

FORMAZIONE: SCADENZA BANDO 3 LUGLIO 2011

Sostegno economico a due giovani medici italiani per partecipare al 75th ACR Annual Scientific Meeting CHICAGO 5-9 Novembre 2011



Dr.ssa Stefania Cartella, Brescia



Nata a Como il 24 maggio 1980, dopo la maturità classica nel 1999, ha frequentato la facoltà di Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Pavia dove si è laureata nel 2006 discutendo una tesi sperimentale dal titolo "Significato clinico della variazione del Brain Natriuretic Peptide (BNP) nella Sclerosi Sistemica". In seguito alla vincita di un concorso in Diabetologia ha lavorato in qualità di Medico Borsista presso l'U.O. di Diabetologia dell'Ospedale Felice Villa di Mariano Comense (CO) dall'agosto 2007 al marzo 2008. Dal 2008 è iscritta alla scuola di Specialità di Reumatologia diretta dalla Prof.ssa Tincani, presso l'Università degli Studi di Brescia. Attualmente sta completando il IV anno di specialità svolgendo attività ambulatoriale e di Day Hospital immuno-reumatologico. Durante questi anni si è dedicata prevalentemente allo studio del LES e delle altre connettiviti. In particolare si è occupata di comparare le caratteristiche cliniche

laboratoristiche e la mortalità tra pazienti con esordio di malattia in età giovanile e pazienti esorditi tardivamente. Ha partecipato come relatrice e presentatrice di poster a congressi ed è attualmente coinvolta in due sperimentazioni relative all'impiego di nuovi farmaci nel LES.

Sintesi del lavoro presentato

"PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO PRECOCE E TARDIVO: CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE ED IMMUNOLOGICHE E VALUTAZIONE DELLA MORTALITA' "

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia infiammatoria autoimmune cronica che colpisce prevalentemente donne in giovane età, entro la terza decade di vita. Un piccolo sottogruppo di pazienti, tuttavia, sviluppa tale malattia dopo i 50 anni di età.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di confrontare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed immunologiche, e di valutare percentuale e cause di mortalità paragonando pazienti colpiti da LES in età giovanile e pazienti con esordio più tardivo.

Il metodo per attuare tale confronto è stato quello di analizzare retrospettivamente la coorte totale dei 516 pazienti con diagnosi di LES, in accordo ai criteri ACR rivisti nel 1997, afferenti alla nostra U.O. di Reumatologia ed Immunologia Clinica di Brescia dal 1976 al 2008. Tali pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base all'età di esordio del LES, prima o dopo i 50 anni. Trentasette pazienti (7.2%) presentavano un esordio tardivo (Gruppo A), mentre 479 (92.8%) avevano sviluppato tale patologia prima dei 50 anni di età (Gruppo B). I dati clinici (manifestazioni muscolo-scheletriche, sintomi muco-cutanei, sintomi costituzionali, sierosità, coinvolgimento di organi maggiori e sintomi relativi alla Sindrome da anticorpi antifosfolipidi),

gli esami di laboratorio di routine e quelli immunologici (C3, C4, CH50, Fattore reumatoide, anticorpi antinucleo, anti-ds DNA, anti-ENA, anticardiolipina, anti- β 2 glicoproteina I e Lupus anticoagulant) sono stati ricavati dai dati presenti nelle cartelle cliniche. Tali parametri sono stati successivamente comparati con specifici test statistici.

I risultati clinici hanno mostrato che i sintomi della sindrome sicca erano significativamente più frequenti nel gruppo A, mentre le glomerulonefriti erano prevalenti nei pazienti con esordio in età giovanile. Per quanto riguarda l'assetto immunologico, abbiamo trovato che il C3 era più frequentemente ridotto nel gruppo B ed anche la positività per gli anticorpi antinucleo (ANA) era prevalentemente riscontrata nel gruppo B. Non sono state invece trovate differenze tra i due gruppi per quanto concerne la distribuzione anticorpale di anti-dsDNA, antifosfolipidi ed anti-ENA. Ventidue pazienti in totale (4.25%) sono morti durante il follow-up: 14 nel gruppo B (2.9%) ed 8 nel gruppo A (21.6%). La durata del follow-up nei due gruppi non era significativamente differente anche se il gruppo B era stato seguito per 14.9 anni, mentre il gruppo A per 11 anni. La più frequente causa di morte è stata rappresentata dalle infezioni nel gruppo B (28.5%), mentre nel gruppo A sono risultati più frequenti gli eventi cardiovascolari (50%). Le percentuali di infarto del miocardio e di ictus cerebrale non differivano tra i due gruppi (21.5% nel gruppo B vs 25% nel gruppo A) e tali patologie si sono sempre manifestate in soggetti con positività per anticorpi antifosfolipidi.

Si può quindi concludere che il LES ad esordio tardivo è un subset di malattia che si presenta nel 7% dei pazienti e che differisce dal LES ad esordio giovanile per una maggior frequenza di sintomatologia sicca e per una più bassa prevalenza di nefrite, riduzione del C3 ed ANA positività. La mortalità è risultata prevalente nel subset di LES ad esordio tardivo e si è verificata soprattutto per coinvolgimento del sistema cardiovascolare.

Relazione

Dal 4 al 9 novembre 2011 si è svolto a Chicago (Illinois, USA) il 75° Annual Scientific Meeting dell'American College of Rheumatology (ACR) a cui ho potuto partecipare grazie al sostegno del Gruppo Italiano per la lotta contro il LES. Tale congresso ha un impatto molto rilevante in ambito scientifico richiamando i maggiori esperti di reumatologia da ogni parte del mondo. Durante tale evento vengono affrontati tutti gli argomenti di attuale maggior rilievo. Sono contemporaneamente presenti molteplici sessioni relative alla clinica e alla ricerca delle singole malattie reumatiche, tanto che risulta spesso difficile scegliere a quale sessione partecipare. Per quanto mi riguarda, ho cercato di dedicarmi alle presentazioni riguardanti le connettiviti ed in particolare il Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Particolarmente interessanti erano le sessioni "Meet the professor", in cui si aveva l'opportunità di assistere in piccoli gruppetti all'approfondimento di argomenti trattati dai maggiori esperti nel settore.

Io ho avuto la possibilità di partecipare alla "Meet the professor" relativa all'interessamento del Sistema Nervoso Centrale (SNC) nel LES, esposta dal prof. F. Jorge Sanchez-Guerrero. In tale sessione è stata sottolineata la frequenza delle manifestazioni neuropsichiatriche nel LES (quali cefalea, disturbi del tono dell'umore, psicosi, epilessia, disfunzione cognitiva, eventi cerebrovascolari, ecc.) ed il loro impatto negativo sulla qualità di vita del paziente. In particolare è stata valutata la complessità nell'attribuire tali manifestazioni al LES, in quanto spesso coesistono altri fattori concomitanti. La clinica deve quindi essere supportata dall'imaging (TC, RMN cerebrali) e dal laboratorio, tramite la ricerca nel siero di anticorpi anti-ribosomiali P e la ricerca nel liquido cerebrospinale di anticorpi IgG anti-NR2 recettore del glutammato. Attualmente, tuttavia, non è ancora stato identificato un accurato indicatore di coinvolgimento del SNC nel LES.

Stimolanti sono state anche le sessioni di abstract relativi alla patologia lupica. E' stato presentato uno studio in cui è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di Abatacept nella nefrite lupica. Questo farmaco agisce come modulatore selettivo della costimolazione T cellulare e viene utilizzato per l'artrite reumatoide. In questo trial Abatacept, utilizzato in pazienti con LES renale,

in aggiunta alla classica terapia con micofenolato mofetile e steroide, non ha dato un significativo miglioramento rispetto a placebo quando si poneva come endpoint primario la completa risposta renale (valutando filtrazione renale glomerulare, rapporto proteinuria/creatinina ed inattività del sedimento). Tuttavia, in un subset di pazienti con sindrome nefrosica in cui è stato valutato come endpoint la sola riduzione della proteinuria, Abatacept ha determinato un significativo miglioramento suggerendo quindi una possibile attività biologica anche nella patologia lupica che merita di essere approfondita in altri futuri trials.

In un'altra sessione abstract è stato valutato il rapporto tra LES e patologie cardiache. Nel LES è presente una aterosclerosi accelerata, in particolare in pazienti afro-americani, e l'infiammazione è un fattore di rischio sia per l'instabilità di placca, sia per l'aterosclerosi. Presso l'università Johns Hopkins a Baltimora è stato possibile misurare, tramite nuove tecniche d'imaging, come la placca non calcifica sia altamente instabile ed abbia un alto grado infiammatorio rispetto alla placca calcifica.

Un altro studio condotto in USA ci conferma un outcome gravidico favorevole nella maggior parte di donne con LES. Su 332 pazienti l'80% di esse ha avuto una gravidanza a termine non complicata. Eventi avversi sono stati associati a pazienti con aumentata attività di malattia in gravidanza, alti titoli di anticorpi antifosfolipidi ed alti livelli di acido urico al basale.

Da sottolineare è anche la sessione relativa ai nuovi biomarkers nel LES in grado non solo di diagnosticare la malattia, ma anche di monitorarne l'attività nel tempo e di identificare prognosticamente quali pazienti andranno incontro a complicanze d'organo, in particolare alla nefrite lupica, e quali pazienti avranno una migliore risposta farmacologica.

Ampio spazio è stato inoltre dato alla difficoltà di trattare alcune forme di LES, in particolare le manifestazioni muco-cutanee refrattarie al tradizionale trattamento con il farmaco antimalarico idrossiclorochina. Il professor Isenberg di Londra ha spiegato come tale farmaco possa essere prezioso nel trattare rash ma anche astenia, artralgie e nel ridurre i livelli di colesterolo. Nel 50% dei pazienti tuttavia, è utile potenziare il trattamento con farmaci immunosoppressori, quali l'azatioprina, il methotrexate, il micofenolato mofetile. Le manifestazioni muco-cutanee, tuttavia, spesso rispondono meglio alla talidomide, al suo analogo lenalinomide o in alternativa al dapsone o alla quinacrina. La scelta del farmaco deve quindi essere personalizzata per ogni singolo paziente, considerando anche i possibili effetti collaterali di ogni singolo farmaco.

E' stata inoltre data rilevanza alla sessione relativa al trattamento della nefrite lupica. Sono state presentate le ultime linee guida ACR per lo screening, la definizione ed il management della nefrite lupica negli adulti. Esse sono state stilate tramite l'opinione di esperti reumatologi, nefrologi e patologi ed i dati presenti in letteratura, e probabilmente verranno pubblicate nel 2012. Grande importanza viene data alla biopsia renale; ogni paziente con evidenza clinica di nefrite lupica attiva, precedentemente non trattato, deve essere sottoposto a biopsia renale se non strettamente controindicato. I risultati della biopsia devono quindi essere classificati in base all'International Society Nephrology/Renal Pathology Society Classification of lupus nephritis (ISN/RPS) ed in base a tale classificazione vengono scelte le più appropriate strategie terapeutiche. Solitamente si utilizzano il micofenolato mofetile o la ciclofosfamide per indurre la remissione ed il micofenolato mofetile o l'azatioprina per il mantenimento. Per tutti i pazienti con nefrite lupica è raccomandato l'utilizzo di idrossiclorochina, un ACE-inibitore in caso di proteinuria ≥ 0.5 g/24 ore o un equivalente rapporto proteine/creatinina, mantenere livelli pressori $\leq 130/80$ mmHg, statine in caso di LDL >100 mg/dl ed è inoltre consigliato un attento counseling della gravidanza.

Nel visitare l'area espositiva, poi, sono stata sorpresa nel notare come negli USA vengano già utilizzati molti farmaci di cui noi attualmente abbiamo esperienza solo tramite trials clinici, in particolar modo i biologici per il LES quali il Belimumab.

Non mi resta che concludere ringraziando il Gruppo Italiano per la lotta contro il LES per avermi consentito di partecipare ad un evento sicuramente importantissimo per la mia formazione e per l'approfondimento dei vari aspetti della patologia lupica, nella fantastica cornice della città di Chicago.