio?** □ Per nulla faticoso/gravoso □ Indifferente □ Poco faticoso/gravoso □ Abbastanza faticoso/gravoso □ Molto faticoso/gravoso
Domanda n°3	**Ritiene i questionari:** □ lunghi da eseguire □ noiosi e ripetitivi □ poco chiari □ precisi e appropriati □ utili per il monitoraggio della malattia □ nessuna di queste
Domanda n°4	**Ha ricevuto il farmaco a domicilio almeno una volta?** □ Sì (passi alla domanda 5) □ No (passi direttamente alla domanda 8)
Domanda n°5	**Se ha risposto "Sì" alla domanda 4, è rimasto soddisfatto/a dalla possibilità di ricevere il farmaco a domicilio?** □ Per nulla soddisfatto □ Indifferente □ Poco soddisfatto □ Abbastanza soddisfatto □ Molto soddisfatto
Domanda n°6	**Se ha risposto "Sì" alla domanda 4, è rimasto soddisfatto/a dalla possibilità di ridurre il numero di visite reumatologiche annuali?** □ Per nulla soddisfatto □ Indifferente □ Poco soddisfatto □ Abbastanza soddisfatto □ Molto soddisfatto
Domanda n°7	**Se ha risposto "Sì" alla domanda 4, ritiene che la riduzione del numero di visite abbia ridotto la qualità dell'assistenza medica ricevuta?** □ Sì □ No □ Non lo so
Domanda n°8	**Se fosse possibile, continuerebbe a partecipare al Progetto Regionale di Telemonitoraggio ?** □ Sì □ No □ Non lo so
Domanda n°9	**Nel complesso, quanto è soddisfatto/a di aver partecipato al Progetto Regionale di Telemonitoraggio con consegna del farmaco?** □ Per nulla soddisfatto □ Indifferente □ Poco soddisfatto □ Abbastanza soddisfatto □ Molto soddisfatto

toraggio e la percezione della qualità dell'assistenza ricevuta.
Risultati. Sono stati raccolti i questionari di 269 pazienti, 181 afferenti a ASST Niguarda e 88 a ASST Valtellina [97 M, età media 56.1 (SD±11.2), 165 affetti da AR e 104 da AP]. Dei 269 pz considerati, 201 hanno utilizzato almeno una volta iARplus, il 76,1% (153/201) ha ritenuto per nulla faticoso la compilazione dei questionari e il 54,6% li ha considerati utili per il monitoraggio della propria patologia. Nessun pz ha ritenuto molto gravosa la compilazione. Tra i pz che hanno ricevuto il farmaco a domicilio (166/269), l'85.4% (142/166) si ritiene molto soddisfatto del servizio di consegna del farmaco e l'84,9% (141/166) non ritiene che il minor numero di visite abbia ridotto la qualità dell'assistenza medica. Infine, il 92,9% (250/269) ha espresso parere favorevole alla continuazione del telemonitoraggio.

Conclusioni. Il telemonitoraggio potrebbe fornire nuovi strumenti per il follow up dei pz affetti da artropatie infiammatorie croniche, permettendo di ridurre il numero delle visite. D'altra parte, l'impiego di strumenti idonei permette di monitorare efficacemente i pz, senza determinare decadimento dell'assistenza fornita.
L'implementazione di tali strumenti e l'individuazione di modalità alternative di dispensazione dei farmaci aumenterebbe il grado di soddisfazione e, conseguentemente, l'adesione dei pz.

BIBLIOGRAFIA
1. McDougall JA. Arthritis Care & Research. 2017.

Keywords: *Telemonitoraggio, Artropatie infiammatorie, Indagine qualitativa.*

LA TELEMEDICINA NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19: INCIDENZA DEI DISTURBI PSICHIATRICI E DELLA FIBROMIALGIA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA

PO:15:306

R. Foti, Y. Dal Bosco, G. Amato, A. Ramondetta, S. Speranza, F. De Lucia, R. Foti, E. Visalli
A.O.U. Policlinico San Marco, Catania

Scopo del lavoro. La gestione dei pazienti con patologie immuno-reumatologiche è profondamente cambiata nel corso della pandemia da COVID-19. La telemedicina ha avuto un ruolo importante nel follow-up di malattia e nel garantire la continuità terapeutica. Inoltre, la pandemia ha seriamente impattato sulla salute mentale di questi pazienti ed è stato dimostrato un aumento dell'incidenza di disordini ansioso-depressivi in particolare nei soggetti in giovane età. Tali condizioni si associano spesso alla fibromialgia che rappresenta una delle più frequenti comorbilità nei pazienti con malattie reumatiche infiammatorie. Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza dei disturbi depressivi, dell'ansia e della fibromialgia nei nostri pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e artrite psoriasica (AP) durante il periodo di lockdown legato alla pandemia da COVID-19 ed il ruolo della telemedicina nella gestione clinica di questi pazienti.
Materiali e Metodi. 110 pazienti affetti da artrite reumatoide e 120 affetti da artrite psoriasica in trattamento con farmaci biotecnologici sono stati contattati telefonicamente nei mesi di marzo ed aprile 2020. È stato valutato lo stato di salute generale, l'eventuale comparsa di eventi avversi e somministrati i seguenti questionari per esaminare l'attività di malattia, la presenza di ansia, depressione e fibromialgia: Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID), Psoriatic arthritis impact of disease (PsAID), Beck inventory Scale (BDI-II), State anxiety scale (STAI), Fibromyalgia Rapid Screening e la scala VAS per il dolore. Sono stati sottoposti a visita ambulatoriale i pazienti che riferivano riacutizzazione di malattia o eventi avversi ed in questo caso sono stati utilizzati i seguenti indici clinimetrici compositi: DIsease Activity score 28 (DAS 28) e Disease Activity Index for psoriatic arthritis (DAPSA).
Risultati. È stata rilevata un'aumentata incidenza della fibromialgia nei pazienti affetti da AR e AP durante il lockdown rispetto alle precedenti valutazioni eseguite a gennaio e febbraio 2020 (AR p=0.031, AP p=0.025). Nel confronto tra i due gruppi non sono state riportate differenze significative per quanto riguarda la presenza di fibromialgia e disturbi legati all'ansia durante il lockdown ma una maggiore prevalenza dei disturbi depressivi nei pazienti affetti da artrite reumatoide (p=0.026). Per i pazienti che hanno eseguito una valutazione ambulatoriale è stata riscontrata una significativa correlazione tra il dato clinico e la valutazione clinimetrica eseguita in telemedicina ed il particolare RAID e DAS 28 (r=0.572, p<0.001) nei pazienti con artrite reumatoide e PSAID e DAPSA (r=0.231, p=0.008) nei pazienti con artrite psoriasica.
Conclusioni. Nella nostra coorte l'incidenza della fibromialgia è risultata aumentata durante il periodo di lockdown e nei pazienti con artrite reumatoide si è osservata una maggiore prevalenza dei disturbi depressivi. La telemedicina si è dimostrata uno strumento utile e ci ha permesso di individuare pazienti che richiedavano una rivalutazione clinica face to face.

Keywords: *Telemedicina, Artrite reumatoide, Artrite psoriasica.*

LOW FREQUENCY OF DISEASE FLARE IN PATIENTS WITH RHEUMATIC MUSCULOSKELETAL DISEASES WHO RECEIVED SARS-CoV-2 MRNA VACCINE

PO:15:307

C. Garufi [1], F.R. Spinelli [1], E.G. Favalli [2], M. Cornalba [2], S. Colafrancesco [1], R. Caporali [2], F. Conti [1]
[1]Department of Internal Clinical, Anesthesiologic and Cardiovascular Science, Sapienza, University of Rome, Rome;
[2]Division of Clinical Rheumatology, ASST Gaetano Pini, CTO Institute, Milan

Objective. Little is known about the safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic musculoskeletal diseases (RMD). We evaluated the occurrence of adverse events following immunization (AEFI) in RMD patients and heathy subjects who received anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine.
Methods. We enrolled RMD patients and age and sex-matched controls. We performed a telephone interview collecting any AEFI occurred after the two doses of mRNA vaccine including common local reactogenicity (pain, redness and swelling in the injection site) and systemic events (fever, fatigue/malaise, joint and muscle pain) comparing AEFI in patients and controls by multivariable logistic regression analysis. We also investigated the onset of new signs or symptoms of RMD occurred after the vaccination.
Results. We evaluated 126 patients with different RMD [105 F and 19 M, median age 51(17)] and 85 controls [62 F and 23 M, (median age 49(20)] (Table I). Seventy patients (55.6%) were taking immunosuppressants, synthetic (n=31, 43.3%) and/or biological [TNF inhibitors (n=49, 68.6%) and 30 (23.8%) were taking hydroxychloroquine; treatment remained unchanged in 77% of patients. Eleven patients and no control had COVID-19. We recorded mild articular flares in 3 women (2.8) with inflammatory arthritis (2 Psoriatic Arthritis and 1 Rheumatoid Arthritis); the incidence rate of RMD reactivation was 0.007 person/month. Multivariable logistic regression showed similar frequencies of local and systemic AEFI in patients and controls and no effect therapies or previous COVID-19. After the first dose, local reaction was the most frequently reported AE both in RMD and controls (71% and 75% of all the AE) without any difference at multivariable regression analysis; after the second dose, the percentage of systemic reactions increased in both groups without any significant difference (Figure 1). In RMD patients, the risk of AE was significantly higher in younger subjects and in females; in healthy controls, an association between AE and younger age emerged only after the first dose. Most AE occurred within 2 days in males and females. The efficacy of the SARS-CoV-2 vaccine was 99% at 2 months, with only 2 RMD patients developing pauci-symptomatic COVID-19 after the first dose.
Conclusion. The low incidence rate of disease reactivation and the similar AEFI occurrence compared to controls should reassure on mRNA vaccines safety in RMD patients.

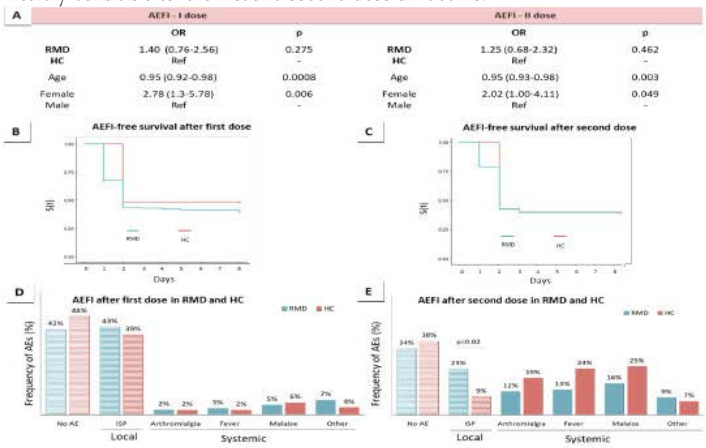
Keywords: *COVID-19, Vaccine, Rheumatic Diseases.*

Table I - Demographic and clinical data of subjects participating to the study.

	Patients (n=126)	Controls (n=85)	p
Female:male (% female)	105:19 (84)	62: 23 (73)	ns
Age [median (IQR)], yrs	51(17)	49(20)	ns
Previous SARS-CoV2 infection, n (%)	11 (8.7)	0	
Rheumatoid Arthritis, n (%)	31 (24.6)		
Systemic Lupus Erythematosus, n (%)	31 (24.6)		
Psoriatic Arthritis, n (%)	26 (20.6)		
UCTD, n (%)	11 (8.7)		
Ankylosing Spondylitis, n (%)	9 (7.1)		
Other*, n (%)	18 (14.3)		
Glucocorticoids, n (%)	28 (22.2)		
Hydroxychloroquine, n (%)	30 (23.8)		
Immunosuppressive drugs	70 (55.6)		
Methotrexate, n (%)	21 (16.6)		
Other csDMARDs, n (%)	10 (7.9)		
TNF inhibitors, n (%)	34 (27)		
Other b/tsDMARDs, n (%)	15 (11.9)		
Stopped ongoing therapy for vaccination, n (%)	28 (22.2)		

*other diagnoses included Sjogren syndrome (n=4), Scleroderma (n=3), Mixed Connective Tissue Diseases (n=2), systemic vasculitis (n=4), and anti-phospholipid syndrome (n=5).
UCTD = Undifferentiated Connective Tissue Disease; bDMARDs = biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, csDMARDs = conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs, TNFi = tumor necrosis factor inhibitor.

Figure 1 - Risk of any local reactions and systemic events in patients with RMD and healthy controls after the first and second dose of vaccine.



Other Adverse Events included: headache, nausea, diarrhoea, hypertension, lymphadenopathy.
Sex and age – adjusted risk of adverse events in RMD patients and HC (A). AEFI-free survival after the first (B) and second (C) dose of vaccine in RMD patients and HC. Frequency of different adverse events after first and second dose of vaccine (D-E). AEFI = adverse events following immunization, HC = healthy controls, RMD = rheumatic musculoskeletal disease.

IL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON GLUCOCORTICOIDI E L'ELEVATO TASSO DI RIACUTIZZAZIONI DI MALATTIA COSTITUISCONO DELLE IMPORTANTI CRITICITÀ NELLA GESTIONE DELLA POLIMIALGIA REUMATICA: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

PO:15:308

A. Floris [1], M. Piga [1], E. Chessa [1], M. Congia [1], G. Erre [2], M. Angioni [1], A. Mathieu [1], A. Cauli [1]
[1]U.O.C. di Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari; [2]Unità di Reumatologia, A.O.U. e Università di Sassari

Scopo del lavoro. Valutare le attuali evidenze sulla frequenza ed i predittori del trattamento a lungo termine con glucocorticoidi (GC) e delle riacutizzazioni di malattia nei pazienti affetti da Polimialgia Reumatica (PMR) nel contesto della reale pratica clinica.
Metodi. In accordo con la metodologia PRISMA, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura e meta-analisi delle pubblicazioni in lingua inglese indicizzate su PubMed, Scopus, Cochrane Library e CINAHL dal 1960 al novembre 2020. In particolare, sono stati selezionati tutti gli studi osservazionali (Study design) effettuati su coorti di pazienti affetti da PMR (Problem/population), trattati con GC (Intervention, Comparators non richiesti) e per i quali fossero disponibili i dati relativi alla frequenza e/o ai predittori del trattamento a lungo termine con GC e delle riacutizzazioni di malattia (Outcomes). I tassi aggregati di persistenza del trattamento con GC e dell'occorrenza delle riacutizzazioni di malattia sono stati calcolati tramite modelli random-effect di meta-analisi utilizzando il generic inverse variance method. Un'analisi di tipo qualitativo è stata effettuata per l'identificazione dei predittori degli stessi outcomes.
Risultati. Su 5442 pubblicazioni screenate, 21 sono state selezionate per la meta-analisi e 24 per l'analisi qualitativa. La percentuale aggregata di pazienti ancora in trattamento con GC dopo 1, 2 e 5 anni era rispettivamente del 77% (95%CI 71-83%), 51% (95%CI 41-61%) e 25% (95CI% 15-36%) (Figura 1). Non sono state identificate significative differenze nei tassi di persistenza del trattamento con GC distinguendo tra coorti reclutate prima e dopo il 2010, anno di pubblicazione delle prime raccomandazioni internazionali per la PMR. Il tasso aggregato di riacutizzazione di malattia (almeno un episodio) a 1 anno dall'inizio del trattamento era del 43% (95%CI 29-56%). Il sesso femminile, gli indici di flogosi, l'artrite periferica, il dosaggio iniziale e lo schema di riduzione/sospensione dei GC sono stati i fattori più studiati come potenziali predittori sia della durata del trattamento con GC che delle riacutizzazioni di malattia, ma con risultati contrastanti. Pochi studi di tipo osservazionali e con risultati non univoci hanno studiato l'utilità del methotrexate nel ridurre la durata del trattamento steroideo e nella prevenzione delle riacutizzazioni.
Conclusioni. Un elevato tasso di trattamento prolungato con GC ed una elevata frequenza di riacutizzazioni di malattia sono stati registrati nella gestione della PMR, evidenziando un significativo scostamento tra quanto previsto dalle raccomandazioni internazionali e ciò che avviene nella reale pratica clinica. Ulteriori studi sono necessari per profilare i pazienti a maggior rischio di trattamento prolungato con GC e di riacutizzazione di malattia, sviluppare più efficaci strategie di riduzione/sospensione dei GC, e identificare farmaci con provata efficacia come risparmiatore di steroide.

Keywords: *Polimialgia reumatica, Glucocorticoidi, Riacutizzazione.*

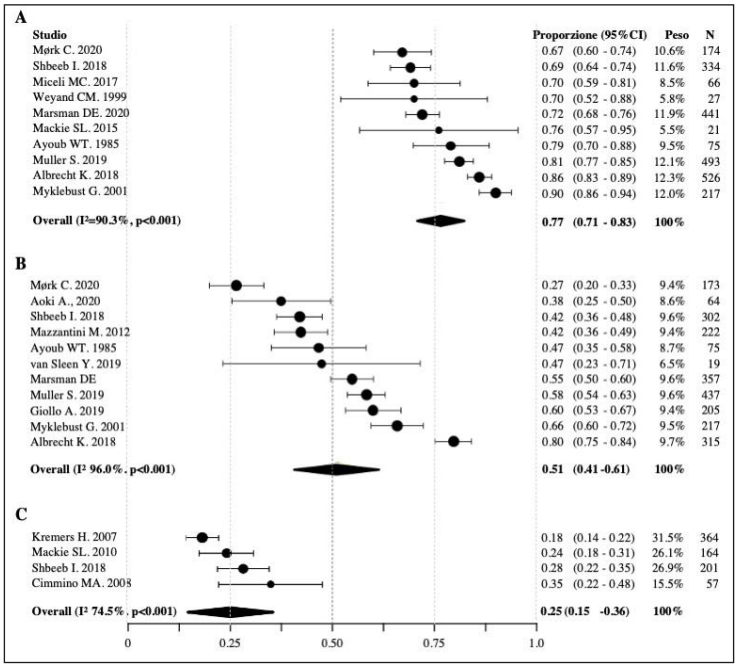


Figura 1 - Forest plot della proporzione (%) aggregata di pazienti ancora in trattamento con glucocorticoidi a 1 anno (A), 2 anni (B) e 5 anni (C). I^2 test di eterogeneità.

LA TELEMEDICINA IN REUMATOLOGIA AI TEMPI DEL COVID

PO:15:309

G. Cuomo [1], F. Masini [2], K. Gjeloshi [2], D. Lubrano di Scorpaniello [2], L. Adinolfi [2], C. Romano [2]
[1]Dipartimento Medicina ID Precisione, Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli;
[2]Dipartimento di Medicina Avanzata e Scienze Chirurgiche, Napoli

Background. La pandemia da SARS-CoV-2 ha imposto notevoli restrizioni alla mobilità delle persone al fine di limitare il contagio. Prima della pandemia da COVID-19 la telereumatologia veniva proposta solo ai pazienti che vivevano in zone rurali, lontano dai centri ospedalieri. Attualmente, l'uso della telemedicina è aumentato in modo significativo. In questo lavoro noi riportiamo i dati relativi all'attuazione di un programma di telemedicina per la valutazione e il trattamento dei pazienti con malattie reumatiche
Scopo del lavoro. Valutare la telemedicina come strumento attuabile per le visite di follow-up e quelle di routine nella gestione delle malattie reumatiche.
Materiali e Metodi. Dal 1dicembre 2020 al 31 maggio 2021, 197 pazienti sono stati valutati online dal reumatologo in remoto. La visita è stata eseguita utilizzando una piattaforma IARPLUS. Le informazioni raccolte includevano caratteristiche clinico-epidemiologiche: età, sesso, peso, tipo di malattia, durata di malattia, raccolta di dati laboratoristici, e di questionari autosomministri al paziente. Dal report finale emergeva valutazione della attività di malattia e della disabilità relativa ai questionari compilati. L'età media dei pazienti valutati era di 54 anni, l'85% dei pazienti erano donne. Le patologie valutate includevano: artrite reumatoide (50, 25%), spondiloartropatie (25, 13%), artrite psoriasica (45,23%), sclerosi sistemica (36, 18%), lupus (19, 10%), UCTD (7, 3,5%), Sjögren (5, 2,5%) e fibromialgia (10, 5%).
Risultati: A tutti i pazienti sono state fornite raccomandazioni sulla somministrazione del vaccino COVID-19. In 39 pazienti era stata rimodulata o programmata nuova terapia: in particolare per 8 pazienti con anemia da carenza di ferro è stata programmato infusione endovenosa di ferro; 4 paziente per la presenza di proteinuria hanno iniziato la terapia immunosoppressiva, 10 pazienti hanno aumentato la dose metotrexato per flare della malattia, in sei pazienti il Metotrexato è stato interrotto per eventi avversi (ipertransaminasemia, disturbi gastrointestinali), 2 pazienti hanno sospeso OH-clorochina per accumulo retinico; 2 pazienti naïve al biologico, dopo tre mesi di attesa per impossibilità a recarsi in ospedale, hanno iniziato il farmaco biologico; 62 pazienti hanno ricevuto rinnovo del piano terapeutico; 25 pazienti hanno avuto un regolare follow-up di sei mesi; 32 hanno certificato per esenzione ticket per malattia; 26 pazienti sono stati rimandati per consulti e/o esami di laboratorio dallo pneumologico, oftalmologo, epatologo. 55 richieste di esami strumentali, i.e. risonanza magnetica sacroiliaca, videocapillaroscopie, ecografia muscolo-tendinea, tutti sono stati invitati a eseguire dopo un mese dalla vaccinazione COVID il titolo degli anticorpi anti spike-SARS-CoV-2.
Conclusioni. La telemedicina sta diventando sempre più diffusa. Il buon utilizzo di questo servizio ha consentito valutazione e gestione delle malattie reumatiche in un periodo con accesso limitato a cure reumatologiche. Abbiamo dimostrato che i pazienti possono essere visti, valutati e con successo trattati con una varietà di farmaci, inclusi agenti biologici

Keywords: *Telemedicina, Rapporto medico-paziente, Pandemia.*

ADESIONE ALLA CAMPAGNA VACCINALE CONTRO IL COVID-19 IN UNA COORTE MONOCENTRICA ITALIANA DI PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE REUMATICHE

PO:15:310

R. Bixio, I. Gavioli, D. Rotta, F. Mastropaolo, I. Galvagni, G. Orsolini, O. Viapiana, M. Rossini, E. Bertoldo
U.O.C. Reumatologia, A.O.U.I. Verona

Scopo del lavoro. La campagna vaccinale contro il COVID-19 è in corso, ma l'esitazione vaccinale costituisce un grave rischio per il raggiungimento dell'immunità di gregge. Due recenti sondaggi italiani hanno stimato l'adesione vaccinale nei pazienti affetti da patologie reumatiche tra il 54.9% e l'82%. Lo scopo del nostro studio è stato analizzare il reale tasso di adesione alla campagna vaccinale in una popolazione di pazienti affetti da patologie reumatiche.
Materiali e Metodi. I reumatologi in servizio presso il nostro day service infusionale hanno identificato e contattato telefonicamente i soggetti affetti da patologie reumatiche vaccinabili contro il COVID-19 secondo le raccomandazioni ACR e hanno proposto loro di ricevere entrambe le dosi di vaccino Pfizer/BioNtech presso il nostro centro. Hanno registrati i dati demografici e clinici dei pazienti e l'adesione o il rifiuto, con eventuale giustificazione, alla vaccinazione.
Risultati. Sono stati identificati 253 pazienti vaccinabili, affetti in maggioranza da sclerosi sistemica (51.4%), artrite reumatoide (18.6%) e spondiloartriti (13%), come riassunto in tabella 1. La gran parte dei pazienti (86.2%) ha accettato di essere vaccinata e la percentuale è risultata ancora maggiore tra i pazienti affetti da sclerosi sistemica (89.2%).
Tra i pazienti che hanno rifiutato la vaccinazione (13.8%), le ragioni più frequentemente riportate sono state: una generale esitazione nei confronti dei vaccini (es. no-vax) (54.2%); una mancanza di fiducia nei vaccini contro il COVID-19 (es. timori dovuti alla rapidità di produzione dei vaccini o dubbi sull'utilità) (16.7%); preoccupazione per eventuali reazioni avverse al vaccino (12.5%); timore per il possibile peggioramento della patologia reumatica (12.5%), paura della sospensione delle terapie antireumatiche o loro interazioni con la vaccinazione (4.2%).
Conclusioni. Il nostro studio ha mostrato un alto tasso di adesione alla vaccinazione contro il COVID-19 nei pazienti affetti da patologie reumatiche e ancora maggiore nei pazienti affetti da malattie rare, come ad esempio la sclerosi sistemica.
Riteniamo che questo risultato possa essere stato influenzato da alcuni fattori che ne limitano la possibilità di confronto con i risultati dei sondaggi citati, come: l'alta percentuale di affetti da malattie reumatiche rare, maggiormente medicalizzati e che probabilmente si considerano a maggior rischio di COVID-19; la possibilità di essere vaccinati nel proprio centro infusionale dai propri reumatologi di riferimento e, infine, la garanzia di ricevere un vaccino a mRNA, soprattutto alla luce delle recenti notizie sugli eventi trombotici correlati al vaccino Oxford/AstraZeneca.
Conclusione. Anche se la nostra coorte di pazienti è solo parzialmente rappresentativa della popolazione generale dei malati reumatici, riteniamo comunque che la possibilità di consultarsi con un reumatologo di fiducia, l'educazione del paziente e il coinvolgimento degli specialisti di riferimento nei programmi vaccinali siano elementi essenziali per raggiungere un'alta adesione vaccinale contro il COVID-19 tra i soggetti affetti da patologie reumatiche.

Keywords: *COVID-19, Vaccini, Patologie reumatiche.*

Tabella I - Dati clinici e demografici dei pazienti affetti da patologie reumatiche invitati alla vaccinazione contro il COVID-19.

	Pazienti che hanno accettato la vaccinazione	Pazienti che hanno rifiutato la vaccinazione
Numero, (%)	218 (86.2)	35 (13.8%)
Età, media ± DS	62 ± 13.5	52.6 ± 12.1
Genere, n (%)		
Femmina	163 (74.8)	25 (71.4)
Maschio	55 (25.2)	10 (28.6)
Patologia reumatica, n (%)		
Artrite reumatoide	40 (18.34)	7 (20)
Spondiloartriti (SA, EA, AP)	28 (12.8)	5 (14.3)
Vasculiti (vasculiti ANCA associate, Behçet, arterite a cellule giganti, arteriti dei grossi vasi, sindrome di Cogan, crioglobulinemia)	18 (8.3)	3 (8.6)
Sclerosi sistemica	116 (53.2)	14 (40)
Altre connettivopatie (miositi, LES, sindrome di Sjögren, miositi, connettivite indifferenziata)	16 (7.3)	5 (14.3)
Sarcoidosi	0 (0)	1 (2.9)

Legenda: n=numero; DS=deviazione standard; SA=spondilite anchilosante; EA=enteroartrite; AP=artrite psoriasica; ANCA=antigene correlato citoplasma neutrofili; LES=lupus eritematoso sistemico.

ARTRITE INDOTTA DA ORMONOTERAPIA IN PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO: ANALISI DELLA RELAZIONE TEMPORALE

PO:15:311

F. Natalucci [1], F. Ceccarelli [1], G. Olivieri [1], L. Picciariello [1], A. Cirillo [2], S. Scagnoli [2], C. Alessandri [1], P. Marchetti [2], A. Botticelli [2], F. Conti [1]

[1]Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma; [2]Oncologia B, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Le manifestazioni muscolo-scheletriche durante ormonoterapia (OT) in donne affette da carcinoma mammario rappresentano una complicanza frequente, potendo coinvolgere fino al 70% delle pazienti trattate, influenzando significativamente l'aderenza alla terapia. La maggior parte dei dati disponibili in letteratura deriva da studi condotti in ambito oncologico, necessitando pertanto di una migliore definizione del fenotipo di tali manifestazioni e dell'associazione temporale fra inizio dell'OT ed esordio dei sintomi muscolo-scheletrici. Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza di sintomatologia articolare e l'intervallo fra l'inizio dell'OT e l'insorgenza dei sintomi muscolo-scheletrici in una coorte di pazienti affetti da carcinoma della mammella.

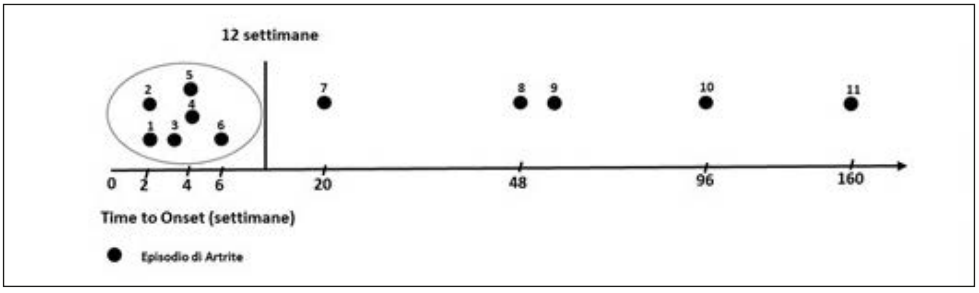


Figura 1 - Relazione temporale fra inizio della terapia ormonale ed insorgenza dell'artrite.

Tabella I - Caratteristiche demografiche, clinico/laboratoristiche e le terapie delle pazienti che sviluppavano artrite.

Pt	Età	Terapia	Intervallo (settimane)	Caratteristiche dell'artrite	Terapia
1	56	CT + OT (Letrozolo)	2	Oligoartrite sieronegativa	PDN 10 mg, decalage e sospensione 6 settimane
2	48	CT + OT (Letrozolo)	3	Oligoartrite sieronegativa	FANS
3	72	CT + OT (Letrozolo)	3	Oligoartrite sieronegativa	PDN 10 mg, decalage e sospensione 6 settimane
4	72	CT + OT (Fulvestrant)	4	Monoartrite sieronegativa	GC intra-articolare
5	64	CT + OT (Exemestane)	4	Poliartrite sieronegativa	PDN 10 mg, decalage e sospensione 8 settimane
6	77	OT (Letrozolo)	6	PMR*	PDN 12.5 mg (decalage, terapia in corso)
7	64	CT + RT + OT (Letrozolo)	20	Oligoartrite sieronegativa	PDN 10 mg, decalage e sospensione 6 settimane
8	68	OT (Letrozolo)	96	PMR*	PDN 12.5 mg (decalage, terapia in corso)
9	42	OT (Tamoxifene)	160	Oligoartrite sieronegativa	FANS
10	50	RT + OT (Letrozolo)	48	Poliartrite sieronegativa	PDN 10 mg, decalage e sospensione 8 settimane
11	62	OT (Letrozolo)	48	PMR*	PDN 15 mg (decalage, terapia in corso)

Legenda: Pt = paziente; CT = chemioterapia; OT = ormonoterapia; RT = radioterapia, PMR = polimialgia reumatica; PDN = Prednisone; GC = glucocorticoidi; FANS = Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei.

**Eseguita ecografia muscolo-scheletrica con riscontro di borsite subacromiondeltoidea e tenosinovite del capo lungo del bicipite bilateralmente.*

Materiali e Metodi. Nell'ambito di un ambulatorio congiunto reumatologia/oncologia, abbiamo valutato in maniera consecutiva pazienti in trattamento con OT per neoplasia mammaria. Per tutte le pazienti veniva registrata l'eventuale insorgenza di manifestazioni muscolo-scheletriche, distinguendo artralgia (definita come episodi ricorrenti o persistenti di dolore articolare) ed artrite (almeno un episodio di sinovite clinicamente evidente con rigidità mattutina >30 minuti), e l'intensità del dolore mediante scala analogico-visiva (VAS, 0-100); infine, è stata eseguita valutazione di laboratorio per analisi degli indici di flogosi (VES, PCR) ed autoanticorpi in accordo con il sospetto clinico.
Risultati. Sono state valutate 104 donne (età mediana 57 anni, IQR 19.7; durata mediana di malattia 48 mesi, IQR 36). L'OT (durata mediana 24 mesi, IQR 36.0) veniva effettuata con i seguenti farmaci: letrozolo nel 79.1% dei casi, anastrazolo 4.1%, exemestane nel 5.2%, tamoxifene nel 9.4%, fulvestrant nel 2.2%. In 79 pazienti l'OT si associava a chemioterapia (CT, 26.6%), a radioterapia (RT, 37.9%) o alla combinazione CT+RT (35.5%). Lo sviluppo di manifestazioni muscolo-scheletriche veniva riferito da 65 donne (63.5%); 11 donne (16.9%) presentavano artrite, insorta dopo un intervallo di insorgenza mediano di 6 settimane (IQR 45), 6 donne sviluppavano artrite entro 6 settimane dall'inizio dell'OT (Figura 1). Le caratteristiche demografiche, clinico/laboratoristiche e le terapie delle pazienti che sviluppavano artrite sono riportante nella tabella I. Di rilievo, nelle pazienti che sviluppavano artrite entro 6 settimane, l'OT era stata preceduta da CT in 5 casi (83.3%), rispetto ad una sola paziente trattata con CT nel gruppo in cui l'artrite esordiva più tardivamente (20.0%; $p<0.0001$). Infine, in 18 donne (17.6%) si rendeva necessaria la modifica dell'OT: in sette casi (38.9%) tale modifica era causata dalle manifestazioni muscolo-scheletriche.
Conclusioni. I risultati del presente studio dimostrano lo sviluppo di artrite in una percentuale significativa di donne trattate con OT. In particolare, per la prima volta, la nostra analisi fornisce elementi relativi all'intervallo temporale fra inizio dell'OT e sviluppo dell'artrite, evidenziando come il 50% circa dei casi di artrite si manifesti entro 6 settimane, suggerendo una possibile relazione di causa effetto.

Keywords: *Ormonoterapia, Artrite, Carcinoma della mammella.*

VALUTAZIONE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE SIEROPOSITIVA DELL'INTERFERENZA DEL FATTORE REUMATOIDE DI TIPO IgM NEI TEST SIEROLOGICI PER SARS-CoV-2: STUDIO MONOCENTRICO CASO-CONTROLLO

PO:15:312

G. Pellegrino, S. Mancuso, T. Colasanti, S. Mieli, C. Gioia, R. Izzo, P. Pignatelli, M.R. Ciardi, C. Alessandri, F. Conti, V. Riccieri
Sapienza Università di Roma

Il fattore reumatoide (FR) è un anticorpo legante il frammento Fc delle immunoglobuline G (IgG), costituito da differenti isotipi (IgG, IgM, IgA). Molti studi hanno evidenziato la capacità del FR di interferire durante test sierologici effettuati con tecniche di immuno-assorbenza: può infatti legarsi ad anticorpi o epitopi costituenti i test, determinando risultati falsi-positivi. È stato ipotizzato che i test sierologici di immuno-assorbenza attualmente utilizzati per la determinazione della presenza di IgM dirette verso la proteina S di SARS-CoV-2 possano essere gravati da questo fenomeno.
Lo scopo del nostro studio è stato di analizzare, su siero di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) sieropositiva, la possibile interferenza del FR di isotipo IgM con anticorpi di tipo IgM anti-proteina S di SARS-CoV-2.
Abbiamo selezionato 40 pazienti con diagnosi di AR sieropositiva secondo i criteri classificativi del 2010 (età media ±DS 62±10 anni; F:M 22:18) e 42 pazienti affetti da COVID-19 con positività per gli anticorpi anti-proteina S di isotipo IgM (età media ±DS 75±16 anni; F:M 17:25).
I sieri dei pazienti con AR, che presentavano una positività nota per FR di isotipo IgM, sono stati raccolti da gennaio 2014 a dicembre 2019 e conservati a -40°C. Il gruppo di controllo dei 42 soggetti affetti da COVID-19, aveva una diagnosi confermata tramite test molecolare RT-PCR su tamponi nasofaringei e anamnesi muta per malattie immuno-reumatologiche. Sul siero di tutti i soggetti selezionati è stata effettuata la ricerca del FR di isotipo IgM con tecnica nefelometrica (cut-off >20 UI/mL) e con metodo EliA (cut-off>5 UI/mL) e il dosaggio degli anticorpi di isotipo IgM anti-proteina S del virus SARS-CoV-2 tramite test ELISA (cut-off>179 U/mL).
Nei pazienti con AR il FR di isotipo IgM in nefelometria aveva una mediana di 194 UI/mL (IQR 251 UI/mL) e in EliA di 175 UI/mL (IQR 242 UI/mL). Nel gruppo di controllo COVID-19 un solo paziente era positivo al nefelometro (115 UI/mL) e in EliA (157 UI/mL), mentre in 10 casi (14%) abbiamo riscontrato la sola positività in EliA a basso titolo (mediana 8.5 UI/mL IQR 8.9 UI/mL).
La positività per anticorpi anti-proteina S di SARS-CoV-2 di isotipo IgM è stata confermata in tutti i 42 soggetti affetti da COVID-19 mentre nessun siero dei 40 pazienti con AR presentava tale positività (mediana IgM anti-proteina S COVID-19 versus AR: 368.5 U/mL IQR 654 U/mL versus 18.45 U/mL IQR 20 U/mL; p-value<0.0001).
I risultati di questo studio possono chiarire la necessità di indagini più approfondite durante l'iter diagnostico di quei soggetti con AR sieropositiva per i quali, in presenza di positività per anticorpi anti-proteina S di SARS-CoV-2 di isotipo IgM ma in assenza di sintomatologia dirimente per malattia da COVID-19, potesse emergere il dubbio di un test falsamente positivo dovuto all'interferenza del FR.

Keywords: *COVID-19, Fattore reumatoide, Immunoglobuline IgG SARS-CoV-2.*

SICUREZZA ED EFFICACIA DI ERELZI, BIOSIMILARE DI ETANERCEPT, NELLA PRATICA CLINICA: ANALISI AD INTERIM DI UNA SOTTOPOPOLAZIONE ITALIANA DI UNO STUDIO MULTICENTRICO DI COORTE, OSSERVAZIONALE - PROSPETTICO (COMPACT)

PO:15:313

R. Foti [1], C. Bazzani [2], O. Viapiana [3], G. Guggino [4], M. Limonta [5], S. De Vita [6], A. Migliore [7], M. Frugiuele [8], P. Fedeli [8], F. Atzeni [9]
[1]U.O. Reumatologia P.O. San Marco, Catania; [2]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; [3]U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; [4]U.O.C. Reumatologia. Policlinico Giaccone, Palermo; [5]U.O. Reumatologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; [6]U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedale Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine; [7]U.O. Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; [8]Medical Affairs Sandoz SpA, Origgio (VA); [9]U.O.C. Reumatologia, Policlinico G. Martino, Messina

Scopo del lavoro. Erelzi è un farmaco anti-TNF biosimilare di etanercept approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), dell'artrite psoriasica (AP) e della spondiloartrite assiale (SA). Lo scopo dello studio COMPACT è stato quello di valutare nella pratica clinica la persistenza, l'efficacia, la sicurezza di Erelzi e la qualità di vita dei pazienti trattati.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti adulti affetti da AR, AP o SA. I casi sono stati raggruppati in base al trattamento precedente: (A) pazienti che hanno effettuato switch ad Erelzi da altro etanercept originatore o biosimilare; (B) pazienti passati ad Erelzi dopo fallimento di altri farmaci anti-TNF o bDMARDs o tsDMARDs (e.g., JAKi); (C) pazienti trattati con Erelzi dopo fallimento di farmaci csDMARDs, naïve ai farmaci biologici; (D) pazienti con recente diagnosi, naïve a csDMARDs. Sono stati raccolti i dati demografici, clinici al basale, di comorbilità e di terapie precedenti ad Erelzi. L'efficacia è stata valutata a 12/24 settimane sulla base del calcolo della variazione rispetto al basale del punteggio di attività di malattia DAS28-ESR in AR e AP, e BASDAI in SA. La disabilità funzionale è stata misurata con l'Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI). Inoltre, è stata analizzata l'incidenza di eventi avversi (EA), di reazioni avverse dovute al farmaco (ADR) e di EA che hanno portato all'interruzione del trattamento.
Risultati. Nello studio COMPACT, sono stati arruolati in tutto 1433 pazienti. Da Ottobre 2018 fino a Ottobre 2020, in Italia, sono stati reclutati 153 pazienti; l'11% della coorte globale. La Tabella I mostra la distribuzione della popolazione per diagnosi e per gruppi di terapia. Il 39,2 % dei pazienti arruolati presentavano comorbilità: 43,3% in AR e 33,3% in AP e SA; 71,9% erano stati precedentemente trattati con immunosoppressori, 21,6% con FANS e 30,7% con i corticosteroidi.
Nei pazienti con AR, il punteggio medio basale DAS28-ESR era 2,8+/-1,3 (1-6) ed è diminuito di 0,36+/-1,36 e 0,41+/-1,79 dopo 12/24 settimane, rispettivamente. I pazienti PA avevano DAS28-ESR medio al basale di 2,8+/-1,39 (1-6), che si è ridotto di 0,5+/-1,58 e 0,9+/-1,45 dopo 12/24 settimane, rispettivamente. I pazienti con SA avevano BASDAI medio al basale di 2,9+/-2,88 (0-8) che è aumentato di 0,2+/-1,56 a 12 settimane per poi scendere di 1,4+/-4,02 dopo 24 settimane.
Indipendentemente dalla diagnosi, il punteggio HAQ-DI è passato da 0,8+/-0,64 a 0,7+/-0,62 dopo 12 settimane ed è rimasto a 0,7+/-0,66 a 24 settimane.
Complessivamente, ~20% dei pazienti ha avuto almeno un EA, mentre ~12% dei pazienti ha avuto un ADR legato a Erelzi e nel 2% il trattamento è stato interrotto a causa di EA. Non si è verificato nessun decesso in Italia.
Conclusioni. Questa analisi ad interim della sottopopolazione italiana ha confermato i risultati favorevoli di efficacia, sicurezza, persistenza in trattamento, di Erelzi.

Keywords: *Etanercept biosimilare, Stabilità, Tollerabilità.*

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti arruolati in Italia, diagnosi e trattamento precedente.

	Gruppo A n (%)	Gruppo B n (%)	Gruppo C n (%)	Gruppo D n (%)
Pazienti arruolati n (%)	70 (45,8)	14 (9,2)	68 (44,4)	1 (0,7)
AR 90 (58,8)	40 (44,4)	7 (7,8)	42 (46,7)	1 (1,1)
AP 42 (27,5)	18 (42,9)	6 (14,3)	18 (42,9)	0 (0)
SA 21 (13,7)	12 (57,1)	1 (4,8)	8 (38,1)	0 (0)
Totale:			**153**	

INFLUSSO DELLA PANDEMIA COVID-19 SULLA COPERTURA VACCINALE ANTINFLUENZALE IN PAZIENTI REUMATOLOGICI IN TERAPIA BIOLOGICA

PO:15:314

M. Chevallard, N. Ughi, L. Belloli, C. Casu, M. Di Cicco, A. Adinolfi, M.C. Gerardi, E. Verduci, D. Filippini, M. Muscarà, C. Gagliardi, A. Schianchi, O.M. Epis
Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. La recente pandemia globale causata dal Corona Virus 2019 ha riportato l'attenzione sull'importanza dei vaccini nella prevenzione delle malattie infettive, non solo di COVID-19, ma anche delle altre infezioni delle vie aeree quali influenza e polmonite.
Scopo di questo studio è valutare le modifiche della copertura vaccinale nei pazienti con malattie reumatologiche quali artrite reumatoide, artropatia psoriasica e spondiloartrite in terapia biologica nelle stagioni vaccinali 2018-19, 2019-20 e 2020-21.
Materiali e Metodi. A tutti i pazienti che sono acceduti presso la nostra struttura per un ritiro od un'infusione di farmaco biologico o JAK inibitori, nel periodo fra il 12/11/20 e il 18/1/21, è stato somministrato un questionario in cui veniva chiesto se avessero eseguito la vaccinazione antinfluenzale nella stagione 2018-19, 2019-20 e 2020-21. Nel caso il paziente non avesse ricevuto la vaccinazione antinfluenzale nel 2020 gli veniva offerta la possibilità di eseguire la stessa dopo la visita o l'infusione.
Risultati. Il questionario è stato distribuito a 391 pazienti (221 con artrite reumatoide, 64 con artropatia psoriasica, 67 con spondiloartrite, 39 con altre malattie reumatologiche). Nella stagione 2018-19 risultavano vaccinati 136 pazienti (34.8%), nella 2019-20 178 pazienti (45.5%), nella 2020-21 258 pazienti (66,0%). Si è osservato pertanto un trend in incremento nei diversi anni, anche se con un aumento significativo solo nella stagione 2020-21 rispetto sia alla 2018-19 (+31.2%; $p<0.001$) che alla 2019-20 (+20.5%; $p<0.001$), mentre tra 2018-19 e 2019-20 non abbiamo osservato un aumento significativo (+10.7%; $p=0.055$). Nei pazienti over65 è stato osservato un incremento significativo della copertura vaccinale solo fra 2018-19 e 2020-21 (+17,1%; $p<0.02$) e non fra 2019-20 e 2020-21 (+10.5%; $p=0.13$). Nei pazienti under65 l'aumento della copertura vaccinale è stato significativo sia fra 2018-19 e 2020-21 (+38.2%; $p<0.001$) che fra 2019 e 2020 (+25.2%; $p<0.001$).
Conclusione. La copertura vaccinale per influenza nei pazienti reumatologici del nostro centro è significativamente migliorata in questi due anni. La possibilità di eseguire la vaccinazione presso la nostra struttura (possibilità offerta dal 2019-20) non è stata sufficiente da sola a garantire un aumento significativo della copertura vaccinale. Tale aumento significativo è stato invece osservato nel 2020-21 dopo la pandemia COVID19. È verosimile che la possibilità tramite vaccino di ridurre il rischio di contrarre infezioni (quali l'influenza) con sintomatologia simile a quella da COVID-19, abbia concorso in maniera significativa a sensibilizzare il paziente sull'utilità della vaccinazione antinfluenzale. Nonostante ciò la copertura vaccinale ottenuta nel nostro centro è ancora inferiore al target minimo del 75% proposto dalla World Health Organization. Saranno necessari ulteriori sforzi per raggiungere tale obbiettivo.

Keywords: *Vaccinazione, Influenza, COVID-19.*

VALUTAZIONE DELLA FORZA PRENSILE NELLE MALATTIE REUMATOLOGICHE

PO:15:315

A. Caturano [1], P. Pafundi [1], F. Sasso [1], G. Cuomo [2]
[1]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Napoli;
[2]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Dipartimento di Medicina di Precisione, Napoli

Scopo del lavoro. Lo scopo principale di questo studio pilota trasversale è valutare il test di forza muscolare della presa della mano in una coorte di pazienti donna affette da una patologia reumatologica e confrontarla con un gruppo di controllo.
Materiali e Metodi. Abbiamo considerato eleggibili 35 pazienti consecutivi di sesso femminile, affette da una patologia reumatologica, seguite presso il nostro Ambulatorio di Medicina Interna (I Policlinico di Napoli) e 35 donne sane di controllo (HC). Entrambi i gruppi includevano solo individui destrimani. Le patologie reumatologiche evidenziate nella popolazione in esame erano: 5 artrite reumatoide (14,3%), 9 artrite psoriasica (25,7%), 4 lupus eritematoso sistemico (11,4%), 10 sclerosi sistemica (28,6%), 4 fibromialgia (11,4%), 3 artrite idiopatica giovanile (8,6%). Tutte le pazienti erano in trattamento ottimale al momento della valutazione. Il tipo di impugnatura utilizzato è il power grip, in cui l'hand grip viene tenuto saldamente avvolgendo le dita attorno ad esso, premendo l'oggetto contro il palmo e usando il pollice per esercitare una contropressione. Abbiamo considerato come misura valida per la mano destra o sinistra la media di tre test consecutivi per braccio. Le differenze tra i gruppi sono state testate sia mediante un'analisi uni- che multivariata.
Risultati. I due sottogruppi erano distribuiti omogeneamente per età (età media 42 anni [IQR 33-48] vs 36 anni [IQR 30-52] in HC; p=0,902). All'analisi univariata, la forza di presa della mano era significativamente inferiore nei pazienti reumatologici, sia alla mano destra (19,5 kg [IQR 13,6-24,8] vs. 24,5 kg [IQR 20,8-29] in HC; p=0,004) che alla mano sinistra (18,5 kg [IQR 13,9-22,5] contro 23,7 kg [IQR 19-27,3] in HC; p=0,002), rispetto a HC. All'analisi multivariata, solo per la mano sinistra (OR 0,919, 95% CI: 0,858-0,984; p=0,016) si è confermata la significatività statistica.
Conclusioni. Le malattie reumatologiche sono gravate dalla disabilità della mano, che inficiano la normale routine quotidiana. Nonostante un controllo farmacologico ottimale della malattia di base, il nostro studio pilota mostra una diminuzione della forza della mano sinistra rispetto ai controlli sani. Ciò potrebbe essere dovuto a un ridotto uso della mano non dominante, che può portare nel tempo a un maggiore deficit di forza. Pertanto, in questi pazienti dovrebbe essere prescritto esercizio per la mano non dominante, al fine di migliorare sia la mobilità che la forza e, di conseguenza, la funzione della mano.

Keywords: *HAND GRIP, Valutazione della forza, Reumatologia.*

PROFILO DI SICUREZZA DEI VACCINI ANTI COVID NEI PAZIENTI AFFETTI DA CONNETTIVITE, VASCULITE O POLIMIALGIA REUMATICA. STUDIO BI-CENTRICO.

PO:15:316

G. Busto [1], V. Rella [1], C. Rotondo [1], M. Fornaro [2], R. Colia [1], A. Corrado [1], F. Iannone [2], F.P. Cantatore [1]
[1]U.O.C. Reumatologia Universitaria Policlinico, Foggia; [2]DETO U.O.C. Reumatologia Universitaria Policlinico, Bari

Scopo del lavoro. Argomento di notevole rilevanza e dibattito scientifico nell'ultimo periodo è dato dalla sicurezza e dai possibili eventi avversi (AEs) successivi alla somministrazione del vaccino anti-COVID. Obiettivo dello studio è stato valutare lo sviluppo di AEs dopo la somministrazione del vaccino anti-COVID nei pazienti con connettivite, vasculite o polimialgia reumatica. Si è voluto inoltre valutare l'aderenza alle raccomandazioni ACR/SIR da parte dei pazienti.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 139 pazienti affetti da connettivite. Tutti i pazienti hanno risposto a un questionario sul tipo di vaccino effettuato, sul numero di dosi, eventuali eventi avversi, eventuale profillassi pre-vaccinale, sulla terapia immunomodulante eseguita e sulla eventuale sospensione della stessa in accordo con le raccomandazioni ACR/SIR.
Risultati. Dei 139 pazienti arruolati nello studio (120f e 19m, età media 54±14,7 anni e con durata malattia di 8,6±7,4 anni) 31 pazienti (19%) sono stati sottoposti a vaccinazione anti-COVID (5 pazienti con vaccino AstraZeneca, 23 BioNTech/Pfizer e 3 Moderna). Solo il 48% dei pazienti ha ricevuto entrambe le dosi di vaccino. Il 42% dei pazienti ha presentato un AEs non severo in seguito alla prima dose di vaccino (45% dei vaccinati con BioNTech/Pfizer, 40% dei vaccinati con AstraZeneca e il 33% dei vaccinati con Moderna). Gli AEs più frequenti sono stati il dolore nel sito di iniezione (19%), spossatezza (13%), cefalea (13%), flare della malattia reumatologica (3%) (polimialgia reumatica). Considerando le differenti patologie, il trend maggiore di AEs è stato osservato rispettivamente nei pazienti con polimialgia reumatica (66%), SSc (57%), Sindrome di Sjogren (40%) e UCTD (23%). Il 30% dei pazienti sottoposti alla seconda dose di vaccino hanno presentato EAs, i più frequenti sono stati il dolore nel sito di iniezione (6%), mialgie (6%), febbre (6%), cefalea (3%). Il trend maggiore di AEs si è osservato nei pazienti con diagnosi di UCTD (60%) e in quelli con Sindrome di Sjögren (33%). Solo il 13% dei pazienti che ha presentato un AEs dopo la prima somministrazione di vaccino ha presentato un AEs anche dopo la seconda dose. Solo il 9,7% dei pazienti non ha seguito le indicazioni fornite dal medico (secondo raccomandazioni ACR/SIR) per la sospensione o il prosieguo della terapia immunomodulante.
Conclusioni. I pazienti in esame hanno sviluppato nella quasi totalità dei casi lievi EAs. Unici flare di patologia reumatologica e maggior trend di EAs sono stati riscontrati in pazienti con polimialgia reumatica. Sebbene nello studio siano stati inclusi pazienti con LES, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e vasculiti, nessuno di loro ha sviluppato trombosi post vaccino. Sostanziale equivalenza di EAs tra i diversi tipi di vaccino effettuato. Buona compliance da parte dei pazienti verso le indicazioni fornite dai medici circa il prosieguo o sospensione di terapia immunomodulante.

Keywords: *Connettiviti, COVID-19, Eventi avversi vaccino.*

CASE REPORT DI ERITEMA NODOSO ESORDITO DOPO SOMMINISTRAZIONE DI VACCINO PFIZER-BIONTECH PER COVID-19

PO:15:317

R. Agarinis, G. Del Frate, D. Colatutto, G. De Marchi, L. Quartuccio, S. De Vita
Clinica di Reumatologia di Udine, ASUFC, Udine

Scopo del lavoro. Presentare il caso clinico di un eritema nodoso esordito successivamente alla somministrazione del vaccino BNT162b2 (Pfizer- BioNtech).
Descrizione del Caso clinico. Un professionista sanitario di 46 anni, donna, giungeva alla nostra attenzione presentando noduli eritematosi dolenti in regione pre-tibiale e sulla superficie estensoria degli avambracci esorditi circa 1 settimana prima. Il paziente riferiva di aver ricevuto entrambe le dosi di vaccino BNT162b2 rispettivamente 40 e 19 giorni prima dell'esordio clinico; alla raccolta anamnestica non emergevano comorbidità o patologie pregresse né altri elementi clinici di rilievo.
Nel sospetto di eritema nodoso venivano quindi condotte indagini laboratoristiche in collaborazione con i colleghi infettivologi, con i seguenti risultati:

- proteina C-reattiva di 7.8 mg/L e velocità di eritrosedimentazione pari a 26 mm/h; non alterazioni a carico dell'emocromo e funzione epato-renale conservata;
- anticorpi anti-nucleo, anti-antigeni estraibili nucleari, anti-citoplasma dei neutrofili, anti-muscolo liscio, anti-saccaromyces cerivisiae, anti-cardiolipina e anti-Beta2glicoproteina e lupus-anticoagulant test negativi; lieve positività del fattore reumatoide in assenza di corredo clinico; C3 e C4 non consumati; calprotectina fecale negativa; ACE e lisozima sierico nella norma;
- sierologia per epatite B ed epatite C negative; Quantiferon-test negativo; titolo antistreptolisinico nella norma; esami colturali su tampone faringeo ed urinario negativi;
- livelli ematici aumentati di TNFalfa (21.3 pg/mL) e IL2-R (2634 pg/mL) e un'elevata presenza di cellule CD3+ in citofluorimetria.
- alto titolo anticorpale IgG SARS-CoV2 (336 AU/mL) e produzione di elevati livelli di Interleukina-6 dopo stimolazione in vitro di cellule CD3+ e CD28+ mediante esposizione alla proteina S1, indicativi di efficace copertura vaccinale.

È stata quindi formulata diagnosi clinica di eritema nodoso secondario a vaccinazione con BNT162b2 e sono stati prescritti FANS per il controllo sintomatico. Data la regressione spontanea delle lesioni in circa 10 settimane senza recidiva non è stato necessario eseguire un'indagine bioptica.
Conclusioni. L'eritema nodoso è una reazione da ipersensibilità di tipo IV secondaria a molteplici eziologie tra cui eventi infettivi, neoplasie, patologie autoimmuni.
È descritta in letteratura una infrequente correlazione tra l'eritema nodoso e diversi vaccini.
BNT162b2 è un innovativo vaccino a mRNA per la prevenzione del COVID-19 che induce la codifica della proteina spike del virus SARS-CoV2 verso cui viene generata una forte risposta immunitaria sia umorale che cellulo-mediata già dalla prima dose.

Ad oggi sono stati complessivamente segnalati 13 casi di eritema nodoso successivo a BNT162b2, di cui non sono disponibili dati clinici; questo è il primo caso descritto in letteratura.
Una farmacovigilanza effettuata correttamente, auspicabilmente per ciascun vaccino attualmente disponibile, sarà d'ausilio al clinico nella scelta della migliore opzione vaccinale per il singolo individuo, soprattutto nell'eventualità di una futura ri-vaccinazione contro il COVID-19.

Keywords: *Eritema nodoso, Pfizer, Post-vaccinale.*

OSTEOARTROPATIA IPERTROFICA SECONDARIA COME PRIMA MANIFESTAZIONE DI ADENOCARCINOMA POLMONARE

PO:15:318

I. Suardi [1], G. Carrea [1,2], A. Rindone [1,2], S. Cavalli [1,2], A. Murgo [2], R. Caporali [1,2]
[1]Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Centro di Ricerca, Milano;
[2]U.O.C. di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano

Scopo del lavoro. Le sindromi paraneoplastiche in ambito reumatologico comprendono un ampio spettro di manifestazioni cliniche, tra cui l'osteoartropatia ipertrofica (HOA), caratterizzata da clubbing di mani e/o piedi, iperostosi delle ossa lunghe e artrite. Si distinguono una forma primaria e una secondaria a patologie sistemiche; quest'ultima nell'80% dei casi risulta associata a neoplasie polmonari.
Materali e Metodi. Descriviamo il caso di una paziente di 59 anni, forte fumatrice, ricoverata nel febbraio 2021 per sospetta AR, non responsiva a terapia steroidea, esordita sette mesi prima con dolore infiammatorio e tumefazione a carico di mani, piedi, ginocchia e caviglie. All'obiettività e all'ecografia articolare si confermava artrite polidistrettuale; inoltre, si evidenziava clubbing alle mani. Agli esami ematici moderato rialzo degli indici di flogosi, FR e ACPA negativi. Alle radiografie standard dei segmenti articolari coinvolti non si apprezzavano fenomeni erosivi, ma emergeva iperostosi e reazione periostale a carico delle ossa lunghe; inoltre, l'Rx torace evidenziava un'opacità sospetta al lobo polmonare superiore sx, approfondita con TC mdc che confermava la presenza di una lesione a elevata aggressività. Si poneva diagnosi di HOA secondaria e veniva impostata terapia con FANS, con discreto controllo sulla sintomatologia dolorosa. La biopsia endobronchiale concludeva per adenocarcinoma ed, esclusi possibili secondarismi con studio PET/TC, la paziente risultava candidabile a intervento di pneumectomia con risoluzione del quadro artritico e miglioramento del clubbing.
Risultati. I criteri diagnostici dell'HOA si basano sulla presenza di clubbing e iperostosi, mentre l'interessamento articolare, seppur frequente, non risulta essenziale ai fini diagnostici. Tuttavia, come nel caso in esame, nell'HOA secondaria a neoplasia polmonare, le manifestazioni articolari spesso precedono la comparsa di clubbing e l'esordio è paragonabile a quello di patologie reumatologiche, quali l'artrite reumatoide o l'artrite reattiva. L'interessamento articolare, tuttavia, non ha carattere infiammatorio: nel caso descritto non è stata eseguita un'analisi del liquido sinoviale, ma l'indagine ecografica non evidenziava ipertrofia sinoviale.
Inoltre, da una revisione della letteratura emerge che forme incomplete di HOA si presentano nel 4.5% dei pazienti con diagnosi di carcinoma polmonare, ma solo in meno dell'1% dei casi sono contemporaneamente evidenti iperostosi, clubbing e artrite.
Dal punto di vista terapeutico, la sintomatologia articolare è ben controllata dall'utilizzo di FANS e il trattamento della neoplasia sottostante porta a rapida regressione del quadro clinico, analogamente a quanto osservato.
Conclusioni. Nonostante le sindromi paraneoplastiche in reumatologia siano di raro riscontro, risulta necessario approfondire il quadro clinico in caso di esordio atipico, rapida progressione o scarsa risposta alle terapie. Talvolta l'interessamento muscolo-scheletrico può essere la prima manifestazione di una neoplasia e un pronto riconoscimento può permettere una diagnosi di malattia, ancora a uno stadio trattabile chirurgicamente come nel caso descritto.

Keywords: *Sindromi paraneoplastiche, Osteoartropatia ipertrofica, Clubbing.*

Alla diagnosi di HOA secondaria. **Dopo pneumectomia.**

EFFICACIA DI CERTOLIZUMAB PEGOL NEL TRATTAMENTO DI UVEITI ASSOCIATE A MALLATIE REUMATICHE

PO:15:319

F. Montini, F. Cafarelli, C. Scioscia, M.G. Anelli, L. Coladonato, F. Cacciapaglia, G. Lopalco, F. Iannone
Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento oculare è una delle più frequenti manifestazioni extra-articolari delle spondiloartriti, sebbene possa rappresentare la manifestazione d'esordio di altre patologie reumatologiche. La terapia con agenti anti TNF alfa in particolare infliximab ed adalimumab rappresenta una valida opzione terapeutica nei casi di uveite refrattaria alle terapie convenzionali. Pochi ad oggi sono i dati circa l'utilizzo di certolizumab nell' uveite. Nel presente studio riportiamo la nostra esperienza di real-life in una coorte di pazienti affetti da uveite associata a malattie reumatiche sottoposta a trattamento con certolizumab.

Pazienti e Metodi. Tra novembre 2017 e maggio 2021 sono stati osservati retrospettivamente pazienti affetti da uveite associata a differenti malattie reumatiche in trattamento con certolizumab in follow-up presso il nostro centro. Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche sono state incluse nell'analisi dello studio. La funzione di sopravvivenza di Kaplan-Meier è stata utilizzata come surrogato per valutare l'efficacia e la sicurezza di certolizumab. Per confrontare il numero medio di flare di uveite nelle 12 settimane antecedenti all'inizio di certolizumab e durante la terapia con lo stesso sono stati condotti test statistici appropriati.

Risultati. Dei totali 13 pazienti arruolati, 9 erano di sesso femminile (69%). Due su 13 (15%) erano affetti da uveite associata ad Artrite Idiopatica Giovanile, 5/13 pazienti (38%) presentavano un'uveite associata a spondiloartrite assiale, 1/13 paziente (8%) da uveite associata a sindrome di Blau, 2/13 (15%) da uveite associata ad artrite psoriasica, ed infine 3/13 (23%) presentavano un'uveite associata a spondiloartrite periferica. L'età media riscontrata era di 4±12 anni. La durata media di malattia sistemica di 11±7 anni. La durata media di uveite di 13±10 anni. L'aplotipo HLA B27 risultava positivo nel 23% dei pazienti. Il 69% dei pazienti presentava un'uveite anteriore, il 31% una panuveite. Sei su 13 pazienti (46%) assumeva terapie concomitanti con csDMARDS.
Altri parametri clinici sono stato registrati, come illustrato nella Immagine n. 1.
Dopo l'inizio di certolizumab sono stati riscontrati una media di 1.8±1.3 flare di uveite a fronte di 0,5±0,5 prima dell'inizio di certolizumab. Il tempo medio di sopravvivenza rilevato era di 35.9±18.3 mesi. La mediana di sopravvivenza in terapia è stata di 42 settimane (IQR 24 -57 settimane) [Immagine n. 2].

Conclusioni. Nel nostro studio i pazienti trattati con certolizumab hanno presentato recidiva di uveiti nonostante un buon controllo della sottostante malattia reumatica. Sebbene i risultati ottenuti siano contrastanti con i dati presenti in letteratura, le differenti malattie sistemiche associate all'uveite ed il diverso impegno anatomico oculare potrebbero giustificare la parziale risposta a certolizumab. Ciò suggerirebbe inoltre il possibile coinvolgimento di altre citochine, oltre il TNF, nell'insorgenza della uveite.

Keywords: *Uveiti, Certolizumab, Spondiloartriti.*

Femmine, n. (%)	9 (69)
Età ,media (DS)	46.5 (11.6)
BMI, media (DS)	24.2 (3.9)
Durata malattia sistemica anni, media (DS)	10.6 (7.1)
Durata uveite anni , media (DS)	10.1(12.7)
HLA B27 positivo n. (%)	3 (23)
Patologia sistemica associata n. (%)	
AIG	2(15)
AxSpA	5 (38)
BLAU	1 (8)
PsA	2 (15)
SpA	3 (23)
Tipo di uveite n. (%)	
Uveite anteriore	9 (69)
Panuveite	4 (31)
CsDMARDS concomitante, n. (%)	
CsA	3 (50)
MTX	2 (33)
SSZ	1 (17)
Clinimetria, media (DS)	
DAPSA	10.9 (9.1)
ASDAS	2.5 (0.8)
HAQ	0.6 (0.6)
Media flare post CZP (DS)	1.8 (1.3)
Media flare pre CZP(DS)	0.5(1.3)
Sospensione CZP, n. (%)	8 (62%)
Cause sospensione CZP, n (%)	
Inefficacia primaria	2(25%)
Perdita efficacia	6(75%)

Tabella I

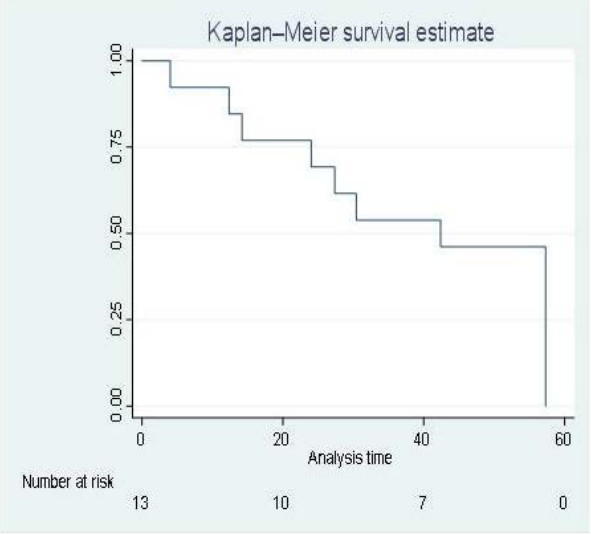


Figura 1

NAILFOLD MICROVASCULAR CHANGES IN COVID-19 SURVIVORS PO:15:320

E. Gotelli [1], A. Sulli [1], P. Bica [1], T. Aloè [2], M. Grosso [2], C. Pizzorni [1], E. Barisione [2], V. Smith [3], M. Cutolo [1]
[1]Laboratory of Experimental Rheumatology and Academic Division of Clinical Rheumatology, San Martino Polyclinic Hospital, Genova; [2]Interventional Pneumology Unit, IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genova; [3]Department of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Unit for Molecular Immunology and Inflammation, Ghent, Belgium

Background. COVID-19 is a multisystemic infectious disease with a wide range of clinical manifestations, including microvascular/endothelial dysfunction. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is the most used tool to assess the microvascular status in a large spectrum of connective tissue diseases (1). Recently, not-specific NVC abnormalities have been described in COVID-19 patients, but no matched control subjects were included (2). The purpose of this study is to assess NVC damage in COVID-19 survivors, by considering the previous disease severity in comparison with age- and sex-matched healthy controls (HC), as well as subjects suffering from primary Raynaud's phenomenon (PRP).
Methods. NVC investigations were performed in sixty-one COVID-19 survivors (mean age 58±13 years, mean days from disease onset 126±53, mean days from recovery 104±53), thirty HC (mean age 58±13 years) and thirty-one patients with PRP (mean age 59±15 years, mean disease duration 11±10 years). COVID-19 survivors were divided into two subgroups, according to disease severity: twenty-seven patients with past severe COVID-19 (need for Continuous Positive Airways Pressure and/or mechanical ventilation, mean age 57±12 years) vs thirty-four patients with past mild-moderate COVID-19 (need for Venturi mask or no need for oxygen supplementation, mean age 59±14 years). The following capillaroscopic parameters were evaluated: dilated capillaries, giant capillaries, microhemorrhages, non-specific capillary abnormalities, disorganization of the microvascular array and capillary number. A validated semiquantitative scoring (0-3) was adopted for NVC abnormalities (3, 4).
Results. No statistically significant difference was observed between COVID-19 survivors and control groups concerning the following NVC parameters: dilated and giant capillaries, microhemorrhages, disorganization of the microvascular array, non-specific capillary abnormalities. However, the absolute capillary number per linear millimetre was significantly lower in COVID-19 survivors (8.3±0.9) when compared with HC (9.3±0.5, p=0.0001) as well as with PRP patients (8.8±0.7, p=0.03). No statistically significant difference in capillaroscopic parameters was observed between severe and mild-moderate COVID-19 survivors, with the exception of a statistically more significant reduction of the capillary number in severe COVID-19 survivors (mean NVC score for capillary number: severe 0.2±0.4, mild-moderate 0.03±0.17, p=0.04).
Conclusions. Despite the absence of morphological capillary alterations, a significant reduction of nailfold capillary number was observed in COVID-19 survivors when compared to HC and PRP; severe SARS-CoV-2 infection survivors showed lower nailfold capillary number than those with mild-moderate infection. The clinical significance of this new finding is under evaluation in relation to the possible hypoxia/tissue sufferance induced by the severity and duration of the disease.

REFERENCES

1. Ingegnoli F, et al. Curr Rheumatol Rev. 2018; 14: 5-11
2. Natalello G, et al. Microvasc Res. 2021; 133: 104071.
3. Smith V, et al. Autoimmun Rev. 2020; 19: 102458.
4. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 885-7.

Keywords: *COVID-19, Videocapillaroscopia, Microangiopatia.*

PROFILO DI SICUREZZA DEL VACCINO PFIZER-BIONTECH COVID-19 IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE: VALUTAZIONE PRELIMINARE

PO:15:321

G. Cuomo [1], M. Ferrucci [2], M. Atteno [3], V. D'Abrosca [4], C. Naclerio [5], M. Raimondo [3], C. Romano [6]

[1]Dipartimento Medicina di Precisone, Napoli; [2]Azienda Ospedaliera San Pio, Benevento; [3]Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale San Giuseppe Moscati, Avellino; [4]Istituto Maugeri IRCCS, Telese; [5]Presidio Ospedaliero Mauro Scarlato, Scafati; [6]Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale San Giuseppe Moscati, Avellino

Scopo del lavoro. L'11 dicembre 2020, il Food and Drug e l'FDA hanno rilasciato un'autorizzazione all'uso del vaccino Pfizer BioNTech COVID-19 per prevenire il COVID-19, somministrato in 2 dosi separati da 21 giorni.
Il 27 dicembre 2020 l'Italia ha iniziato l'uso di tale vaccino. Gli endpoint primari dello studio sono la sicurezza di ciascuna dose somministrata in pazienti con Malattie reumatiche (MR).
Metodi. In questo studio osservazionale multicentrico, abbiamo intervistato telefonicamente 292 pazienti con malattie reumatiche (MR) e 300 soggetti controllo che hanno ricevuto il vaccino Pfizer-BioNTech (0,3 ml i.m. in due dosi a distanza di 21 giorni, tempo 0 e 3 settimane).
Al 30 aprile 2021, 592 soggetti erano stati intervistati. Di seguito vengono riportate le caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei 292 pazienti: sono stati suddivisi per patologia (56 Artrite reumatoide, 59 artrite psoriasica, 9 spondiloartriti, 129 Sclerosi sistemiche/UCTD, 14 lupus, 15 vasculiti/altro); età media ±ds (54.1±14.3) mediana (range) 55 (20-86); F/M 244/48; durata malattia media ±ds (8.2±7.3) mediana (range) 5.5 (1-49); eventi avversi alla prima e alla seconda dose. I pazienti sono stati interrogati anche sulla pregressa infezione da COVID-19.

Risultati. Alla prima dose 137 pazienti negavano qualsivoglia evento avverso alla somministrazione del vaccino, 155 avevano dichiarato di aver sofferto di uno o più sintomi riportati in tabella (Tab. I). 59 pazienti non erano stati sottoposto ancora alla seconda dose (di essi 1 2 avevano contratto infezione da COVD), dei rimanenti 233 che avevano effettuato la seconda dose 138 non avevano riportato eventi avversi, 95 avevano riferito gli eventi avversi riportati in tabella I.
Tutti gli eventi avversi (100%) sono stati classificato come non grave.
Non sono state osservate differenze tra pazienti con MR e soggetti sani in termini di eventi avversi.
Conclusioni. Questo studio preliminare mostra che il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 è altrettanto sicuro nei pazienti con RD come nei soggetti sani. Se i pazienti con RD si svilupperanno i titoli protettivi degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 rispetto ai soggetti sani saranno essere valutata in ulteriori studi in corso.

Keywords: *Vaccino, COVID-19, Eventi avversi.*

Evento avverso	I Dose (292 pazienti)	II Dose (233 pazienti)
Nessun evento	137	138
Artromialgie	25	19
Febbricola 37°C	8	8
Cefalea	37	25
Astenia	25	20
Dolore sito d'iniezione	75	33
Febbre >37°C	26	27
Insonnia	0	2
Brividi	6	7
Parestesie	3	1
Dolori addominali	3	1
Diarrea	2	4
Vertigini	4	4
Acufeni	1	1
Nausea / vomito	7/3	4/1
Lombalgia	2	1
Flare artrite	2	5
Stomatite	0	1
Sudorazione	3	1
Crampi	1	1
Peggioramento Raynaud	1	1
Herpes labiale	0	1
Picco pressorio	0	1
Riattivazione lupus	0	1
dispnea	4	0
amenorrea	1	0
Sonnolenza	2	0
Inappetenza	1	0
Dolore toracico	2	0
Tosse	3	0
Tachicardia	3	0
Linfoadenopatia	1	

TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND A MULTICENTRE CASE SERIES

PO:15:322

C. Campochiaro [1], N. Farina [1], A. Tomelleri [1], R. Ferrara [2], C. Lazzari [3], G. De Luca [1], A. Bulotta [3], D. Signorelli [2], M. Garassino [2], V. Gregorc [3], L. Dagna [1]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele, Milan; [2]Thoracic Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan; [3]Department of Oncology, IRCCS San Raffaele, Milan

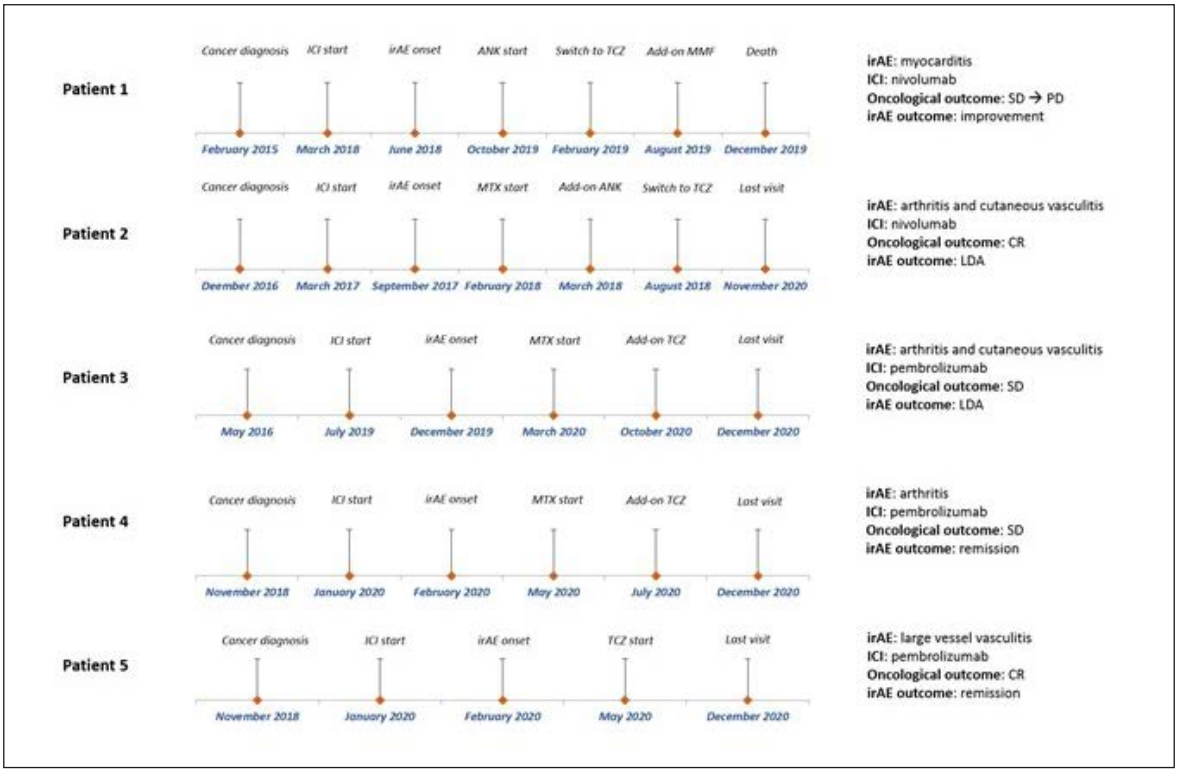
Background. Although clinical guidelines for the management of immune-related adverse events (irAEs) upon immune checkpoint inhibitors (ICI) have been published, research is moving towards a more personalized approach based on irAEs pathogenesis. Our objective was to evaluate the efficacy and safety of the anti-interleukin-6-receptor monoclonal antibody tocilizumab in the treatment of these unique clinical manifestations.

Methods. A systematic literature review was performed to retrieve data about the use of tocilizumab in the treatment of irAEs. Additionally, data from cancer patients referred to our Immune-related Adverse Event Unit and treated with tocilizumab were collected.

Results. Our literature review identified 20 articles and 11 meeting abstracts. Data about 91 cancer patients who had received tocilizumab for the treatment of irAEs were collected. In 85% of cases, this therapy was associated with clinical benefit and no case of disease progression was reported. ICI therapy was continued following irAE onset and biologic therapy initiation in only three patients. Five patients developed irAEs upon ICI and were subsequently treated with tocilizumab at our Unit. At a median follow-up of eight months, tocilizumab was safely continued along with ICI in three out of five patients, and an adequate control of irAE was obtained in all cases. No significant adverse reactions to tocilizumab were reported. Only one patient experienced a disease progression 18 months after ICI discontinuation.

Conclusions. Both our systematic literature review and case series highlight the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of irAEs, regardless of the severity of manifestations. Furthermore, they both support the possibility of a combined approach with both tocilizumab and ICI, to guarantee an effective irAEs management without losing the oncologic response.

Keywords: *Immune chechpoint inhibitors, Tocilizumab, Immune-related adverse events.*



EPIDEMIOLOGIA E DECORSO CLINICO DEL COVID-19 NELLA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE CRONICHE IN TRATTAMENTO CON cs-DMARDs, STEROIDI E/O b-DMARDs. STUDIO MONOCENTRICO.

PO:15:323

A. Altomare, C. Rotondo, V. Rella, G. Busto, A. Mele, A. Corrado, F.P. Cantatore
U.O.C Reumatologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Riuniti Foggia

Scopo del lavoro. La pandemia da SARS-CoV2 ha posto un problema di sicurezza nell'utilizzo dei farmaci cs-DMARDs, b-DMARDs e ts-DMARDs nei pazienti affetti da malattie reumatologiche e concomitante infezione da COVID-19. L'obbiettivo di questo studio è di valutare l'andamento dell'infezione da COVID-19, la necessità di ospedalizzazione di O2-terapia e l'eventuale ricorso a terapie rianimatorie in quei pazienti che facevano uso di cs-DMARDs, b-DMARDs e ts-DMARDs.
Materiali e Metodi. 73 pazienti sono stati arruolati per questo studio (53 F e 17 M) affetti da Covid-19 e malattie reumatologiche. Di questi il 54,7% erano affetti da Artrite reumatoide (AR), il 26% da artrosi e il 19,3% da connettivite.
Risultati. Dei 73 pazienti arruolati (età media 53±15 anni, BMI 26,8±4,8) il 16% ha necessitato di ospedalizzazione in reparti di assistenza sub-intensiva, il 16% di O2-terapia e il 4% di ventilazione non invasiva (NIV). Nessun paziente è stato ricoverato nelle unità di terapia intensiva. Considerando le diverse patologie reumatologiche hanno necessitato di ospedalizzazione il 25% dei pazienti con artrite, il 9,1% dei pazienti con connettivite e il 5,3% dei pazienti con osteoartrosi. Nel gruppo di pazienti con artrite il sottogruppo con artrite reumatoide ha presentato la più alta percentuale di ospedalizzazione per insufficienza respiratoria (66,7%) vs PsA (15%) e SpA (9,1%) (p=0,004). Tra i pazienti con connettivite il trend maggiore di ospedalizzazione per insufficienza respiratoria si è osservato nel gruppo con miosite (p=0,027). Considerando i sottogruppi dei pazienti in trattamento con cs-DMARDs il 15,4% dei pazienti ha necessitato di ospedalizzazione, il 23% di O2 terapia e l'8% di NIV. Considerando i sottogruppi dei pazienti in trattamento con b-DMARDs o ts-DMARDs il 28% dei pazienti ha necessitato di ospedalizzazione, il 24% di O2 terapia e il 3,8% di NIV. Considerando i sottogruppi dei pazienti in trattamento con steroide il 30% dei pazienti ha necessitato di ospedalizzazione, il 25% di O2 terapia e il 3,8% di NIV. Considerando il gruppo di pazienti sottoposti a terapia combinata (b/ts-DMARDs, cs-DMARDs e/o steroide) il 33% ha necessitato di ospedalizzazione, il 33% di O2 terapia, mentre nessun paziente ha necessitato di NIV. I pazienti con comorbidità hanno presentato una percentuale significativamente maggiore, rispetto ai pazienti senza comorbidità, di ospedalizzazione (25% vs 0%, p=0,006), di necessità di O2 terapia (23% vs 4%, p=0,039).
Conclusioni. In questo studio si è evidenziata una maggiore incidenza di ospedalizzazione nei pazienti affetti da artrite e tra questi, prevalentemente i pazienti affetti da AR. Tra i pazienti in terapia con DMARDs non si osservano differenze nella percentuale di ospedalizzazione, O2-terapia e NIV. I pazienti sottoposti a terapia combinata (DMARDs con steroide) hanno mostrato percentuali maggiori di ospedalizzazione e necessità di O2-terapia.

Keywords: *COVID-19, DMARDs, Terapia.*

COVID-19 E PATOLOGIE REUMATOLOGICHE: STUDIO OSSERVAZIONALE NEI PAZIENTI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA E CONFRONTO CON I DATI RELATIVI ALLA POPOLAZIONE GENERALE

PO:15:324

A. Sonaglia, R. Agarinis, A. Zabotti, I. Giovannini, S. De Vita, L. Quartuccio
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Introduzione. A dicembre 2019 in Cina è comparsa una nuova malattia infettiva, causata da Coronavirus-19, diffusa rapidamente in tutto il mondo e trasformatasi in pandemia, nota come SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-Coronavirus2) o COVID-19 (Coronavirus19 disease).
Oltre un anno dopo, ci troviamo ancora a fronteggiare una malattia complessa, con ampio spettro di manifestazioni e dubbi sul trattamento, causa di numerose ospedalizzazioni e di un significativo tasso di mortalità. Questa nuova infezione colpisce principalmente le vie respiratorie, ma può coinvolgere diversi apparati con vari gradi di severità.
Materiali e Metodi. Abbiamo effettuato uno studio di prevalenza di COVID-19 in 1051 pazienti affetti da malattie reumatologiche infiammatorie in trattamento con farmaci biologici o piccole molecole dall'inizio della pandemia (Febbraio 2020-Novembre 2020, 2 ondate). Abbiamo registrato le caratteristiche generali dei pazienti, le patologie reumatologiche da cui sono affetti con relativi trattamenti in corso, le comorbidità e le manifestazioni del Covid-19 nei pazienti risultati positivi. In particolare, abbiamo osservato i sintomi, la loro durata, la severità della malattia, la necessità di ospedalizzazione ed il tempo necessario per la negativizzazione del tampone nasofaringeo (molecolare).
Risultati. 38 pazienti sono risultati positivi per COVID-19. La prevalenza di malattia è stata stimata dello 0.03%, senza differenze significative rispetto alla popolazione generale della stessa
Provincia e dell'intera regione. La mortalità è stata 1/38 (2.6%). Nei pazienti reumatologici, la presenza di sintomi gastro-intestinali (nausea, vomito e diarrea) è stata associata a prolungata positività del tampone per SARS-CoV2 (oltre 21 giorni), indice di rallentata clearance del virus; tale elemento non correlava con la severità della malattia. 32/38 pazienti hanno sviluppato febbre; la piccola percentuale di apiretici (2,3%) risultava disomogenea sia per patologia reumatologica sia per trattamento in atto, escludendo una possibile correlazione con essi (2 antiTNF, 1 antiTNF+MTX, 1 antiTNF+SSZ, 1 antiIL6+MTX, 1 AZA+RTX). Nel periodo di tempo considerato, 8/38 pazienti hanno proseguito il trattamento con lo stesso farmaco o hanno cambiato trattamento senza interrompere la cura, mentre l'interruzione della terapia con farmaco biologico o piccola molecola è avvenuta nel 79%.
Conclusioni. Il COVID-19 nei pazienti reumatologici, considerati fragili, ha mostrato una prevalenza simile rispetto alla popolazione generale e un outcome in generale favorevole confermando i dati in letteratura. I sintomi gastrointestinali correlano con una ritardata clearance virale (persistente positività del tampone), lasciando ipotizzare un ruolo del microbioma intestinale, alterato in molte malattie infiammatorie croniche, individuando un possibile predittore di persistenza virale negli immunodepressi. Inoltre, le terapie immunosoppressive in atto non hanno mascherato la febbre, nonostante l'effetto anticitochinico.
Infine, la bassa prevalenza e mortalità osservate confermano la sicurezza degli immunosoppressori nei pazienti reumatologici anche durante la pandemia COVID-19.

Keywords: *COVID-19, Microbioma intestinale, Immunodepressione iatrogena.*

MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE ASSOCIATE AD INFEZIONE DA SARS-CoV-2: ALCUNI CASE REPORTS

PO:15:325

I. Platé [1], E. Bravi [1], F. Bodini [2], D. Colombi [2], E. Arrigoni [1]
[1]U.O.S. Reumatologia Medicina Interna Ospedale Guglielmo da Saliceto AUSL Piacenza;
[2]U.O. Radiologia Ospedale Guglielmo da Saliceto AUSL Piacenza

Introduzione. Il virus SARS-CoV2 (SC2) è la causa della malattia da nuovo Coronavirus 19 (COVID-19), la terza maggiore infezione da coronavirus divenuta pandemica del XXI secolo. In letteratura sono state riportate diverse manifestazioni reumatologiche associate ad infezione da SC2.
Descrizione e Risultati. Tra marzo 2020 e aprile 2021 abbiamo osservato manifestazioni reumatologiche in 7 pazienti affetti da Covid-19 o con pregressa infezione da SC2, diagnosticata tramite tampone nasale molecolare (RT-PCR). Tutti i pazienti sono di sesso femminile, di età compresa tra 20 e 73 anni. 3 casi di Artrite Reattiva: 1 paziente con poliartrite periferica e lesioni cutanee (tipo eritema nodoso) associate a febbre e faringodinia insorte precedentemente alla diagnosi di infezione da SC2 e riscontro di ANA positività (1:160 speckled), sottoposta a trattamento con Prednisone e Colchicina, con completa risoluzione del quadro clinico e sospensione della terapia dopo 5 mesi; 1 paziente con coxite sinistra, artrite a carico di entrambe le ginocchia ed anemia trattata con Prednisone durante il ricovero, con beneficio; 1 paziente con artrite asimmetrica e fenomeno di Raynaud con alterazioni aspecifiche alla capillaroscopia, manifestazioni comparse in seguito ad infezione da SC2, in trattamento con Idrossiclorochina e ciclo di Prednisone con beneficio, in follow-up. 1 caso di Artrite Psoriasica con riscontro di artrite periferica asimmetrica sieronegativa e psoriasi cutanea insorte dopo infezione da SC2 trattata con Methotrexate e Prednisone, con beneficio.
1. caso di Connettivite Indifferenziata: artralgie periferiche a carattere infiammatorio, toracoalgie, astenia, positività degli ANA anticentromero, leucopenia, LAC positività, sindrome sicca con test di Schirmer positivo, trattata con ciclo di Prednisone in associazione a Idrossiclorochina, tuttora in atto, con beneficio.
2. casi di Polisierosite: 1 paziente con già nota positività ANA 1:320 pattern speckled e storia di artromialgie diffuse, ha presentato, dopo infezione da SC2, febbre remittente, polisierosite, faringodinia e disfonia, flebiti superficiali, aftosi genitale, all'ecocardiografia ispessimento del lembo anteriore mitralico sospetto per malattia reumatica, riscontro di positività di HLA-B51 e pathergy test negativo, PET negativa; veniva iniziato trattamento ex-adiuvantibus con Colchicina e Prednisone, con successiva defervescenza e progressivo miglioramento del quadro clinico, dopo 12 mesi dall'esordio prosegue trattamento con Colchicina a giorni alterni. 1 paziente ha presentato febbre ricorrente, leucocitosi persistente, iperferritinemia, polisierosite, ANA negativi, sottoposta a terapia con Colchicina e Prednisone con lieve beneficio e successivamente, ex adiuvantibus, con Methotrexate, con progressivo miglioramento del quadro clinico e laboratoristico: veniva quindi posta diagnosi di Morbo di Still dell'adulto.
Conclusioni. L'associazione tra infezioni virali e malattie reumatiche è nota. L'analisi di questo piccolo cluster di pazienti sembra confermare il ruolo patogenetico del COVID-19 nello sviluppo dell'artrite reattiva ed il potenziale ruolo di trigger per altre malattie reumatologiche.

Keywords: *Infezione da SARS-CoV-2, Manifestazioni reumatologiche, Trigger.*

MALATTIE REUMATICHE E VACCINAZIONE COVID-19: PROFILO DI SICUREZZA

PO:15:326

M. Doveri, G. Tramontano, C. Craviotto, V. Tomatis, G. Bianchi
ASL3 Genovese, Genova

Scopo del lavoro. Il rischio generale di contrarre una infezione da COVID-19 e il decorso della malattia nei pazienti affetti da malattie reumatologiche infiammatorie e autoimmuni è simile a quello della popolazione generale. Tuttavia potrebbe essere più grave in corso di lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e vasculiti sistemiche. Le vaccinazioni sono uno strumento importante nella gestione dei pazienti immunocompromessi. La vaccinazione COVID-19 dovrebbe avvenire il prima possibile per i malati reumatici, indipendentemente dall'attività e dalla gravità della malattia. Questo lavoro ha lo scopo di valutare l'impatto della vaccinazione sull'incidenza della riacutizzazione delle malattie e valutare gli eventi avversi (AE) attribuibili al vaccino.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolai 112 pazienti seguiti che abbiano ricevuto la vaccinazione contro il COVID-19 tra gennaio e maggio 2021. I criteri di inclusione sono stati: età >18 anni, almeno una dose di vaccino ricevuta durante il periodo dello studio, dati disponibili sullo stato clinico prima e dopo la vaccinazione.
Risultati. Nel periodo di studio la maggioranza dei pazienti era di sesso femminile (95, 84%) con età media 61 anni; 3 hanno segnalato storia di COVID-19. Tutti i 112 pazienti hanno ricevuto almeno una dose di vaccino (da segnalare un paziente ha ricevuto COVID-19 Vaccine Janssen) e 78 (69,6%) hanno ricevuto entrambe le dosi con follow-up medio di 48 giorni. I vaccini utilizzati erano: Comirnaty 72,3%, Vaxevria 13,3%, COVID-19 Vaccine Moderna 3,5%. Gli AE erano 49 (43,7%) alla prima dose, mentre 31 (39%) dopo la seconda dose; tutti gli AE erano eventi lievi (Tabella I). I pazienti presentavano: artrite reumatoide (n=40, 35,7%),sclerosi sistemica (n=10, 8,9%), vasculiti (n=9, 8%),artrite psoriasica (n=5, 4,4%),spondilite anchilosante (n=5, 4,4%), polimialgia reumatica (n=6, 6,72%),lupus eritematoso sistemico (n=4, 3,5%), connettivite indifferenziata (n=4, 3,5%), sindrome di Sjögren (n=2, 1,8%), dermatomiosite (n=2, 1,8%), sindrome da anticorpi antifosfolipidi (n=2, 1,8%). Il trattamento di base in questo gruppo includeva glucocorticoidi (GC) (19,6%, dose media 5 mg/die), metotrexate (18,7%), idrossiclorochina (8%), salazopirina e lefluonomide (0,89%), micofenolato (2,7%), DMARDs biologici (17%), Jak-inibitori (5,3%). In 31 pazienti la terapia è stata interrotta secondo la raccomandazione ACR senza segnalazioni di riacutizzazione; nei 12 pazienti cui è stata interrotta per un periodo più lungo sono stati segnalate 4 riacutizzazioni dopo la seconda dose (2 pazienti con artrite reumatoide, 1 con artrite psoriasica e 1 con spondilite anchilosante) e sono state trattate con GC e ripresa della terapia.
Conclusioni. Nonostante i limiti di questo studio (il numero ridotto del campione e la breve durata del follow-up), la vaccinazione contro SARS-CoV-2 nelle malattie reumatiche sembrerebbe sicura e associata a eventi avversi lievi paragonabili a quelli della popolazione generale.

Keywords: *Vaccinazione COVID-19, Malattie autoimmuni, Eventi avversi.*

	Prima dose (n,49)	Seconda dose (n,31)
Dolore sito iniezione	30 Comirnaty 8 Vaxzeria 1 Covid19 Moderna	29 Comirnaty 1 Vaxzeria
Nausea	23	6
Cefalea	3	3
Artralgie	7	5
Temperatura > 37,5	13	15
Temperatura > 38	5	9
Astenia	9	6
Ingrossamento dei linfonodi	1	2

RESPIRATORY IMPAIRMENT PREDICTS RESPONSE TO IL-1 AND IL-6 BLOCKADE IN COVID-19 PATIENTS WITH SEVERE PNEUMONIA AND HYPER-INFLAMMATION

PO:15:327

E. Della Torre, M. Lanzillotta, C. Campochiaro, G. Cavalli, G. De Luca, A. Tomelleri, N. Boffini, L. Dagna
Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UNIRAR) - Ospedale San Raffaele, Milano

Background. Restraining maladaptive inflammation is considered a rationale strategy to treat severe coronavirus disease-19 (COVID-19) but available studies with selective inhibitors of pro-inflammatory cytokines have not provided unequivocal evidence of survival advantage. Late administration is commonly regarded as a major cause of treatment failure but the optimal timing for anti-cytokine therapy initiation in COVID-19 patients has never been clearly established.
Objectives. To identify a window of therapeutic opportunity for maximizing the efficacy of interleukin (IL)-1 and IL-6 blockade in COVID-19.
Methods. Survival at the longest available follow-up was assessed in severe hyper-inflamed COVID-19 patients treated with anakinra, tocilizumab, sarilumab, or standard of care, stratified according to respiratory impairment at the time of treatment initiation.
Results. 107 patients treated with biologics and 103 contemporary patients treated with standard of care were studied. After a median of 106 days of follow-up (range 3-186), treatment with biologics was associated with a significantly higher survival rate compared to standard therapy when initiated in patients with a PaO2/FiO2 >100 mmHg ($p<0.001$). Anakinra reduced mortality also in patients with PaO2/FiO2 <100 mmHg ($p=0.04$).
Conclusions. IL-1 and IL-6 blocking therapies are more likely to provide survival advantage in hyper-inflamed COVID-19 patients when initiated before the establishment of severe respiratory failure.

Keywords: *COVID, interleuchina 1, interleuchina 6.*

ENDOMETRIOSI E MALATTIE REUMATICHE: LA PUNTA DELL'ICEBERG DEI NUMEROSI DISTURBI MESTRUALI IN CORSO DI MALATTIA REUMATICA

PO:15:328

M. Orlandi [1], S. Vannuccini [2], K. El Aoufy [1], M. Melis [1], S. Bellando Randone [1], S. Guiducci [1], M. Matucci Cerinic [1], F. Petraglia [2]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze;
[2]Ginecologia Ostetricia, Dipartimento Materno Infantile, Università degli Studi di Firenze

Scopo. Lo scopo di questo studio è di valutare la prevalenza dell'endometriosi e la sua presentazione clinica in pazienti con RD e dei sintomi ginecologici compatibili con endometriosi/adenomiosi in pazienti reumatici senza diagnosi di endometriosi/adenomiosi.

Pazienti e Metodi. Uno studio clinico cross-sectional, osservazionale, monocentrico è stato condotto presso il Dipartimento di Reumatologia dell'Ospedale Careggi di Firenze in collaborazione con il dipartimento di ginecologia ed ostetricia dello stesso Ospedale. I criteri di inclusione per le pazienti erano: età premenopausale, diagnosi di RD. A tutte le pazienti è stato somministrato un questionario ginecologico per distress. Il gruppo di pazienti con endometriosi (END) è stato poi confrontato con un gruppo senza diagnosi di endometriosi (non-END).

Risultati. Sono state arruolate 200 pazienti, 20 delle quali (10%) avevano endometriosi: 10 artriti, 8 malattie del connettivo (CTD), e 2 Beçhet. I sintomi più frequentemente riferiti sono stati: dismenorrea (67%), dolore pelvico non mestruale (71%), dolore urinario (11%), dischezia (25%), ciclo mestruale abbondante (39%) e sanguinamento intermestruale (38%). Inoltre, la dispareunia è stata riportata dal 56% dei pazienti. Più del 60% delle pazienti è stato sottoposto ad intervento chirurgico per endometriosi. Il dolore, mestruale e non mestruale, insieme alla presenza di endometriosi ovarica sono state le cause principali del trattamento chirurgico (50%, 40% e 40% rispettivamente). La maggior parte degli interventi è stata eseguita dai ginecologi (70%) per via laparoscopica (50%). Dei 180 pazienti con RD senza endometriosi, 106 presentavano artrite, 72 CTD e 2 Beçhet. Confrontando i pazienti END con i pazienti non-END, i primi riportavano con maggiore frequenza la presenza di dolore pelvico cronico nell'anamnesi familiare (p=0,036), metrorragia (p<0,0001), dolore pelvico non mestruale (p<0,0001) e dolore durante la defecazione (p=0.0379). Inoltre, nonostante la diagnosi di endometriosi sia presente solo nel 10% delle pazienti, un gran numero di queste pazienti non-END riferiva una sintomatologia ginecologica suggestiva per endometriosi o adenomiosi: dismenorrea nel 65%, dolore pelvico non mestruale nel 21,8%, dolore urinario nel 17,6%, dischezia nel 18%, cicli mestruali abbondanti e sanguinamento intermestruale nel 37,8% e 6,5%, rispettivamente. Inoltre, il 37,5% dei pazienti riferiva dispareunia. La qualità di vita, valutata con SF-12 è risultata essere ridotta nelle pazienti END sia nel dominio salute fisica (35,29±9.52SD) che nel dominio salute mentale (46.83±9.7SD).

Conclusione. Lo studio ha rilevato una elevata frequenza di endometriosi tra le pazienti affette da RD e la diagnosi impatta notevolmente sulla loro qualità di vita. Inoltre, anche nelle pazienti in cui non è stata posta una diagnosi di endometriosi è stata rilevata una elevata prevalenza di sintomi compatibili con endometriosi/adenomiosi. Questa evidenza suggerisce una stretta collaborazione tra reumatologo e ginecologo nella gestione delle giovani pazienti con RD, in modo da evitare diagnosi mancate o sbagliate.

Keywords: *Endometriosi, Ginecologia, Malattie reumatiche.*

L'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 COME POTENZIALE TRIGGER PER LO SVILUPPO DI PATOLOGIE AUTOIMMUNI IN GRAVIDANZA

PO:15:329

S. Grignaschi [1], E. Bellis [1], B. Palermo [1], V. Morandi [1], F. Bottazzi [1], G. Zanframundo [1], V. Codullo [1], C. Montecucco [1], C. Bellingeri [2], M. Pandolfi [2], F. Beneventi [2], L. Cavagna [1]

[1]U.O.C. Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Introduzione. L'infezione da SARS-CoV2 e la gravidanza sono noti per essere dei fattori favorenti lo sviluppo di autoimmunità, con possibile impatto sull'outcome materno e fetale. Ad oggi non abbiamo alcun dato sull'effetto combinato di questi due fattori sullo sviluppo di patologie autoimmuni.

Metodi. Nel periodo da marzo a giugno 2020 abbiamo sottoposto tutte le donne gravide ricoverate per COVID-19 nel reparto di Ostetricia del nostro nosocomio al questionario di screening per per patologie reumatologiche all'esordio ed ad un profilo autoimmune standard (ANA, ENA, dsDNA, antifosfolipidi e ANCA). Queste pazienti sono state confrontate con altrettante donne non gravide che hanno contratto il COVID-19. Abbiamo quindi ripetuto il questionario e l'autoimmunità a 6 mesi dall'infezione.

Risultati. 13 donne gravide (età mediana 33 anni, IQR 26-36, età gestazionale 33wks, IQR 22.5-39) sono state ricoverate per febbre e/o polmonite da COVID19 nel periodo in esame. Il questionario all'esordio era positivo in 2 donne (fotosensibilità ed aftosi orale ricorrente) ed il profilo autoimmunitario in 3 donne con questionario negativo (ANA 1/160 omogeneo; anticardiolipina IgG 412 U/ml; aCL IgM 13 MPL/ml e antiB2glicoproteina I IgG 12 GPL/ml). Dei 13 controlli (età mediana 30 anni, IQR 29-34) solo una è risultata avere questionario ed autoimmunità positivi (Raynaud, sindrome sicca, artralgie, ANA 1/160 punteggiato e anti-Ro). A 6 mesi dall'infezione altri 5 questionari sono risultati positivi nel gruppo delle gravide per comparsa di Raynaud (3 casi) e fotosensibilità (2 casi) e 2 donne hanno sviluppato una positività ANA 1/160. Nel gruppo di controllo si sono positivizzati 5 questionari (fotosensibilità in 3 casi, fenomeno di Raynaud, rash malare e artralgie in un caso ciascuno) e 5 pazienti hanno sviluppato autoimmunità (ANA 1/80, aCL IgM 18 e 16 MPL/ml ed IgG 14 GPL/ml). Tutte le capillaroscopie eseguite hanno dato esito di normalità. Non state rilevate differenze statisticamente significative tre i 2 gruppi sia il questionario che per l'autoimmunità (p=1) (Tabella I).

Conclusioni. Dallo studio è emerso un incremento in termini di comparsa di sintomi da connettivite o di autoimmunità dopo 6 mesi dall'infezione da SARS-CoV-2 comparabile nei due gruppi. Non è stato osservato alcun effetto additivo della gravidanza sullo sviluppo di autoimmunita' nelle pazienti che hanno contratto il virus.

Keywords: *Gravidanza, COVID-19, Sieroconversione.*

Tabella I - Confronto dei risultati positivi del questionario per presenza di almeno un sintomo da ARD e presenza di autoanticorpi nei due gruppi in studio tra esordio dell'infezione da COVID-19 e 6 mesi post infezione.

	Gravide T0	Controlli T0	*p*	Gravide T6	Controlli T6	*p*
Età (IQR)	33 (26-36)	30 (29-34)	0,857	-	-	-
Questionario CTD	2/13	1/13	1	7/13	6/13	1
Autoimmunità	3/13	1/13	0,593	5/13	6/13	1

VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE MENTALI DEI PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE REUMATOLOGICHE ATTRAVERSO L'UTILIZZO DEL PROMIS®

PO:15:330

F. Iaquinta [1], D. Iaquinta [1], R. Spagnuolo [2], S. Naty [1], P. Doldo [2], R. Grembiale [1]

[1]Rheumatology Research Unit - Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro; [2]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

Scopo dello Studio. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza dei sintomi psicosociali in pazienti affetti da patologie reumatologiche confrontandoli con un gruppo di controllo e di identificare le variabili ad essi potenzialmente associate.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati pazienti affetti da Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica e Spondiloartriti Assiali, ed un gruppo di controllo costituito da soggetti sani, di entrambi i sessi e di età maggiore di 18 anni. I dati raccolti riguardavano gli aspetti antropometrici e demografici e, per i pazienti, anche quelli inerenti agli indici di flogosi (VES e PCR), alla durata e all'attività di malattia valutata tramite il DAS28 e l'ASDAS come più opportuno. A tutti i partecipanti è stato chiesto di compilare un questionario sui sintomi psicosociali elaborati secondo la versione italiana dei domini PROMIS® Short Form (Ansia, depressione, disturbi del sonno, soddisfazione della partecipazione nei ruoli sociali).

Risultati. Sono stati ottenuti dati di 206 controlli sani e 103 pazienti con patologie reumatologiche (34 con Artrite Reumatoide, 37 con Artrite Psoriasica e 32 con Spondiloartriti) le cui caratteristiche sono riassunte nella tabella I. Dalla figura 1 si evince, una differenza statisticamente significativa nei domini psicosociali valutati tra i gruppi.

Nello specifico, i T-score medi dei pazienti erano significativamente più elevati dei controlli (52,8±10 vs 49,6±9, p<0.01; 49,6±8 vs 45,2±8, p<0.001; 50,8±9 vs 44±9, p<0.001; 46,9±10 vs 54,7±7, p<0.001, rispettivamente). Dall'analisi statistica condotta tra i sintomi e le variabili, sono state ottenute delle associazioni significative per le quali è stato calcolato l'Odds Ratio.

In particolare i soggetti ansiosi avevano un rischio di 22,5 di depressione (CI 6,992-72,4); gli OR tra ansia e disturbi del sonno e con il genere sono stati rispettivamente di 3,86 (CI 1,673-8,907) e 3,97 (CI 1,706-9,256), infine, l'uso di farmaci biologici rappresentava un fattore protettivo nei confronti dell'ansia (OR 0,39, CI 0,164-0,933).

I pazienti con depressione avevano circa 5 volte il rischio di avere anche disturbi del sonno (CI 2,28-12,904). L'attività fisica e la soddisfazione nei ruoli sociali erano fattori protettivi: OR 0,28 (CI 0,107-0,749) e 0,36 (CI 0,158-0,827) rispettivamente. Infine, il genere o l'uso di steroidi determinava un maggior rischio di depressione (OR 2,57 CI 1,122-5,891 e OR 3,618 CI 1,069-12,252, rispettivamente).

Conclusioni. Lo studio sottolinea la necessità di indagare, anche tramite PROs validati, i sintomi psicosociali in pazienti con malattie reumatologiche, ricercando le variabili ad essi associati, in modo da integrare il percorso diagnostico-terapeutico e, di conseguenza, migliorarne la qualità di vita globale.

Keywords: *Salute mentale, PROMIS, Malattie reumatologiche.*

Tabella I - Caratteristiche antropometriche, demografiche e di malattia dei gruppi.

	Pazienti (N=103)	Controlli (N=206)	*p*
Caratteristiche antropometriche e demografiche			
Età (anni)	51,2 ± 12	51 ± 16	ns
Genere n maschi (%)	39 (37,9)	126 (61,2)	< 0,001
BMI (Kg/m2)	24,7 ± 3	24,47 ± 3	ns
Fumatori n (%)	39 (37,9)	91 (44,2)	ns
Attività Fisica (%)	27 (26,2)	73 (35,4)	ns
Stato civile n single (%)	26 (25,2)	73 (35,4)	ns
Lavoro n sì (%)	47 (45,6)	84 (40,8)	ns
Grado di istruzione n diploma (%)	59 (57,3)	121 (58,7)	ns
Caratteristiche di malattia			
Durata di malattia (anni)	10 ± 6	-	
VES	15,5 ± 15	-	
PCR	1,39 ± 2	-	
Terapia n (% pazienti)			
FANS	84 (81,6)	-	
Steroidi	88 (85,4)	-	
Biologici	39 (37,9)	-	
Methotrexate	63 (61,2)	-	

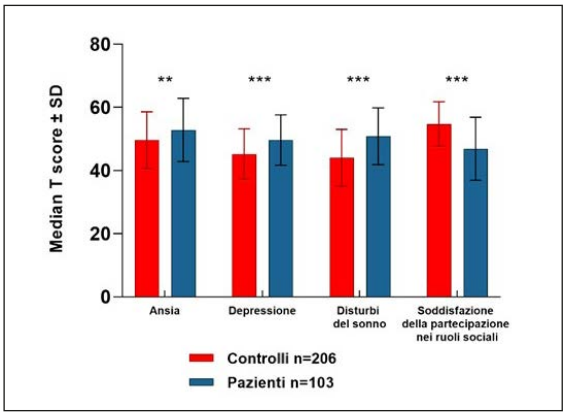


Figura 1 - Confronto T-score sintomi psicosociali pazienti vs controlli.

IMMUNOGENICITÀ IN SOGGETTI IMMUNOCOMPROMESSI, 1 E 12 MESI DOPO VACCINAZIONE CON IL VACCINO RICOMBINANTE ADIUVATO CONTRO L'HERPES ZOSTER: OVERVIEW DI 5 STUDI RANDOMIZZATI PLACEBO-CONTROLLED

PO:15:331

R. Freguja [1], A. Dagnew [2], P. Vink [2], M. Drame [2], D. Willer [3], B. Salaun [4], A. Schuind [5], M. Co [6], A. Bastidas [6], P. Beukelaers [6], J. Fernandez Garcia [4], F. Tavares Da Silva [6]

[1]GSK, Verona; [2]GSK, Rockville, Maryland, United States; [3]GSK, Mississauga, Ontario, Canada; [4]GSK, Rixensart, Belgium; [5]PATH, Essential Medicines, Washington DC, United States; [6]GSK, Wavre, Belgium

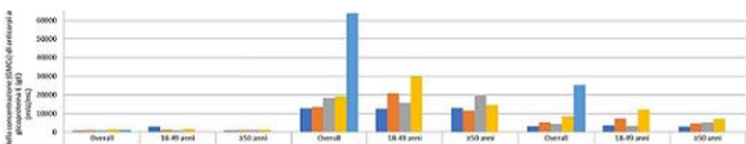
Scopo del lavoro. L'immunosoppressione per patologia o terapie aumentano il rischio di Herpes Zoster (HZ) rendendo gli immunocompromessi (IC) più vulnerabili all'HZ e sue complicanze. I primi dati in soggetti con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) hanno mostrato un'efficacia vaccinale contro lo Zoster del 68.2% del vaccino ricombinante adiuvato (RZV) 21 mesi dopo vaccinazione. Qui riportiamo un sommario dei dati di immunogenicità di RZV in diverse popolazioni di adulti IC.

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi cinque studi condotti tra il 2010 e il 2017 (Tabella I). Questi prevedevano la vaccinazione di pazienti con HIV, pazienti con neoplasie ematologiche (HM), soggetti sottoposti a HSCT, pazienti con tumori solidi (ST) in chemioterapia, e trapianto renale (RT). È stata

Tabella I - Studi randomizzati, observer-blind, placebo-controlled, di RZV in popolazioni di soggetti IC inclusi nella nostra analisi.

Study phase and period (NCT number)	Study population	RZV dosing schedule, IM doses in deltoid region of non-dominant arm	Publication (citation)
Phase I/IIa, 2010–2013 (NCT01165203)	HIV patients	3 doses: months 0, 2, 6	https://clinicaltrials.gov/ct2/bye/rQoPWwoRrXS9-i-wudNgpQDxudhWudNzlXNiZip9Ei7ym67VZR08FgFiLRFVA6h9Ei4L3BUgWwNG0it
Phase III, 2012–2017 (NCT01610414)	Autologous HSCT recipients	2 doses: • Dose 1: day 0 • Dose 2: 1 month post Dose 1	Bastidas A, et al. JAMA. 2019 Jul 9;322(2):123-133. doi: 10.1001/jama.2019.9053.
Phase III, 2013–2017 (NCT01767467)	Hematologic malignancy patients	2 doses: • Dose 1: day 0 • Dose 2: 1-2 months post Dose 1.	Dagnew AF, et al. Lancet Infect Dis. 2019 Sep;19(9):988-1000. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30163-X.
Phase II/III, 2013–2016 (NCT01798056)	Solid tumor patients	2 doses: • Dose 1: day 0, 10 –30 days before start of chemotherapy OR at 1st day of 1st or 2nd chemotherapy cycle • Dose 2: 1-2 months post Dose 1 and 1st day of subsequent chemotherapy cycle.	Vink P, et al. Cancer. 2019 Apr 15;125(8):1301-1312. doi: 10.1002/cncr.31909.
Phase III, 2014–2017 (NCT02058589)	Renal transplant patients	2 doses: • Dose 1: day 0 • Dose 2: 1 month post Dose 1	Vink P, et al. Clin Infect Dis. 2020 Jan 2;70(2):181-190. doi: 10.1093/cid/ciz177.

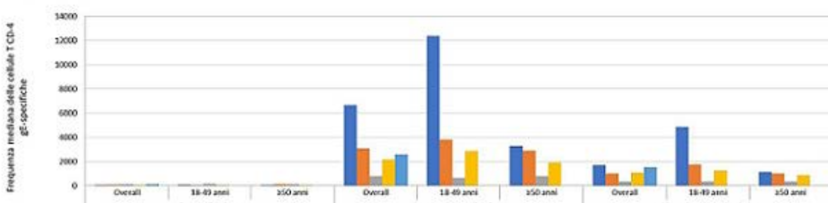
Abbreviazioni: HIV, human immunodeficiency virus; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; NCT, codice identificativo National Clinical Trial (nel database di ClinicalTrials.gov); RZV, adjuvanted recombinant zoster vaccine.



	Pre-vaccinazione			1 mese post-vaccinazione			12 mesi post-vaccinazione		
	Overall	18-49 anni	≥50 anni	Overall	18-49 anni	≥50 anni	Overall	18-49 anni	≥50 anni
HSCT	763	3013	669	12753	12523	12801	3184	3602	2978
HM	964	1123	911	13446	20914	11481	5203	7245	4587
ST	1050	992	1077	18292	15710	19588	4477	3329	5159
RT	1354	1570	1237	19164	30001	14558	8545	12052	6986
HIV	1218			63813			25242		

Abbreviazioni: gE, glicoproteina E; GMS, geometric mean concentrations; HIV, human immunodeficiency virus; HM, hematologic malignancies; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; ST, solid tumor; RT, renal transplant.
Note: L'analisi di immunogenicità ha incluso la popolazione dello studio che ha ricevuto tutte le dosi stabilite, complianti con il protocollo, e che aveva a disposizione i dati di immunogenicità.

Figura 1 - Immunogenicità umorale nelle popolazioni IC pre-vaccinazione, ad 1 e 12 mesi post-vaccinazione, overall e per gruppi d'età.



	Pre-vaccinazione			1 mese post-vaccinazione			12 mesi post-vaccinazione		
	Overall	18-49 anni	≥50 anni	Overall	18-49 anni	≥50 anni	Overall	18-49 anni	≥50 anni
HSCT	49	78	34	6645	12366	3294	1706	4872	1153
HM	78	1	115	3082	3816	2878	1007	1729	996
ST	127	142	127	779	653	783	333	323	345
RT	21	59	1	2149	2855	1909	1066	1247	850
HIV	107			2578			1533		

Abbreviazioni: CD4, cluster of differentiation 4; HIV, human immunodeficiency virus; HM, hematologic malignancies; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; ST, solid tumor; RT, renal transplant.
Note: L'analisi di immunogenicità ha incluso la popolazione dello studio che ha ricevuto tutte le dosi stabilite, complianti con il protocollo, e che aveva a disposizione i dati di immunogenicità.

Figura 2 - Immunogenicità cellulo-mediata nelle popolazioni IC pre-vaccinazione, ad 1 e 12 mesi post-vaccinazione, overall e per gruppi d'età.

valutata la media geometrica (GMCs) della concentrazione di anticorpi (ab) anti-glicoproteina E (gE) e frequenza delle cellule T-CD4 gE-specifiche, a 1 e 12 mesi dopo l'ultima dose di RZV, overall e per le fasce d'età 18-49 e over 50 anni.
Risultati. In tutte le popolazioni IC, la GMS media di Ab anti-gE e frequenza mediana di cellule T-CD4 aumenta notevolmente post-vaccinazione con RZV (Figure 1 e 2). 1 mese post-vaccinazione, overall nei soggetti con HSCT, la GMS degli Ab anti-gE è aumentata da 763 mIU/mL a 12,753 mIU/mL; nei pazienti HM da 964 mIU/mL a 13,446 mIU/mL; nei pazienti ST da 1,050 mIU/mL a 18,292 mIU/mL; nei pazienti RT da 1354 mIU/mL a 19164 mIU/mL; nei pazienti HIV da 1218 mIU/mL a 63813 mIU/mL (Figura 1). La frequenza mediana delle cellule T-CD4 è aumentata da 49 a 6,645 nei soggetti con HSCT; da 78 a 3,082 nei pazienti HM; da 127 a 779 nei pazienti ST; da 21 a 2,149 nei pazienti RT; da 107 a 2,578 nei pazienti HIV (Figura 2). Entrambe le risposte hanno mostrato un livello superiore a quello basale fino ad almeno 12 mesi post-vaccinazione con RZV, overall. È stata dimostrata una risposta intensa anche nei pazienti ST in chemioterapia. Il confronto tra gruppi d'età ha mostrato che la risposta umorale nei pazienti HM e RT, e l'immunogenicità cellulo-mediata nei soggetti con HSCT, pazienti HM e RT è stata maggiormente intensa, ma non statisticamente significativa, nei giovani adulti. In tutti gli studi, la frequenza degli eventi avversi è stata comparabile tra i soggetti vaccinati con RZV e il gruppo placebo.
Conclusioni. Tutte le popolazioni vaccinate con RZV hanno sviluppato una risposta umorale e cellulo-mediata robusta, perdurata almeno per 12 mesi post-vaccinazione. I livelli di immunogenicità sono stati simili tra le diverse popolazioni IC, i pazienti HIV hanno mostrato più alta risposta umorale e i soggetti con HSCT hanno mostrato più intensa risposta cellulo-mediata. Questi dati indicano che RZV è immunogenico in diverse popolazioni di soggetti adulti IC senza problemi di sicurezza.

Keywords: *Herpes zoster, Vaccino ricombinante adiuvato, Soggetti immunocompromessi.*

IMPATTO DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE

PO:15:332

C. Naclerio, C. Benigno, T. Urraro, S. Scarpato
U.O.S.D. di Reumatologia e Lupus Clinic P.O. Scarlato di Scafati

Introduzione. L'infezione da SARS-CoV-2, comparsa nel dicembre 2019 in Cina, ha interessato la popolazione mondiale ed ha destato preoccupazione soprattutto per i pazienti a rischio ed in particolar modo affetti da patologie reumatiche.
Scopo dello Studio. Questo studio ha valutato l'impatto dell'infezione da Coronavirus sui pazienti affetti da malattie reumatiche. È stata analizzata la comparsa delle diverse manifestazioni cliniche e gli esami di laboratorio riconducibili ad una probabile e/o conclamata infezione da SARS-CoV-2, in una coorte di pazienti affetti da malattie reumatiche, in terapia con farmaci immunosoppressori ed afferenti al Servizio di Day Hospital della UOSD di Reumatologia di Scafati per terapia infusiva.
Pazienti d Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale prospettico nel periodo intercorso tra gennaio 2021 e maggio 2021 su una coorte di 60 pazienti affetti da diverse tipologie di malattie di interesse reumatologico ed in particolar modo: 7 (M 1; F 6) affetti da Artrite Reumatoide, 11 (M 11; F 0) affetti da Spondilite Anchilosante, 12 (M 10; F 2) affetti da Artrite Psoriasica, 7 (M 1; F 6) affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, 24 (M 1; F 23) affetti DA Sclerosi Sistemica, afferenti all'UOSD - Servizio Day Hospital Reumatologia di Scafati.
Risultati. In totale 4 (M 1; F 3) pazienti hanno presentato infezione da SARS-CoV-2, così suddivisi: 1 paziente affetto da Artrite Reumatoide; 1 paziente affetto da Spondilite Anchilosante, 2 pazienti affetti da Sclerosi Sistemica. 3 pazienti prima dello sviluppo dei sintomi erano in terapia con farmaci immunosoppressori ed hanno discontinuato all'inizio dei sintomi. 1 paziente era anche in terapia con steroidi a dosaggio > a 8 mg/die. Tutti e 3 i pazienti hanno sviluppato una polmonite bilaterale che non ha richiesto ospedalizzazione. La paziente che non era in terapia immunosoppressiva ha avuto manifestazioni minori di malattia senza sviluppo di polmonite. Nessun paziente è deceduto.
Conclusioni. Questo studio dimostra che l'impatto del coronavirus che i pazienti affetti da malattie di interesse reumatologico non hanno un rischio maggiore di sviluppare complicanze da infezione da SARS-CoV-2, rispetto alla popolazione generale nonostante la terapia immunosoppressiva.

Keywords: *Infezione da coronavirus, Polmonite, Connettivite.*

PO:16:333 - PO:16:348 SESSIONE POSTER 16

HEALTH PROFESSIONALS

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

MALATTIA PSORIASICA AI TEMPI DEL COVID-19: IL VISSUTO DEI PAZIENTI

PO:16:333

U. Viora [1], C. Leporati [2], V. Dealessi [2], C.A. Gallizia [3]
[1]AMaR Piemonte, Torino; [2]ASL TO5 Dermatologia, Ivrea; [3]Libera Professione, Torino

Negli ultimi anni con il termine "malattia psoriasica" si identifica una patologia complessa, caratterizzata dal coinvolgimento non solo articolare ma anche di altri organi e apparati quali cute, occhio, intestino, sistema cardiovascolare. Circa il 30% dei pazienti con psoriasi possono manifestare interessamento dell'apparato locomotore, con coinvolgimento di articolazioni nelle sue varie componenti anatomiche e delle entesi.
Artrite psoriasica e Psoriasi sono state sicuramente - in pandemia - tra le patologie più trascurate dal punto di vista assistenziale.
ANAP (Associazione Nazionale "Gli Amici per la pelle") e AMaR Piemonte (Associazione Malati Reumatici del Piemonte) partendo dalle telefonate ricevute durante le prime fasi di pandemia e confrontandosi con reumatologi, dermatologi e psicologi, hanno condotto un'iniziativa volta a valutare l'impatto della pandemia sia sulle persone affette da malattia psoriasica, sia da chi si prende cura di loro. Presentiamo qui i dati relativi alle persone malate.
Materiali e Metodi. Un dermatologo ed uno psicologo hanno messo a punto due diversi questionari - uno per il paziente ed uno per il care giver - la cui compilazione non richiedeva più di 10 minuti, volti a sondare il vissuto durante il periodo pandemico (sensazioni, variazioni dell'assistenza, rapporti interpersonali, eventuale ricorso all'assunzione di "beni di conforto" quali fumo, alcool, cibo, sostanze ecc.).
I questionari sono stati somministrati online sui siti web e sui social delle due associazioni da metà ottobre a metà dicembre 2020 e da metà gennaio a metà marzo 2021.
Risultati. 852 sono state le risposte complete, principalmente (88%) fornite da pazienti di sesso femminile e affette da Artrite Psoriasica (40%). L'età media era di 46 anni e le persone riferivano di avere storia di malattia da più anni. 9% si dichiarava malato pur non avendo ancora ricevuto diagnosi ufficiale. I sintomi, prevalentemente moderati/severi, sono stati riferiti peggiorati nel 70% dei casi.
Ansia, stress, impotenza e tristezza sono le emozioni più spesso riferite, l'assistenza risulta peggiorata nel 54% dei casi, specie per l'impossibilità di contattare il medico (16%) e sottoporsi ad esami/controlli (28%).
Conclusioni. La pandemia COVID-19 ha profondamente modificato il vissuto delle persone affette da malattia psoriasica, facendo pressocché sparire emozioni come la vergogna e il disgusto e nel 17% dei casi ha migliorato i rapporti con i conviventi, che hanno dimostrato più interesse e comprensione.
A prescindere da qualsiasi condizione sanitaria di emergenza, il paziente - qualunque sia la patologia in questione - deve essere seguito dal proprio medico senza interruzioni e modificazioni.

Keywords: *Malattia psoriasica, COVID-19, Vissuto.*

TRIAL CLINICI IN FISIOTERAPIA MUSCOLOSCHELETRICA: LA DISCUSSIONE DELL'ARTICOLO È SEMPRE COERENTE CON I RISULTATI OTTENUTI? UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:16:334

A. Pasquariello, S. Salvioli
Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genova, Savona

Scopo del lavoro. L'obiettivo primario di questo studio è indagare l'adeguatezza e la coerenza delle discussioni con i risultati ottenuti in un campione di trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica. Gli obiettivi secondari sono la valutazione della qualità del reporting analizzando l'aderenza degli studi al CONSORT Statement e la verifica di quali caratteristiche dei trial siano maggiormente predittive della qualità del reporting.
Materiali e Metodi. È stata effettuata una ricerca, nelle banche dati di PEDro e MEDLINE, dei trial clinici randomizzati controllati (RCT) di fisioterapia muscoloscheletrica pubblicati in lingua inglese nel periodo 2015-2020. Dall'insieme delle citazioni individuate è stato selezionato, per randomizzazione, un campione di 50 articoli. Per l'obiettivo primario si è indagata la presenza di strategie distorsive di enfatizzazione dei risultati nella discussione degli articoli. Secondariamente è stato indagato il grado di aderenza degli RCT a ciascun item della checklist del CONSORT Statement per gli studi non farmacologici (NPTs 2017), restringendo l'indagine alle sezioni dei risultati e della discussione (item 13-22). È stato attribuito un punteggio a ciascuno studio e sono stati calcolati i valori di frequenza assoluti e relativi (IC 95%) di utilizzo, negli studi, delle strategie di enfatizzazione e dell'aderenza alla checklist CONSORT. È stata eseguita un'analisi di regressione lineare multivariata per indagare quali caratteristiche degli RCT siano maggiormente predittive della qualità del reporting.
Risultati. Il punteggio medio degli studi alla valutazione delle strategie di enfatizzazione è 2,46 su 4 (DS=1,19; IC 95% 2,12-2,80). Per l'aderenza alla checklist del CONSORT è pari a 6,14 su 13 (DS=3,13; IC 95% 5,25-7,03). I valori di frequenza

Tabella I - Valori di frequenza assoluti e relativi di utilizzo di ciascuna strategia di enfatizzazione applicabile negli RTC del campione (N=50).

Strategie di enfatizzazione	Valori assoluti	Percentuale (IC 95%)
Considerare soltanto la significatività statistica del dato senza confrontarlo con il valore di MCID	32	64 (49,2-77,1)
Non indicazione dei limiti dello studio	20	40 (26,4-54,8)
Non discussione dei risultati alla luce dei costi e delle controindicazioni	41	82 (68,6-91,4)
Non citazione di alcuna revisione, se esistente, di studi simili	30	60 (45,2-73,6)

Tabella II - Valori di frequenza assoluti e relativi di aderenza a ciascun item applicabile della checklist CONSORT negli RTC del campione (N=50).

Item della checklist CONSORT (NPTs 2017)	Valori assoluti	Percentuale (IC 95%)
13a	17	34 (21,2-48,8)
13b	29	58 (43,2-71,8)
13c	3	6 (1,3-16,5)
13N	45	90 (78,2-96,7)
14a	35	70 (55,4-82,1)
14b	3	6 (1,3-16,5)
15	34	68 (53,3-80,5)
16	35	70 (55,4-82,1)
17a	26	52 (37,4-66,3)
19	16	32 (19,5-46,7)
20	33	66 (51,2-78,8)
21	15	30 (17,9-44,6)
22	16	32 (19,5-46,7)

assoluti e relativi (IC 95%) di utilizzo di ciascuna strategia di enfatizzazione e di aderenza alla checklist CONSORT sono riportati nella tabella I e II rispettivamente. L'analisi di regressione lineare multivariata ha rivelato che l'individuazione di un outcome primario all'interno dello studio e la numerosità campionaria sono associati con il punteggio alla checklist del CONSORT. Uno studio che abbia indicato un outcome primario presenta mediamente un punteggio di 4,01 punti maggiore allo score del CONSORT rispetto a uno studio che non l'abbia indicato, a parità di numerosità campionaria. Per ogni unità campionaria in più, presente nello studio, in media il punteggio aumenta di 0,016.

Conclusioni. Dai risultati di questo studio si evince che la maggior parte degli autori utilizza delle strategie distorsive per enfatizzare i risultati ottenuti nei loro trial clinici. La presenza di strategie di enfatizzazione e il basso grado di aderenza alla checklist del CONSORT indicano che la qualità del reporting dei risultati e della discussione negli RCT è di scarsa qualità. Vi è la urgente necessità di aumentare il livello di trasparenza e favorire un utilizzo appropriato delle linee guida nel reporting dei trial clinici in fisioterapia muscoloscheletrica.

Keywords: *Fisioterapia, Trial clinici, Reporting della ricerca.*

GLI INTERVENTI INFERMIERISTICI RIVOLTI AI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE SOTTOPOSTI A TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

PO:16:335

M. Melis [1], K. El Aoufy [1], F. Bartoli [1], G. Fiori [1], C. Bruni [1], S. Bellando Randone [1], S. Guiducci [1], M. Matucci Cerinic [1], L. Rasero [2]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, S.O.D. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; [2]Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. l'infermiere esperto in Reumatologia può offrire un supporto continuo ai pazienti affetti da malattie reumatiche (MR) trattati con farmaci biologici (bMARDS) attraverso un'assistenza basata sui loro reali bisogni e all'interno di un percorso omogeneo. Lo scopo di questa Revisione Sistematica della Letteratura è l'identificazione delle attività infermieristiche di comprovata efficacia rivolte ai pazienti con MR.
Materiali e Metodi. Abbiamo ricercato nei database di Medline, CINAHL, PsycINFO ed EMBASE pubblicazioni inserite dal 01/01/1990 al 07/05/2020. Due revisori (MRM e KEA) hanno valutato l'eleggibilità degli studi basandosi, inizialmente, sui titoli e sugli abstract; un terzo revisore (LR) ha valutato e risolto eventuali conflitti. Sono stati inclusi articoli riguardanti pazienti di età superiore ai 18 anni, affetti da MR secondo criteri classificativi ACR/EULAR, in terapia con bMARDS, esposti a interventi e/o valutati con outcome infermieristici. Abbiamo escluso articoli non contenenti dati originali, in lingua diversa dall'inglese, o privi di abstract. Gli articoli selezionati sono stati quindi valutati in extenso da entrambi i revisori, estraendo dati sulle attività infermieristiche mirate a rispondere ai bisogni di varia natura del paziente reumatologico. La qualità degli studi è stata valutata avvalendosi del Critical Appraisal Skills Programme (CASP).
Risultati. Fra i 1.805 lavori individuati, 1 studio randomizzato, 1 studio sperimentale e 6 studi osservazionali hanno soddisfatto i criteri di inclusione. L'analisi dei dati ha messo in evidenza le necessità dei pazienti con MR riguardanti la sfera psicosociale, il rapporto con il Sistema Sanitario e il monitoraggio del decorso della malattia, con il relativo controllo dei sintomi. Gli interventi infermieristici di maggior rilievo nel rispondere a tali necessità sono risultati essere l'educazione sanitaria, l'assistenza di tipo patient-centered e l'accurata raccolta di informazioni presente durante tutto il processo di nursing.
Conclusioni. L'Infermiere, all'interno di un'équipe multidisciplinare, ha davanti a sé una vasta gamma di strumenti per il suo operato, rivolto a rispondere ai bisogni di varia natura del paziente con MR in terapia biologica. Partendo da un'accurata raccolta di informazioni, l'infermiere può pianificare interventi principalmente di tipo educazionale e patient-centered, attraverso una visione integrata delle necessità del paziente con MR. Un maggior numero di studi focalizzati sul tema è necessario per indagare i diversi aspetti dell'assistenza infermieristica personalizzata, incluse tematiche come il Telenursing e i Nursing Sensitive Outcomes (NSOs) relativi alle MR.

Keywords: *Interventi infermieristici, Malattie reumatiche, Terapia biologica.*

IL CONTRIBUTO DELLA TELEMEDICINA ALLA GESTIONE DEI PAZIENTI REUMATOLOGICI DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-CoV-2

PO:16:336

K. El Aoufy [1], M. Melis [1], S. Bellando Randone [1], J. Blagojevic [1], F. Bartoli [1], G. Fiori [1], F. Nacci [1], M. Conforti [1], L. Cometi [1], C. Bruni [1], A. Moggi Pignone [1], L. Rasero [2], S. Guiducci [1], M. Matucci Cerinic [1,3]

[1]Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica, Università di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze;
[2]Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze;
[3]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Hospital, Milan

Scopo del lavoro. A marzo 2020, in Italia, la maggior parte delle attività cliniche e assistenziali di routine è stata ridotta al minimo a causa della pandemia da SARS-CoV-2, richiedendo una tempestiva riorganizzazione del modello tradizionale di erogazione delle cure. Lo scopo del presente lavoro è di descrivere la strategia adottata durante e subito dopo il primo lock-down per assicurare il follow up dei pazienti stabili in un ambulatorio di telemedicina "virtuale" dedicato alle malattie reumatiche (MR) nella nostra divisione di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi.
Materiali e metodi: Il flusso di pazienti afferenti alla nostra Area di Attività è stato valutato retrospettivamente da marzo a settembre 2020 e, in conformità con le restrizioni locali, sono stati distinti tre periodi: 9 marzo - 18 maggio; 19 maggio - 30 giugno; 1 luglio - 30 settembre. Il disegno dello studio è stato valutato e approvato dal Comitato Etico locale.
Risultati. Nel nostro contesto clinico è stato costituito un team di reumatologi ed infermieri per pianificare le sessioni di Telemedicina su base settimanale: la presenza o l'assenza del paziente in clinica è stata discussa caso per caso e adattata alle sue esigenze, sulla base del quadro clinico precedentemente esaminato. Per quanto concerne l'ambulatorio specialistico (terapia biologica, Sindrome di Sjögren, Sclerosi sistemica e Malattie del tessuto connettivo, Osteoartrite, Spondiloartriti, Artriti, Malattie da microcristalli e prime consultazioni/accessi prioritari), durante il 1° periodo il 96,96% delle visite è stato effettuato in Telemedicina, nel 2° periodo solo il 52,45% e, infine, nel 3° periodo il 97,6% delle visite ambulatoriali è stato effettuato in presenza presso la clinica. Il 71,5% delle terapie infusionali è stato eseguito presso il centro durante il 1° periodo, ristabilendosi a pieno (100%) nei restanti periodi. Le procedure diagnostiche, come l'ecografia, la capillaroscopia e le iniezioni articolari, sono state generalmente rimandate durante il 1° periodo, ridotte drasticamente durante il 2° ed eseguite regolarmente durante il 3° periodo. L'ambulatorio adibito alle medicazioni delle ulcere e l'Unità di Sperimentazione Clinica (CTU) non hanno mai interrotto la loro attività, nonostante la pandemia.
Conclusioni. I nostri dati supportano l'uso della telemedicina in condizioni particolari come quelle pandemiche, in quanto ha la potenzialità di ridurre al minimo il rischio di contagio e, al contempo, di assicurare la continuità delle cure per i pazienti stabili ed in fase non attiva di malattia. In futuro, l'integrazione della Telemedicina e, più in generale, della Telehealth, nella pratica quotidiana potrebbe garantire l'assistenza al paziente anche in condizioni non pandemiche a patto che vengano diffusi protocolli standardizzati e vengano assicurate adeguate modalità di formazione del personale e di supporto per i pazienti che utilizzeranno i dispositivi, oltre che fondi informatici e normative nazionali.

Keywords: *SARS-CoV-2, Malattie reumatiche, Telemedicina.*

SCLEROSI SISTEMICA: QUALITÀ DI VITA ED IMPATTO PSICOLOGICO PO:16:337

F. Nacci, L. Cometi, T. Pucci, C. Fantauzzo, S. Luisi, S. Bellando-Randone, S. Guiducci
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, S.O.D. Reumatologia, Università degli Studi di Firenze

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è quello d'indagare l'impatto della Sclerosi Sistemica (SSc) sulla qualità di vita e sulla sfera psicologica dei pazienti.
Materiali e Metodi. È uno studio osservazionale condotto su pazienti affetti da SSc afferenti agli ambulatori e al Day Hospital della nostra struttura. A ciascun paziente sono stati somministrati i seguenti questionari: SF-36 (36-items Short Form survey), SHAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire) e AIIR (Adapted Illness Intrusiveness Ratings). Sono inoltre stati raccolti dalla cartella clinica dati anagrafici e dati clinici relativi alla patologia.
Risultati. Sono stati arruolati 52 pazienti [42 F (88.46%) e 6 M (11.54%), età media 62.38±13.22 anni]. Le risposte sono state raggruppate in base all'ambito di appartenenza. Il 55.77% dei pazienti ha riferito una compromissione medio-grave (punteggio da 4 a 7 AIIR) nello svolgimento delle attività quotidiane (lavoro, faccende domestiche o commissioni) e il 51.92% ha riportato invece una difficoltà (punteggio da 4 a 7 AIIR) nello svolgimento di sport e attività ricreative. Per attività sedentarie (es. leggere, guardare la TV, ascoltare musica), l'84.62% ha riferito una limitazione lieve (punteggio da 1-5 AIIR). Considerando le relazioni familiari, il 63.46% e il 53.85% dei pazienti ha dichiarato di non aver avuto cambiamenti rilevanti riguardo relazioni con familiari/amici a livello coniugale. Il 55.77% dei pazienti considera la sua salute soltanto "passabile" ed il 32.69% si aspetta che essa andrà peggiorando. Dal punto di vista emotivo circa la metà dei pazienti (51.94%) si sentono comunque "felici" e soltanto il 30.77% dichiara di sentirsi "agitato" ed il 17.31% di umore "depresso". Infine, la quasi totalità dei pazienti ha riferito di sentirsi "fisicamente stanco" (52.94%) o addirittura "sfinito" (48.08%).
Conclusioni. Questo studio ha evidenziato come le alterazioni fisiche e psicologiche relative alla SSc influiscano in modo importante sulla qualità di vita dei pazienti, sulla percezione di sé stessi e della propria malattia, oltre che sul loro stato emotivo.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Qualità di vita, Impatto psicologico.*

SINDROME RADICOLARE CERVICALE: SINTESI DI REVISIONI SISTEMATICHE ED ELABORAZIONE DI UN'INFOGRAFICA DECISIONALE

PO:16:338

E. Senesi, S. Salvioli
Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genova, Savona

Scopo del lavoro. Questo studio mirava ad una revisione della letteratura disponibile, al fine di elaborare un algoritmo decisionale che potesse guidare il fisioterapista nel processo diagnostico con l'obiettivo di individuare precocemente la presenza di sindrome radicolare cervicale e, qualora presente, valutare se il quadro clinico in esame necessitasse di un referral o potesse essere indicato un intervento da parte del fisioterapista.
Materiali e Metodi. La ricerca bibliografica è stata condotta fino a marzo 2021 sui database di Pubmed, Dita e Cochrane. Gli studi inclusi erano studi diagnostici che valutavano l'accuratezza diagnostica di qualsiasi test che veniva proposto per l'individuazione della sindrome radicolare cervicale. La popolazione degli studi inclusi doveva avere sintomi che facessero sospettare una sindrome radicolare: dolore al collo con irradiazione a livello di uno e di entrambi gli arti e/o con disturbi di natura senso motoria. Le misure di sintesi prese in considerazione erano sensibilità, specificità, valori predittivi e likelihood ratio. La qualità metodologica era valutata con l'AMSTAR-2.
Risultati. Sono stati identificati solo tre studi. L'ULTT è il test che ha mostrato maggiori valori di sensibilità mentre gli elementi anamnestici e gli altri test clinici mostravano livelli di specificità più alti.
Conclusioni. Esistono prove limitate per l'accuratezza diagnostica degli elementi anamnestici e dell'esame fisico per la diagnosi di sindrome radicolare. Il professionista può utilizzare una combinazione di elementi anamnestici e test clinici: un ULTT negativo potrebbe suggerire l'assenza di sindrome radicolare insieme a Spurling's test, neck distraction test, Valsava's Manoeuvre, Arm Squeeze test, Shoulder abduction test e 4 ULNT negativi. Se positivi potrebbero, invece, suggerire la presenza di sindrome radicolare. La conferma della diagnosi può essere data dalla combinazione dei risultati della risonanza magnetica e dell'elettromiografia.

Keywords: *Cervical radiculopathy, Diagnosis.*

1. *Mizer, A., Bachmann, A., Gibson, J. e Donaldson. Self-report and subjective history in the diagnosis of painful neck conditions: A systematic review of diagnostic accuracy studies. Muskuloskeletal Science and Practice. 2017, 31,30-44. Doi: 10.1016 / j.msksp.2017.06.002*

2. *Rubinstein, SM, Pool, JJM, van Tulder, MW, Riphagen, II e de Vet, HCW (2006). A systematic review of the diagnostic accuracy of provocative tests of the neck for diagnosing cervical radiculopathy. European Spine Journal, 16 (3), 307-319. DOI 10.1007/s00586-006-0225-6.*

3. Thoomes, EJ, van Geest, S., van der Windt, DA, Falla, D., Verhagen, AP, Koes, BW, ... Vleggeert-Lankamp, CL (2018). Value of physical tests in diagnosing cervical radiculopathy: a systematic review. The Spine Journal, 18 (1), 179-189. Doi: 10.1016 / j.spinee.2017.08.241

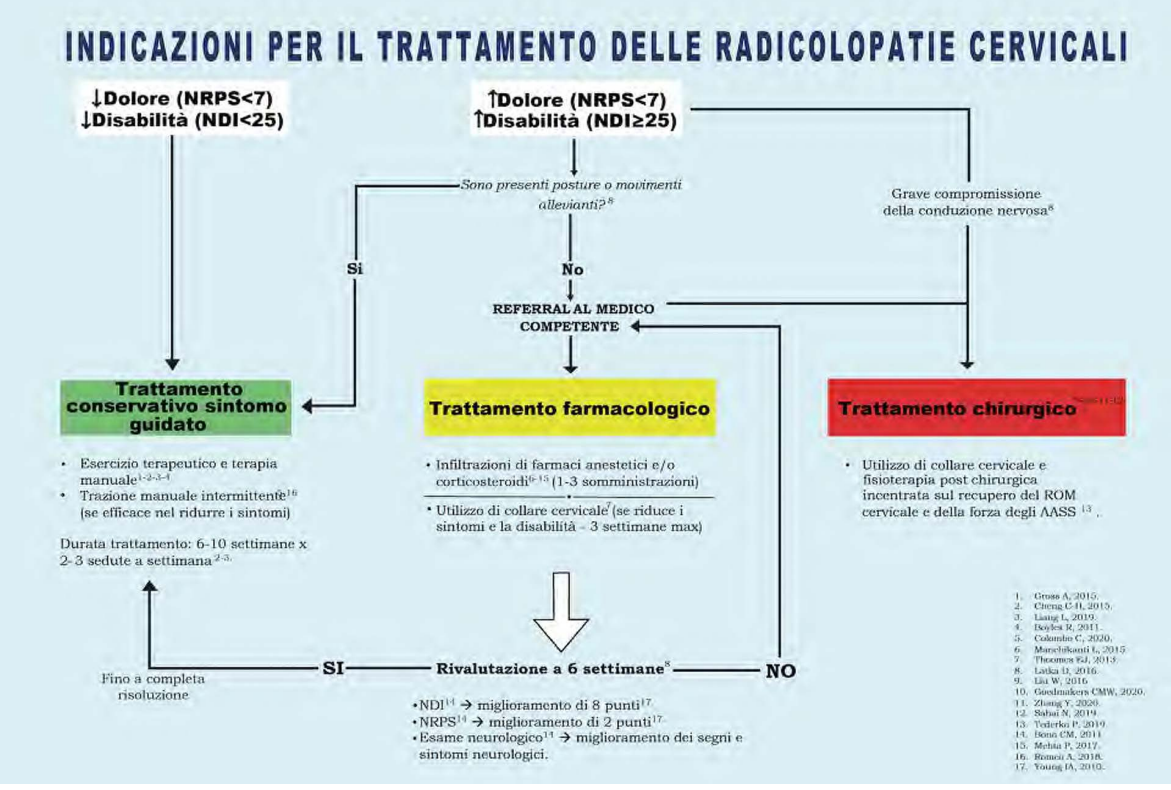
TRATTAMENTO DELLE SINDROMI RADICOLARI CERVICALI: SINTESI DI REVISIONI SISTEMATICHE ED ELABORAZIONE DI UN'INFOGRAFICA DECISIONALE

PO:16:339

M. Bulli, S. Salvioli
Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health. University of Genova, Savona

Scopo del lavoro. Lo scopo di questa revisione è di proporre al clinico un algoritmo decisionale in grado di guidarlo nelle scelte terapeutiche più appropriate e con maggiore evidenza di efficacia per il trattamento di pazienti con sindrome radicolare cervicale (SRC).
Materiali e Metodi. È stata effettuata una ricerca su PubMed, Cochrane e PEDro per trovare revisioni sistematiche pubblicate tra il 2000 e il 2020 sulle varie strategie di trattamento delle SRC. La qualità delle revisioni è stata valutata con lo strumento di critical appraisal AMSTAR-2. Le misure di outcome primarie ricercate sono il dolore e la disabilità.
Risultati. Dalla ricerca nei database sono stati trovati 21 revisioni sistematiche: 11 revisioni sul trattamento fisioterapico, 4 revisioni sul trattamento chirurgico, 2 revisioni sul trattamento farmacologico e 4 revisioni sui trattamenti di medicina cinese. La terapia manuale e l'esercizio terapeutico sono efficaci nel ridurre il dolore e la disabilità dei pazienti con SRC. Le infiltrazioni di corticosteroidi e di anestetico sono efficaci nel ridurre il dolore. Non vi sono differenze tra le varie tipologie di approccio chirurgico per il trattamento delle SRC; rispetto al trattamento conservativo, il trattamento chirurgico permette di ottenere risultati migliori nel breve termine, ma nel lungo termine non vi sono differenze significative tra i due trattamenti. Gli studi sui trattamenti di medicina cinese hanno una scarsa validità esterna, per cui non è chiaro quale possa essere il reale effetto sulla popolazione generale. In generale, la qualità delle evidenze trovate è scarsa o moderata.
Conclusioni. Dato anche il decorso naturale delle SRC, il trattamento conservativo fisioterapico dovrebbe rappresentare la prima opzione di trattamento. In caso di alti livelli di dolore e disabilità severa, potrebbe essere consigliabile effettuare referral al medico per la somministrazione del trattamento farmacologico. Dopo 6 settimane di trattamento conservativo, in caso di assenza di miglioramenti clinici o in caso di segni di grave compromissione della conduzione nervosa, è necessario fare referral al medico per valutare la necessità di un intervento chirurgico. Futuri studi sono necessari per ottenere evidenze di più alta qualità e che forniscano indicazioni più chiare circa quando sia consigliabile effettuare le varie tipologie di trattamento.

Keywords: *Radicolopatie cervicali, Trattamento, Algoritmo decisionale.*



L'INFERMIERE E LE MALATTIE REUMATICHE: RUOLO NEL FAMILY PLANNING

PO:16:340

J. Blagojevic, I. Tempestini, G. Gambardella, M. Zolferino, S. Bellando Randone, G. Lepri, S. Guiducci
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, S.O.D. Reumatologia, A.O.U. Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. Le malattie reumatiche possono avere un impatto negativo sulla fertilità e sugli esiti della gravidanza ma anche la gravidanza può avere effetti negativi sulla malattia. Per questo motivo le attuali raccomandazioni consigliano di promuovere un'educazione in ambito della pianificazione familiare (family planning). Lo scopo del lavoro è stato di valutare valutato evidenze scientifiche sul family planning e sul ruolo dell'infermiere nella pianificazione familiare in pazienti affette da malattie reumatiche.
Materiali e Metodi. Abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura degli articoli pubblicati su family planning e malattie reumatiche dal 1982 a dicembre 2020. Abbiamo individuato 220 articoli di cui 33 inclusi nello studio.
Risultati. La pianificazione familiare permette alle pazienti con malattie reumatiche di progettare la formazione della propria famiglia, riducendo i rischi legati alla gravidanza. La consulenza per la pianificazione familiare aiuta la donna o la coppia a decidere se avere figli, considerare o pianificare i tempi della gravidanza e del parto, raggiungere un numero desiderato di figli e identificare e ridurre al minimo i rischi per la salute correlati alla gravidanza. L'infermiere in un approccio multiprofessionale si avvale di metodi e strumenti che gli permettono di assicurare una assistenza personalizzata, promuovendo lo sviluppo del piano familiare e la sicurezza del paziente e della famiglia.
Conclusioni. Le pazienti affette da malattie reumatiche che desiderano allargare la propria famiglia necessitano di strutturare e pianificare le gravidanze attraverso il Family Planning. Tale percorso risulta importante per garantire la riuscita della gravidanza senza impatti negativi sulla donna, sul bambino e sul nucleo familiare. L'infermiere diviene sostenitore del Family Planning attraverso l'assistenza al paziente e alla famiglia, con una presa in carico globale, sia dal punto di vista clinico-assistenziale che psico-emotivo e sociale.

Keywords: *Family planning, Gravidanza, Malattie reumatiche.*

GESTIONE DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

PO:16:341

J. Blagojevic, T. Perna, E. Coli, E. Corsi, O. Marrani, S. Bellando-Randone, G. Lepri, S. Guiducci
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, S.O.D. Reumatologia, A.O.U. Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. Malattie cardiovascolari (CV) sono la principale causa di morte nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES). Nella patogenesi dell'aterosclerosi nel LES vi è duplice ruolo dei tradizionali fattori di rischio CV e dei fattori malattia-specifici. Gli studi che hanno indagato come vengono rilevati e gestiti i fattori di rischio CV in questi pazienti sono pochi ed inadeguati.
Materiali e Metodi. È stata valutata retrospettivamente la registrazione dei fattori di rischio CV modificabili e non modificabili durante le visite ambulatoriali, tramite analisi dei dati contenuti nelle cartelle cliniche. Sono state esaminate le cartelle cliniche di 32 pazienti affetti da LES. Le indagini sui fattori di rischio CV sono state suddivise in tre categorie: presenza dei dati anamnestici, presenza dei dati laboratoristici effettuati nel corso dell'anno precedente e presenza dei dati ottenuti tramite le misurazioni dirette durante la visita.
Risultati. Nelle cartelle del più di 90% dei pazienti erano presenti informazioni sulla presenza/assenza dei fattori CV più noti come ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia e fumo. Tuttavia, soltanto al 2% ed al 3% di loro sono state fatte domande sul consumo regolare di frutta e verdura e sul livello di attività fisica giornaliera. Un terzo dei pazienti è stato pesato durante la visita e solo ad un quarto è stata misurata l'altezza, mentre a nessuno è stata misurata la circonferenza addominale. Soltanto al diciotto percento dei pazienti è stata misurata la pressione arteriosa e a nessuno è stato fatto uno stick glicemico durante la visita ambulatoriale.
Conclusioni. Da questo studio è emerso che i fattori di rischio CV non vengono adeguatamente valutati nei pazienti affetti da LES. Per questo motivo proponiamo un modello ambulatoriale basato sul ruolo dell'infermiere nel migliorare la rilevazione e la gestione dei fattori di rischio CV. L'utilità di questo modello potrebbe essere estesa anche agli altri ambiti di malattia, previa validazione negli studi prospettici e nella pratica clinica quotidiana.

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

SINDROME LATERO-TROCANTERICA: COME TRATTARLA CONSERVATIVAMENTE, UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA

PO:16:342

A. Carraro, A. Munari
Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. Scopo della revisione è quello di valutare le attuali evidenze per comprendere quale sia ad oggi il trattamento conservativo più efficace nel ridurre il dolore e la disabilità nella GTPS.
Materiali e Metodi. È stata condotta una ricerca con termine il 2 settembre 2020 attraverso la ricerca elettronica nella banca dati PubMed. La stringa di ricerca è stata sviluppata secondo il modello PICOT, tramite la ricerca di termini MESH (Medical Subject Headings) quali "Hip", "Exercise Therapy", "Pain" e "Disability Evaluation", assieme a termini liberi, in combinazione con gli operatori booleani AND e OR.
Risultati. Dalla letteratura emergono 12 RCT di medio-alta qualità metodologica. L'iniezione di corticosteroidi risulta efficace nel ridurre il dolore a breve termine (P<0.001), rispetto alle onde d'urto e ad un programma domiciliare di esercizi, ma i benefici spariscono nel medio e lungo termine. Le onde d'urto risultano più efficaci dell'esercizio nel medio termine per intensità del dolore (P<0.001) e percentuale di recupero (P<0.001) ma risultano equiparabili all'intervento attivo nel lungo termine. Confrontato all'iniezione di cortisone, il dry needling risulta meno efficace nell'immediato per riduzione dell'intensità del dolore e aumento della funzionalità, mentre le due procedure si equivalgono a 6 settimane (P<0.01). L'iniezione di Leucocyte-Rich-Platelet Rich Plasma (LR-PRP) risulta più efficace (P<0.048) a tutti gli end-point rispetto l'intervento con corticosteroidi. L'esercizio terapeutico risulta più efficace dell'iniezione di corticosteroidi e del wait and see nel ridurre l'intensità del dolore nel medio (P<0.001) e lungo termine (P<0.006).
Conclusioni. L'iniezione di corticosteroidi sembra avere maggiore efficacia nel breve termine ma bisogna tenere conto dei possibili eventi avversi. Visti i risultati contrastanti per quanto riguarda l'intervento iniettivo con Platelet Rich Plasma sono necessari ulteriori studi per valutarne la reale efficacia. Le onde d'urto e l'esercizio terapeutico sono consigliati come trattamento di prima linea visti i risultati a medio e lungo termine. L'approccio è quindi multimodale, adattabile alle caratteristiche e preferenze del paziente. Sono necessari ulteriori studi di efficacia, possibilmente con popolazioni più grandi e con maggiore validità interna, supportati da maggior rigore diagnostico.

Keywords: *GTPS, Greater trochanteric Pain, GTPS.*

DOLORE CRONICO MUSCOLOSCHELETRICO ASPECIFICO E ADERENZA DEI PAZIENTI AI PROGRAMMI DI ESERCIZIO DOMICILIARE: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA PER INDAGARE I FATTORI CHE INFLUENZANO L'ADERENZA E LE STRATEGIE CHE POSSONO ESSERE SFRUTTATE PER INCREMENTARLA - CON INDAGINE SPECIFICA SU METODICHE DI TELERIABILITAZIONE

PO:16:343

P. Rettagliata La Camera [1], C. Arbasetti [2]
[1]Libero Professionista, Genova; [2]Azienda Sociosanitaria Ligure n. 4, Chiavari

Scopo del lavoro. Vista l'importanza dell'aderenza del paziente alle indicazioni di esercizio domiciliare per la corretta gestione del dolore cronico muscoloscheletrico aspecifico, lo scopo della revisione è di riassumere le evidenze circa i fattori influenzanti l'aderenza (FIA), e circa l'efficacia delle strategie per l'incremento della stessa, ricercando in particolare metodiche di teleriabilitazione.

Materiali e Metodi. La ricerca è stata condotta tramite i motori di ricerca Pubmed, PEDro e Web of Science. Sono stati inclusi studi primari pubblicati in inglese, riguardanti la riabilitazione di condizioni dolorose muscoloscheletriche croniche aspecifiche. Gli studi dovevano indagare i FIA oppure le strategie di trattamento domiciliare non farmacologico, autonomo o supportato da strumenti di teleriabilitazione, che avessero

Tabella I - Riepilogo degli studi inclusi.

Autori (anno)	Area di indagine	Scopo dello studio	Design dello studio	Caratteristiche dei partecipanti	Numerosità campionaria	Outcome misurato	Intervento	Controllo	Durata follow-up
Azevedo et al. (2020)	Fattori psicosociali	Indagare l' influenza che la familiarità con gli esercizi ha sull' aderenza	Analisi secondaria su trial randomizzato controllato	LBP non specifico da almeno tre mesi	148	Numero di giorni in cui i soggetti hanno praticato esercizio	-	-	-
Gialanella et al. (2020)	Potenziamento del follow-up	Osservare se un programma telefonico di sorveglianza domiciliare possa migliorare l' aderenza	Randomized controlled trial	NP non specifico cronico	100	Numero di sessioni di esercizio eseguite a settimana	Allungamento dei muscoli del collo + telefonate di follow-up	Allungamento dei muscoli del collo	12 mesi
Hügli et al. (2015)	Supporto all' esercizio	Osservare gli effetti sull' aderenza di uno strumento di biofeedback durante l' esercizio	Randomized controlled trial	LBP per almeno 4 settimane	20	Numero di minuti di esercizio al giorno + SIRAS	Strumento computerizzato per l' aumento del feedback durante l' esecuzione di esercizi impairment-specifici	Esercizi impairment-specifici	Non specificato (nove sedute di terapia)
Jackson (1994)	Fattori psicosociali	Osservare l' effetto sull' aderenza di booklet scritti secondo differenti tipologie di comunicazione	Randomized controlled trial	LBP, NP	96	Numero di sessioni di esercizio eseguite a settimana	Consegna di booklet informativi dotati di componenti per l' incremento della credibilità	Consegna di booklet informativi standard	4 mesi
L' Heureux (2020)	Fattori psicosociali	Esplorare le associazioni tra i principali fattori psicosociali e l' aderenza	Repeated measures	Pregresso LBP	64	Numero di sessioni di esercizio settimanali	Programma di esercizio volto all' incremento della stabilizzazione del rachide lombare	-	6 mesi
Lilje et al. (2017)	Potenziamento del follow-up	Esplorare le esperienze di soggetti anziani nel ricevere SMS che ricordino di svolgere gli esercizi domiciliari	Studio qualitativo	LBP ricorrente	15	-	Invio di promemoria (SMS) per l' esecuzione degli esercizi	-	7-8 settimane
Lonsdale et al. (2017)	Fattori psicosociali	Indagare l' effetto sull' aderenza di una formazione specifica volta all' incremento delle competenze comunicative dei fisioterapisti	Randomized controlled trial	LBP cronico	255	Autovalutazione numerica (tra 1 e 5) della propria aderenza	Addestramento comunicativo per i terapisti + 1 ora di aggiornamento sul trattamento del LBP cronico	1 ora di aggiornamento sul trattamento del LBP cronico	6 mesi
Medina-Mirapeix et al. (2009)	Fattori psicosociali	Studiare le credenze dei pazienti che condizionano l' aderenza in caso di remissione o esacerbazione del dolore	Studio qualitativo	LBP o NP cronici	34	-	-	-	-
Palazzo et al. (2016)	Fattori psicosociali	Indagare il punto di vista dei pazienti riguardo i principali ostacoli all' aderenza domiciliare e le loro aspettative circa l' uso di strumenti tecnologici a supporto del trattamento	Studio qualitativo	LBP cronico	29	-	-	-	-
Petrofsky et al. (2016)	Analgesia	Indagare se l' uso di cerotti riscaldanti migliora gli outcome (aderenza outcome secondario)	Randomized controlled trial	Gonalgia aspecifica cronica	53	Numero di minuti di esercizio al giorno	Applicazione di cerotti riscaldanti 6 ore prima degli esercizi domiciliare	Uso di ibuprofene placebo prima degli esercizi domiciliare	2 settimane
Vong et al. (2011)	Fattori psicosociali	Indagare se l' uso sui pazienti di tecniche di incremento della motivazione ha un effetto sugli outcome (aderenza outcome secondario)	Randomized controlled trial	LBP cronico	76	Numero di sessioni di esercizio eseguite a settimana	Sedute contenenti un trattamento di incremento della motivazione	Sedute prive di trattamenti motivazionali	3 mesi
Wright et al. (2014)	Fattori psicosociali	Identificare quali fattori meglio spiegano la non aderenza all' esercizio domiciliare	Cross-sectional	Soggetti con problematiche muscoloscheletriche non meglio precisate	87	Questionario di autovalutazione	-	-	-

LBP: *Low back pain*; SIRAS: *Sport Injury Rehabilitation Adherence Scale*; NP: *Neck pain*; SMS: *Short Message Service*

Tabella II - Riepilogo delle evidenze emerse dalla revisione.

Intervento indagato o suggerito dai pazienti	Risultato
Fornitura al paziente di opuscoli informativi circa la sua condizione e le scelte terapeutiche	Informazioni insufficienti
Educazione e motivazione del paziente (promozione di un locus of control interno)	Consigliabile
Scelta di esercizi nei quali il paziente è confidente e autonomo nell'esecuzione	Consigliabile
Scelta di esercizi adeguatamente impegnativi (sfidanti) per il paziente	Consigliabile
Scelta di esercizi che allevino i sintomi	Consigliabile
Scelta di un numero di esercizi non eccessivo (massimo 4)	Consigliabile
Scelta di esercizi non ritenuti dal paziente ripetitivi, noiosi o eccessivamente semplici	Consigliabile
Potenziamento del follow-up tramite telefonate o messaggistica, possibilmente prevedendo comunicazione bilaterale	Consigliabile
Uso di tecniche di incremento della motivazione sul paziente	Consigliabile
Scelta di esercizi che inducano dolore (non eccessivo)	Valutabile
Uso di cerotti autoriscaldanti prima e durante la pratica dell'esercizio	Valutabile
Incremento del supporto sociale (attività di gruppo, uso di piattaforme di socializzazione)	Valutabile
Formazione su tecniche comunicative per il terapista	Non consigliabile
Uso di strumenti tecnologici di biofeedback durante gli esercizi	Non consigliabile

Consigliabile: intervento dal rapporto costi/benefici ragionevolmente favorevole; Valutabile: intervento dal rapporto costi/benefici potenzialmente sfavorevole; Non consigliabile: intervento che non ha ottenuto buoni risultati e che appare eccessivamente oneroso rispetto i potenziali benefici

come scopo l'incremento dell'aderenza al piano di esercizio proposto. Gli unici disegni di studio esclusi sono i case report e le case series. Il rischio di bias è stato valutato tramite gli strumenti RoB 2 e CASP, utilizzando il più adeguato a seconda del disegno di studio in valutazione. Considerata l'eterogeneità attesa, si è optato per una metodologia di sintesi narrativa. Per dare un ordine all'analisi e ottenere una sintesi efficace gli studi inclusi sono stati suddivisi in gruppi sulla base delle finalità e dell'ambito di indagine degli stessi.

Risultati. La ricerca ha restituito 1671 risultati, dai quali, dopo i processi di rimozione dei duplicati e screening di eligibilità, sono stati selezionati 12 studi, comprendendo sia studi sui FIA, sia studi su possibili strategie di modifica dell'aderenza (Tabella I).

Il rischio di bias è risultato moderato/alto tra gli studi sperimentali e basso/moderato tra quelli osservazionali.

I 12 studi sono stati raggruppati secondo quattro ambiti principali: la considerazione o modifica dei fattori psicosociali del paziente, la fornitura di strumenti a supporto dell'esercizio domiciliare, il potenziamento del follow-up, l'induzione di analgesia pre-esercizio.

Gli studi sperimentali sulle strategie di incremento dell'aderenza non hanno complessivamente restituito indicazioni solide, in parte per risultati inconcludenti, in parte per dubbia qualità metodologica. Solo l'efficacia di strategie a supporto della motivazione dei pazienti è sostenuta da uno studio che mostra basso rischio di bias. Gli studi osservazionali hanno fornito indicazioni coerenti circa alcuni FIA: la fiducia nei confronti del terapista; l'adeguata complessità del programma di esercizio; la presenza di un sistema di follow-up a lungo termine (anche se da remoto). L'elenco completo degli interventi analizzati e/o suggeriti è consultabile in tabella II.

Conclusioni. Per massimizzare l'aderenza appare utile incentivare la motivazione e l'autoefficacia del paziente.

Ulteriori aspetti potenzialmente utili da curare sono: la costruzione di un buon rapporto di fiducia paziente-terapista, l'adeguamento delle caratteristiche del programma di esercizio al singolo soggetto, la fornitura di un servizio di follow-up. In casi selezionati si può valutare la creazione di contesti di socializzazione, per esempio attività motorie di gruppo.

Keywords: *Aderenza terapeutica, Dolore muscoloscheletrico, Fisioterapia.*

INTERDIPENDENZA REGIONALE TRA IMPAIRMENT TORACICI E IMPAIRMENT IN ALTRI DISTRETTI ANATOMICI

PO:16:344

M. Gamberini, I. Maini
Università degli Studi di Genova, Savona

Scopo. Lo scopo della revisione sistematica è di valutare l'efficacia del trattamento del distretto toracico isolato o all'interno di un trattamento diretto, secondo il principio d'interdipendenza regionale, rispetto al solo trattamento diretto dei distretti dolorosi quali rachide cervicale e spalla.
La ricerca elettronica è stata effettuata sui database MEDLINE (Pubmed), Cochrane Library, PEDro tramite l'utilizzo di stringhe. Gli studi reperiti sono stati selezionati da due revisori indipendenti vagliando in successione titolo, abstract e full-text. Ulteriori pubblicazioni sono state ricercate manualmente sia tra le bibliografie dei full-texts selezionati che di 25 RSs. Sono stati inclusi esclusivamente studi randomizzati controllati (RCTs) che indagassero l'efficacia del trattamento del distretto toracico nella riduzione del dolore in problematiche legate al rachide cervicale, e separatamente RCTs che valutassero l'efficacia del trattamento del distretto toracico nel dolore di spalla. Il rischio di bias degli studi inclusi è stato valutato tramite il Risk of bias Tool 2.0 (R.o.B. 2) della Cochrane Collaboration's.
Partendo da un totale di 1874 records identificati per il distretto cervicale e 217 records per la spalla, attraverso la selezione degli articoli - previa rimozione dei duplicati - sulla base del titolo, dell'abstract e successivamente tramite lettura delle versioni integrali sono stati identificati 9 full-texts per un totale di 631 partecipanti nella prima parte, mentre nella seconda parte 3 full-texts (3 RCTs) con un totale di 250 partecipanti. La maggiore parte degli studi presentava un moderato rischio di bias. L'analisi qualitativa è stata condotta suddividendo i risultati per stadiazione temporale della patologia: cervicalgia acuta, cervicalgia aspecifica non acuta, cervicalgia cronica, colpo di frusta per la parte cervicale, impiengement subacromiale e dolore anteriore di spalla.
In pazienti con cervicalgia acuta, l'introduzione di tecniche secondo IR all'interno di programmi multimodali sembra migliorare dolore e disabilità nel breve termine. Nelle cervicalgie aspecifiche non acute è evidente come l'utilizzo di tecniche toraciche in ottica di IR, unite a tecniche dirette al distretto cervicale, sia superiore al solo trattamento diretto. In pazienti con cervicalgia cronica, l'introduzione di tecniche secondo IR toracica migliora nel breve termine dolore, disabilità e ROM cervicale; inoltre, sembra che i risultati comportino migliori outcome nel lungo termine. Nel colpo di frusta, non è chiaro se il trattamento manuale toracico possa apportare benefici superiori al trattamento diretto del distretto. Nell'impingement subacromiale, un trattamento manuale secondo l'interdipendenza regionale toracica in aggiunta a trattamento multimodale diretto sembra dare migliori risultati nel breve termine per dolore e disabilità rispetto al solo trattamento diretto. Nel dolore anteriore di spalla, non è chiaro se l'interdipendenza regionale possa apportare migliori outcome funzionali, tuttavia è possibile che possa migliorarne il decorso clinico rispetto l'usual care.

Keywords: *Manual therapy, Regional interdepence, Thoracic HVLA.*

TERAPIA MANUALE E CEFALEA CERVICOGENICA: ESISTE UNA TECNICA PIÙ EFFICACE?

PO:16:345

C. Consoli, E. Floriani
Università degli Studi di Genova, Campus di Savona

Scopo del lavoro. Fornire una sintesi qualitativa dei dati di letteratura relativi all'efficacia di una tecnica di terapia manuale rispetto alle altre nella gestione conservativa della cefalea cervicogenica (CGH).
Materiali e Metodi. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura consultando le banche dati PUBMED, EMBASE, PEDRO, THE COCHRANE LIBRARY, utilizzando parole chiave combinate per mezzo degli operatori booleani "AND" e "OR". Criteri di inclusione: trial clinici randomizzati che fornissero una stima dell'efficacia di una tecnica di terapia manuale rispetto ad un'altra nel trattamento della CGH confrontando due o più tecniche fra loro e o fra loro e un placebo; diagnosi di CGH secondo i criteri IHS/Sjaastad; valutazione dell'impatto del trattamento su una o più delle seguenti componenti della cefalea: intensità, frequenza, disabilità, ROM. Criteri di esclusione: criteri diagnostici differenti da quelli IHS/Sjaastad; assenza di confronto fra tecniche di terapia manuale; assenza dell'analisi dell'impatto del trattamento su intensità, frequenza, disabilità, ROM della CGH. La selezione degli articoli è avvenuta in tre passaggi: lettura del titolo, lettura dell'abstract, lettura del testo completo. Il rischio di bias è stato valutato con la PEDro scale.
Risultati. Sono stati selezionati 6 RCT di buona qualità metodologica (PEDro score: 2 RCT=8/10; 3=7/10; 1=6/10). 2 studi confrontano manipolazioni (HVLA) VS mobilizzazioni con risultati discordanti, 1 a favore delle HVLA nel lungo termine per gli outcome disabilità, intensità e frequenza della CGH, 1 che non trova differenze per gli outcome intensità e disabilità della CGH. 2 Studi confrontano HVLA VS massaggio, trigger points e laser senza trovare differenze per gli outcome intensità e frequenza della CGH. 1 studio confronta ischemic compression VS dry needling senza trovare differenze per gli outcome intensità e frequenza della CGH. 1 studio confronta mobilizzazioni VS l'insieme di Myofscial release, trazione cervicale manuale, trigger points e muscle energy techniques con risultati a favore delle mobilizzazioni per gli outcome intensità, frequenza, disabilità e ROM.
Conclusioni. La letteratura che confronta l'efficacia di una tecnica di terapia manuale rispetto ad un'altra nella CGH non sembra essere così vasta, gli RCT disponibili sono comunque di buona qualità metodologica. Dai dati analizzati sembrerebbe che le HVLA siano superiori sia rispetto alle mobilizzazioni su intensità, frequenza e disabilità della CGH, sia rispetto al trattamento con massaggio e trigger points su intensità e frequenza della CGH; dai dati emerge inoltre una possibile superiorità delle mobilizzazioni rispetto sia al massaggio che al trattamento dei trigger points su intensità, frequenza e disabilità della CGH, mentre il trattamento non invasivo dei trigger points sembrerebbe avere la medesima efficacia del dry needling su intensità e frequenza della CGH, tuttavia a causa del ridotto numero di studi inclusi e dell'eterogeneità fra i trattamenti somministrati i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela.

Keywords: *Cervicogenic headache, Manual therapy, Physical therapy.*

Autore	Trattamenti		Posologia	Outcome
Dunning J R et al, 2016	HVLA	MOB+EX	6-8 sessioni in 4 settimane	Intensità Disabilità Frequenza
Lerner-Lentz et al, 2020	HVLA+EX	MOB+EX	2 sessioni in 1 settimana	Intensità Disabilità
Nilsson N et al, 1997	HVLA	Massage+ TRPS+ laser	6 sessioni in 3 settimane	Intensità Frequenza
Nilsson N et al, 1995	HVLA	Massage+ TRPS+ laser	6 sessioni in 3 settimane	Intensità Frequenza
Youssef E F et al, 2013	MOB+ EX	MFR+ Trazione cervicale manuale+ TRPS+ stretching MET+ EX	12 sessioni in 6 settimane	Intensità Disabilità Frequenza
Togha M et al, 2019	Dry needling	Ischemic compression	4 sessioni in 8 gg	Intensità Frequenza

Tecnica più efficace
Tecnica meno efficace
Nessuna differenza

MOB: mobilizzazione; EX: esercizio terapeutico; HVLA: manipolazioni; TRPS: trigger points;
MFR: Myofascial release; MET: muscle energy techniques

RUOLO DEI FATTORI PSICOLOGICI PER IL RTS DOPO RICOSTRUZIONE CHIRURGICA DI LCA: REVISIONE NARRATIVA DELLA LETTERATURA

PO:16:346

M. Carbonaro
Libero Professionista, Paternò

Scopo del lavoro. Lo scopo della revisione narrativa è quello di sintetizzare quali evidenze e di che livello sono presenti in letteratura in merito all'influenza dei fattori psicologici nel RTS nei soggetti sottoposti a ricostruzione chirurgica del legamento crociato anteriore.
Materiali e Metodi. La revisione è stata condotta secondo il PRISMA statement. La ricerca è stata eseguita sulle banche dati elettroniche Medline, interfaccia Pubmed, e Cochrane. Sono stati inclusi nella revisione gli studi che hanno soddisfatto i seguenti criteri di inclusione: lingua inglese, studi che indagano RTS dopo ACLR, studi che riportano l'impatto dei fattori psicologici nel RTS dopo ACLR. Non sono stati posti limiti all'anno di pubblicazione ed al disegno di studio. Eliminati i duplicati, i records sono stati scremati secondo i criteri di eleggibilità attraverso la lettura del titolo, dell'abstract e del full text. La qualità metodologica degli studi è stata valutata attraverso l'utilizzo della Newcastle Ottawa Scale (NOS) per gli studi primari, ad eccezione dei case series per cui non è stata fatta nessuna valutazione, e la Assessment of multiple systematic reviews 2 (AMSTAR 2) per le revisioni sistematiche. I risultati ottenuti sono stati presentati per mezzo di una sintesi narrativa con l'ausilio di tabelle e figure.
Risultati. Dalla ricerca in letteratura sono stati individuati 27 articoli in linea con i criteri di inclusione ed esclusione. All'analisi del risk of bias degli studi cross sectional solo 2 studi sono risultati a basso rischio, 7 hanno mostrato un alto rischio e 1 un altissimo rischio. Tutti gli studi di coorte e caso controllo hanno mostrato un alto rischio di bias. Inoltre, tutti gli studi secondari hanno mostrato un livello di affidabilità molto bassa.
Conclusioni. Dall'analisi della letteratura è emerso che i fattori psicologici, potenzialmente in grado di influenzare il ritorno alle attività sportive dopo la ricostruzione chirurgica del legamento crociato anteriore, sono: la prontezza psicologica per il ritorno alle attività sportive, la paura di un nuovo infortunio o del movimento e la knee self-efficacy; sembrerebbe, inoltre, che la risposta emotiva degli atleti all'infortunio non influenzi la capacità di RTS.
Dall'analisi degli studi inclusi sono emersi altri fattori che potenzialmente possono condizionare il RTS: il locus of control, la percezione dell'abilità di controllare gli eventi, lo stato emotivo, l'aspettativa di recupero, la motivazione, le barriere percepite e i tratti di personalità dell'atleta; tuttavia, non è stato possibile includerli nell'analisi finale poiché indagati in poche ricerche.
È necessario considerare che le evidenze ottenute dalla presente revisione sono tutte di basso livello, dato che sono state ricavate da studi di tipo osservazionale ad alto rischio di bias, per tale motivo i risultati ottenuti sono da prendere con cautela e da integrare con ulteriori studi futuri.

Keywords: *Legamento crociato anteriore, Return to sport, Fattori psicologici.*

Principali variabili associate al RTS.

Variabile	Questionario utilizzato	Sintesi evidenze
Psychological readiness	ACL-RSI	Una miglior prontezza psicologica è stata riscontrata sia nei soggetti che sono tornati alle attività sportive che nei soggetti che sono tornati al livello di attività sportive prelesionale.
		una miglior prontezza psicologica è stata associata ad una maggiore probabilità di ritorno agli sport di pivoting ed al livello di performance prelesionale
		la prontezza psicologica, insieme al il picco di forza in estensione a 300°/s ed il tempo dall'operazione, costituisce un modello che è in grado di collocare i soggetti tra i RTS o nRTS con una Sensibilità dell'87% ed una Specificità del 73.9%.
Fear of movement or reinjury	TSK	È stimato che, ad un anno dall'ACLR, il 25% dei soggetti manifesti un alto grado di paura del movimento o di reinfortunio (TSK score > 37).
		È stato riscontrato che i soggetti che sono tornati all'attività sportiva a livello pre-lesionale presentino un minor livello di paura del movimento o di un nuovo infortunio.
		Un minor punteggio al questionario TSK a 4 mesi dopo l'intervento risulta predittivo per il ritorno allo sport a livello pre-lesionale.
	TSK-11	È stato riscontrato che sia i soggetti che sono tornati all'attività sportiva che quelli che sono tornati a livello pre-lesionale presentino un minor livello di paura del movimento o di un nuovo infortunio.
Knee self-efficacy	K-SES	È stato riscontrato che i soggetti che sono tornati alla pratica sportiva e quelli che hanno raggiunto il livello di attività pre-lesionale presentano livelli più alti di knee self-efficacy.
Risposta emotiva degli atleti all'infortunio	ERAIQ	Non è stata riscontrata una differenza significativa nella risposta emotiva degli atleti all'infortunio tra i soggetti che sono tornati alla pratica sportiva e quelli che non lo sono

PREVENZIONE E PROGRESSIONE NEL TRATTAMENTO DEL GROIN PAIN: REVISIONE DELLA LETTERATURA

PO:16:347

L. Raccanelli, F. Girasole
Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. L'obiettivo di questa revisione è ricercare misure oggettive di progresso degli atleti con groin pain in grado di influenzare l'avanzamento in un trattamento riabilitativo conservativo ed il decision-making fino al Return To Play (RTP).
Materiali e Metodi. Sono state consultate le banche dati MEDLINE, Cochrane Library e PEDro tra settembre 2020 a febbraio 2021. L'analisi qualitativa degli studi inclusi è stata effettuata utilizzando la seconda versione del Cochrane Risk of Bias tool (RoB 2) per gli RCT, la Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) per gli studi clinici non randomizzati e l'NIH Quality Assessment Tool for case series studies per i case series.
Risultati. La ricerca bibliografica ha ottenuto 320 records. Di questi solo 14 articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione (6 RCT, 2 trial clinici controllati non randomizzati, 2 trial clinici non controllati, 3 studi di coorte prospettici non controllati e 1 case series).
L'unilateralità della sintomatologia e l'applicazione di onde d'urto (quest'ultima specificatamente all'osteite pubica) garantiscono tempi di recupero minori, mentre una lesione muscolare agli adduttori di grado 3 o a livello osteo-tendineo e la positività di almeno un segno clinico tra tre specifici rappresentano dei fattori prognostici negativi; un angolo osseo α >55° potrebbe rappresentare un fattore prognostico negativo a distanza di 10 anni. Al termine della riabilitazione, invece, ci si può attendere: una riduzione dei punteggi VAS ai test clinici e funzionali; un incremento del ROM in abduzione e nelle rotazioni dell'anca; un aumento della forza in adduzione d'anca, nell'Adductor Squeeze test, in max-IHAD, max-IHAB, max-EHAD, max-EHAB e nei rapporti max-IHAD/max-IHAB e max-EHAD/max-EHAB; un progresso nel T-Test, nell'Edgren Side-Step Test e nel Triple Hop Test for distance; un miglioramento in tutte le sezioni del questionario HAGOS; alcune variazioni biomeccaniche durante l'Hurdle Hop test e il cambio di direzione a 110°; il raggiungimento della simmetria tra gli arti nel ROM al Bent Knee Fall-Out test e in abduzione d'anca e nella forza in adduzione e abduzione eccentriche.
Conclusioni. Si conferma la maggiore efficacia di un trattamento attivo rispetto ad un approccio passivo in atleti con groin pain, si ricavano dei fattori prognostici per il RTP e si identificano gli aspetti clinici e funzionali in cui aspettarsi delle variazioni, sebbene non risulti possibile l'individuazione di specifici valori di riferimento per la valutazione dell'efficacia del trattamento.
Programmi di ritorno alla corsa e di attività sport-specifiche garantiscono un continuum ottimale verso il RTP. I criteri clinici e funzionali sono da preferire a quelli temporali per la progressione tra le fasi riabilitative. Da non trascurare anche la valutazione da parte dell'atleta della propria condizione clinica. Dall'analisi qualitativa emerge la necessità di condurre studi di migliore qualità metodologica che indaghino criteri di progressione riabilitativi nel groin pain.

Keywords: *Groin pain, Athletes, Systematic review.*

CORRELATI CORTICALI NEL DOLORE MIOFASCIALE

PO:16:348

T. Geri, M. Scattolini
Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. Il dolore miofasciale rappresenta un sintomo che affligge gran parte della popolazione mondiale almeno una volta nella vita. Raramente evolve in una vera e propria sindrome dolorosa miofasciale, la cui diagnosi, per via della scarsa obiettività di segni e sintomi clinici, risulta difficoltosa ed avviene spesso in fase cronica. Alcuni studi hanno messo in evidenza una correlazione tra la presenza di dolore miofasciale e modificazioni corticali, tuttavia non è presente in letteratura una revisione sull'argomento. Obiettivo dello studio è quello di reperire studi dalla letteratura riguardo la correlazione tra dolore miofasciale e modificazioni a carico dell'encefalo (corticali e sottocorticali), sia strutturali che di eccitabilità.
Materiali e Metodi. Per la ricerca si è usufruito delle banche dati "PubMed", "Elsevier", "Cochrane Library" e "Google Scholar". Sono state scelte come metodiche di indagine tutte quelle che indagavano l'attività corticale o sottocorticale sotto vari aspetti, ricercando studi che esaminassero una sua modificazione in soggetti con dolore miofasciale.
Risultati. 9 articoli sono stati inclusi nella ricerca, restituendo risultati differenti sia per i diversi parametri esaminati che per la diversa eziologia del dolore miofasciale (es. articoli sulla popolazione con lombalgia piuttosto che con disordine temporomandibolare). È probabile che il dolore miofasciale sia responsabile di ipotrofia in diverse aree dell'encefalo: le aree coinvolte maggiormente sono quelle localizzate nel lobo frontale ed insula, e meno frequente sembra essere l'interessamento dei giri temporali e nel lobo parietale.
Conclusioni. Con i dati attuali non è possibile concludere quale sia la relazione tra dolore miofasciale e cambiamenti a livello encefalico. Ulteriori studi sono necessari per una maggiore comprensione dei processi neurofisiologici messi in atto e la conseguente elaborazione di un approccio terapeutico ottimale.

Keywords: *Myofascial, Brain, Pain.*

PO:17:349 - PO:17:355 SESSIONE POSTER 17

ASSOCIAZIONI PAZIENTI

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

A. Ariani (Parma)
A. Batticciotto (Varese)
M. Bentivegna (Ragusa)
A. Bortoluzzi (Cona, FE)
V. Bruzzese (Roma)
G. Cafaro (Perugia)
R. Cecchetti (Pisa)
L. Costa (Napoli)
M.S. Cutro (Potenza)
G. De Marchi (Udine)
F. Girelli (Forlì)
L. Leveghi (Trento),
M. Limonta (Bergamo)
C. Lomater (Torino),
S. Paolino (Genova),
L. Santo (Barletta)
P. Scapato (Rieti)
P. Stobbione (Alessandria)
M. Zen (Padova)

MALATTIA PSORIASICA AI TEMPI DEL COVID-19: IL VISSUTO DEI CAREGIVER

PO:17:349

U. Viora [1], C. Leporati [2], V. Dealessi [2], C.A. Gallizia [3]
[1]AMaR Piemonte, Torino; [2]ASL TO5, Ivrea; [3]Libera Professione, Torino

Negli ultimi anni con il termine "malattia psoriasica" si identifica una patologia complessa, caratterizzata dal coinvolgimento non solo articolare ma anche di altri organi e apparati quali cute, occhio, intestino, sistema cardiovascolare. Circa il 30% dei pazienti con psoriasi possono manifestare interessamento dell'apparato locomotore, con coinvolgimento di articolazioni nelle sue varie componenti anatomiche e delle entesi.
Artrite psoriasica e Psoriasi sono state sicuramente - in pandemia - tra le patologie più trascurate dal punto di vista assistenziale.
ANAP (Associazione Nazionale "Gli Amici per la pelle") e AMaR Piemonte (Associazione Malati Reumatici del Piemonte) partendo dalle telefonate ricevute durante le prime fasi di pandemia e confrontandosi con reumatologi, dermatologi e psicologi, hanno condotto un'iniziativa volta a valutare l'impatto della pandemia sia sulle persone affette da malattia psoriasica, sia da chi si prende cura di loro. Presentiamo qui i dati relativi ai caregiver.
Materiali e Metodi. Il questionario specifico per i caregiver, messo a messo a punto da un dermatologo ed uno psicologo e volto a sondare il vissuto durante il periodo pandemico (sensazioni, variazioni dell'assistenza, rapporti interpersonali, eventuale ricorso all'assunzione di "beni di conforto" quali fumo, alcool, cibo, sostanze ecc.) è stato somministrato parallelamente a quello per i pazienti online sui siti web e sui social delle due associazioni da metà ottobre a metà dicembre 2020 e da metà gennaio a metà marzo 2021.
Risultati. 251 sono state le risposte complete, principalmente (84%) fornite donne che si occupavano di famigliari (75%) affetti da Artrite Psoriasica (37%). L'età media era di 46 anni e le persone riferivano di occuparsi di persone con malattia moderata (46%) o severa (41%), i cui sintomi sono peggiorati nel 69%.
Impotenza, ansia, stress, tristezza e frustrazione sono le emozioni più spesso riferite dal caregiver che, peraltro, ritiene siano vissute anche dalla persona assistita. L'assistenza risulta peggiorata nel 59% dei casi, specie per l'impossibilità di contattare il medico (16%) e sottoporsi ad esami/controlli (35%).
Conclusioni. La pandemia COVID-19 ha profondamente modificato il vissuto di chi si prende cura delle persone malate, principalmente donne in età lavorativa e partner dell'assistito. Assistente ed assistito hanno sviluppato, peraltro, una piena sintonia, manifestando le stesse emozioni e ricorrendo a sostanze di rifugio in percentuali sovrapponibili. La necessità di non subire interruzioni né variazioni dell'assistenza da parte del medico curante è sentita con maggiore intensità dai caregiver, forse anche perché questi ultimi non hanno preparazione specifica all'assistenza dei propri cari.

Keywords: *Malattia psoriasica, COVID-19, Caregiver.*

INTEROPERABILITÀ DEI SISTEMI/PIATTAFORME SANITARIE

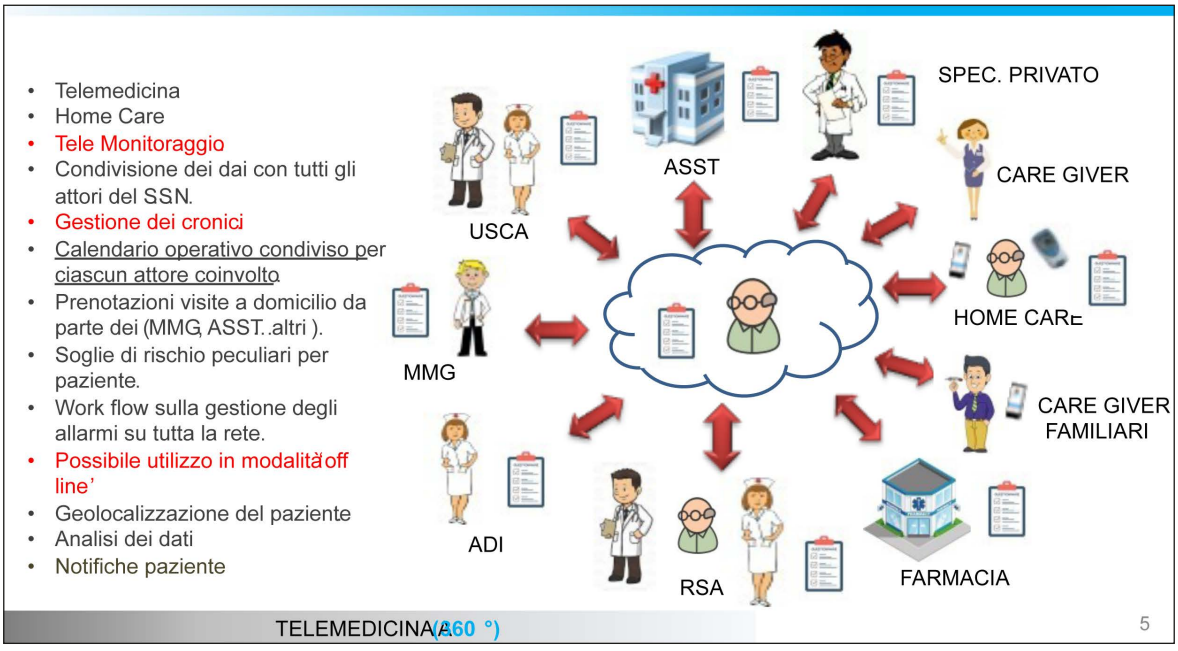
PO:17:350

S. Tonolo, S. Severoni, F. Padovani, P. Grossi, G. Mussi
ANMAR Onlus, Roma

ANMAR ha realizzato una partnership con ASL RIETI- SIR-FIMMG) allo scopo di realizzare un progetto PILOTA che utilizzando gli strumenti di telemedicina, per assicurare equità di accesso alle cure nei territori remoti. La proposta SMART SHARE proposta da ITLAB è avvenuta a conclusione di un processo di valutazione che ha compreso l'audizione in Commissione bicamerale di GIUGNO 2020.
SMARTHARE si distingue da altre soluzioni per i seguenti elementi di valore.
I dati acquisiti adattabili a tutte le esigenze e dispositivi Interoperabilità con altri sistemi e dispositivi Scalabilità della soluzione Informazioni sulla sicurezza, l'accessibilità e la stabilità non risultano altre proposte in grado di integrare tutti i dispositivi medici e soluzioni testate per la condivisione e la manipolazione di diversi formati di dati medici.
In partnership da ANMAR - ASL RIETI - SIR - FIMMG, con la supervisione dell'ISS che assume il ruolo di ADVISOR del progetto.
Interoperabilità tra le piattaforme utilizzate dai professionisti sanitari e degli Enti operanti nel SSN x gestione della cronicità. sistema alimentato dagli operatori sanitari e sociali e dagli stessi cittadini pur conservando e mantenendo la piena autonomia dei Sistemi gestionali già esistenti, specifici di ogni Amministrazione; ognuno accede secondo le proprie credenziali, con viste ed autorizzazioni, gestite dalla PA, adattate al proprio profilo.
Obiettivi. Contribuire alla realizzazione della continuità assistenziale ai pazienti reuma attraverso l'integrazione dei vari livelli di cura, in particolare tra specialista di riferimento e MMG collegamento per via informatica delle diverse strutture assistenziali: centri di eccellenza-presidi ospedalieri ambulatoriali e di ricovero - specialisti territoriali medicina generale attraverso sistemi operativi condivisi Tracciabilità clinica dei pazienti con patologia cronica infiammatoria, con dolore correlato alla patologia di base. Verifica del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti.
Permettere al paziente, in caso di necessità o di impossibilità di movimento, di interfacciarsi con i MMG e con lo specialista di riferimento Monitorare i flussi dei pazienti all'interno della rete assistenziale ed intra ed extra regione.
Metodologia. Analisi, progettazione, realizzazione, installazione e collaudo di un sistema sicuro che garantisca la privacy del paziente. che gestisca l'autenticazione e il riconoscimento del paziente con dolore presso il centro di cura tramite l'accesso da parte del medico curante, l'assegnazione di eventuali terapie con salvataggio dei dati per la costruzione della storia clinica del paziente, Collegamento tra specialista e MMG e tra specialista, MMG e paziente. L'esecuzione avverrà con la supervisione di ISS e la supervisione dell'Information Tecnology ASL Rieti.
Risultati attesi. Facilitazione di un percorso di cura condiviso tra specialista e MMG che permetta la gestione del paziente, di norma, da parte del MMG ed il supporto dello specialista quando ritenuto utile.
Possibilità di avere contatto con il MMG e/o specialista da parte del paziente in caso di necessità o programmato, secondo protocollo operativo condiviso (orari - giorni stabiliti).

Keywords: *Interoperabilità, Sistema salute, Gestione cronicità.*

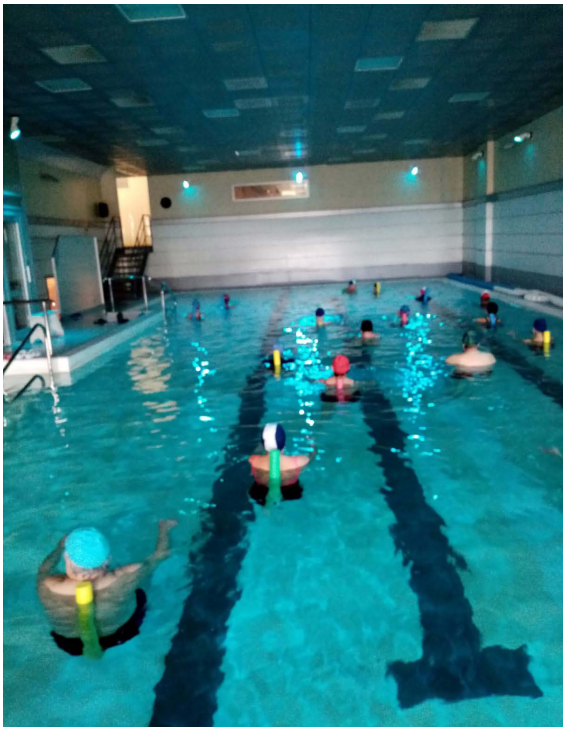
Strumento: Soluzione IT-LAB



L'IDROKINESITERAPIA PER PAZIENTI REUMATOLOGICI IN EPOCA COVID PO:16:351

S. Tonolo, S. Severoni, A. Verducci, F. Padovani, P. Grossi
ANMAR Onlus, Roma

In epoca COVID abbiamo come pazienti reumatologici subito oltre all'impossibilità di contattare il ns specialista, messo in secondo piano l'assistenza delle ns patologie, ma anche carenze di farmaci. Il lockdown ha avuto effetti negativi anche sull'attività fisica che serve per mantenere una buona funzione articolare. Il dolore si è accentuato come anche un senso di solitudine e di allontanamento dalle attività quotidiane che sono state di aiuto e supporto a tutti i nostri pazienti.
Gruppi di incontro, auto mutuo aiuto, gruppi di cammino e terapie presso piscine.
Dolore fisico e mentale che possono essere aiutati nel miglioramento grazie appunto a sport ed attività fisica.
Unici centri aperti per i pazienti reumatologici erano le terme e le piscine riabilitative, unica possibilità di gestione del dolore e dell'attività motoria.
L'idrokinesiterapia nelle malattie reumatologiche rappresenta un valido approccio riabilitativo nella gestione dei sintomi e dei danni derivanti dalle stesse. L'acqua consente maggiore mobilità e facilità di esecuzione dei movimenti e delle compressioni articolari dovute allo 'scarico' gravitario, grazie anche all'analgesia provocata dalla temperatura dell'acqua.
La Rieducazione in acqua o Idrokinesiterapia nell'ambito delle indicazioni terapeutiche è sempre più spesso considerata grazie al rinnovato interesse da parte degli operatori della riabilitazione ed alla reale possibilità di ottimizzare potenzialità motorie residue o raggiungere risultati altrimenti inaspettati.
Presupposto fondamentale è uno strumento sia di valutazione sia di riabilitazione.
L'indicazione al trattamento mediante idrokinesiterapia nasce proprio dalla valutazione funzionale del paziente, dalla considerazione dello stato fisico generale (ad esempio in pazienti con cardiopatie scompensate) e da fondamentali avvertenze che il terapista dovrà conoscere nella gestione oltre che rieducativa, anche logistica nei confronti del paziente dell'ambiente in cui opera.
L'approccio al paziente passa quindi dalla considerazione di un lavoro che adatterà schemi di esercizi mediante il lavoro globale adattati al paziente e non viceversa. In questo caso consideriamo sempre l'approccio ai singoli esiti di patologie e non una generica attività in acqua al solo scopo di "far muovere" una persona.
Al livello dell'apparato muscolo-scheletrico ha un effetto miorilassante e di linfodrenaggio dovuto all'acqua, con un aumento di ampiezza dei movimenti dovuto al decontrarsi della muscolatura e un effetto rapido sul ritorno al carico.



Incontri di gruppo organizzati dalle nostre associazioni all'interno di piscine che hanno aiutato i nostri pazienti a mantenere il movimento per il corpo e anche un momento di incontro con altre persone con simili patologie che hanno potuto confrontarsi e condividere momenti di sconforto e di depressione per superarli insieme. Mente e corpo: un trattamento per il benessere di entrambi.

Keywords: *Idrokinesiterapia, Movimento/riabilitazione, Antidepressione.*

WEBINAR DESTINATI AI GIOVANI PAZIENTI REUMATOLOGICI IN EPOCA COVID

PO:17:352

S. Tonolo, S. Severoni, I. Bini, G. Mascarino, A. Verducci
ANMAR Onlus, Roma

L'ultimo anno ha rappresentato, per tutti noi, una grande sfida. Come tutte le associazioni, anche noi eravamo abituati ad avere un costante confronto con i pazienti e con i professionisti della salute, attraverso i Congressi e gli eventi pubblici che periodicamente venivano organizzati dalle associazioni regionali e nazionali e a cui noi, come Gruppo ANMAR Young, partecipavamo con piacere, vivendole come esperienze di condivisione e di apprendimento.
La pandemia e la doverosa riorganizzazione della vita di ognuno di noi ci ha costretti a trovare un'alternativa che potesse essere interessante e piacevole per chi partecipava, e che potesse favorire in parte un maggiore engagement dell'utenza che si rivolgeva a noi: ragazzi e giovani adulti dai 18 ai 35 anni.
La soluzione più semplice ed immediata risiedeva nei webinar, che ora rappresentano la totalità degli eventi e che vengono proposti quotidianamente.
Tuttavia, in base agli interessi e all'età delle persone che avrebbero dovuto vederli, abbiamo voluto proporre delle dirette social che fossero meno strutturate e più informali, per andare incontro alle esigenze dei giovani.
Una grande attenzione è stata rivolta alle tematiche affrontate: abbiamo raccolto i temi che più spesso, nel corso degli ultimi anni, ci sono stati richiesti quando ci confrontavamo con i giovani pazienti reumatici.
Tra i vari temi abbiamo trattato: sessualità e gravidanza, transition, la genitorialità, l'alimentazione, la psicologia, lo sport, ecc.
La cosa più importante per noi è stata, oltre il trattare temi rilevanti per i giovani, anche trattarli a 360°, cercando di coinvolgere varie figure professionali, non solo pazienti e reumatologi.
Il risultato è stato un grande riscontro da parte dell'utenza e un aumento di follower (+136% del precedente anno) ed interazioni (+136% del precedente anno), con un aumento del 477% di persone raggiunte rispetto all'anno precedente.
Ovviamente questo risultato è stato raggiunto anche grazie alla inestimabile collaborazione e grandissima professionalità dei reumatologi di SIR YOUNG, con i quali è stato realizzato il progetto.
Nei prossimi mesi continueremo a proporre questa modalità, aspettandoci ulteriori risultati.

Keywords: *Giovani pazienti reumatologici, Supporto, Confronto.*

GRUPPO ANMAR YOUNG #wecare

REUMAMICO 2.0

PO:17:353

S. Tonolo, S. Severoni, F. Padovani, P. Grossi, G. Mussi
ANMAR Onlus, Roma

Obiettivi. Programma di sensibilizzazione per incentivare il reumatologo nel suo dialogo col paziente, per convivere al meglio la patologia considerandola non solo per la parte farmacologica ma anche di impatto nella qualità di vita.
Metodo. Programma di supporto al paziente nel suo rapporto con il suo medico, per convivere e condividere con consapevolezza e serenità la patologia cronica.
Spesso il paziente si aspetta delle domande dallo specialista, e questo progetto vuol essere un monito per il reumatologo per affrontare argomenti importanti come l'impatto psicologico della patologia, la gestione della stessa, la gestione del dolore, le relazioni affettive e lavorative.
Progetto prevede:

- Questionario breve destinato ai pazienti sia che hanno trovato sul nostro sito, sui social quali facebook, instragram e twitter.
- Realizzazione di una pagina dedicata all'interno del nostro house organ "SINERGIA" destinato a tutti i soci ANMAR, alle associazioni regionali, agli ambulatori e alle Istituzioni.
- Realizzazione di 4 pillole web (video) con 4 argomenti principali: diagnosi precoce, gestione della patologia, gestione del dolore e disagio psicologico.
- Webinar dedicato ai pazienti/reumatologi alla presenza di un rappresentante SIR.
- Comunicato stampa di chiusura.

Conclusioni. L'empatia che si crea all'interno dell'ambulatorio è la miglior cura, il coinvolgimento del paziente nel suo percorso di cura lo rende partecipe e proattivo, ma non esiste solo la farmacoterapia. Il paziente ha un disagio psicologico nell'apprendere di avere una patologia reumatologica, esprime timore nell'affrontare le cure, spesso è costretto ad abbandonare i propri obiettivi per il futuro, carriera lavorativa per esempio, ma anche gli aspetti relazionali e familiari lo affliggono. Affrontare argomenti delicati e che aiutano il paziente ad esporre i propri disagi lo sentono preso in carico nella sua interezza, diventa un paziente esperto e capace di condividere e convivere con consapevolezza e serenità la propria patologia.

Keywords: *Rapporto medico paziente, Condivisione, Consapevolezza.*

IL RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE NELLE PATOLOGIE REUMATOLOGICHE

PO:17:354

S. Tonolo, S. Severoni, F. Padovani, P. Grossi, G. Mussi
ANMAR Onlus, Roma

Spa in Europa: 8 anni per avere una diagnosi, 7 persone su 10 senza lavoro e disagio psicologico per oltre il 60% dei pazienti.
Spa in Italia: La Spa colpisce più di 40.000 persone solo in Italia. È una patologia dolorosa e spesso progressivamente invalidante, causata da un'infiammazione della colonna vertebrale che può determinare danni irreversibili, colpisce maggiormente i soggetti giovani di sesso maschile e di età superiore ai 25 anni. Fino al 70% dei pazienti che soffrono della forma severa di SA sviluppa, nel corso di qualche anno, fusione dei corpi vertebrali con riduzione della mobilità della colonna. Depressione, ansia e isolamento sono conseguenze, spesso inevitabili, per chi soffre di questa patologia.
Realizzazione breve questionario /red flags che avrà molteplici obiettivi:
– Empowerment dei MMG sulle nostre patologie.
– Invio al più presto allo specialista.
– Diagnosi precoci di patologie che avvengono troppo tardi.
– FIMMG attraverso i risultati della campagna con ANMAR si individuano.
– Quanti pazienti sono stati inviati alla visita reumatologica.
– Sensibilizzazione.
– Istituzioni su importanza della diagnosi precoce di patologie cosi impattanti e invalidanti.

Obiettivi. Riconoscere i sintomi da parte del MMG attraverso delle red flags che possano far in modo che il paziente venga inviato al + presto dallo specialista per la diagnosi, la presa in carico e la cura + appropriata.
Il questionario ha molteplici obiettivi:
Semplificherà la diagnosi del MMG che si trova difronte a pazienti che lamentano il «mal di schiena» e che verranno indirizzati a fare una visita reumatologica.
Velocizzare la diagnosi precoce - la compilazione permetterà di capire il volume di pazienti intercettati dal MMG grazie alla campagna.
Garantire l'accesso alle terapie nel minor tempo possibile.
Esempi
– Soffri di mal di schiena da + di 3 mesi?
– Ti svegli per il mal di schiena?
– Hai mal di schiena dopo il riposo?
– Il tuo dolore si è sviluppato gradualmente nel tempo?

Metodologia. Caricato le red flags sulla piattaforma NetMedicaItalia (piattaforma MMG) nelle 2 regioni scelte inviando newsletter ai MMG del territorio.
Monitorato da un'azione successiva di ricognizione degli accessi dal MMG da parte di Pazienti che hanno individuato e successivamente ricevuto l'alert e l'invio al Reumatologo.
Misurato attraverso la quantificazione della diffusione da parte dei MMG hai pazienti che abbiano lamentato un mal di schiena generico.
Per capire le esigenze del MMG in merito alla conoscenza di MR/SPA, potremmo inserire in coda al questionario/red flag, 2 domande rivolte allo stesso MMG:
1) Vorresti seguire un ECM di approfondimento su queste patologie? Si/No.
2) Ti piacerebbe ricevere materiale informativo su queste patologie realizzato da ANMAR da condividere con i tuoi assistiti? Si/No.

Risultati attesi. il grado di conoscenza rispetto ai sintomi del «mal di schiena». Individuazione delle red flags per l'invio allo specialista percentuale di diagnosi di SPA.

Keywords: *Medico di medicina generale, Red flags, Diagnosi precoce.*

PROGETTO GENERE DONNA 2021 - DA #ANCHIOMAMMA A GENERE DONNA: EVOLUZIONE DI UNA CAMPAGNA DI INFORMAZIONE SU MALATTIE AUTOIMMUNI E GRAVIDANZA IN UN PROGETTO SU MEDICINA DI GENERE E AUTOIMMUNITÀ A SUPPORTO DELLE DONNE CON PATOLOGIE AUTOIMMUNI REUMATOLOGICHE E DERMATOLOGICHE

PO:17:355

L. Faravelli [1], S. Tonolo [2], V. Corazza [3], A. Celano [4]
[1]Media For Health S.r.l., Milano; [2]ANMAR - Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus, Roma;
[3]APIAFCO - Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza, Bologna;
[4]APMARR - Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare - Aps, Lecce

Scopo del lavoro. Nelle malattie autoimmuni (MA) - oltre 100 patologie, in Italia riguardano milioni di persone - il genere fa la differenza: colpiscono le donne nell'80% dei casi, insorgono più frequentemente in età fertile e possono influenzare negativamente diversi ambiti della vita, tra i quali il lavoro, il desiderio di maternità, la qualità di vita in generale. Il numero di persone con patologie autoimmuni è in crescita, così come sono in crescita l'interesse della scienza e delle Istituzioni nella medicina di genere e i progressi della ricerca nella diagnosi e trattamento delle MA. D'altro lato, le pazienti con MA reumatologiche e dermatologiche cercano supporto di informazioni corrette, aggiornate, che sono fondamentali per chiarire dubbi e dotarsi della conoscenza necessaria per vivere una vita piena, in modo consapevole, nonostante una MA reumatologica e dermatologica.
Materiali e Metodi. A partire da #anchiomamma (Cfr. poster n. 302, Congr. SIR 2020), campagna su malattie autoimmuni e pianificazione familiare, creare un progetto di informazione su medicina di genere nell'autoimmunità: Genere Donna. Lanciato all'inizio di luglio 2021, il sito www.generedonna.it è il cuore del progetto. Ai contenuti viene data visibilità attraverso i profili social, anche con una pianificazione pubblicitaria (SEM e social media) e un piano di content marketing. Genere Donna conta sulla rinnovata collaborazione delle associazioni di pazienti ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus), APIAFCO (Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza) e APMARR (Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare - APS) sul supporto di alcuni autorevoli esperti nella gestione clinica di pazienti in età fertile con malattie autoimmuni (reumatologi, dermatologi, ginecologi, psicologi) e di un'esperta di welfare. Supportati da un'agenzia di comunicazione digital, Associazioni ed esperti, insieme, hanno sviluppato asset e contenuti per le pazienti. Il progetto è possibile grazie al contributo incondizionato di UCB Pharma Italia.
Risultati. Poiché il progetto è online da luglio 2021, non si dispone di numeri significativi in termini di accessi al sito, pagine viste ecc. Genere Donna è online, con approfondimenti su genere e autoimmunità, patologie, ricerca, terapie. Una sezione è dedicata alle tematiche di genere: Qualità di Vita (con esercizi di mindfulness), Donna e Mamma (con i contenuti di #anchiomamma), Donna e Lavoro. Nel Blog, articoli e interviste arricchiscono Genere Donna in modo costante e frequente. In futuro, verranno sviluppate nuove sezioni su nutrizione e attività fisica.
Conclusioni. Il nuovo progetto Genere Donna amplia i contenuti a supporto delle pazienti, facendo tesoro dell'esperienza e dei risultati di #anchiomamma, con il quale ha in comune alcune tematiche e keyword. Ciò fa ipotizzare buoni risultati, anche alla luce delle molte attività pianificate per i prossimi mesi.

Keywords: *Malattie autoimmuni, Medicina di genere, Malattie reumatologiche.*

INDICE AUTORI

A
Abbruzzese A., 174, 365
Abdel Jaber M., 149, 586
Abhishek A., 53
Abisay Rivera P.M., 485
Abrignani S., 162
Accorsi Buttini E., 32
Acierno C., 434
Acquaviva A., 477, 585
Adami G., 111, 115, 158, 357, 406, 420, 421, 424, 425, 553, 556
Adams D., 277
Addesse R., 452
Addimana O., 418
Adinolfi A., 53, 229, 389, 439, 581, 628, 633, 644
Adinolfi L., 638
Afeltra A., 56, 145, 262, 292, 309, 349, 404
Agape E., 162
Agarinis R., 327, 440, 539, 647, 654
Agati L., 612
Agostini F., 392
Agostoni C., 429
Aiosa G., 44
Airò P., 86, 88, 149, 465, 471
Al Khayyat S.G., 101, 321, 376, 422
Al Qoudah M., 628
Albanese A., 401
Aldegheri F., 90
Alessandri C., 38, 61, 99, 156, 185, 324, 347, 352, 364, 371, 523, 524, 525, 526, 527, 531, 533, 537, 544, 551, 555, 631, 640, 642
Alessandri E., 575
Aletaha D., 325, 329
Alexovits S., 426
Alivernini S., 24, 51, 60, 287, 340, 399, 409, 530
Allam A., 396, 559
Aloè T., 650
Alonzi G., 399
Alqoudah M., 581
Alten R., 294
Altomare A., 77, 463, 653
Alunno A., 168, 409
Amadio G., 446
Amati A., 502
Amati G., 334
Amato G., 635
Andreoli L., 65, 86, 138, 154, 165, 168, 304, 191, 409, 436, 465, 471, 512, 517, 540
Anelli M.G., 40, 165, 167, 174, 313, 375, 568, 618, 626, 649
Angelelli C., 469
Angeli F., 191, 512, 517
Angelici S., 446
Angelini O., 313
Angioni M., 153, 160, 322, 408, 637
Antonucci F., 52
Anyanwu S., 368, 373
Aprile M., 362, 363, 482
Aquilani A., 430, 431, 433
Aragona E., 147
Araujo O., 586
Arbasetti C., 676
Arbrile M., 603
Arcarese L., 292, 309
Argirò R., 217
Argolini L., 177, 543, 608, 617
Ariani A., 75, 456, 483
Aringhieri G., 495
Armentaro G., 462, 464
Arrigoni E., 509, 655
Asahina A., 268
Ascoli Marchetti A., 217
Assudani D., 268
Astorri D., 615
Atienza-Mateo B., 504
Atteno M., 651
Atzeni F., 184, 207, 643
Auteri S., 287
Azevedo V., 296

B
Babaglioni G., 540
Baglivo I., 56, 145
Bagnacci G., 335
Bajocchi G., 184, 483
Bakewell C., 289, 319
Balbinot E., 347, 551, 555
Baldi C., 76, 101, 134, 321, 331, 360, 376, 402, 422, 474, 497
Baldini C., 493, 495, 496, 570, 580
Baldissera E., 135, 591
Balducci M., 409
Balduzzi S., 149, 337, 378
Bandi L., 410
Bao W., 274
Baraldi C., 490
Baraliakos X., 264, 272, 280, 282
Barbagli S., 184
Barbati C., 99, 347, 371, 544
Bardelli F., 409
Bardelli M., 76, 101, 134, 321, 331, 360, 376, 402, 422, 474, 497, 609
Barile A., 361
Barinotti A., 63, 538
Barisione E., 650
Barone F., 99
Barone M., 626
Barsotti S., 102, 461, 473, 478, 505
Bartoletti A., 624
Bartoli F., 668, 669

Bartoloni Bocci E., 94, 354, 459, 498, 510
Basilisco G., 621
Bassi E., 259, 409
Bastidas A., 661
Batticciotto A., 8, 184, 325, 329
Battisti E., 401
Bauer L., 287
Bazzani C., 549, 643
Bazzichi L., 184
Bearzi P., 292, 309
Becce F., 53, 229
Becciolini A., 75
Beck D., 564
Becker M., 49
Bedogni G., 299
Beggio M., 458
Behrens F., 280, 319
Bellan M., 477, 585
Bellando Randone S., 165, 179, 183, 460, 658, 668, 670, 669, 673, 674
Bellingeri C., 659
Bellis E., 22, 427, 485, 489, 504, 509, 520, 557, 574, 627, 659
Bellisai F., 101, 151, 376, 474, 522
Bello F., 558
Bellocchi C., 543
Belloli L., 439, 581, 628, 633, 644
Belotti Masserini A., 338
Belvivere L., 217
Belzunegui J., 372
Beneventi F., 659
Benhamou Y., 65
Benigno, C., 663
Benini C., 158, 357, 406, 420
Bentivegna M., 184
Berardi S., 77, 104, 293
Berardicurti O., 99, 145, 292, 361, 506, 587
Beretta G., 429
Beretta L., 543
Bergamini L., 597
Bergman M.J., 346
Berlengiero V., 151
Bernal S., 581, 628
Bernardi C., 615
Bernardi L., 615
Bernardi S., 415
Bernardi V., 582
Bernetti A., 392
Bertani A., 334
Bertani G., 358
Bertelle D., 379, 448
Berti A., 120
Berto I., 533
Bertocchi S., 566
Bertola R., 447
Bertoldi I., 380
Bertoldo E., 90, 158, 357, 424, 425, 479, 553, 556, 578, 639
Bertoni L., 358
Bessette L., 270, 355, 368
Besutti G., 31
Bettiol A., 133, 558
Bettoni D., 540
Betts M., 301, 323
Beukelaers P., 661
Biaggi A., 56, 145, 262, 292, 309, 349, 361, 588
Bianchessi L., 627
Bianchi G., 410, 426, 656
Bianco M., 179, 187
Biasi G., 184
Biasotto A., 607
Bica P., 650
Biggioggero M., 28, 162
Biglia A., 427, 485
Bindoli S., 58
Bini I., 687
Binutti M., 34, 327, 438, 443, 542, 610
Birt J., 283
Bisconti I., 470
Bistoni O., 354, 459, 498
Bitti G., 446
Bixio R., 90, 115, 377, 379, 448, 485, 553, 561, 578, 616, 639
Bizzoca R., 180, 515
Blagojevic J., 669, 673, 674
Blanco R., 282, 296
Boaz P., 485
Bobbio Pallavicini F., 574, 627
Bodini F., 655
Boers M., 289
Boffini N., 70, 657
Bogliolo L., 427
Boiardi L., 31, 564
Bolce R., 277
Bollati V., 52
Bombaci M., 162
Bona 597
Bonacini M., 358
Bonanno O., 564
Bonasera G., 561, 616
Bonati M., 569
Bonazza S., 184
Bond M., 32
Bonelli G.D., 196
Borg A., 48
Borgiani P., 156, 308
Bori B., 597
Borrelli M., 400
Borrelli R., 444
Bortolotti M., 607

Bortolotti R., 149
Bortoluzzi A., 70, 165, 522, 554
Bosello F., 560
Bosello S.L., 468, 481, 483, 596
Bosio G., 436
Bottaro L., 410
Bottazzi F., 489, 504, 509, 520, 557, 659
Botticella G., 426
Botticelli A., 640
Bottini P., 294, 307
Bozzalla Cassione E., 26, 142, 624
Bozzini S., 504
Bozzolo E., 58, 532, 543
Bracaglia C., 528
Bracco C., 518
Brancaccio R., 450
Brandolino F., 337, 378, 449
Brandt-Jürgens J., 302, 317
Braun J., 282
Bravi E., 509, 655
Breda M., 88
Breda S., 338
Brucato A.L., 165, 589
Brunetta E., 58
Bruni C., 49, 485, 668, 669
Bruno D., 24, 51
Bruno F., 361
Bruno R., 426
Bruschi E., 338
Brussino L., 582
Bruzzese V., 404
Buch M., 355
Bugatti S., 26, 140, 142, 359, 627
Bui L., 24, 530
Bulli M., 672
Bulotta A., 652
Buoli M., 52
Burmester G., 294, 296, 344
Bursi R., 94, 498, 510
Busacca A., 334
Busto G., 314, 646, 653
Buttgereit F., 344

C

Cabas N., 34, 438, 440, 476, 610
Caccavale R., 404
Cacciapaglia F., 129, 172, 174, 180, 313, 348, 365, 375, 483, 515, 519, 568, 618, 626, 649
Cadar M., 469, 470
Cafarelli F., 174, 519, 618, 626, 649
Cafaro G., 94, 354, 459, 498, 510
Caiello I., 528
Calabrese L., 368
Calabrò V., 211
Caldarola G., 333
Calligaro A., 138, 529, 548
Calvacchi S., 94, 459, 498, 510
Calveri P., 597
Calvo A., 372
Camarda F., 262, 309, 349
Cambria C., 45, 52
Camellino D., 426
Cammelli D., 485
Camp H., 368
Campitiello R., 343
Campochiaro C., 135, 467, 591, 652, 657
Cangemi I., 160, 408
Cangini D., 415
Canofari C., 576
Cantarini L., 40, 76, 101, 134, 147, 149, 151, 187, 321, 331, 335, 360, 376, 422, 432, 497, 586, 589, 593, 594, 626
Cantatore F.P., 28, 77, 104, 262, 293, 314, 463, 511, 623, 646, 653
Canti V., 138, 165
Cantone L., 52
Cantoni E., 135
Canzoni M., 8, 70
Capacci A., 184, 399
Capassoni M., 367, 392, 396, 605
Capocotta D., 601, 604
Caporali R., 28, 52, 126, 127, 138, 140, 153, 162, 165, 168, 177, 325, 329, 370, 380, 386, 409, 429, 462, 464, 543, 569, 571, 579, 583, 608, 614, 617, 621, 636, 648
Capozzi A., 61, 523, 533
Cappelli A., 184
Caprioli M., 300
Capuano A., 174, 375, 626
Capurso G., 565
Caputo M., 458
Carabellese G., 515
Carafa A., 77
Caramelli R., 605
Carbonaro M., 680
Cardelli C., 102, 505
Carletto A., 379, 616
Carli C., 102, 628
Carli L., 442, 505, 536, 541
Carlino G., 572
Carmisciano L., 44, 398
Carnevale G., 358
Carotti M., 284, 341, 412, 416, 629
Carrara G., 8, 22, 70, 154, 165, 168, 522
Carraro A., 675
Carraro V., 615
Carrea G., 579, 583, 648
Carriero A., 225
Carron P., 289
Carsetti R., 528
Cartocci A., 76, 360

Carubbi F., 138, 184
Casabella A., 351, 398
Casali M., 31
Casciaro E., 413
Casciaro S., 413
Casilli O., 572
Caso F., 145, 182, 262, 292, 309, 349
Cassisa A., 605
Castaneda S., 509
Castellani C., 185, 364, 631
Castrignanò P., 455, 564
Casu C., 439, 581, 628, 633, 644
Cattalini M., 147, 586
Cattazzo F., 607
Caturano A., 645
Cauli A., 7, 22, 28, 70, 147, 160, 322, 408, 445, 522, 589, 637
Cavagna L., 485, 489, 504, 509, 520, 557, 659
Cavallaro P., 597
Cavalli G., 135, 149, 184, 591, 657
Cavalli S., 579, 583, 648
Cavazzana I., 465, 483, 509, 512, 517, 540
Cazenave T., 229, 289
Cazzanti F., 275
Cazzato G., 600
Ceccarelli F., 38, 156, 324, 347, 352, 364, 371, 524, 525, 526, 527, 531, 537, 544, 551, 555, 612, 640
Ceccarelli L., 284, 341, 412, 416, 629
Cecchettini A., 493
Cecchi I., 63
Celano A., 597, 690
Celia A., 99, 347, 371, 551, 555
Celletti E., 602
Cenci A., 279
Centanaro Di Vittorio C., 444
Cerasuolo P., 332, 333, 468, 481, 596
Cere A., 351
Ceribelli A., 300
Ceruti F., 585
Ceruti P., 517
Chakravarty S., 280
Cheleschi S., 299, 384, 385, 392, 393
Chernyschova N., 75
Chessa E., 160, 322, 408, 522, 637
Chevallard M., 439, 581, 628, 633, 644
Chighizola C.B., 19, 138, 165, 168, 259, 409, 545
Chimenti M.S., 137, 165, 182, 262, 292, 308, 404, 534
Chiricolo C., 337
Chiricozzi A., 51
Chironi F., 429
Chitnis M., 301, 323
Choi H., 53
Christiansen S.N., 229
Ciancarella C., 347, 371
Cianci F., 418
Ciancio A., 211, 262
Ciardi M.R., 642
Ciardo D., 413
Ciccacci C., 156, 308
Ciccia F., 58, 211, 213, 215. 262, 272, 309, 349, 588, 606, 613
Cici D., 293, 463, 623
Cigolini C., 570, 580
Ciliento M., 550
Cimaz R., 147, 149, 238, 386, 429, 545
Cimmino A., 600
Cincinelli G., 325, 329, 608, 614
Cioffi G., 90
Cipolletta E., 229, 279, 288, 383, 388, 389, 411
Cipollone F., 602
Cipriani P., 145, 262, 292, 309, 349, 361, 506, 587, 588
Cipriani S., 354, 459, 498
Cirilli F., 447
Cirillo A., 640
Cirillo M., 184
Clericuzio G., 464
Co M., 661
Coarse J., 268
Coates L., 264, 268, 272, 274
Codullo V., 489, 504, 509, 520, 557, 659
Cohen S., 368
Colaci M., 362, 363, 456, 482
Coladonato L., 40, 174, 522, 573, 626, 649
Colafrancesco S., 99, 170, 494, 514, 526, 636
Colagrande S., 460
Colalillo A., 484, 486, 487, 488
Colasanti T., 99, 347, 371, 642
Colatutto D., 327, 350, 443, 542, 610, 647
Colella S., 174, 348, 365, 618
Coletto L., 45, 52, 370, 571, 621
Coli E., 674
Colia R., 314, 463, 646
Colombi D., 655
Combe B., 283, 344, 355
Comegna C., 452
Cometi L., 669, 670
Comitini F., 430
Commisso C., 75
Conaghan P., 289, 319
Conforti A., 361, 587
Conforti M., 669
Congia M., 160, 322, 408, 637
Conigliaro P., 137, 138, 182, 308, 534
Consoli C., 679
Conti F., 28, 38, 58, 61, 99, 138, 156, 170, 185, 245, 324, 347, 352, 364, 371, 404, 470, 514, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 531, 533, 537, 544, 551, 555, 612, 631, 636, 640, 642
Conticini E., 76, 101, 131, 134, 321, 360, 376, 485, 497
Conversano F., 413

Coppa G., 132
Coppola B., 452
Corallo C., 454
Corazza V., 690
Cornalba M., 636
Corradini D., 445
Corrado A., 77, 262, 293, 314, 463, 511, 623, 646, 653
Corsi E., 674
Cortellazzi C., 75
Cortesi L., 455
Corvo A., 437, 620
Coscia M., 606
Cosenza M., 286
Cosma C., 316
Cossu B., 426
Costa L., 182, 262, 292, 309, 349
Costanzi S., 530
Costeadot-Chalumeau N., 65
Costi S., 238, 429
Cozzi F., 458
Cozzi G., 298, 305, 311, 316
Craviotto C., 656
Crepaldi G., 165
Crisafulli F., 138, 149, 165
Croci F., 347
Croci S., 358
Crotti C., 409, 569, 571
Cucchi F., 471
Culver E., 176
Cuomo G., 165, 400, 483, 638, 645, 651
Curcio G., 514
Currado D., 56, 145, 262, 292, 309, 349, 361
Curti J., 368
Cutolo M., 44, 165, 184, 343, 351, 398, 454, 575, 650
Cutro M.S., 165

D
D'Abbicco D., 502
D'Abrosca V., 651
D'Agnano S., 518
D'Agostino M.A., 10, 24, 51, 53, 60, 229, 289, 332, 333, 340, 389, 399, 468, 481, 530, 596
D'Alessandro A., 135
D'Alessandro R., 321, 360, 422, 474, 497, 522, 609
D'Amico M., 550, 602
D'Amore A., 51
D'Angelo S., 36, 165, 225
D'Antonio A., 182, 217, 292
D'Ignazio E., 360, 402, 497
D'Onofrio B., 26, 140, 359
D'Onofrio F., 623
Da Rio M., 473, 478, 570, 580
Dagna L., 118, 119, 135, 149, 176, 184, 205, 467, 483, 532, 543, 565, 591, 652, 657
Dagnew A., 661
Dal Bosco Y., 635
Dal Pozzolo L., 65
Dalbeth N., 53
Damjanov N., 229, 389
Danzo F., 165
Daridon C., 344
De Angelis R., 79, 483
De Benedetti F., 430, 431, 433, 528
De Benedittis G., 308
De Carolis C., 137, 138
De Chiara R., 392
De Conti G., 311
De La Torre I., 294
De Lorenzis E., 51, 332, 333, 468, 481
De Lorenzo R., 165
De Luca G., 467, 591, 652, 657
De Lucia F., 635
De Lucia O., 8, 52, 70, 325, 329, 386, 429
De Marchi G., 327, 350, 476, 513, 542, 610, 647
De Marco L., 437
De Michele A., 568
De Michele M., 533
De Paulis A., 58
De Pinto M., 455, 490, 491
De Santis M., 300, 483
De Simone C., 332, 333
De Stefani C., 628
De Stefano G., 434
De Stefano L., 140, 359
De Vico U., 468
De Vita S., 34, 42, 58, 99, 325, 327, 329, 350, 438, 440, 441, 443, 476, 500, 503, 513, 539, 542, 599, 610, 643, 647, 654
De Vlam K., 270, 283
Dealessi V., 665, 684
Degiovanni R., 444
Degli Esposti L., 425
Dejaco C., 125
Del Frate G., 34, 438, 441, 503, 647
Del Papa N., 462, 464
Del Puente A., 114
Del Roscio D., 335
Del Ross T., 138, 529, 548
Del Sordo G., 165
Delicato A., 211
Della Casa S., 481
Della Guardia D., 450
Della Rossa A., 461, 473, 478, 570
Della Torre E., 176, 205, 565, 657
Dellamaria G., 305
Delle Sedie A., 229
Delvino P., 132, 427, 449, 624
Deodhar A., 272, 277
Depascale R., 58, 562
Destro Castaniti G., 279, 288

Di Agosta E., 485
Di Bartolo G., 187
Di Battista J., 383, 388
Di Battista M., 461, 473, 478
Di Benedetto P., 506
Di Carlo M., 184, 284, 288, 341, 395, 397, 412, 629
Di Cianni F., 570, 580
Di Cicco M., 439, 581, 628, 633, 644
Di Ciommo F., 470
Di Cola I., 361, 506, 587
Di Cosmo M., 411
Di Donato E., 75
Di Donato S., 56, 145, 262, 292, 309, 349, 361
Di Franco M., 44, 46, 179, 184, 185, 352, 364, 404, 514, 631
Di Giorgi N., 493
Di Leo A., 626
Di Lernia M., 140, 359
Di Marino M., 315
Di Mario C., 24, 51, 60, 340, 399, 530
Di Mattei V., 532
Di Matteo A., 279, 288, 383, 388, 412
Di Meglio N., 335
Di Michele L., 576
Di Muzio C., 588
Di Noi P., 56, 309, 349
Di Nuzzo S., 75
Di Penta M., 602
Di Poi E., 476
Di Taranto R., 608, 614
Di Tinco R., 358
Di Vico C., 309, 349
Diaz Cortes M.E., 229
Díaz S., 372
Díaz-Torne C., 372
Dini V., 461
Dinoi P., 262
Distler O., 49
Ditto M.C., 165, 444
Dobrota R., 49
Dokoupilova E., 282
Dolcini G., 44, 46
Doldo P., 660
Domenico F., 612
Dominici M., 455
Donati V., 495, 496
Donini L., 494
Doodhar A., 282
Doria A., 58, 291, 298, 305, 311, 316, 522, 529, 562
Doridot G., 277
Doveri, M., 656
Drame M., 661
Duca I., 452
Dudler J., 307
Duggan A., 289
Dupuis A., 518

E

Ebbo M., 176
El Aoufy K., 183, 658, 668, 669
Elefante E., 493, 536, 541, 546, 570, 580
Elhai M., 49
Emamikia S., 48
Emmi G., 32, 40, 58, 133, 147, 149, 485, 558, 589, 626
Enejosa J., 346
Epis O.M., 165, 439, 581, 628, 633, 644
Erezanu A., 434
Ermann J., 277
Erre G., 637
Errichetti E., 476
Erroi F., 623
Esposito A., 467

F

Fabbiani A., 586
Fabbris T., 162
Fabbroni M., 331, 360
Fabiani C., 147, 187, 432, 589, 594
Faggioli P., 58
Fahrbach K., 301, 323
Fakhouri W., 294
Falcinelli E., 354
Falco P., 524
Falconi M., 205, 565
Falsetti P., 76, 101, 134, 321, 360, 376, 422, 474, 497
Famulla K., 344
Fang J., 317
Fantauzzo C., 670
Fantini C., 75, 494
Farah S., 184, 284, 341, 395, 397, 412, 416, 629
Faravelli L., 690
Farber D., 305
Farì G., 392
Farina N., 532, 591, 652
Farnetti E., 564
Farroni C., 528
Fasano S., 17, 215, 606, 613
Fassio A., 111, 158, 234, 357, 406, 420, 424, 425, 553, 556
Fautrel B., 294
Favalli A., 162
Favalli E.G., 28, 140, 162, 233, 370, 636
Favaro M., 138, 529, 548
Favero M., 305
Favretti M., 46
Fedeli P., 643
Federico F., 530
Feliciani C., 75
Feng D., 270
Fenoglio L., 518
Fenoglio R., 538
Ferlito A., 467

Fernandez Garcia J., 661
Fernandez-Codina A., 176
Ferraccioli G., 28
Ferraioli M., 534, 535
Ferrara C., 508
Ferrara F., 418
Ferrara R., 400, 652
Ferrari G., 575
Ferretti F., 385
Ferri C., 483
Ferrigno S., 137, 182
Ferro F., 493, 495, 496, 536, 541, 570, 580
Ferrucci M., 651
Figus F., 8, 70, 229
Filippi F., 401
Filippini D., 439, 581, 628, 633, 644
Filippini M., 304
Filippou G., 53, 229, 389, 391
Filippucci E., 229, 279, 288, 383, 388, 389, 411
Filocamo G., 429, 545
Finucci A., 437, 607, 620
Fioravanti A., 299, 384, 385, 392, 393
Fiore S., 468
Fiorentino M.C., 411
Fiori G., 668, 669
Fiorletta G., 534
Fischetti F., 184
Fleischmann R., 355
Floriani E., 679
Floridia S., 486
Floris A., 22, 160, 322, 408, 586, 637
Foddai S., 63
Fonti G., 308
Fonzetti S., 493, 495, 496
Fornaro M., 40, 172, 174, 180, 314, 348, 365, 375, 502, 515, 519, 568, 573, 626, 646
Fortuna M., 446
Foti R., 28, 483, 635, 643
Fracassi E., 377, 448
Franceschini F., 65, 86, 88, 138, 149, 165, 304, 436, 465, 471, 509, 512, 517, 522, 540, 547, 549, 566
Franchi G., 557, 574
Franchini R., 413
Francioso F., 288, 383
Franculli D., 46
Frasca L., 469
Frassetti N., 452
Frassi M., 147, 149, 304, 586
Fredi M., 86, 138, 154, 509, 512, 517, 522, 540, 549
Frediani B., 76, 101, 134, 147, 151, 187, 299, 321, 331, 335, 360, 376, 384, 385, 392, 393, 402, 422, 432, 474, 497, 586, 593, 594, 609
Freguja R., 661
Frizziero A., 392
Frontoni E., 411
Frontuto M., 434
Frugiuele M., 643
Fucci V., 282
Fulvio G., 493, 495, 496
Furini F., 554
Fusaro E., 28, 165, 444
Fuzzi E., 562

G

Gabini M., 611
Gabrielli A., 58
Gaffney K., 317
Gaggiano C., 76, 147, 149, 151, 187, 432, 586, 593, 594
Gaggiano E., 215, 606, 613
Gagliardi C., 581, 628, 644
Gaillez C., 274, 289, 319
Gajofatto A., 560
Galal M., 559
Galasso G., 38
Galeone M., 167, 172
Galetta R., 277, 372
Galiero R., 400
Galli E., 31, 564
Galli M., 629
Galli R., 410
Gallizia C.A., 665, 684
Gallo G., 283
Galluccio F., 367, 396, 559, 605
Galluzzo C., 490, 491
Galosi E., 524
Galozzi P., 298, 458
Galvagni I., 479, 560, 578, 616, 639
Gambardella G., 673
Gamberini M., 678
Gambini G., 468
Gammaro L., 437, 620
Gandolfo S., 99, 513
Ganz F., 272
Gao T., 272
Garaffoni C., 554
Garaiman A., 49
Garassino M., 652
Garau P., 445
Garcia Gonzalez E., 474
Garcia Martos A., 559
García-Castañeda N., 372
García-Vicuña R., 372
Garofalo T., 61
Garrafa E., 512, 517
Garufi C., 170, 324, 352, 524, 525, 526, 531, 551, 636
Gasparini E., 455
Gattamelata A., 99, 170, 494, 514
Gatti D., 90, 115, 158, 357, 111, 406, 420, 421, 424
Gattinara M., 386, 545
Gatto A., 450

Gatto M., 48, 58, 529, 562
Gavioli I., 90, 115, 420, 578, 639
Gavioli L., 334
Gellett A., 275
Geneus V., 277, 283
Genovali I., 145, 349
Gensler L., 277
Gentile M., 628
Gentileschi S., 76, 101, 134, 151, 187, 268, 321, 331, 360, 376, 402, 422, 432, 497, 594
Gentili F., 335
Gentzel-Jorczyk A., 294
Gerardi M.C., 165, 409, 439, 581, 628, 633, 644
Geri T., 682
Gerli R., 58, 94, 168, 184, 354, 459, 498, 510
Germanò T., 205
Germinario S., 292, 462, 464
Gerosa M., 58, 138, 165, 177, 543, 608, 617
Gessi M., 24, 340
Ghellere F., 409, 437, 607, 620
Ghini M., 184
Giacomelli R., 56, 99, 145, 184, 262, 292, 309, 349, 361, 506, 586, 587, 588, 589
Giambalvo S., 554
Giani T., 429, 545
Giannotta M., 174, 313, 573, 600, 626
Giannotti S., 392
Giardina F., 99, 170, 185, 364, 494, 514, 631
Giardullo L., 463
Gigante A., 484, 486, 487, 488
Gigante L., 450, 481
Gigante M.R., 24, 51, 60, 340, 530
Gigliucci G., 392
Gilio M., 434
Gioia C., 44, 46, 184, 404, 514, 642
Giollo A., 90, 448, 578
Giordano V., 135
Giorgi Rossi P., 31
Giorgi V., 184, 395, 397
Giovagnoni A., 284, 412, 416, 629
Giovale M., 410
Giovannini I., 42, 70, 325, 329, 500, 654
Girasole F., 681
Girasole G., 426
Giraudo A., 518
Girelli F., 415, 483
Girolamo F., 502
Girolimetto N., 8
Girotti S., 446
Giubertoni A., 585
Giuggioli D., 455, 483, 490, 491
Giulianelli M., 259, 409
Giusti A., 103, 113, 410, 426
Gjeloshi K., 638
Gladman D., 274
Gobbini A., 162
Goegan F., 518
Goldschmidt D., 346
Gollè G., 518
Gomez A., 48
Gonzalez-Gay M., 504
Gorla R., 28
Gossec L., 264
Gotelli E., 44, 343, 351, 398, 454, 575, 650
Goupille P., 296, 319
Governato G., 495, 496
Govoni M., 58, 165, 184, 447, 522, 550, 554
Goyanka P., 289
Grandaliano G., 530
Grassi W., 279, 288, 383, 388, 411
Grayson P., 564
Greco M.I., 26, 136, 142
Gregorc V., 652
Gregorini M., 427
Grembiale R., 381, 660
Gremese E., 24, 28, 51, 58, 60, 184, 340, 399, 530
Gresele P., 354
Grifantini R., 162
Grignaschi S., 26, 142, 489, 509, 520, 557, 659
Grimaldi M., 332
Grossi P., 685, 686, 688, 689
Grosso M., 650
Grosso S., 432, 586
Guarisco R., 597
Gubbiotti A., 576
Guella S., 34, 438, 443, 542, 599
Guerrini S., 335
Guerzoni S., 490
Guggino G., 184, 262, 279, 301, 309, 349, 643
Guida A., 478
Guidelli G., 300
Guiducci S., 165, 179, 183, 184, 367, 392, 396, 460, 483, 559, 605, 658, 668, 669, 670, 673, 674
Gullick N., 317
Gusinu R., 385
Gutierrez M., 53

H

Hachulla E., 65
Hall S., 282, 373
Hanova P., 289
Helliwell P., 280
Hernández B., 372
Hernandez-Rodriguez J., 147, 586
Hoepken B., 287
Holzkämper T., 294
Hoxha A., 548
Hsia E., 266
Huang F., 286
Hysa E., 44, 398, 575

I
Iaccarino L., 58, 522, 529, 562
Iacono D., 588
Iacono R., 527
Iagnocco A., 8, 22, 53, 70, 229, 325, 329, 389
Iannacci G., 452
Iannone A., 455
Iannone F., 28, 40, 126, 129, 149, 165, 167, 172, 174, 179, 180, 184, 313, 314, 348, 365, 375, 502, 515, 519, 522, 568, 572, 573, 589, 600, 618, 619, 626, 646, 649
Iannuccelli C., 44, 46, 514
Iaquinta D., 660
Iaquinta F., 381, 660
Idolazzi L., 8, 70, 90, 325, 329, 406, 420
Inciarte-Mundo J., 372
Ingegnoli F., 50, 52, 483
Ink B., 268
Inverso A., 450
Ippoliti A., 217
Isailovic N., 300
Isca C., 455
Italiano N., 580
Iuliano A., 138, 165, 535, 576
Izzetti R., 496
Izzo R., 170, 494, 514, 642

J
Jagiello P., 317
Jeria S., 372
Jones G.W., 603
Jordan S., 49
Juanola X., 307

K
Kaeley G., 319
Kameda H., 286
Kästner P., 302
Kato K., 270
Kavanaugh A., 355, 373
Keen H.I., 53, 229, 389
Ketabchi S., 367, 605
Keystone E., 373
Khan A., 185, 631
Khedr T., 559
Kiltz U., 302, 317
Kim M., 301, 323
Kiri S., 301, 323
Kivitz A., 282
Klersy C., 132
Kollmeier A., 72, 266, 280
Kroegler B., 217
Kronbergs A., 277
Kumke T., 287
Kun L., 262, 309
Kurowska-Stolarska M., 51

L
La Rocca G., 493, 495, 496, 580
Lacarpia N., 180
Laganà A., 444
Laganà B., 292, 404
Lagunes-Galindo I., 344, 368
Lamacchia V., 147
Lambert M., 65
Lamorte S., 75
Lande R., 469
Landini N., 460
Landolfi G., 154, 165, 168, 300
Lanni S., 429, 545
Lanzillotta M., 176, 205, 565, 657
Lanzo L., 332, 333, 530
Lapadula G., 28
Lapucci M., 38
Lari S.A., 445
Larosa M., 58, 529, 562
Lascaro N., 36
Latini A., 308
Laurino E., 580
Lavista M., 40, 174
Lazzari C., 652
Lazzaroni M.G., 86, 88, 138, 465, 471
Le Guern V., 65
Leage S.L., 275, 277
Leccese P., 36, 40, 323
Lenzi B., 536, 541
Leo G., 291
Leodori G., 484, 486, 487
Leone F., 596
Leopizzi M., 524, 526
Leporati C., 665, 684
Lepri G., 673, 674
Lercara A., 351
Lertratanakul A., 272, 296
Lespessailles E., 317
Lesser E., 296
Lettieri S., 504
Leung A., 277
Limongi A.R., 36
Limonta M., 338, 643
Lindblom J., 48
Lini D., 138, 165
Lippe R., 270, 296
Lipsi G., 317, 319
Liu J., 296, 368
Liu-Leage S., 307
Llorente I., 372, 509
Lo Monaco A., 447
Lojacono A., 86, 471
Lomater C., 154, 165
Lombardi F., 413
Lombardi S., 437, 607, 620

Longhino S., 350, 443, 513, 539, 599
Longo A., 61
Longo R., 564
Lopalco G., 40, 147, 149, 172, 174, 313, 348, 365, 375, 515, 519, 586, 589, 600, 618, 626, 649
Lopez-Romero P., 294
Lops L., 293, 623
Lorena M., 477
Lorenzin M., 70, 291, 298, 305, 311, 316
Lorenzon M., 42, 500
Lorusso S., 349, 361
Lowin T., 547
Lubrano di Scorpaniello E., 11, 68, 303, 315, 638
Lucchini G., 75
Lucchino B., 44, 46, 437, 607, 620
Luciano N., 300
Luisi S., 670
Lupi E., 338
Luppino A., 386
Luvaro T., 26, 142

M

Maccaferri M., 358
Maccarter D., 53, 229
Macchioni P., 8
Machado Xavier R., 344
Maffi M., 570, 580
Magazzino O., 619
Maggio M., 147, 597
Maggiore F., 627
Maglione W., 462, 464
Magnani L., 455
Magnani M., 418
Magni-Manzoni S., 430, 431, 433
Magrey M., 286
Mahran S., 559
Maini I., 678
Maioli G., 162, 325, 329
Maiorana A., 455
Maksymowych W., 277, 287
Malandrino D., 133, 558, 589
Malatino L., 362, 363, 456, 482
Manara M., 370
Mancini P., 70
Mancuso G., 176, 205
Mancuso P., 31
Mancuso S., 61, 185, 352, 364, 523, 533, 555, 631, 642
Mandl P., 229, 389
Mandolini L., 354
Mandunzio D., 174, 365
Manessi C., 597
Manfrè V., 42, 440, 441, 500, 513, 539, 610
Manfredi G.F., 477, 585
Manganelli V., 61
Mangione F., 489
Maniccia A., 270
Manna R., 147, 597
Mansueto N., 293, 623
Manzo A., 26, 140, 142, 359
Manzotti C., 621
Marasco E., 430, 431, 528
Marazzi E., 574
Marchesoni A., 325, 329
Marchetti P., 640
Marconi F., 446
Marcucci E., 459, 498
Marelli S., 266, 280
Mariani C., 397
Marino A., 56, 145, 262, 292, 309, 349, 361, 506
Marino N.G., 184
Marino V., 215, 613
Marotto D., 397
Marrani O., 674
Marson P., 548
Martelli G., 36
Martin N., 346, 373
Martínez Valle F., 176
Martino G., 444, 446, 643
Martinovic M., 162
Marucci G., 430, 431, 433
Maruotti N., 77, 293, 463
Marvisi C., 564
Marzo-Ortega H., 264, 277, 286
Mascarino G., 687
Mascaro R., 398
Mascia M.T., 491
Masciocchi C., 361
Masia M., 379, 406, 420
Masiero S., 392
Masini F., 400, 638
Masneri S., 547
Massafra U., 404
Massimino M., 381
Mastroberti G., 434
Mastroianni C., 523
Mastropaolo F., 479, 553, 556, 560, 578, 639
Mathieu A., 637
Mattioli I., 133, 558
Matucci Cerinic M., 49, 126, 165, 179, 183, 294, 396, 460, 467, 483, 485, 559, 658, 668, 669
Mauric E., 140, 359
Mauro D., 211, 213
Mazzei M., 67, 76, 321, 335
Mazzetti M., 532
Mazzola E., 274
Mazzucchelli I., 26, 142
Mccaskill R., 8, 296
McGonagle D., 319, 325, 329
McInnes I., 268, 270

Mease P., 264, 270, 274, 280
Megna M., 392
Melchio R., 518
Mele A., 653
Meliconi R., 145
Melillo N., 511
Melis M., 179, 183, 658, 668, 669
Meloni F., 427, 504, 509, 520
Menegatti E., 63, 603
Meng X., 319
Mennillo G.A., 434
Mercurio A., 533
Merola J., 268
Meroni P.L., 138
Meschini C., 404
Messa P., 571
Messina C., 392
Messina F., 291
Micarelli D., 452
Mieli S., 642
Migliore A., 392, 404, 643
Mihai C.M., 49
Milanesi A., 132, 337, 378, 449
Millán A., 372
Minerba M., 56, 349
Minichini L., 437
Minisini R., 585
Minniti A., 462, 464
Minoia F., 545
Miraglia P., 177, 538, 603
Miranda B., 450
Miranda F., 352, 524
Miron M., 266
Misasi R., 61, 523, 533
Misuraca F., 283
Moccia S., 411
Modina D., 517
Moggi Pignone A., 669
Moller I., 53, 229
Molteni E., 364
Molteni R., 135
Mondanelli N., 392
Moneta G., 528
Montabone E., 582
Montagna P., 343, 454
Montalbano S., 601, 604
Montanari I., 377, 616
Montecucco C., 26, 28, 132, 140, 142, 149, 204, 337, 359, 378, 427, 449, 485, 489, 504, 520, 574, 624, 627, 659
Monteleone I., 335
Monti S., 132, 149, 337, 378, 449, 574, 624
Montini F., 174, 365, 618, 649
Morana G., 460
Morandi V., 489, 509, 520, 557, 659
Morciano A., 561
Morel N., 65
Morella S., 434
Moretti L., 392
Moretti M., 570, 580
Moroni G., 177, 543, 608, 617
Moroni L., 154, 532, 543
Morosetti D., 217
Morosini M., 504
Mortada M., 229
Mosca M., 58, 102, 138, 154, 165, 442, 461, 473, 478, 493, 495, 496, 505, 536, 541, 546, 570, 580
Moschetti L., 65, 465, 471
Moscioni E., 288, 411
Motta F., 300
Mourabi M., 86, 147
Mouterde G., 229
Mozzani F., 75, 184
Munari A., 675
Murano F., 585
Muratore F., 31, 564
Muratori P., 415
Murgo A., 386, 579, 583, 608, 614, 621, 648
Musaio L., 338
Muscarà M., 165, 439, 581, 628, 633, 644
Musio A., 633
Mussi G., 685, 686, 688, 689

N

Nacci F., 184, 669, 670
Naclerio C., 651, 663
Nalli C., 86, 138, 191, 208, 549, 566
Nalotto L., 615
Nardi C., 460
Naredo Sanchez E., 53, 229, 289
Nash P., 275, 283, 296, 355, 373
Natalello G., 332, 333, 468, 481
Natalucci F., 38, 156, 371, 525, 527, 531, 640
Natoli G., 482
Natuzzi D., 180
Naty S., 381, 660
Navarini L., 56, 145, 262, 292, 309, 349, 361, 404, 484, 487, 506
Navarra S., 274
Negri S., 421
Negrini S., 58
Nencioni A., 426
Netea M., 135
Neuhold M., 72
Nicolai R., 430, 431, 433
Nicoli D., 564
Nivuori M., 165, 589
Noel W., 72, 280
Novelli G., 308
Núñez M., 372

O
Obrien E., 264
Ognibeni F., 90
Ohrndorf S., 72
Oliva M., 334
Olivi P., 421
Olivieri G., 38, 156, 364, 525, 527, 531, 612, 640
Ometto F., 305
Onniboni M., 619
Orbai A., 283
Orefice V., 324, 352, 524, 525, 531, 537, 544
Orlandi C., 549
Orlandi M., 183, 456, 460, 658
Orozco-Galvez O., 176
Orsi S., 429
Orsini F., 608, 614
Orsolini G., 448, 479, 553, 556, 560, 578, 639
Ortolan A., 291, 298, 305, 311, 316
Osman D., 559
Østergaard M., 277
Östör A., 270, 272, 344

P
Pacini G., 454, 575
Pacucci V., 352, 524, 526, 531, 551
Padoan A., 316
Padovan M., 138, 165, 447, 550
Padovani F., 685, 686, 688, 689
Padula A.A., 36
Padula M.C., 36
Pafundi P., 645
Paglionico A., 24, 60, 530
Palazzo D., 434
Palazzo R., 469
Palermo A., 133, 558
Palermo B., 489, 504, 509, 520, 557, 659
Palladino A., 451
Palmisano A., 467
Palmisano E., 292
Palmucci S., 508
Palterer B., 558
Pampaloni F., 291
Panaro S., 208, 304
Pandolfi M., 659
Panigada M., 135
Pantano I., 262, 309, 349, 588
Paolillo R., 626
Paolino S., 44, 165, 343, 351, 398, 454, 575
Paoloni M., 486
Parikh B., 319
Parisi S., 70, 409, 444
Parodis I., 48
Paroli M., 404
Parravicini P., 633
Parronchi P., 147, 485, 589
Pasi G., 426
Pasquali F., 523
Pasquariello A., 666
Pata A., 144, 151, 402, 432, 474, 497, 593
Patanè M., 44
Patella V., 450
Patti G., 585
Pau A., 445
Pavlych V., 262, 309, 349, 361, 506
Pazzola G., 165
Peccatori S., 165
Pederzani A., 300
Pedrazzoli R., 477, 585
Pedrazzoni M., 426
Pedretti E., 191, 512, 517
Pedrollo E., 377, 556, 561
Pegolo E., 42, 500
Pelegrin L., 586
Pellegrino G., 469, 470, 642
Pellicano C., 451, 484, 486, 487, 488
Pellico M.R., 485
Peluso G., 51, 332, 333
Perna T., 674
Perniola S., 24, 51, 340
Peroni C., 444
Perrella A., 335
Perricone C., 94, 156, 354, 459, 498, 510
Perricone R., 136, 137, 138, 165, 182, 217, 262, 292, 308, 404, 534, 535, 622
Perrone V., 425
Perrotta F.M., 68, 227, 303, 315
Pertel P., 282, 286
Pesce E., 162
Petaccia A., 545
Peterlik D., 302
Petito E., 354
Petraglia F., 183, 658
Petricca L., 24, 51, 60, 340, 530
Petrolino A., 437, 620
Pettiti G., 518
Piana S., 455
Piantoni S., 547
Piaserico S., 291
Picardo F., 464
Picaro F., 434
Picchi C., 165
Picchianti Diamanti A., 292, 404
Picciariello L., 525, 640
Piccinino C., 585
Picerno V., 70, 165, 225
Picozzi M., 464
Pieroni G., 279
Pierre-Louis B., 296
Pieruzzi F., 196
Piffero R., 585

Piga M., 14, 22, 58, 70, 160, 322, 408, 445, 522, 586, 589, 637
Pigatto E., 458
Pignataro F., 462, 464
Pignatelli P., 642
Pignatti E., 358
Pillai S., 275
Pilloni A., 527
Pineda C., 53, 229, 389
Pinto A., 494
Pipitone N., 93
Pires Marafon D., 430, 431, 433
Pirisi M., 477, 585
Pirone C., 156, 324, 352, 364, 524, 525, 531, 537, 544
Pisani P., 413
Pisciotta A., 358
Pistillo F., 377, 379
Pizzolitto S., 539
Pizzonia M., 426
Pizzorni C., 343, 398, 454, 575, 650
Platé I., 655
Plebani M., 316
Pleitavino F., 426
Poddubnyy D., 277, 282, 307
Policola C., 481
Polido-Pereira J., 373
Polimeni A., 527
Poliseno A., 412
Poliseno C., 416
Polistena F., 452
Polito P., 452
Pollastro R., 215
Pongratz G., 547
Pons A., 372
Pontalti M., 357, 406, 421
Pontikaki I., 386, 545
Porta F., 229, 389, 391
Portincasa P., 600
Possemato N., 8
Pournara E., 264, 317
Praino E., 165, 409
Prati C., 307
Pregnolato F., 177, 386, 429
Prevete I., 522
Priori R., 99, 170, 185, 352, 364, 494, 514, 525, 612, 631
Pucci T., 670
Punzi L., 3, 615
Putro E., 99, 347, 544

Q

Quadrelli V.S., 624
Quartuccio L., 34, 327, 350, 438, 440, 441, 443, 476, 500, 503, 513, 539, 542, 599, 610, 647, 654
Quattrini L., 333

R

Racca G., 518
Raccanelli L., 681
Radice R.P., 36
Radin M., 63, 538, 603
Raffeiner B., 70, 154
Raffone G., 622
Ragab G., 147, 586
Raglianti V., 558
Raimondi M., 213
Raimondo M., 651
Ramazzini L., 421
Ramazzotto F., 86, 471
Ramirez G.A., 176, 189, 205, 532, 543
Ramonda R., 220, 291, 298, 305, 311, 316
Ramondetta A., 635
Ramoni V.L., 165
Rampoldi S., 410
Rando S., 410
Ranza R., 272
Rapino L., 61
Rasero L., 668, 669
Rashkov R., 317
Raspa A., 611
Realmuto C., 444
Recalchi S., 61, 533
Rednic S., 272
Regola F., 436, 540, 547, 566
Reis P., 275
Rella V., 314, 511, 646, 653
Remuzgo S., 504
Renieri A., 147, 586
Renna D., 174, 573
Reta M., 418
Rettagliata La Camera P., 676
Reza Beigi D.M., 469, 470
Ribichini F., 424
Riccieri V., 83, 185, 352, 364, 469, 470, 483, 523, 631, 642
Riccucci I., 94, 184, 459, 498, 510
Richards H., 282
Richette P., 72
Richez C., 368
Riekers E., 302
Rigamonti C., 477
Rigante D., 147, 433, 586
Rigon A., 145, 262
Riitano G., 61, 523, 533
Rindone A., 579, 583, 608, 614, 648
Ritchlin C., 266
Riva M., 75
Rizzo M., 350, 440, 476, 513, 610
Rizzo S., 468
Rocca C., 378
Roccatello D., 63, 177, 538, 603
Rocchiccioli S., 493

Rojas-Serrano J., 485
Rolla G., 582
Romanelli M., 461
Romano C., 638, 651
Romeo N., 518
Roncoli L., 473
Rosa M.C., 51
Rosas J., 372
Rosato E., 483, 484, 486, 487, 488
Rosi E., 485
Rossi D., 603
Rossi V., 338
Rossini M., 28, 58, 90, 115, 158, 234, 357, 377, 379, 406, 420, 421, 424, 425, 448, 479, 553, 556, 560, 561, 578, 616, 639
Rotondo C., 77, 293, 314, 463, 511, 623, 646, 653
Rotta D., 90, 420, 479, 560, 578, 639
Rovere-Querini P., 138, 165
Rozza D., 22, 154, 165, 168
Rozza G., 588
Rubbert-Roth A., 296, 373
Rubini E., 63
Rubortone P., 332, 333, 399
Ruderman E.M., 275, 296
Rudwaleit M., 277, 287
Ruffatti A., 548
Ruscitti P., 145, 262, 292, 309, 349, 361, 506, 587, 588, 589
Russ H., 307
Russo F., 410

S

Sabatini E., 602
Sabato V., 586
Sabuzi F., 217
Sacco S., 441, 443, 539, 599
Saccon F., 58
Saccucci M., 527
Sainaghi P.P., 477, 585
Sakellariou G., 8, 70, 325, 329, 389, 391
Salaffi F., 126, 128, 184, 284, 341, 395, 397, 412, 416, 629
Salaun B., 661
Salerno S., 36
Salis M., 264, 289
Salmon J., 294
Salvarani C., 31, 58, 93, 118, 165, 184, 296, 334, 358, 455, 490, 564
Salvato M., 292
Salvatore S., 633
Salvatore T., 400
Salvi M., 549
Salvioli S., 666, 671, 672
Sambataro D., 456, 508
Sambataro G., 456, 508
Sandoval D., 277
Sandri G., 334
Sangiorgi D., 425
Sanpaolo E.R., 77, 463
Sansotta L., 335
Santilli D., 75
Santilli V., 392
Santo L., 165
Santolini F., 426
Sapin C., 275
Saraux A., 344
Sartini G., 279, 411
Sarzi-Puttini P., 53, 184, 229, 389, 395, 397, 629
Sasso F., 400, 645
Satolli F., 75
Savastano M., 468
Scagnoli S., 640
Scanu A., 53
Scapato P., 404
Scapin V., 311
Scarascia Mugnozza F., 481
Scarpa R., 145, 262, 292, 309, 349
Scarpato S., 58, 663
Scattolini M., 682
Schenone C., 454, 575
Schett G., 289, 319
Schianchi A., 644
Schiesaro M., 458
Schilirò D., 570, 580
Schioppo T., 177, 409, 543, 617
Schleinitz N., 176
Schmidt W., 229
Schuind A., 661
Schulz B., 264, 317
Schymura Y., 307
Sciacca S., 293, 511, 623
Sciandrone M., 38
Sciarra G., 185, 631
Sciascia S., 63, 177, 409, 538, 603
Scioscia C., 40, 174, 313, 375, 515, 618, 626, 649
Scirè C.A., 22, 53, 70, 154, 165, 167, 168, 300, 389, 522
Scirocco C., 154, 622
Scolieri P., 70, 404
Sconfienza L.M., 53
Scopinaro A., 597
Scriffignano S., 213
Scrivo R., 185, 352, 364, 404, 631
Sdanganelli F., 619
Sebastiani A., 576
Sebastiani G.D., 138, 154, 165, 168, 522, 535, 576, 622
Sebastiani M., 28
Sebba A., 275
Seccafico I., 384
Secka S., 473
Selmi C.F., 45, 58, 300
Selvi E., 474, 609
Semeraro P., 86

Senesi E., 671
Serafin D., 102, 505
Serafino L., 375
Serale F., 165, 518
Serban T., 53, 229
Serlenga L., 502
Severoni S., 685, 686, 687, 688, 689
Sfikakis P., 317
Sfriso P., 458
Shawi M., 72, 280
Sicignano L., 147
Siebert S., 266
Signorelli D., 652
Signorini V., 536, 541, 546
Sili Scavalli A., 185, 631
Silvagni E., 70, 554
Silvestri E., 133, 558
Simoncelli E., 170, 514
Simonelli C., 464
Sinico R.A., 177, 196
Sinigaglia L., 168, 184, 597
Sirotti S., 53, 229, 389, 391
Smerilli G., 279, 288, 411
Smith L., 176
Smith V., 343, 398, 454, 650
Smolen J., 275, 325, 329
Sola D., 477, 585
Soldano S., 343, 454
Somma D., 51
Sonaglia A., 327, 443, 476, 503, 599, 654
Song I., 272, 355, 373
Song Q., 266
Song Y., 344, 346, 355, 368, 373
Soriano A., 586
Sorice M., 61, 523, 533
Sortino A., 38
Sota J., 101, 147, 151, 187, 432, 593, 594
Spadaro C., 508
Spaggiari L., 31
Spagnuolo R., 660
Speranza S., 635
Speziali M., 347, 371, 551, 555
Spinella A., 455, 490, 491
Spinelli F.R., 38, 170, 185, 324, 347, 352, 364, 371, 522, 524, 525, 526, 531, 537, 544, 551, 555, 631, 636
Sprabery A., 275
Stagnaro C., 536, 541
Stano S., 180, 348, 568
Stefanantoni K., 469, 470
Stefania S., 463
Stefanizzi P., 172
Stefanoni D., 135
Stefanska A., 282
Stenger K., 283
Suardi I., 579, 583, 648
Suboticki J., 346, 355
Sulli A., 44, 343, 351, 398, 454, 575, 650
Sverzellati N., 75
Sweet K., 266
Szekanecz Z., 373

T

Tafuri S., 172
Talotta R., 444
Tamborini F., 177, 543, 617
Tanaka Y., 368
Tangaro S., 313
Tani C., 138, 165, 190, 442, 493, 522, 536, 541, 546
Tanti G., 60, 332, 399, 530
Tarantino G., 430, 431, 433
Tardito S., 343, 454
Tarpey J., 301, 323
Tarsia M., 76, 147, 151, 432, 586
Tartaglione L., 452
Tasso M., 182, 262, 292, 309, 349
Tavares Da Silva F., 661
Taverna R., 597
Tedeschi S., 53
Tedesco A., 437, 607
Tel A., 500
Tempestini I., 673
Tenti S., 299, 384, 385, 392, 393
Terlizzi S., 547
Terslev L., 53, 229, 389
Testoni S., 455, 490, 491
Tharwat Hegazy M., 586
Theander E., 72
Theodoridou A., 317
Tillett W., 72, 270
Tinazzi I., 8, 70, 325, 329
Tincani A., 58, 65, 86, 138, 165, 304, 471, 540, 547
Tirotta D., 415
Tirri E., 601, 604
Tirri R., 211, 213, 215, 606, 613
Tocco P., 611
Todoerti M., 409
Tofani L., 49
Tognolo L., 392
Tolusso B., 24, 51, 60, 340, 399, 530
Tomatis V., 656
Tomelleri A., 135, 591, 652, 657
Tommasini A., 513
Tonello M., 138, 548
Tonello S., 585
Tonetta S., 165
Toni D., 533
Toniati P., 436
Tonolo S., 685, 686, 687, 688, 689, 690
Tony H., 302
Topini F., 354
Toriello G., 450
Tosi G., 179, 187, 432, 594

Toss A., 455
Tramontano G., 410, 656
Trentin F., 442, 522, 536, 541, 546
Treppo E., 34, 438, 440, 476, 503
Triggianese P., 137, 182, 217, 308, 534
Tripoli A., 102, 505
Trivioli G., 32
Trotta A., 314, 511, 623
Truglia S., 61, 138, 170, 352, 523, 531, 533, 551, 555
Truini A., 524
Tulipano Di Franco F., 37, 42
Tundia N., 346
Tur C., 332, 333
Turina E., 302
Turner M., 301, 323

U
Ubiali T., 338, 386
Ucci F., 347, 371, 551, 555
Ugga L., 606
Ughi N., 409, 439, 581, 628, 633, 644
Urban M., 131, 133, 558
Urbano T., 619
Urraro T., 663
Ursini F., 145
Urso L., 568, 572
Uva A., 430, 431, 433
Uzzo M., 196

V
Vacca A., 58, 445
Vaccaro E., 615
Vacchi C., 455
Vadacca M., 56, 349
Vaglio A., 32
Valentini A., 520
Valentini R., 305
Valentini V., 94
Valero C., 372
Valero J., 372
Valesini G., 168
Vallifuoco G., 402, 474, 497
Van de Sande M., 282
Van Speybroeck M., 72
Van Vollenhoven R., 368
Vancheri C., 508
Vannuccini S., 183, 658
Vantaggio L., 451
Varenna M., 569, 571
Varriano V., 24, 60, 530
Vecellio M., 300
Venerito V., 40, 172, 174, 180, 313, 348, 375, 568, 589, 600, 618, 626
Venturelli V., 447
Venturini M., 304
Verardi L., 332, 333, 468, 481, 596
Verducci A., 686, 687
Verduci E., 439, 581, 628, 633, 644
Vergara C., 450
Verrecchia E., 147
Versari A., 31
Vertui V., 509
Viapiana O., 90, 149, 158, 357, 424, 479, 553, 556, 560, 578, 639, 643
Vicinanza M., 450
Viggiano D., 215
Vignale D., 467
Villa A., 451, 488
Villa E., 334
Vink P., 661
Vio S., 311
Viora U., 665, 684
Virelli G., 377, 561, 578, 616
Vis M., 72
Visalli E., 635
Vischini G., 530
Visentini M., 451
Vitale A., 147, 149, 151, 187, 432, 586, 593
Vitali S., 461
Vitiello G., 589
Vojinovic T., 540
Volpe P., 611
Volterrani L., 335
Vomero M., 56, 145, 262
Vreju F., 229
Vultaggio L., 447

W
Wakefield R., 229
Walko S., 296
Walsh J., 286
Wang J., 286
Wang Y., 280
Warren R., 268
White R., 264
Wiesik-Scewczyk E., 147, 586
Willer D., 661
Winthrop K., 296

X
Xavier R., 373
Xoxi B., 26, 142
Xu S., 280
Xu X., 266, 280

Y
Yelnik C., 65

Z
Zabotti A., 8, 42, 70, 72, 325, 327, 329, 476, 500, 654
Zagato E., 162
Zaldini P., 564

Zanardini C., 86, 471
Zanatta E., 483
Zandonella Callegher S., 70, 500
Zanetti A., 22, 70, 154, 165, 168, 300, 522
Zanframundo G., 70, 483, 485, 489, 504, 509, 520, 557, 659
Zanon S., 424
Zardini S., 165
Zatti S., 86, 471
Zen M., 58, 529, 548, 562
Zerbini C., 368
Zicolella R., 611
Zinzanella G., 433
Zolferino M., 673
Zoli A., 596
Zorzino L., 464
Zucchi D., 138, 536, 541, 546
Zucchi F., 569, 571
Zueger P., 270
Zuffada S., 532
Zufferey P., 229
Zunica F., 586