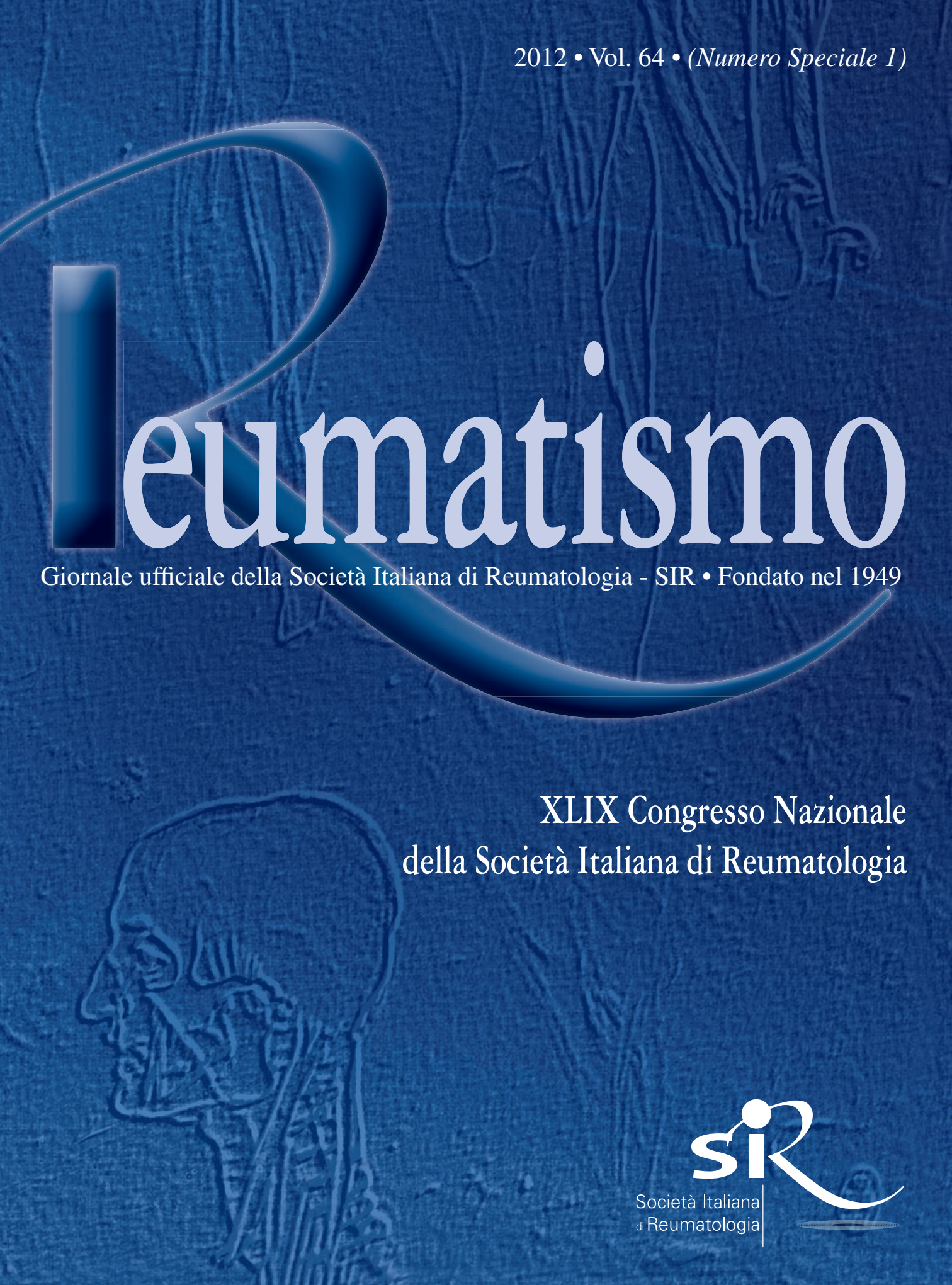
2012 • Vol. 64 • *(Numero Speciale 1)*

Reumatismo

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

XLIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia



SIR
Società Italiana di Reumatologia

REUMATISMO

Giornale ufficiale della Società Italiana di Reumatologia
Fondato nel 1949

© Copyright 2012 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Sede Redazione "Reumatismo"
Cattedra e Divisione di Reumatologia
Via Giustiniani 2 - 35128 Padova
Tel 049 821 2190 - 049 821 2199 - 049 876 3852
Fax 049 821 2191 - 049 876 3852
E-mail: redazione@reumatismo.org

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
Giovanni Minisola

Past President
Carlomaurizio Montecucco

Presidente Eletto
Marco Matucci Cerinic

Vice Presidente
Alessandro Mathieu

Segretario Generale
Piercarlo Sarzi-Puttini

Consiglieri
Silvano Adami • Gianfilippo Bagnato
Gerolamo Bianchi • Roberto Caporali
Giovanni D'Avola • Bruno Frediani
Marcello Govoni • Nazzarena Malavolta
Pier Luigi Meroni • Alberto Migliore
Ignazio Olivieri

Segretario alla Presidenza
Gian Domenico Sebastiani

Tesoriere
Sergio Castellini

Collegio dei Presidenti Onorari
Presidente
Ugo Carcassi
Vice Presidente
Giampiero Pasero
Segretario
Umberto Ambanelli

Stefano Bombardieri • Bianca Canesi • Silvano Todesco

Collegio dei Revisori dei Conti
Presidente
Carlo Lumi
Revisore
Antonio Marchesoni
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 (Pavia), P. Sarzi-Puttini (Milano)

Vicedirettori *(Associate Editors)*
S. Adami (Verona), W. Grassi (Ancona), C. Montecucco (Pavia),
I. Olivieri (Potenza), 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), A. Spadaro (Roma)

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

Comitato Scientifico

R.D. Altman (Miami, USA)
L. Altomonte (Roma)
U. Ambanelli (Parma)
B. Amor (Paris, France)
G.F. Bagnato (Messina)
L. Bambara (Verona)
T. Bardin (Paris, France)
C.M. Black (London, England)
M.C. Boissier (Paris, France)
S. Bombardieri (Pisa)
M. Botto (London, England)
E. Cacace (Cagliari)
A. Calin (Bath, England)
B. Canesi (Milano)
F.P. Cantatore (Foggia)
F. Cantini (Prato)
A. Carcassi (Sassari)
R. Cattaneo (Brescia)
A. Ciocci (Roma)
M.L. Ciompi (Pisa)
M. Cutolo (Genova)
J.M. Dayer (Genève, Suisse)
S. De Vita (Udine)
O. Di Munno (Pisa)
P.A. Dieppe (Bristol, England)
M. Doherty (Nottingham, England)
A. Doria (Padova)
F. Fantini (Milano)
G. Ferraccioli (Roma)
C. Ferri (Modena)
A. Fioravanti (Siena)
B. Frediani (Siena)
L. Frizziero (Bologna)
M. Galeazzi (Siena)
P.F. Gambari (Padova)
R. Gerli (Perugia)
R. La Corte (Ferrara)
G. Lapadula (Bari)
G. Leardini (Venezia)
A. Mannoni (Firenze)
A.T. Masi (Peoria, USA)
A. Mathieu (Cagliari)
M. Matucci Cerinic (Firenze)
B. Mazières (Toulouse, France)
Q. Mela (Cagliari)
R. Meliconi (Bologna)
P.L. Meroni (Milano)
S. Migliaresi (Napoli)
P. Migliorini (Pisa)
G. Minisola (Roma)
V. Modena (Torino)
R. Numo (Bari)
G.S. Panayi (London, England)
E. Pascual (Alicante, Espana)
G.P. Pasero (Pisa)
G. Passiu (Sassari)
G. Perpignano (Cagliari)
C. Pitzalis (London, England)
H. Roux (Marseille, France)
A. Ruffatti (Padova)
F. Salaffi (Ancona)
R. Scarpa (Napoli)
L. Sinigaglia (Milano)
J. Smolen (Wien, österreich)
S. Stisi (Benevento)
E. Taccari (Roma)
A. Tincani (Brescia)
S. Todesco (Padova)
G. Triolo (Palermo)
W. Troise Rioda (Parma)
F. Trotta (Ferrara)
G. Valentini (Napoli)
G. Valesini (Roma)
S. Zeni (Milano)

COMITATO SCIENTIFICO

Carlomaurizio Montecucco

Gianfilippo Bagnato

Stefano Bombardieri

Roberto Caporali

Marco Amedeo Cimmino (Editor Reumatismo)

Maurizio Cutolo

Luigi Di Matteo

Ombretta Di Munno

Andrea Doria

Marcello Govoni

Marco Matucci Cerinic

Giovanni Minisola

Maurizio Muratore

Ignazio Olivieri

Angelo Pucino

Fausto Salaffi

Carlo Salvarani

Piercarlo Sarzi-Puttini

Gabriele Valentini

Claudio Vitali

Silvana Zeni

Segreteria Scientifica
SIR - Società Italiana di Reumatologia
e-mail: segreteria.sir@reumatologia.it
www.reumatologia.it

Segreteria Organizzativa
AIM Group International
Sede di Milano: Via G. Ripamonti, 129 - 20141 Milano
Tel. 02 56601.1 - Fax 02 56609045
e-mail: sir2012@aimgroup.eu - www.congressosir2012.com

Società Italiana di Reumatologia

XLIX CONGRESSO NAZIONALE

della Società Italiana di Reumatologia

21 - 24 Novembre 2012

MiCo MILANO CONGRESSI

INDICE

MERCOLEDI 21 NOVEMBRE

RACCOMANDAZIONI E CONSENSUS

Artrite Reumatoide (Raccomandazioni)
F. Conti 4

Artrite Psoriasica (Raccomandazioni)
A. Marchesoni 7

Gotta (Consensus)
R. Ramonda 11

Artrosi della Mano (Consensus)
M. Scarpellini 18

LETTURA "LUIGI SCHIAVETTI"

Neoformazione ossea nella fisiopatologia dell'osteoporosi
M. Rossini 24

FOCUS ON VITAMINA D

Vitamina D e artrite reumatoide: European Project on Patient Reported Outcome
M. Cutolo 34

22 NOVEMBRE

USO OFF-LABEL DEI BIOLOGICI

Anakinra
M. Galeazzi 42

Anti-TNF
P. Sarzi-Puttini 44

Anti-CD20
G. Ferraccioli 50

Altri biologici
G. Valesini 53

DIAGNOSTICA STRUMENTALE DELLE MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSO

Il ruolo di densitometria e ultrasonometria
N. Malavolta 56

Il ruolo della morfometria vertebrale
B. Frediani 60

Il ruolo della scintigrafia ossea
G. Mariani 66

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIMER (SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA RESPIRATORIA) PNEUMO-REUMA SENZA FRONTIERE

Interstiziopatie polmonari: classificazione e terapia
L. Richeldi 76

Approccio pneumologico all'ipertensione polmonare
C. Albera 78

La diagnosi precoce dell'ipertensione polmonare
S. Harari 79

Polmone e vasculiti
C. Salvarani 80

LA SFIDA DELL'EARLY OSTEOARTROSI

Futuro impatto dell'osteoartrosi nella popolazione italiana
G. Bagnato 84

Il problema della diagnosi dell'"early osteoarthritis"
A. Migliore 86

Prospettive farmacologiche
L. Punzi 87

Interventi non farmacologici
A. Mannoni 90

COMUNICAZIONI ORALI VERSO EULAR 2013 (1)

Cardiac involvement in systemic sclerosis: the added value of magnetic resonance imaging
L. Gargani, A. Pingitore, D. De Marchi, S. Guiducci, G. Todiere, S. Bellando Randone, C. Bruni, M. Doveri, L. Bazzichi, S. Bombardieri, M. Lombardi, E. Picano, M. Matucci Cerinic 94

Tocilizumab in refractory Takayasu's arteritis: 7 patients followed at a single italian centre
E. Tombetti, E. Baldissera, S. Franchini, P. Aiello, F. Motta, B. Guglielmi, M.G. Sabbadini 94

Giant cell arteritis presenting as fever of unknown origin: evaluation of delays in recognition in a hospital-based population
C. Stagnaro, R. Talarico, C. Ferrari, A. D'Ascanio, S. Bombardieri 94

Quantitative evaluation of anti-foxe-3 AB identifies a subset of anti-cenp positive systemic sclerosis patients who are less prone to develop active disease
L. Di Giglio, G. Cuomo, E. Favoino, E. Favia, V. Racanelli, F. Dammacco, G. Valentini, F. Perosa 94

Protective and pathogenetic autoantibodies in lupus glomerulonephritis
N. Bassi, A. Ghirardello, M. Gatto, L. Nalotto, S. Bettio, M. Zen, D. Del Prete, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria 94

Psychometric properties of italian version of the revised fibromyalgia impact questionnaire: an evaluation using classical test theory and rasch analysis
A. Ciapetti, F. Franchignoni, A. Giordano, S. Gasparini, M. Ottonello, F. Salaffi 94

Correlations between dermal thickness, peripheral blood perfusion and nailfold microangiopathy in systemic sclerosis patients
B. Ruaro, C. Pizzorni, E. Alessandri, G. Zampogna, M.A. Cimmino, B. Seriolo, M. Cutolo, A. Sulli 94

Long term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Behçet's disease
P. Leccese, L. Latanza, A. Padula, A. Nigro, S. D'Angelo, M. Gilio, C. Palazzi, I. Olivieri 94

COMUNICAZIONI ORALI
ARTRITE REUMATOIDE (1)

Effetti dell'infliximab su monociti/macrofagi isolati da pazienti con artrite reumatoide
A. Corrado, A. Neve, A. Gaudio, A. Mele, F.P. Cantatore 95

Porphyromonas gingivalis e la patogenesi dell'artrite reumatoide: valutazione del tessuto sinoviale
M. Totaro, S. D'Onghia, E. Gremese, L. Petricca, S. Marchetti, S. Alivernini, S. Canestri, B. Tolusso, P. Cattani, G. Ferraccioli 95

La nuova definizione di remissione clinica ACR/EULAR per artrite reumatoide identifica i pazienti con persistente assenza di disabilità e soppressione della sinovite rilevata ecograficamente
G. Sakellariou, C.A. Scirè, S.M. Verstappen, C. Montecucco, R. Caporali 95

Fattori predittivi di infiltrato cellulare aggregato alla biopsia sinoviale in pazienti con artrite reumatoide e artrite periferica indifferenziata
S. Alivernini, M.C. Totaro, S. Canestri, L. Petricca, E. Gremese, B. Tolusso, G. Ferraccioli 95

Fenotipo B cellulare e risposta alla terapia con tocilizumab in pazienti affetti da artrite reumatoide
M. Nowik, A.L. Fedele, S. Canestri, B. Tolusso, C. Di Mario, E. Gremese, G. Ferraccioli 95

Importanza del polimorfismo 158V/F del recettore FCgamma receptor 3A nel programmare la terapia con rituximab nell'artrite reumatoide
M. Fabris, L. Quartuccio, E. Pontarini, P. Masolini, A. Zabotti, M. Benucci, D. Biasi, F. Schiavon, R. Bortolotti, P. Sarzi-Puttini, P. Morassi, F. Fischetti, L. Bazzichi, R. Pellerito, M.A. Cimmino, A. Semeraro, R. Caporali, M. Govoni, S. Bombardieri, S. De Vita 95

Fattori predittivi di risposta clinica in una coorte di pazienti affetti da artrite reumatoide severa vs moderata secondo gli scores del DAS28
F. Atzeni, S. Bongiovanni, A. Marchesoni, M. Fillippini, R. Caporali, R. Gorla, L. Cavagna, E.G. Favalli, G. Monti, D. Ventura, P. Sarzi-Puttini 95

Fenotipo B cellulare e artrite indifferenziata: le sottopopolazioni B cellulari naïve-attivate caratterizzano i pazienti sieropositivi
L. Petricca, A.L. Fedele, S. Canestri, B. Tolusso, G. De Luca, E. Gremese, M.C. Totaro, S. Alivernini, G. Ferraccioli 95

COMUNICAZIONI ORALI
VASCULITI

Valutazione retrospettiva dell'utilizzo di immunosoppressori in associazione allo steroide nel trattamento dell'arterite giganto-cellulare
A. Carbonella, G. Berardi, L. Petricca, R. Privitera, M. Bocci, E. Gremese, G. Ferraccioli 96

Coinvolgimento oculare in corso di arterite temporale: studio cross-sectional in un centro di riferimento
R. Talarico, M. Figus, C. Stagnaro, C. Ferrari, A. D'Ascanio, S. Bombardieri 96

Gravidanza e vasculiti: studio multicentrico sull'outcome materno fetale di 43 gravidanze seguite prospetticamente
M. Fredi, M.G. Lazzaroni, C. Tani, V. Ramoni, M. Gerosa, F. Inverardi, L. Andreoli, R.A. Sinico, M. Motta, A. Lojacono, A.L. Brucato, R. Caporali, P.L. Meroni, C. Montecucco, M. Mosca, A. Tincani 96

L'interleuchina 33 (IL-33) è iperespressa nelle arterie dei pazienti con arterite a cellule giganti (GCA)
F. Ciccia, G. Guggino, A.R. Giardina, S. Raimondo, R. Alessandro, C. Salvarani, G. Triolo 96

Utilità di infliximab nell'arterite di Takayasu: studio multicentrico su una casistica di 15 pazienti
F. Zuliani, L. Quartuccio, F. Schiavon, V. Carraro, E. Catarsi, A.Tavoni, L. Punzi, S. Bombardieri, S. De Vita 96

Eziologia delle uveiti: studio hospital-based in un centro di riferimento
R. Talarico, M. Figus, C. Ferrari, C. Stagnaro, C. Posarelli, A. D'Ascanio, S. Bombardieri 96

Qualità della vita nella vasculite crioglobulinemica severa e miglioramento dopo terapia con rituximab
L. Quartuccio, M. Isola, P. Masolini, P. Scaini, R. Zani, A. Tavoni, M. Pietrogrande, S. Bombardieri, S. De Vita 96

Ruolo del methotrexate nella polimialgia reumatica: efficacia come agente steroido-risparmiatore in definiti sottogruppi di pazienti
L. Corazza, L. Quartuccio, G. Gregoraci, F. Zuliani, M. Regis, G. De Marchi, S. Salvin, M. Isola, S. De Vita 97

Efficacia a lungo termine del protocollo infusionale "4+2" con rituximab in casi di crioglobulinemia mista HCV-associata con glomerulonefrite membranoproliferativa e severa polineuropatia
D. Roccatello, S. Sciascia, S. Baldovino, D. Rossi 97

COMUNICAZIONI ORALI
LUPUS (1)

Aumentata espressione di TLR 3, 7 e 9 a livello glomerulare e tubulo-interstiziale in pazienti affetti da nefropatia lupica
S. Truglia, F.R. Spinelli, C. Giannakakis, F. Ceccarelli, F. Martinelli, E. Cirpiano, M. Pendolino, C. Alessandri, F. Miranda, L. Massaro, C. Perricone, V. Conti, M. Bombardieri, G. Valesini, F. Conti 98

Il trattamento della gravidanza in donne con sindrome da anticorpi antifosfolipidi ad alto rischio di complicanze materno fetali
M. Favaro, A. Ruffatti, A. Calligaro, T. Del Ross, M. Tonello, C. Infantolino, A.T. Ruffatti, M.T. Gervasi, L. Punzi 98

Un sottogruppo di anticorpi anti-beta2 glicoproteina i cross-reagisce con il toll-like receptor 4 inducendo un fenotipo proinfiammatorio nelle cellule endoteliali e nei monociti
C. Alessandri, F. Conti, T. Colasanti, M. Pendolino, A. Capozzi, M. Sorice, F. Delunardo, A. Longo, M. Pierdominici, S. Truglia, A. Siracusano, E. Ortona, P. Marguti, G. Valesini 98

Correlazione fra classe istologica e indice di resistenza renale nei pazienti con nefrite lupica
F. Ceccarelli, A. Gigante, C. Perricone, L. Massaro, M. Pendolino, F. Martinelli, M. Bove, F.R. Spinelli, C. Alessandri, S. Truglia, F. Miranda, R. Cianci, G. Valesini, F. Conti 98

Danno cumulativo e pattern di attività nel lupus eritematoso sistemico: studio su una coorte di 165 pazienti seguiti per sette anni
M. Zen, L. Nalotto, M. Gatto, S. Bettio, N. Bassi, A. Ghirardello, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria 98

Fattori di rischio associati al danno "precoce" del SNC nel LES: analisi mediante imaging con tensori di diffusione (DTI)
P. Tomietto, F. Casagrande, M. Ukmar, L. Weis, P. Morassi, R. Moretti, G. Biolo, C. Giansante, M. Cova 98

Fattori di rischio associati ad alterazioni "precoci" del SNC in pazienti con LES: un'analisi mediante RMN perfusionale
P. Tomietto, F. Casagrande, M. Ukmar, L. Weis, P. Morassi, R. Moretti, G. Biolo, C. Giansante, M. Cova 99

Cellule B ZAP70+ e plasmablasti come marcatori di attività e remissione di malattia in pazienti con lupus eritematoso sistemico
L. Messuti, E. Gremese, B. Tolusso, M. Nowik, S. Canestri, L. Petricca, M.R. Gigante, G. Ferraccioli 99

COMUNICAZIONI ORALI
SCLEROSI SISTEMICA (1)

Borderline right ventricular involvement in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension
L. Gargani, P. Gosciniak, C. Bruni, S. Guiducci, S. Bellando Randone, L. Pratali, G. Agoston, A. Moggi Pignone, A. Varga, R. Sicari, E. Picano, M. Matucci Cerinic 100

Tomografia a coerenza ottica: un nuovo biomarker quantitativo di imaging nella sclerosi sistemica
G. Abignano, S. Aydin, C. Castillo-Gallego, D. Woods, A. Meekings, D. Mcgonagle, P. Emery, F. Del Galdo 100

Ruolo dell'osteopontina (OPN) nella patogenesi della sclerosi sistemica e in modelli di fibrosi in vitro indotta da bleomicina e da endotelina-1/TGF-BETA
C. Corallo, N. Volpi, D. Franci, G. Landi, A. Montella, R. Nuti, N. Giordano 100

Prospective study on transition from primary to secondary Raynaud's phenomenon
E. Bernero, G. Ferrari, B. Ruaro, F. Ravera, C. Pizzorni, G. Zampogna, M.A. Cimmino, B. Seriolo, M. Cutolo, A. Sulli 100

Validità dell'analisi quantitativa computerizzata della fibrosi polmonare nella sclerosi sistemica mediante l'impiego di Osirix: correlazione con la valutazione semiquantitativa in TCAR
M. Carotti, F. Salaffi, A. Ariani, M. Gutierrez, E. Bichisecchi, G. Giuseppetti 100

Analisi della dinamica del microcircolo nella sclerodermia: la very early scleroderma (VEDOSS) rappresenta un'entità a parte?
M. Cazzato, A. Della Rossa, P. Pepe, S. Casigliani, A. D'Ascanio, A. Tavoni, L. Bazzichi, S. Bombardieri 100

La positività degli ANCA in corso di sclerosi sistemica: possibile biomarcatore di miocardite e di ridotta sopravvivenza
G. Berardi, S.L. Bosello, G. De Luca, G. Ferraccioli 100

Patients with very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) present esophageal and anorectal involvement: data from a single Eustar centre
G. Lepri, S. Bellando Randone, S. Guiducci, I. Giani, G. Carnesecchi, C. Bruni, J. Blagojevic, A. Radicati, F. Pucciani, M. Matucci Cerinic 100

COMUNICAZIONI ORALI
ARTROPATIE DEGENERATIVE E DISMETABOLICHE, FIBROMIALGIA

Le piastrine sono la prinicipale sorgente di metalloproteinasi di matrice 2 nel liquido sinoviale di pazienti affetti da gonartrosi e sono modulate dalla somministrazione intra-articolare di acido ialuronico a basso peso molecolare
F. Luccioli, A. Alunno, E. Falcinelli, G. Santoboni, S. Momi, G. Mirabelli, E. Petito, E. Bartoloni, O. Bistoni, S. Caterbi, P. Gresele, R. Gerli 101

Stili di vita e abitudini alimentari nei pazienti affetti da gotta: analisi cross-sectional dello studio King
F. Furini, M. Govoni, M. Manara, L. Santo, I. Prevete, E. Zaccara, F. Salaffi, C. Montecucco, M. Matucci Cerinic, G. Minisola 101

Terapia ipouricemizzante con inibitori della xantino-ossidasi in pazienti affetti da gotta: analisi cross-sectional dello studio King
M. Favero, L. Punzi, C.A. Scirè, S. Sallì, S. Scarpato, F. Serale, E. Tirri, C. Montecucco, M. Matucci Cerinic, G. Minisola 101

Rapid3 as valid and time-sparing composite index for evaluation of patients with knee or hip osteoarthritis
A. Lurati, D. Bompane, L. Bertani, M.G. Marrazza, K. Re, M. Scarpellini 101

Fibromialgia e glutine: mito o realtà?
F. Tovoli, L. Giampaolo, G. Caio, M. Monti, M. Piscaglia, A. Fabbri, C. Parisi, L. Bolondi, U. Volta 101

Prevalence of fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis
A. Ciapetti, F. Salaffi, S. Gasparini, M. Gutierrez, L. Di Geso, M. Carotti 101

Effect of kaltenborn mobilization on pain sensitivity and motor performance in relation to central sensitization in patients with carpometacarpal osteoarthritis: secondary analysis of a clinical trial
J. Villafane, G. Silva, C. Fernandez De Las Peñas 101

Ultrasound learning curve in gout: a modular dedicated training programme
M. Gutierrez, L. Di Geso, J. Rovisco, M. Di Carlo, A. Ariani, E. Filippucci, W. Grassi 101

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SER (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGIA) VOCAZIONE CONDIVISA E IMPEGNO COMUNE PER LA RICERCA

The organization of Spanish Society of Rheumatology (SER)
S. Muñoz-Fernandez 104

How is SER involved in research in Spain
F. Diaz Gonzalez 105

Organization and activities of SIR
M. Matucci Cerinic 106

The role of SIR in the epidemiological research: the KING study
C.A. Sciré 107

NUOVI ASPETTI DELL'INFIAMMAZIONE

L'inflammasoma
M. Battellino 114

Produzione di citochine proinfiammatorie in pazienti con sindrome di Blau portatori della mutazione PE383K nel gene CARD15/NOD2
P. Galozzi, E. Greco, A. Gava, P. Sfriso, D. Basso, M. Plebani, L. Punzi 119

La linfoneogenesi
A. Manzo 120

Livelli sierici della leptina, resistina, visfatina ed adiponectina nella sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS)
L. Cantarini, L. Obici, G. Simonini, R. Cimaz, M.R. Bacarelli, G. Merlini, A. Vitale, O.M. Lucherini, M.G. Brizi, I. Muscari, M. Galeazzi, A. Fioravanti 123

Ruolo dei recettori dell'adenosina
M. Padovan 124

INFEZIONI E MALATTIE REUMATICHE

Infezioni emergenti e artropatie
P. Viale 126

IL-18: un biomarker per la diagnosi differenziale tra AOSD e sepsi
S. Colafrancesco, R. Priori, A. Minniti, C. Alessandri, C. Perricone, G. Iaiani, G. Valesini 127

Reumatismo articolare acuto e reumatismi post-streptococcici
V. Gerloni 128

Rate of serious infections in Behçet's disease patients receiving biologic therapies: a prospective observational study
C. Ferrari, R. Talarico, C. Stagnaro, L. Bazzichi, A. D'Ascanio, S. Bombardieri 129

Spondiloartriti reattive
C. Palazzi 130

23 NOVEMBRE

PERSONALIZED MEDICINE: UN NUOVO ASPETTO DELL'USO DEI FARMACI BIOLOGICI

Farmacodinamica dei farmaci biologici
G. Pasut 140

Studio clinico di fase IB con F8-IL10, una immunocitochina anti infiammatoria per la terapia dell'artrite reumatoide utilizzata in combinazione con metotressato
M. Galeazzi, C. Baldi, E. Prisco, M. Bardelli, D. Neri, L. Giovannoni, E. Selvi, R. Caporali 143

Monitoring bioavailability and immunogenicity in arthritis patients treated with tumor necrosis factor-inhibitors
K. Bendtzen 144

Il trattamento con secukinumab migliora l'ACR50, l'HAQ-DI e i tassi di remissione EULAR nei pazienti con artrite reumatoide
S. Adami, M. Genovese, H. Kellner, P. Durez, C.E. Codding, G. Ligozio, H.B. Richards, C. Escrig, S. Mpofu 146

Updating sull'uso dei biologici in gravidanza
P.L. Meroni 147

UPDATE SUL COMPLEMENTO NELLE MALATTIE REUMATICHE

Aspetti metodologici
M. Cicardi 150

Complemento e lupus eritematoso sistemico
R. Perricone 154

Complemento e artrite reumatoide
F. Tedesco 158

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIIA-SIPREC (SOCIETÀ ITALIANA IPERTENSIONE ARTERIOSA - SOCIETÀ ITALIANA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE) COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARE NELLE MALATTIE REUMATICHE: NUOVI FATTORI DI RISCHIO?

Stima del rischio cardiovascolare nel paziente reumatologico
C. Borghi 164

Lipoproteine e malattie autoimmuni
F. Bernini 173

Ipertensione arteriosa e malattie reumatiche: aspetti epidemiologici e terapeutici
G.B. Desideri 176

Profilo lipidico in corso di artrite reumatoide e modificazioni in relazione alla terapia di fondo
R. Gerli 181

BASIC SCIENCE IN REUMATOLOGIA

Lettura introduttiva
F. Annunziato 188

Ruolo della sirtuina 1 nella modulazione dell'infiammazione indotta da microcristalli di pirofosfato di calcio
F. Oliviero, A. Scanu, G. Ceolotto, P. Sfriso, P. Spinella, L. Punzi 189

Studio delle cellule mesenchimali stromali in un modello murino di lupus eritematoso sistemico
C. Tani, S. Vagnani, F. Querci, S. Pacini, R. Fazzi, L. Carli, S. Bombardieri, M. Petrini, M. Mosca 190

Funzione immunoregolatoria delle cellule dendritiche follicolari in un modello di risposta autoimmune
M.E.M. El Shikh, M. Biggioggero, E.G. Favalli, P.L. Meroni, C. Pitzalis 191

Neuropeptides activate TRPV 1 in RA synoviocytes and foster IL-8 production
R. Terenzi, S. Guiducci, E. Romano, M. Manetti, F. Bandinelli, F. Nacci, M. Matucci Cerinic 192

Polymorphic alleles in EXON 1 of the CTLA4 gene predict the response to abatacept
R. Talotta, G. Bagnato, F. Atzeni, M.C. Ditto, A. Bitto, F. Squadrito, A. Lo Gullo, P. Sarzi Puttini, G.F. Bagnato 193

CD3+CD4-CD8- double negative (DN) T cells represent an in vivo activated TH17-cell subset strongly resistant to corticosteroids in patients with Sjögren's syndrome
A. Alunno, S. Caterbi, O. Bistoni, E. Bartoloni, P. Montanucci, G. Santoboni, G. Mirabelli, F. Cannarile, V. Valentini, D. Beghelli, R. Gerli 194

COMUNICAZIONI ORALI VERSO EULAR 2013 (2)

CTLA4-IG influence on intracellular signaling (NF-KB patway) in human macrophages
R. Brizzolara, P. Montagna, S. Soldano, A. Sulli, B. Seriolo, B. Villaggio, P.F. Triolo, L. Felli, M. Cutolo 195

Diagnostic performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: systematic literature review and meta-analysis
G. Sakellariou, C.A. Scirè, C. Montecucco 195

Analysis of synovial biomarkers, clinical, imaging outcomes measures of the synovitis response to intra-articular tnf blockade in peripheral spondyloarthritis
K. Gazzola, P. Sfriso, F. Oliviero, F. Lunardi, F. Calabrese, L. Cozzi, M. Vezzù, R. Nardacchione, R. Stramare, L. Rubaltelli, J.M. Dayer, L. Punzi, U. Fiocco 195

Local expression of the atypical chemokine receptor D6 in systemic sclerosis
V. Codullo, M. Singh, H. Baldwin, C. Fusetti, R. Caporali, I.B. Mcinnes, C. Montecucco, G.J. Graham 195

Low frequency of MRI remission in rheumatoid arthritis patients in clinical remission
C. Cosso, F. Barbieri, G. Zampogna, C. Pizzorni, F. Paparo, R. Piccazzo, G. Garlaschi, M. Cutolo, M.A. Cimmino 195

Synovial B cell infiltration in relationship to diagnosis and outcome in early arthritis according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria
S. Bugatti, A. Manzo, F. Benaglio, B. Vitolo, M.E. Romano, R. Caporali, C. Montecucco 195

Should parathormone levels be considered as a predictor of clinical disease activity in a group of rheumatoid arthritis affected patients?
M. Meroni, S. Paolino, G. Botticella, A. Casabella, E. Alessandri, B. Seriolo, M. Cutolo 195

Critical review on signs and symptoms in the undifferentiated connective tissue disease (UCTD)
L. Pascoli, S. Antonelli, G. Minisola 195

COMUNICAZIONI ORALI
ARTRITE REUMATOIDE (2)

Fenotipo B cellulare e artrite reumatoide early: plasmablasti e cellule B ZAP-70+ caratterizzano i pazienti sieropositivi
A.L. Fedele, B. Tolusso, E. Gremese, S. Canestri, S.L. Bosello, A. Carbonella, G. Ferraccioli 196

Platelets are actively involved in rheumatoid synovitis as they represent the main source of matrix metalloproteinase 2 in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis
A. Alunno, F. Luccioli, E. Falcinelli, G. Santoboni, S. Momi, G. Mirabelli, E. Petito, E. Bartoloni, O. Bistoni, S. Caterbi, P. Gresele, R. Gerli 196

Gli effetti a 6 mesi del blocco della costimolazione sulle sottopopolazioni t di pazienti con artrite reumatoide trattati con abatacept: riduzione delle cellule T CD28negative (CD28neg) secernenti IFN-gamma e T CD4+ producenti IL17 dopo stimolo in vitro
M. Scarsi, C. Zanotti, L. Imberti, S. Piantoni, A. Tincani, P. Airò 196

Light (TNFSF14), catepsina K, DKK-1 e sclerostina nell'artrite reumatoide: effetti del trattamento anti-TNF alfa sulla via di segnalazione WNT/BETA catenina
A. Cauli, G. Dessole, G. Porru, M. Piga, A. Vacca, V. Ibba, P. Garau, A. Mathieu 196

Remissione clinica ed ecografica a 6 mesi in una coorte consecutiva di pazienti con early rheumatoid arthritis
I. Farina, E. Galuppi, C. De Giorgio, S. Giacuzzo, M. Bruschi, G. Ciancio, M. Govoni 196

Analisi delle differenze tra fumatori e non fumatori in una casistica monocentrica di pazienti affetti da artrite reumatoide
A. Consensi, A. Parma, M. Doveri, M. Cazzato, M. Mazzantini, L. Bazzichi, P. Pepe, S. Bombardieri 196

Analisi delle caratteristiche della recidiva di malattia dopo sospensione di etanercept in pazienti affetti da artrite reumatoide
M.S. Chimenti, G. Di Muzio, D. Graceffa, E. Ballanti, M. Rinaldi, B. Kroegler, R. Perricone 197

Rituximab nella pratica clinica italiana: risultati a 24 mesi dello studio Rubino
L. Bazzichi, D. Biasi, L. Quarta, R. Vitetta, C. Lunardi, R. Russo, B. Kroegler, C. Meschini, F. Sernissi, E. Fracassi, S. Bombardieri, S. Adami, M. Muratore, R. Pellerito 197

COMUNICAZIONI ORALI:
SINDROME DI SJÖGREN

Prevalenza e valore predittivo dei fattori di rischio tradizionali cardiovascolari in una coorte di pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria
E. Bartoloni, A. Alunno, C. Baldini, R. Priori, L. Quartuccio, F. Carubbi, S. Colafrancesco, M. Maset, S. Bombardieri, G. Valesini, S. De Vita, R. Giacomelli, R. Gerli 198

Ruolo del pathway IL-33/ST2 nella sindrome di Sjögren
L. Navarini, D. Margiotta, M. Vadacca, B. Maresca, A. Vernuccio, A. Taccone, P. Alemanno, A. Afeltra 198

Espressione tissutale dell'autoantigene RO-52 nel muscolo scheletrico di pazienti con miosite e diverso quadro autoanticorpale
L. Cantarini, M.G. Brizi, D. Franci, P. Lorenzoni, A. Vitale, M. Galeazzi, E. Frati, R. De Stefano, B. Frediani, M. Volpi 198

Complicanze linfoproliferative in corso di sindrome di Sjögren primaria: prevalenza e aspetti comuni in un'ampia casistica di pazienti
L. Quartuccio, M. Maset, C. Baldini, R. Priori, E. Bartoloni, F. Carubbi, M. Isola, N. Luciano, G. Picarelli, A. Alunno, R. Giacomelli, R. Gerli, G. Valesini, S. Bombardieri, S. De Vita 198

Quantificazione delle microparticelle endoteliali circolanti e delle cellule progenitrici endoteliali in pazienti con sindrome di Sjögren primaria: potenziale correlazione con caratteristiche cliniche e markers immunologici
E. Bartoloni, A. Alunno, M. Pirro, O. Bistoni, F. Bagaglia, F. Luccioli, G. Santoboni, G. Mirabelli, F. Cannarile, R. Gerli 198

Sindrome di Sjögren primitiva (PSS) come malattia sistemica: analisi retrospettiva di una casistica multicentrica di 1115 pazienti
C. Baldini, P. Pepe, L. Quartuccio, R. Priori, E. Bartoloni, A. Alunno, S. Colafrancesco, A. Gattamelata, M. Maset, M. Modesti, A. Tavoni, S. De Vita, R. Gerli, G. Valesini, S. Bombardieri 199

Studio multicentrico italiano sull'outcome gravidico e fetale nella sindrome di Sjögren primaria
A. Gattamelata, R. Priori, A. Minniti, M. Modesti, S. Colafrancesco, S. Frisenda, M. Framarino Dei Malatesta, M. Maset, L. Quartuccio, S. De Vita, E. Bartoloni, A. Alunno, R. Gerli, F. Strigini, C. Baldini, C. Tani, M. Mosca, S. Bombardieri, G. Valesini 199

L'interleuchina 34 (IL-34) è iper-espressa nelle ghiandole salivari dei pazienti con sindrome di Sjögren ed è associata con l'espansione locale dei monociti CD14(bright) CD16+
F. Ciccia, G. Guggino, V. Rodolico, A. Giardina, S. Raimondo, R. Alessandro, G. Triolo 199

COMUNICAZIONI ORALI
LUPUS (2)

Betametasone, plasmaferesi e immunoglobuline endovena nel trattamento del blocco atrioventricolare congenito autoimmune
A. Hoxha, A. Ruffatti, P. Marson, A. Calligaro, M. Favaro, E. Salvan, E. Mattia, L. Punzi 200

Autoanticorpi anti-dominio I di B2 glicoproteina I nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi
F. Pregnolato, C. Grossi, M. Gerosa, C. Chighizola, G. Norman, M. Mahler, M.O. Borghi, P.L. Meroni 200

Interazione tra beta2glicoproteina i e toll-like receptor 4: un ponte tra immunità innata ed adattativa
E. Raschi, C. Chighizola, C. Grossi, N. Ronda, R. Gatti, M.O. Borghi, P.L. Meroni 200

Polimorfismi del gene TRAF3IP2 e lupus eritematoso sistemico: associazione con la malattia e con lo sviluppo di pericardite
C. Perricone, C. Ciccacci, F. Ceccarelli, D. Di Fusco, E. Cipriano, F.R. Spinelli, G. Novelli, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti 200

Studio prospettico monocentrico per la valutazione dello stato di salute mediante "patient acceptable symptom state" (pass) in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: correlazione gli indici di attività di malattia
L. Massaro, F. Ceccarelli, C. Perricone, F.R. Spinelli, C. Alessandri, S. Truglia, F. Miranda, V. Conti, M. Bove, I. Leccese, V.A. Pacucci, G. Valesini, F. Conti 200

Sopravvivenza di lupus eritematosi sistemici in una casistica monocentrica
E. Mansutti, L. Quartuccio, G. De Marchi, S. Sacco, L. Corazza, S. De Vita 200

La sindrome metabolica influenza il rischio di eventi trombotici arterios nei pazienti di lupus sistemico con e senza sindrome da anticorpi antifosfolipidi
L. Gabriele Falcone, I. Orlando, I. Puca, G. La Montagna 200

Nuove prospettive di interpretazione dei parametri di stiffness arteriosa: risultati dell'analisi di una sotto-popolazione di donne con lupus eritematoso sistemico di lunga durata seguite presso un unico centro
L. Carli, C. Tani, R. Bruno, S. Armenia, G. Cartoni, A. Della Rossa, S. Taddei, S. Bombardieri, M. Mosca 200

COMUNICAZIONI ORALI SCLEROSI SISTEMICA (2)

L'incremento della pressione polmonare stimata all'ecocardiogramma al picco dell'esercizio fisico può essere un segno precoce di ipertensione polmonare in pazienti affetti da sclerosi sistemica?
R. Carignola, V. Data, M. Bianco, P. Destefanis, A. Gambino, E. Montabone, R. Pozzi, C. Albera 201

Valutazione della densità minerale ossea e dei markers del metabolismo minerale nella sclerosi sistemica. studio su una casistica di 84 pazienti
G. Barausse, P. Caramaschi, S. Pieropan, C. Caimmi, S. Tonetta, M. Rossini, D. Gatti, D. Biasi, S. Adami 201

Sclerosi sistemica e fratture da fragilità
M. Manara, N. Del Papa, E. Zaccara, F. Zucchi, M. Varenna, L. Sinigaglia 201

Il possibile ruolo del CD46 nella sclerodermia
C. Scambi, V. Ravagnani, G. Martignoni, C. Colato, P. Guarini, F. Benedetti, M. Sorio, P. Caramaschi, V. La Verde, O. Botolami, L. De Franceschi, S. Pedron, F. Poli, D. Biasi 201

La mano sclerodermica: effetto della terapia occupazionale sullo stato di salute e sulla qualità della vita
K. Stefanantoni, M. Vasile, I. Sciarra, N. Iannace, D. D'Aluisio, L. Maset, L. Passi, A. Scarno, A. Spadaro, G. Valesini, V. Riccieri 201

Trattamento riabilitativo-occupazionale della mano sclerodermica in fase edematosa
M. Cazzato, E. Pereira, S. Bombardieri 201

Guarigione delle ulcere digitali sclerodermiche: ruolo determinante del bosentan e opponente della fibrosi cutanea digitale
A. De Cata, F. Molinaro, M. Berna, G. Mazzoccoli, M. Inglese, S. Stisi, G. Vendemiale 201

Digital ulcers in very early systemic sclerosis (VEDOSS) correlate with esophageal involvement: evidence from a single EUSTAR centre
C. Bruni, S. Guiducci, S. Bellando Randone, G. Lepri, M. Matucci Cerinic 201

COMUNICAZIONI ORALI SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Sopravvivenza in trattamento al primo anti-TNF in pazienti con artrite reumatoide e spondiloartopatie. Analisi dal registro Monitornet
R. Caporali, C.A. Scirè, M. Todoerti, M. Galeazzi, G. Valesini, P. Sfriso, R. Tirri, M. Filippini, P. Sarzi-Puttini, R. Pellerito, G. Delsante, A. Mathieu, L. Sinigaglia, F. Salaffi, G. Minisola, C. Montecucco, S. Todesco, Monitornet Co-autori 202

Frequency of spondyloarthritis in italian patients with Behçet's disease
P. Leccese, S. D'Angelo, M. Gilio, A. Nigro, C. Palazzi, A. Padula, I. Olivieri 202

Validazione di una piattaforma computerizzata (touch screen computer system) per la valutazione ed il monitoraggio intensivo "tight control" delle spondiloentesoartriti assiali (Axial-Spa)
F. Salaffi, S. Gasparini, A. Ciapetti, W. Grassi 202

Tasso di persistenza in terapia biologica di pazienti affetti da spondiloartrite: dati real-life a 8 anni
E.G. Favalli, M. Biggioggero, A.E. Penatti, A. Marchesoni, P.L. Meroni 202

Sacroileite occulta in pazienti asintomatici affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), evidente alla radiografia tradizionale
F. Bandinelli, R. Terenzi, L. Giovannini, M. Milla, S. Genise, S. Bagnoli, S. Biagini, M. Matucci Cerinic 202

Entesopatia in pazienti con diagnosi di malattia infiammatoria intestinale: risultati di uno studio ecografico
A. Batticciotto, F. Atzeni, M. Antivalle, M. Battellino, S. Ardizzone, P. Sarzi-Puttini 202

Clinical and laboratory features of late-onset psoriatic arthritis in comparison with younger-onset disease: data from an early arthritis cohort
M. Gilio, S. D'Angelo, C. Palazzi, P. Leccese, A. Nigro, A. Padula, I. Olivieri 202

Valutazione dell'aterosclerosi subclinica e correlazione con i principali parametri di attività di malattia nella spondilite anchilosante
F. Perrotta, A. Carboni, V. Bernardo, M. Montepaone, A. Scarno, A. Spadaro 202

COMUNICAZIONI ORALI
REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Espressione dei geni TNF-alfa e HMGB1 in pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile in trattamento con farmaci biologici anti-TNF alfa
G. Conti, A. Frisina, A. Vitale, A. Bitto, C. Fede, D. Altavilla, C. Fede 203

Drug survival and reasons for discontinuation of the first course of biological therapy in 301 juvenile idiopathic arthritis patients
M. Romano, I. Pontikaki, M. Gattinara, I. Ardoino, C. Donati, P. Boracchi, P.L. Meroni, V. Gerloni 203

Remissione clinica in 291 pazienti affetti da artrite idiopatica giovanile trattati con farmaci biologici
M. Romano, I. Pontikaki, M. Gattinara, I. Ardoino, P. Boracchi, P.L. Meroni, V. Gerloni 203

Artrite idiopatica giovanile all'esordio: rilievi clinici ed ecografici a confronto
V. Ravagnani, S. Pieropan, G. Barausse, C. Caimmi, A. Volpe, P. Caramaschi, D. Biasi, S. Adami 203

Predittori di outcome in una coorte di bambini/adolescenti italiani con fenomeno di Raynaud primario: uno studio multicentrico
F. Falcini, V. Denaro, F. Cuoco, G. Martini, S. Cappelli, A. Petaccia, F. Corona, G. Carnesecchi, F. La Torre, M. Matucci Cerinic, D. Rigante 203

Attivazione dell'immunità innata nei bambini affetti da porpora di Shoenlein-Henoch: toll-like receptors nelle cellule mononuclate circolanti
G. Conti, R. Camilla, A. Frisina, E. Loiacono, M. Donadio, M. Conrieri, L. Peruzzi, A. Bitto, L. Vergano, C. Fede, A. Amore, C. Fede, R. Coppo 203

Livelli di vitamina D in adolescenti e giovani adulti con artrite idiopatica giovanile e lupus eritematoso sistemico ad esordio giovanile
F. Falcini, S. Stagi, L. Cavalli, G. Carnesecchi, F. Bertini, L. Masi, M. Matucci Cerinic, M.L. Brandi 203

Confronto trasversale e longitudinale della massa ossea, usando PQCT, in pazienti con artrite idiopatica giovanile e lupus eritematoso sistemico
F. Falcini, S. Stagi, L. Cavalli, G. Carnesecchi, F. Bertini, L. Masi, M. Matucci Cerinic, M.L. Brandi 203

COMUNICAZIONI ORALI
IMAGING

B-lines for the screening of interstitial lung disease in patients with very early diagnosis of systemic sclerosis (Vedoss): experience from a single Eustar Vedoss center
L. Gargani, T. Barskova, S. Guiducci, S. Bellando Randone, C. Bruni, G. Carnesecchi, M. Conforti, F. Porta, A. Pignone, D. Caramella, E. Picano, M. Matucci Cerinic 204

Valutazione del coinvolgimento delle articolazioni metatarsofalangee in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico: uno studio ultrasonografico
F. Ceccarelli, A.M. Iagnocco, S. Truglia, C. Perricone, C. Rizzo, I. Leccese, E. Cipriano, V.A. Pacucci, L. Massaro, F.R. Spinelli, F. Conti, G. Valesini 204

Efficacia delle infiltrazioni locali di cortisone in eco-guida in pazienti con sindrome del tunnel carpale e utilità dell'ecografia nel follow-up: confronto con i dati clinici ed elettromiografici
G. Filippou, F. Ginanneschi, I. Bertoldi, A. Adinolfi, A. Rossi, M. Galeazzi, B. Frediani 204

L'ecografia nella diagnosi di interstiziopatia polmonare nell'artrite reumatoide
C. Cogliati, M. Antivalle, S. Birocchi, D. Columpsi, M.C. Ditto, M. Battellino, P. Sarzi-Puttini, A. Norsa 204

Ultrasonografia transtoracica nella fibrosi polmonare early della sclerosi sistemica (SSC): un nuovo potenziale algoritmo diagnostico
A. De Cata, F. Molinaro, M. Bernal, G. Mazzoccoli, M. Inglese, M. Dagostino, M. Coppetti, F. Pellegrini, M. Sperandeo, G. Vendemiale 204

Relative contribution of tenosynovitis and joint synovitis in rheumatoid and psoriatic arthritis revealed by contrast-enhanced, dynamic MRI: DAS 28 correlates with the extension of synovitis but not with its severity
G. Zampogna, F. Barbieri, M. Boesen, F. Paparo, O. Kubassova, M. Parodi, M. Cutolo, M.A. Cimmino 204

Assessing MRI erosions in the rheumatoid WRIST: a comparison between ramris and a semiautomated segmentation software
F. Barbieri, P. Parascandolo, L. Vosilla, L. Cesario, G. Viano, M.A. Cimmino 204

Curva di apprendimento di un infermiere di reumatologia nella acquisizione di immagini ecografiche a livello delle metacarpofalangee in pazienti con artrite cronica
A. Moretti, G. Gubinelli, M. Gutierrez, W. Grassi 204

COMUNICAZIONI ORALI OSTEOPOROSI

Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with denosumab
L. Idolazzi, C. Caimmi, C. Dartizio, S. Tonetta, S. Tamanini, E. Vantaggiato, G. Tripi, A. Giollo, D. Gatti, S. Adami 205

Light (TNFSF14), catepsina K, DKK-1 e sclerostina nella spondilite anchilosante: alterato equilibrio osteoclastico/osteoblastico disgiunto dalla attività di malattia e influenza del trattamento anti-TNF alfa sulla via WNT/beta catenina
A. Cauli, G. Dessole, G. Porru, M. Piga, A. Vacca, V. Ibba, P. Garau, A. Mathieu 205

Variazione sierica dei livelli di IL-23, IL-17, IL-6, TNFalfa, osteoprotegerina e beta-crosslaps in presenza di vitamina d in pazienti affetti da artrite reumatoide ed artrite psoriasica trattati con anti-TNFalpha
M.S. Chimenti, M. Morello, R. Zenobi, M. Rinaldi, E. Ballanti, S. Bernardini, R. Perricone 205

Densità minerale ossea e fratture da fragilità in donne affette da sclerosi sistemica
M. Atteritano, S. Sorbara, G. Bagnato, A. Tamburello, G. Miceli, D. Sangari, A. Russo, E. Visalli, S. Morgante, N. Marino, G. Corallo, R. Lo Gullo, G. Bagnato 205

Bisphosphonate treatment of postmenopausal osteoporosis is associated with a dose dependent increase in serum sclerostin
S. Tamanini, L. Idolazzi, C. Dartizio, C. Benini, E. Vantaggiato, A. Giollo, G. Tripi, A. Fassio, D. Gatti, S. Adami 205

Long-term effects of amino-bisphosphonates on circulating gamma-delta T cells
G. Orsolini, G. Tripi, S. Troplini, S. Liuzza, M.R. Povino, C. Zambarda, E. Vantaggiato, A. Giollo, M. Rossini, S. Adami 205

Prevalenza di osteoporosi e fratture da fragilità in una coorte monocentrica di pazienti con LES in terapia cronica con glucocorticoidi
L. Carli, C. Tani, C. Baldini, A. Della Rossa, A. D'Ascanio, M. Mazzantini, R. Neri, M. Cagnoni, S. Bombardieri, M. Mosca 205

Indagine osservazionale su prevalenza ed incidenza di fratture osteoporotiche in corso di terapia cronica con glucocorticoidi. Glucocorticoid induced osteoporosis tool, Giotto study
M. Rossini, N. Malavolta, G. La Montagna, C. Montecucco, S. Maddali Bongi, O. Di Munno, C. Ferri, A. Mathieu, A. Del Puente, G. Minisola, M. Muratore, W. Grassi, B. Frediani, F. Versace, G. Bagnato, M. Caminiti, G. Saviola, L. Sinigaglia, G. Ferraccioli, G. D'Avola 206

INCONTRO SIR-FIRMA (FORUM INTERDISCIPLINARE PER LA RICERCA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI) NUOVE LINEE GUIDA SULL'UTILIZZO DEI MARCATORI AUTOANTICORPALI IN CORSO DI MALATTIE REUMATICHE

Tecniche di immunofluorescenza nella diagnostica delle malattie autoimmuni
R.A. Sinico 208

Il ruolo degli anticorpi anti-fosfatidilserina/protrombina come marker diagnostico nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi
F. Pregnolato, C. Chighizola, M.T. Bertero, V. De Micheli, V. Chantarangkul, M.O. Borghi, P.L. Meroni 209

I metodi immunometrici quantitativi nella diagnostica delle malattie autoimmuni
R. Tozzoli 210

Gli anticorpi versus il D1 della B2GPI come possibili markers di autoimmunità sistemica
C. Nalli, L. Andreoli, G. Norman, Z. Shums, W. Binder, S. Encabo, P.L. Meroni, A. Tincani 211

Diagnostica degli anticorpi antifosfolipidi
A. Tincani 212

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL DOLORE CRONICO

Approccio farmacologico al dolore cronico: cosa scegliere e quando
G. Bono 220

Meccanismi d'azione delle terapie fisiche utilizzabili nel dolore cronico
R. Casale 221

Come si programma l'esercizio fisico nel dolore cronico
M. Di Franco 225

Terapia cognitivo-comportamentale nel dolore cronico: utilità e limiti
R. Torta 229

24 NOVEMBRE

LETTURA "VINCENZO PIPITONE"

La diagnosi precoce delle vasculiti dei grossi vasi
N. Pipitone 236

TAVOLA ROTONDA PROBLEMATICHE ASSICURATIVE E MEDICO-LEGALI IN REUMATOLOGIA

Le criticità medico-legali nella pratica reumatologica quotidiana
V. Azzolini 242

Responsabilità medica e consenso in Reumatologia
G. Arcudi 247

Medicina difensiva e aspetti giuridico-assicurativi: l'opinione del giureconsulto
L. Giusti 253

La responsabilità penale del medico: il punto di vista del magistrato
N. Fragliasso 258

POSTERS

1 • Casi clinici (1) 271
2 • Casi clinici (2) 273
3 • Casi clinici (3) 275
4 • Casi clinici (4) 276
5 • Artrite reumatoide (1) 278
6 • Artrite reumatoide (2) 281
7 • Artropatie microcristalline, artrosi 283
8 • Aspetti socio-economici, Reumatologia pediatrica 285
9 • Comorbidità, Epidemiologia 287
10 • Fibromialgia, Malattie dello scheletro 288
11 • Imaging 291
12 • Laboratorio e biomarkers 292
13 • Lupus e sindrome da anticorpi antifosfolipidi 294
14 • Miscellanea 296
15 • Sclerosi sistemica (1) 298
16 • Sclerosi sistemica (2) 300
17 • Sindrome di Sjögren e altre connettiviti, Vasculiti 302
18 • Spondiloartriti sieronegative 304

INDICE AUTORI 307

21 NOVEMBRE

RACCOMANDAZIONI E CONSENSUS

Moderatori: I. Olivieri (Potenza), *R. Scarpa* (Napoli)

- Artrite reumatoide (Raccomandazioni)
  F. Conti (Roma)

- Artrite psoriasica (Raccomandazioni)
  A. Marchesoni (Milano)

- Gotta (Consensus)
  R. Ramonda (Padova)

- Artrosi della mano (Consensus)
  M. Scarpellini (Magenta, MI)

ARTRITE REUMATOIDE (RACCOMANDAZIONI)

F. CONTI[1], R. SCRIVO[1], G. VALESINI[1], R. CAPORALI[2]

[1]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sezione di Reumatologia, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma;
[2]Divisione di Reumatologia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo

L'inclusione dei farmaci biologici nell'armamentario terapeutico dell'artrite reumatoide (AR) ha prodotto, come ben noto, un sostanziale miglioramento rispetto ai sintomi e segni clinici e alla progressione delle lesioni radiografiche nella maggior parte dei pazienti con malattia refrattaria al methotrexate (MTX) o non precedentemente trattati con MTX. Un altro aspetto altrettanto importante è rappresentato dal fatto che la disponibilità di tali farmaci ha stimolato da parte dei ricercatori la necessità di un continuo confronto nel tentativo di ottimizzarne l'uso, considerando non solo i dati di efficacia, ma anche quelli relativi al profilo di sicurezza e ai costi.

È in quest'ottica che va interpretata l'esigenza, condivisa dalla comunità scientifica internazionale, di fornire raccomandazioni per l'impiego dei farmaci biologici nell'AR, finalizzate alla salvaguardia dell'appropriatezza prescrittiva e a ridurre la variabilità degli atteggiamenti decisionali terapeutici tra singoli specialisti. Oramai da qualche anno le principali Società Scientifiche Nazionali di Reumatologia si sono dotate di proprie raccomandazioni (1), un obiettivo a cui non si è sottratta la Società Italiana di Reumatologia (SIR), che ha elaborato un analogo documento, pubblicato nel 2006, per l'uso dei biologici antagonisti del TNF nell'AR (2). A sottolineare la rilevanza dell'argomento, anche l'EULAR ha ufficializzato la propria posizione, proponendo a sua volta un set di raccomandazioni sulla terapia dell'AR (3).

Tuttavia, l'accrescersi delle conoscenze, secondario anche all'acquisizione di una maggiore esperienza nell'impiego dei biologici, rende necessarie periodiche revisioni delle indicazioni e delle avvertenze contenute nelle raccomandazioni già emanate. Per tale motivo la SIR ha deciso di aggiornare il documento del 2006, riunendo un gruppo di esperti che si sono confrontati procedendo secondo un algoritmo già collaudato in occasioni simili (4). In particolare, sono state dapprima analizzate criticamente le raccomandazioni esistenti e successivamente è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura ristretta al periodo gennaio 2006-giugno 2010, necessaria per decretare l'evidenza scientifica in maniera obiettiva e poter quindi elaborare una bozza preliminare delle nuove raccomandazioni. Infine, applicando il metodo Delphi, è stato raggiunto il consenso sulle singole affermazioni, ciascuna delle quali è stata poi caratterizzata dalla relativa forza della raccomandazione e categoria di evidenza (Tabella I). Al momento in cui è stata completata la revisione della letteratura, i biologici disponibili in Italia erano: infliximab, etanercept, adalimumab, anakinra, rituximab e abatacept (questi ultimi due con licenza di somministrazione solo in pazienti che avessero già fallito una prima linea biologica). Per completezza, tocilizumab, certolizumab e golimumab sono stati trattati in un *addendum* (5).

Uno dei motivi ispiratori delle nuove raccomandazioni è rappresentato dall'estensione all'AR del concetto "treating to target", oramai consolidato in altre condizioni patologiche croniche quali l'ipertensione, l'iperlipemia e il diabete mellito. Con questa espressione si indica la necessità di eseguire nei pazienti controlli ravvicinati, misurando di volta in volta l'attività di malattia con gli opportuni indici clinimetrici, per consentire di modulare il trattamento farmacologico, quando necessario, con lo scopo di raggiungere l'obiettivo prefissato (remissione clinica o bassa attività di malattia) (6). È nell'ambito di questa strategia che si inserisce la possibilità di ottimizzare l'uso dei biologici, soprattutto nei pazienti con durata di malattia non particolarmente lunga (7).

Relativamente all'efficacia di tali farmaci, la stesura delle nuove raccomandazioni italiane nei pazienti con AR è stata concepita in maniera articolata, poiché non ci si è limitati a considerare i criteri di elezione o esclusione al trattamento. Piuttosto, sono stati individuati alcuni quesiti che coprono tutte le possibili fasi della strategia terapeutica di un paziente:

Tabella I - Nuove raccomandazioni SIR sull'uso dei farmaci biologici nei pazienti con AR.

Raccomandazione	*Categoria di evidenza*	*Forza della raccomandazione*	*Livello di accordo*
a1 I pazienti candidati al trattamento con antagonisti del TNF dovrebbero essere coloro che presentano una risposta insufficiente al MTX, assunto per almeno 3 mesi al massimo dosaggio tollerato (fino a 20 mg/sett.).	Ia	A	9.67 (±1.15)
a2 In pazienti con controindicazioni o intolleranza al MTX, il trattamento con antagonisti del TNF dovrebbe essere iniziato dopo il fallimento di un altro DMARD in grado di rallentare la progressione del danno strutturale, assunto per almeno 3 mesi al massimo dosaggio tollerato (leflunomide 20 mg/die, sulfasalazina 2 g/die, ciclosporina 3-5 mg/kg/die).	Ia	A	9.08 (±1.5)
a3 In caso di fallimento del MTX (o di altro DMARD), i seguenti scenari dovrebbero rappresentare indicazione al trattamento con antagonisti del TNF:			
a3.1 Attività di malattia alta per almeno 1 mese (DAS28 >5.1),	Ia	A	9.41 (±1.5)
a3.2 Attività di malattia moderata (DAS28 >3.2 e ≤5.1) in presenza di fattori prognostici sfavorevoli,	Ib*, Ib**, III***	B*B**, C***	8.67 (±1.61)
a3.3 Progressione radiografica (nuove erosioni), indipendentemente dall'attività di malattia,	III	C	9.08 (±1.08)
a3.4 In caso di attività di malattia moderata senza fattori prognostici negativi bisognerebbe provare la combinazione tra DMARDs oppure sostituire il primo DMARD con un altro, prima di iniziare il trattamento con antagonisti del TNF.	Ia	A	9.58 (±1.16)
b1 La terapia di combinazione (antagonista del TNF + MTX) è più efficace rispetto alla monoterapia con MTX.	Ib	A	9.83 (±0.58)
b2 In caso di intolleranza, tossicità o rifiuto ad assumere il MTX, i pazienti dovrebbero essere trattati con la combinazione di un biologico + altro DMARD (leflunomide, ciclosporina) o con un biologico in monoterapia (adalimumab, etanercept).	Ib	A	9.42 (±1.24)
c La scelta del primo farmaco biologico dovrebbe basarsi sul giudizio del medico e condivisa con il paziente	IV	C	9.33 (±1.23)
d1 Nella pratica clinica, la risposta EULAR, la valutazione del raggiungimento di un'attività di malattia bassa o della remissione secondo i criteri del DAS e l'HAQ sono necessari per valutare la risposta al farmaco biologico.	Ia	A	9.58 (±0.79)
d2 Nella pratica clinica, la risposta al biologico andrebbe valutata utilizzando il DAS28 almeno ogni 3 mesi, l'HAQ ogni 3 mesi mentre la progressione radiografica almeno ogni 12 mesi mediante Rx delle mani, piedi e delle articolazioni sintomatiche.	Ia	A	9.58 (±1.16)
e I pazienti che non raggiungono una risposta EULAR (utilizzando il DAS28) dopo 12 settimane di terapia con biologico dovrebbero essere considerati non responsivi ed è raccomandata, quindi, una modifica della strategia terapeutica.	Ia	A	9.17 (±1.59)
f1 In caso di insuccesso del primo antagonista del TNF:			
f1.1 se utilizzato in monoterapia reintrodurre un DMARD, preferibilmente MTX (fino a 20 mg/sett. se tollerato),	IV	C	8.92 (±1.38)
f1.2 se il biologico utilizzato è l'infliximab, può risultare efficace una riduzione dell'intervallo tra le somministrazioni (4 sett. anziché 8) oppure un aumento progressivo della dose di 1.5 mg/kg (da 3 a 7.5 mg/kg),	IIIb	D	8.83 (±1.11)
f1.3 nei pazienti non responsivi o che sviluppano eventi avversi al primo antagonista del TNF, è raccomandato il trattamento con un secondo antagonista del TNF oppure con un altro biologico con differente meccanismo d'azione.	Ia	A	9.17 (±1.27)
f2 Dopo il fallimento di un secondo antagonista del TNF:			
f2.1 il passaggio da un secondo ad un terzo antagonista del TNF non è raccomandato poiché il tasso di risposta è significativamente ridotto,	IV	C	9.67 (±0.78)
f2.2 dopo il fallimento di un secondo antagonista del TNF dovrebbero essere considerati farmaci biologici con un diverso meccanismo d'azione.	Ia	A	9.83 (±0.39)
f3 Anche dopo il fallimento di 3 o più biologici, un tentativo di trattamento con un altro potrebbe risultare utile.	Ib	A	9.75 (±0.45)
g Nei pazienti che raggiungono la remissione:			
g1 i glucocorticoidi e gli altri sintomatici (analgesici o FANS) dovrebbero essere ridotti e, se possibile, sospesi,	IIIb	B	9.58 (±0.79)
g2 se viene ottenuta una remissione prolungata senza glucocorticoidi (superiore a 12 mesi), si può considerare la riduzione della dose dei DMARDs e dei biologici medesimi.	IIIb	B	8.92 (±1.44)

*Marcatori immunologici e sierologici: ACPA o FR IgM positivi, VES o PCR elevate; **marcatori clinici: persistenza di almeno 1 articolazione tumefatta; ***imaging: precoce evidenza di erosioni ossee all'esame Rx, riscontro ecografico di sinovite attiva con segnale power Doppler positivo.

1. chi trattare;
2. uso della monoterapia biologica rispetto alla terapia di combinazione;
3. quale biologico utilizzare in prima linea;
4. come e quando misurare l'attività di malattia;
5. definizione di fallimento terapeutico;
6. quali strategie adottare dopo il fallimento di un farmaco biologico;
7. come gestire i pazienti che abbiano raggiunto la remissione clinica.

Ciascuno di questi quesiti è stato affrontato in modo tale da coniugare le evidenze fornite dalla letteratura con l'opinione dell'esperto. Le raccomandazioni ribadiscono come il MTX debba rappresentare il farmaco di prima linea nei pazienti con AR. La scelta di iniziare il biologico dovrebbe essere riservata ai pazienti che esprimano un'alta attività di malattia, valutata con il DAS28, un'attività moderata ma in presenza di fattori prognostici negativi, ovvero pazienti che presentino una progressione del danno radiografico. I dati della letteratura hanno fornito un convincente supporto per giustificare, nella stesura delle raccomandazioni, la superiorità della terapia di combinazione (biologico più DMARD, preferibilmente MTX), rispetto alla monoterapia, mentre la scelta del primo biologico viene demandata al medico curante, seppure si suggerisca di condividerla con il paziente. Inoltre, riconoscendo l'importanza della strategia "treating to target", vengono proposti i criteri e gli intervalli temporali per valutare la risposta al trattamento o il fallimento, presentando, in quest'ultimo caso, anche le evidenze della letteratura relative al passaggio ad un altro biologico dopo l'insuccesso di uno o più farmaci. Infine, l'ultima affermazione è stata dedicata ai pazienti che abbiano raggiunto uno stato di remissione clinica persistente, una condizione ottenuta da una percentuale non trascurabile dei soggetti trattati con biologici (8), per i quali si raccomanda di ridurre il dosaggio o di sospendere le terapie concomitanti, iniziando dai farmaci sintomatici e dai glucocorticoidi. Inoltre, qualora si ottenga una remissione prolungata senza glucocorticoidi (superiore a 12 mesi) si può considerare la riduzione della dose dei DMARDs e dei biologici medesimi. In conclusione, la SIR, con la pubblicazione delle nuove raccomandazioni, ha mirato ad offrire una guida per l'uso dei biologici nell'AR, coniugando le evidenze della letteratura scientifica con l'opinione degli esperti. Come è insito nello spirito delle raccomandazioni, soprattutto quando applicate a discipline caratterizzate da una rapida evoluzione delle conoscenze, la SIR si prodigherà per aggiornare periodicamente tale documento, a beneficio dei reumatologi impegnati nella pratica clinica quotidiana.

BIBLIOGRAFIA

1. Deighton C, Hyrich K. International guidelines on access to biologic therapy: why the differences and which is the best? Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4: 520-1.
2. Valesini G, Montecucco C, Cutolo M. Recommendations for the use of biologic (TNF-alpha blocking) agents in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 413-23.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964-75.
4. Caporali R, Conti F, Alivernini S, et al., Italian Society for Rheumatology. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (3 Suppl. 66): S7-14.
5. Montecucco C, Caporali R, Matucci-Cerinic M. Updating the Italian Society for Rheumatology recommendations for biologic therapy in adult patients with inflammatory rheumatic diseases. Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (3 Suppl. 66): S3-6.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 631-37.
7. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. Ann Rheum Dis 2010; 69: 638-43.
8. Sesin CA, Bingham CO 3rd. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? Semin Arthritis Rheum 2005; 35: 185-96.

ARTRITE PSORIASICA (RACCOMANDAZIONI)

A. MARCHESONI

U.O.C. Day Hospital di Reumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

Negli ultimi anni per tutte le principali malattie reumatiche sono state pubblicate innumerevoli linee guida e/o raccomandazioni, sia diagnostiche che terapeutiche. Le due principali associazioni reumatologiche mondiali (EULAR e ACR), quasi tutte le società di reumatologia dei paesi sviluppati e vari gruppi scientifici (ad es., ASAS e GRAPPA) hanno prodotto raccomandazioni che vengono aggiornate regolarmente ogni tre-quattro anni. Le motivazioni per tale intensa attività sono in parte politico/economiche (interessi di case farmaceutiche, pubblicazioni ad alto indice di citazione), ma in parte anche clinico/scientifiche. L'avvento della medicina delle evidenze ha, infatti, messo fine ai tempi in cui la decisione terapeutica veniva presa sulla base di conoscenze, esperienza, aneddotica, intuito e istinto del momento. Le evidenze derivate dai trial clinici hanno consentito di fornire regole molto più solide su cui basare le proprie scelte terapeutiche, regole che sono state formalizzate sotto forma di linee guida e raccomandazioni. L'esistenza di tale regole non deve, peraltro, indurre il medico ad agire in maniera automatica ed acritica. Le raccomandazioni devono essere intese come un modello da cui partire per costruire la struttura adatta al singolo paziente. La medicina applicata è sempre individuale, mentre le evidenze sono invece costruite su gruppi di pazienti selezionati.

Per quanto riguarda l'artrite psoriasica (APs) le principali linee guida a cui può fare riferimento il reumatologo italiano sono i criteri CASPAR per quanto riguarda la diagnosi (1) e le indicazioni fornite da GRAPPA (2), EULAR (3) e SIR (4) per la terapia. Dato che i loro contenuti sono facilmente reperibili nelle relative pubblicazioni, più che una loro mera descrizione può essere interessante discutere glia aspetti non discussi o non ben definiti. La gestione ottimale di un paziente con APs si basa sui seguenti passi:

diagnosi precoce → caratterizzazione del tipo di artrite, della sua attività e della sua gravità → decisione terapeutica (FANS, steroidi, DMARD tradizionali, farmaci biotecnologici) → verifica dell'efficacia ("treat-to-target") e della sicurezza → conferma o cambio di terapia → sospensione in caso di remissione (?).

LINEE GUIDA DIAGNOSTICHE

Se un paziente presenta un'artrite periferica e risponde ai criteri CASPAR la probabilità che abbia un'APs sono quasi il 100%. Questi criteri sono, infatti, stati creati utilizzando un gruppo controllo costituito in gran parte da pazienti con artrite reumatoide (AR) e, quindi, con artrite periferica. Se, però, un paziente con artrite periferica non ha la psoriasi (ma questa è presente nella famiglia), non ha dattilite e non ha apposizione ossea alle radiografie, non è classificabile come APs secondo CASPAR. Le probabilità che questo paziente abbia questa malattia reumatica sono però molto elevate e la diagnosi si basa sull'esclusione di altre malattie reumatiche e non sui suddetti criteri. Situazioni del genere non sono rare, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia, ed è stato, infatti, evidenziato che i criteri CASPAR non hanno una sensibilità molto elevata nell'APs esordita da poco tempo (5). Il limite maggiore dei tali criteri si manifesta, però, nei pazienti che presentano un pattern di malattia prevalentemente entesitico e spondilitico. Oltre al fatto che nello studio CASPAR nel gruppo di controllo i pazienti con questo fenotipo clinico erano scarsamente rappresentati (quindi valori di sensibilità e specificità non proponibili), l'aspetto più rilevante è che non viene fornita una definizione di entesite e spondilite. Quando si possa parlare di entesite e spondilite è in realtà una tematica in parte irrisolta che riguarda la reumatologia in generale. Per la spondilite si può tenere presente quando recentemente proposto dall'ASAS, ossia che in persona sotto in 45 anni la presenza di lombalgia infiammatoria ed edema alla sacroiliache evidenziato da RMN la probabilità di spondiloartrite as-

siale è piuttosto elevata (6). Più in generale, per la diagnosi nel singolo paziente, ogni aspetto clinico o d'imaging indicativo di interessamento infiammatorio assiale può essere d'aiuto. Non sono pochi, comunque, i casi di spondilite psoriasica in cui è difficile avere una certezza diagnostica. L'entesite crea problemi ancora più rilevanti La sola dolenzia inserzionale non è, infatti, facilmente distinguibile dalla dolenzia della fibromialgia e l'impiego isolato di strumenti di imaging (ecografia), ancorchè di sicura utilità, non sembra dare sufficienti garanzie (7, 8). Di fatto, nei pazienti con APs solo entesitica il gold standard diagnostico resta la capacità del reumatologo. Sono in corso studi finalizzati a creare una definizione operativa di enterite che possa essere applicata nell'ativvità clinica quotidiana.

In conclusione, i criteri CASPAR, ottimi per classificare i pazienti con APs, sono uno strumento diagnostico da utilizzare in maniera critica e insieme agli altri mezzi a disposizione a tale fine (clinica reumatologica raffinata, imaging). Il riconoscimento della presenza di manifestazioni infiammatorie a carico dell'apparato locomotore, che è il punto cardinale per la diagnosi, resta affidato alla capacità del reumatologo.

LINEE GUIDA TERAPEUTICHE

Le raccomandazioni per il trattamento dell'APs più recenti sono quelle dell'EULAR pubblicate all'inizio del 2012 (3). Sostanzialmente si tratta di un elenco di indicazioni abbastanza ovvie che il reumatologo clinico conosce perfettamente. La loro lettura fornisce, comunque, un quadro abbastanza completo delle conoscenze attuali sull'argomento. Per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci biotecnologici si può far riferimento alle linee guida nazionali (4). Gli aspetti meno definiti di queste raccomandazioni vengono discusse a seguire.

Prima linea terapeutica

Questo aspetto è molto importante e rientra nel problema più vasto della modulazione terapeutica nel singolo paziente. A differenza che nell'AR, nell'APs non sono ancora stati individuati con certezza dei fattori predittivi di evoluzione negativa della malattia. L'unico dato consistente in tal senso è, oltre al riscontro di danni anatomici articolari, la presenza di un numero elevato di articolazioni infiammate. La gravità della malattia viene definita dall'eventuale presenza di danni anatomici e dal suo grado di attività. Di fatto, quindi, per la decisione terapeutica il concetto di gravità viene a coincidere con quello di attività. Questa impostazione è comunque valida, perché è noto che i danni (sia quelli articolari che quelli cardiovascolari) che possono essere provocati dall'APs sono proporzionali alla "quantità" d'infiammazione presente nel tempo. Questa malattia reumatica è, infatti, una malattia sistemica che colpisce in maniera manifesta cute e apparato locomotore e, in modo meno evidente, ma non per questo meno pericoloso, pareti vascolari, miocardio, tessuto epatico e mucosa intestinale (9). Maggiore è l'attività di malattia, maggiore è il danno sistemico che questa può comportare e quindi maggiore dovrebbe essere l'aggressione terapeutica. Sulla base di questo concetto un paziente con APs molto attiva (come artrite o anche solo come psoriasi) l'atteggiamento terapeutico più logico sarebbe quello di iniziare un anti-TNF il più presto possibile, ossia come primo farmaco di fondo. Questo atteggiamento è anche giustificato dal fatto che i farmaci sintetici nell'APs non sono, di solito, molto efficaci (se si esclude ciclosporina e, in minor misura, methotrexate sulla psoriasi). Il fatto che nelle linee guida SIR (4) sull'uso dei biologici nell'APs periferica si consigli l'uso di almeno un farmaco di fondo tradizionale prima del biotecnologico deve essere inteso come un atteggiamento prudenziale teso ad evitare l'abuso di terapie costose e ad alto impatto biologico. Sulla base delle conoscenze disponibili, si può, invece affermare la seguente equazione: malattia psoriasica grave = anti-TNF.

Oltre alla gravità di malattia, gli altri aspetti che determinano l'atteggiamento terapeutico nell'APs sono il fenotipo di interessamento clinico e l'intensità della sintomatologia. Su entrambi questi aspetti tutte le linee guida esistenti danno indicazioni abbastanza precise. È chiaro, ad esempio, che in pazienti con componente assiale rilevante non responsiva agli anti-infiammatori non steroidei l'anti-TNF è il farmaco di scelta. Allo stesso modo, un paziente con anche una sola articolazione interessata, se non ha risposto ad altri trattamenti e presenta una sintomatologia rilevante può essere candidato a terapia con farmaco biotecnologico. Per entesite e dattilite non esistono dati sui farmaci sintetici e quelli sui biotecnologici sono incompleti. Ad ogni modo, con l'eccezione di forme particolarmente gravi, in queste situazioni è consigliabile fare prima un tentativo con farmaco sintetico.

Nel discorso sulla prima linea terapeutica nell'APs entrano in gioco anche i farmaci sintetici. A diffe-

renza dell'AR, dove di fatto methotrexate è l'agente di prima scelta, nella malattia psoriasica il quadro è abbastanza confuso. Le raccomandazioni GRAPPA considerano methotrexate meno efficace di altri farmaci (ma sulla base di mancanza di evidenze), mentre quelle EULAR non citano ciclosporina che invece, con methotrexate, è il farmaco di prima scelta se prevale la componente cutanea. Quest'ultime consigliano, invece, methotrexate come farmaco di fondo di prima scelta per l'artrite periferica. Forse tale indicazione sarebbe stata diversa se gli Autori fossero stati a conoscenza dei risultati di un lavoro inglese di recente pubblicazione che mostrano che methotrexate non è più efficace dei farmaci anti-infiammatori nella terapia della componente articolare periferica dell'APs (10). Questo lavoro presenta alcuni problemi metodologici che ne riducono la validità e sembra più probabile che methotrexate sia efficace almeno in una parte dei pazienti, anche se in maniera moderata (11). Quindi la collocazione di methotrexate e altri farmaci di fondo tradizionali (salazopirina, leflunomide, ciclosporina) nel trattamento dell'interessamento periferico dell'APs è nelle forme lievi e moderate che non sono state ben controllate da anti-infiammatori, piccole dose steroidea ed infiltrazioni locali con steroide. Questa tipologia di paziente è, comunque, abbastanza frequente, dato che la percentuale di forme gravi di artriti periferiche, in cui sarebbe meglio impiegare subito un anti-TNF è, probabilmente, non superiore al 20%.

Scelta dell'anti-TNF

Su questo argomento, sia le linee guida EULAR che quelle SIR non possono fornire indicazioni precise, data la mancanza di studi che confrontino i vari farmaci tra di loro ("head-to-head"). Le uniche direttive sono quelle di usare un anticorpo in casi di contemporanea presenza di malattia infiammatoria intestinale e anche in caso di uveite recidivanti. In un lavoro di confronto dei vari studi sugli anti-TNF nell'APs è emerso che etanercept avrebbe la migliore performance sull'artrite periferica (12). La diversità delle popolazioni studiate rende questo risultato molto labile, mentre va ricordato che, sempre sulla base di vari studi, il recettore sembra essere meno efficace degli anticorpi sulla componente cutanea.

Associazione tra anti-TNF e farmaci sintetici

La mancanza di studi controllati/randomizzati su questo argomento non consente alcuna indicazione precisa. I pochi dati disponibili derivano da studi osservazionali (coorti di registri) e sono contrastanti tra loro. In linea di massima si può affermare che in pazienti che assumono methotrexate la tendenza dei reumatologi sembra essere quella di aggiungere l'anti-TNF senza sospendere l'agente sintetico. Associare methotrexate o ciclosporina a terapia anti-TNF già in corso può essere un'opzione per i pazienti con risposta, soprattutto cutanea, parziale.

Lo "switch" tra anti-TNF

Anche su questo aspetto non sono disponibili evidenze di livello superiore. Sono, però, stati pubblicati numerosi studi osservazionali, tutti indicanti che questa procedura è efficace in una buona percentuale di casi. Per questo motivo le linee guida EULAR e SIR suggeriscono di utilizzare un secondo anti-TNF in caso di fallimento del primo. Al momento questo atteggiamento è anche legato al fatto che per l'APs non sono disponibili altri agenti biotecnologici oltre agli anti-TNF. Sul tipo di switch da eseguire non può essere fornita alcuna indicazione, se non quella empirica di cambiare anticorpo con recettore, o viceversa, quando si è avuta una mancata risposta primaria.

Risposta alla terapia e sospensione degli anti-TNF per remissione

Nell'APs la definizione della risposta alla terapia è particolarmente complicata, data la notevole eterogeneità delle manifestazioni cliniche. Nel misurare l'attività di malattia è necessario tenere conto di artrite, entesite, dattilite, spondilite e manifestazioni cutanee, in maniera singola o riunite in un unico indice composito (13). Bisognerebbe inoltra valutare la progressione del danno anatomico articolare. Nelle raccomandazioni EULAR viene proposta la strategia "treat-to-target", dove il target da raggiungere è la remissione, quest'ultima definita, in maniera piuttosto semplicistica, come assenza di sintomi e segni. In altre parole secondo queste raccomandazioni, si inizia la terapia con anti-TNF, si valuta la risposta dopo un tempo ragionevole (3-6 mesi), se si è raggiunto il target (remissione) si continua. E se si ha una risposta solo parziale? Secondo questa strategia bisognerebbe modificare la terapia fino al raggiungimento del target, ma nell'APs fare questo è, di fatto, impossibile. Se un paziente risponde solo in parte ad un anti-TNF le opzioni possibili sono cambiare con altro anti-TNF o aggiungere altri farmaci (steroide e molecole sintetiche). Si tratta, ovviamente, di una strada percorribile solo in caso di risposta parziale e mode-

sta. Un atteggiamento più reale è quello proposto dalle raccomandazioni SIR, ossia stabilire una soglia minima di risposta accettabile (non necessariamente la remissione) sotto la quale continuare l'anti-TNF non è più logico dal punto di vista beneficio, costo e rischi. La soglia stabilita è stata un miglioramento del 50%, ma la decisione di proseguire meno la terapia viene comunque lasciata al giudizio del reumatologo.

BIBLIOGRAFIA

1. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, and the CASPAR study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73.
2. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke W-H, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1387-94.
3. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacologica therapies. Ann Rheum Dis 2012; 71: 4-12.
4. Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A, Cantini F, Cauli A, Lubrano E, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society of Rheumatology. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29 (3 Suppl 66): S28-41.
5. D'Angelo S, Menillo GA. Cutro MS, Leccese P, Nigro A, Padula A, Olivieri I. Sensitivity of the classificatiom of psoriatic arthritis criteria in early psoriasi arthritis. J Rheumatol 2009; 36: 368-70.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of assessment of spondyloarhritis society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-83.
7. Marchesoni A, Atzeni F, Spadaro A, Lubrano E, Provenzano G, Cauli A, et al. Identification of the clinical features distinguishing psoriatic arthritis and fibromyalgia. J Rheumatol 2012; 39: 849-55.
8. Marchesoni A, De Lucia O, Rotunno L, De Marco G, Manara M. Entheseal power dopller ultrasonography: a comparison of psoriasi arthritis and fibromyalgia. J Rheumatol 2012; 39 (Suppl. 89): 29-31.
9. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, et al Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by (18F)-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/compute Tomography (FDGPET/CT: a pilot study. Arch Dermatol 2011; 147: 1031-39.
10. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor A, Ibrahim JC, Packman C, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of MTX in PsA. Rheumatology 2012; 51; 1368-77.
11. Ricci M, De Marco G, Desiati F, Mazzocchi D, Rotunno L, Battafarano N, Marchesoni A. Sopravvivenza a lungo termine del trattamento con methotrexate nell'artrite psoriasica. Reumatismo 2009; 61: 125-31.
12. Migliore A, Bizzi E, Broccoli S, Laganà B. Indirect comparison of etanercept, infliximab, and adalimumab for psoriatic arthritis: mixed treatment comparison using placebo as common comparator. Clin Rheumatol 2012; 31: 133-7.
13. H Helliwell PS, Fitzgerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project) Ann Rheum Dis. 2012 Jul 13 (Epub ahead of print).

GOTTA (CONSENSUS)

R. RAMONDA

Cattedra e UOC di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

La gotta è una malattia conosciuta fin dai tempi dell'antichità, essendo nota già nel periodoegizio. È un'artropatia da microcristalli di urato monosodico (UMS) associata ad un disordine metabolico che è l'iperuricemia. Il deposito di cristalli di UMS può coinvolgere anche altri organi come il rene, il cuore e la cute.

La gotta colpisce l'1-2% della popolazione adulta nei paesi sviluppati, rappresentando la forma più frequente di artrite con una prevalenza in aumento negli ultimi decenni (1, 2). La diagnosi di gotta solitamente è su base clinica; tuttavia, dei numerosi criteri clinici diagnostici proposti, nessuno ha dimostrato una sensibilità superiore al 70% o una specificità superiore all'88%, per cui la ricerca dei cristalli di UMS nel liquido sinoviale, anche in soggetti asintomatici, rimane il gold standard diagnostico (3). L'obiettivo terapeutico principale negli attacchi acuti consiste nella riduzione del dolore e nella risoluzione dell'infiammazione. Oltre al riposo e all'applicazione di ghiaccio, la terapia per gli attacchi acuti si basa classicamente su farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e sulla colchicina.

La gestione terapeutica della gotta non riguarda solo la prescrizione appropriata di farmaci antinfiammatori o di terapie mirate a ridurre i livelli di acido urico (AU), ma deve comprendere una corretta informazione del paziente, oltre che del medico di medicina generale (MMG). Sulla base di questi presupposti, sono state formulate una serie di raccomandazioni da parte di differenti società scientifiche e mediche: EULAR 2006 (4), British Society of Rheumatology 2006 (5) e, più recentemente, American Society of Clinical Rheumatologists 2011 (6), per garantire un corretto approccio terapeutico nei confronti del paziente affetto da gotta. Tali raccomandazioni sono riassunte in Tabella I, Figura 1 e Tabella II.

Considerando l'avvento di nuove strategie terapeutiche in termini di gotta, la Società Italiana di Reumatologia ha ritenuto necessario promuovere una Consensus per aggiornare le raccomandazioni EULAR del 2006 (Tab. III). Nonostante la recente pubblicazione nel Novembre del 2011 delle raccomandazioni americane sulla diagnosi e trattamento della gotta, la Consensus Italiana ha l'importante ruolo di calare le raccomandazioni stesse nella realtà clinica e farmacologica del Nostro Paese.

Il gruppo di esperti riunitosi per la Consensus non era costituto solo da Reumatologi, ma anche da specialisti appartenenti ad altre Società Mediche e Scientifiche (Metis FIMMG, SIGG, SIIA, SIICP, SIMG, SIN, SIPREC) coinvolte nella diagnosi e nel trattamento della gotta.

Nella prima fase dei lavori della Consensus le raccomandazioni Eular del 2006 sul trattamento della gotta (4) sono state tradotte in italiano. Per ciascuna raccomandazione sono state suggerite delle modifiche da parte degli esperti. Tutte le modifiche proposte sono state raccolte e sottoposte a tutti gli esperti per assegnare una priorità alle stesse. Nello specifico, quattro modifiche delle raccomandazioni sono state ritenute prioritarie e sono state tramutate in altrettanti quesiti clinici a cui gli esperti hanno risposto con una revisione della letteratura, secondo la strategia "PICOS".

Dopo una valutazione dei risultati della ricerca sistematica della letteratura sui quattro quesiti ritenuti prioritari dalla task force, le raccomandazioni EULAR del 2006 per il trattamento della gotta sono state revisionate, commentate e modificate sulla base del parere degli esperti e considerando la realtà farmacologica e clinica italiana. Successivamente, le raccomandazioni modificate sono state votate utilizzando un duplice sistema costituito da una VAS e da una scala ordinale in lettere (A-D).

I punti chiave per il trattamento della gotta sintetizzati nelle raccomandazioni in tabella 3 riguardano prevalentemente:

L'informazione e l'educazione del paziente, che rimangono punti fondamentali, in quanto la scarsa compliance in corso di questa malattia è molto elevata. La gestione del paziente gottoso non deve es-

sere limitata alla sola prescrizione di farmaci appropriati, ma è indispensabile considerare anche una corretta informazione del paziente, oltre che del MMG e dello specialista riguardo la malattia e il suo decorso.

Tabella I - Raccomandazioni EULAR per il trattamento della gotta (4).

1. Optimal treatment of gout requires both non-pharmacological and pharmacological modalities and should be tailored according to: specific risk factors (levels of serum acid uric, previous attacks, radiographic signs), clinical phase (acute/recurrent gout, intercritical gout, and chronic tophaceous gout), general risk factors (age, sex, obesity, alcohol consumption, urate raising drugs, drug interactions, comorbidity).
2. Patient education and appropriate lifestyle advice regarding weight loss if obese, diet, and reduced alcohol (especially beer) are core aspects of management.
3. Associated co-morbidity and risk factors such as hyperlipidaemia, hypertension, hyperglycaemia, obesity and smoking should be addressed as an important part of the management of gout.
4. Oral colchicine and/or NSAID are first line agents for systemic treatment acute attacks; in the absence of contraindications, an NSAID is a convenient and well accepted option.
5. High doses of colchicine lead to side effects and low doses (for example 0.5 mg three times daily) may be sufficient for some patients with acute gout
6. Intra-articular aspiration and injection of long acting steroid is an effective and safe treatment for an acute attack
7. Urate lowering therapy is indicated in patients with recurrent acute attacks, arthropathy, tophi, or radiographic changes of gout.
8. The therapeutic goal of urate lowering therapy is to promote crystals dissolution and prevent crystal formation; this is achieved by maintaining the serum uric acid below the saturation point for monosodium urate (≤360 mol/l).
9. Allopurinol is an appropriate long-term urate lowering drug; it should be started at a low dose (for example 100mg daily), and increased by 100mg every 2-4 weeks if required; the dose should be adjusted in patients with renal impairment; if allopurinol toxicity occurs, options include other xanthine oxidase inhibitors, a uricosuric agent, or allopurinol desensitisation (the latter only in cases of mild rash).
10. Uricosuric agents such as probenecid and sulphinpyrazone can be used as an alternative to allopurinol in patients with normal renal function but are relatively contra-indicated in patients with urolithiasis; benzbromarone can be used in patients with mild to moderate renal insufficiency on a named patient basis but carries a small risk of hepatotoxicity
11. Prophylaxis against acute attacks during the first months of urate lowering therapy can be achieved by colchicines (0.5-1 mg daily) and/or an NSAID (with gastro-protection if indicated)
12. When gout associates with diuretic therapy, stop the diuretic if possible; for hypertension and hypelipidemia consider use of losartan and fenofibrate, respectively (both have modest uricosuric effects).

L'informazione del paziente, nelle varie raccomandazioni, rappresenta un punto fondamentale a causa della scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente gottoso, dovuta anche all'andamento alternante della malattia stessa, con fasi di completo benessere, di varia durata, tra gli episodi acuti. I pazienti che continuano una terapia ipouricemizzante per lunghi periodi sono una bassa percentuale ed è essenziale fornire loro precise indicazioni dietetiche da seguire per controllare il disordine metabolico. In particolare, a questo proposito, tra le raccomandazioni un aspetto importante è dedicato al tipo di bevande assunte. L'assunzione di bevande ricche di fruttosio e gli alcolici, in particolare la birra anche se analcolica, dovrebbero essere ridotta nei pazienti iperuricemici e gottosi. Questi ultimi dovrebbero essere informati sui fattori di rischio responsabili degli attacchi acuti di gotta, correggere lo stile di vita e riconoscere i sintomi della malattia già nelle fasi precoci.

Altro aspetto fondamentale è *identificare altre cause di iperuricemia e di gotta* che possono essere l'espressione di comorbidità, queste dovrebbero essere sistematicamente diagnosticate prima di iniziare un trattamento per la gotta. Un'accurata anamnesi è fondamentale soprattutto nei pazienti con comorbidità e che assumono politerapie. È doveroso indagare l'uso di farmaci chemioterapici o di diuretici utilizzati in corso di scompenso cardiaco. In particolare alcuni antipertensivi e diuretici, come i tiazidici, possono avere effetti iperuricemizzanti; mentre altri, come losartan o amlodipina, possono avere un effetto uricosurico. Identificare altre cause di iperuricemia può avere un ruolo chiave nella prevenzione dell'attacco acuto di gotta e nella gotta cronica.

Trattamento dell'attacco acuto: fondamentale è la diagnosi differenziale con altre forme di artrite acuta tra cui in particolare la forma infettiva. La diagnosi di certezza è posta dal riscontro all'analisi del liquido sinoviale di cristalli di UMS.

L'attacco acuto di gotta è la forma di artrite più dolorosa che ci è dato conoscere, pertanto il paziente necessita di terapia che miri ad un effetto analgesico e ad un'azione antinfiammatoria.

La *colchicina* è il farmaco di prima scelta consigliato in molti paesi europei e americani, anche se non c'è un accordo unanime riguardo le dosi da impiegare. La posologia di colchicina consigliata dalle raccomandazioni internazionali è di 0,5 mg al giorno fino a raggiungere le 3 cps nelle 24 ore, se-

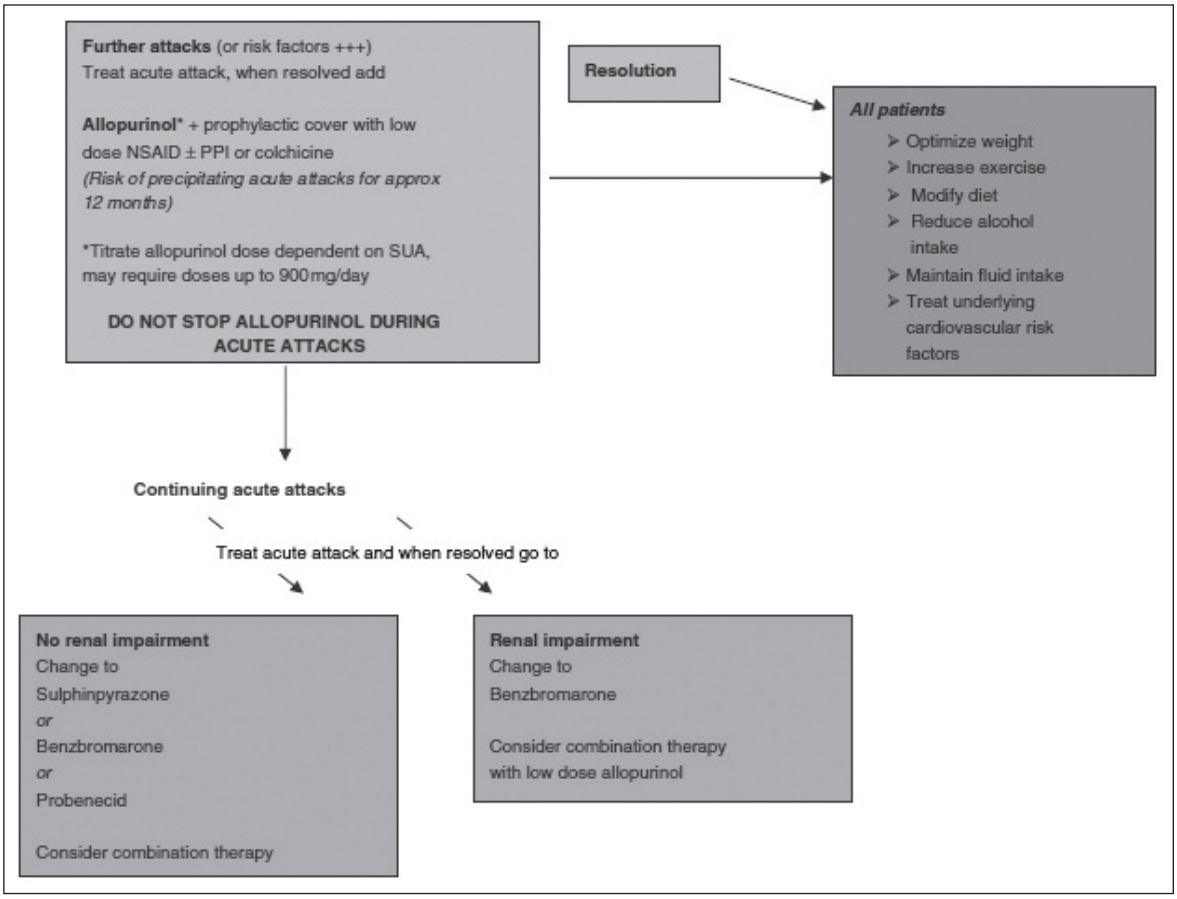


Figura 1 - Linee guida della British Society of Rheumatology sul trattamento della gotta (5). Le più recenti linee guida americane pubblicate nel 2011 prendono in considerazione 26 raccomandazioni chiave delle quali 10 per la diagnosi e 16 per il trattamento della gotta.

guita dalla minor dose efficace a controllare la malattia. Considerando che in Italia non esiste la formulazione da 0,5 ma solo da 1 mg, la task force della Consensus italiana ha consigliato di non superare i 2 mg/die (Tab. III). Bisogna prestare attenzione alle interazioni farmacologiche con le statine e con gli antibiotici per limitare gli eventi avversi (7). Sintomi gastrointestinali, come nausea, diarrea, dolore addominale, si possono verificare in una percentuale discreta di pazienti, in particolare a dosaggi elevati, soprattutto nei soggetti anziani. La colchicina dovrebbe essere somministrata precocemente ed assunta a lungo a basso dosaggio.

I *FANS* dovrebbero essere somministrati precocemente, non appena insorgono i primi sintomi, con una riduzione del dolore superiore al 50% in 2-3 giorni. Tuttavia la durata del trattamento deve essere il più breve possibile. L'utilizzo, soprattutto di FANS a emivita breve, è considerato più sicuro, considerando le comorbidità frequenti in questo tipologia di paziente, che devono essere attentamente vagliate prima della loro somministrazione (per rischio cardiovascolare, renale, gastroenterico, o per terapia anticoagulante/antiaggregante). Da studi condotti su varie molecole di FANS, solo il naprossene non è stato associato ad aumento del rischio cardiovascolare (8).

Gli *steroidi* a dosaggi medio-alto per brevissimo periodo a scalare velocemente possono essere utili nel trattamento dell'attacco acuto. Anche la singola somminiministrazione intra-articolare di triamcinolone acetonide 40 mg è un trattamento efficace e sicuro dell'attacco acuto gottoso. È stato segnalato un aumento del rischio di cronicizzazione della gotta con sviluppo di tofi in concomitanza dell'utilizzo prolungato di steroidi (9).

L'*interleuchina 1* (IL-1) rappresenta la citochina chiave, responsabile della cascata di eventi bioumorali nel processo infiammatorio dell'attacco acuto di gotta. Pertanto gli inibitori dell'IL-1 possono essere considerati una potenziale opzione terapeutica soprattutto in quei pazienti con gravi con-

troindicazioni o effetti collaterali al trattamento con colchicina, FANS e/o steroidi, oppure in coloro i quali il dolore risulta refrattario al trattamento con terapie convenzionali o affetti da gravi comorbidità, con un quadro di gotta di difficile trattamento (10). Il dosaggio consigliato è di 100 mg per 3 giorni, co-

Tabella II - Raccomandazioni per la diagnosi ed il trattamento dell'iperuricemia e della gotta dell'American Society of Clinical Rheumatologists 2011 (6).

1. Optimal treatment of gout requires both nonpharmacologic and pharmacologic modalities and should be tailored according to:
   • Specific risk factors (levels of serum urate, previous attacks, radiographic signs)
   • Clinical phase (acute gout, intercritical gout, or advanced (ie, chronic tophaceous) gout)
   • General risk factors (age, sex, obesity, diet, alcohol consumption, urate-elevating drugs, drug interactions, renal function, and comorbidities) (1D).
2. Patient education pertaining to beneficial lifestyle changes, compliance with long-term therapy, and the possibility/prevention of flares early in the course of ULT are core aspects of gout management (1D).
3. Associated modifiable comorbidities and risk factors, such as hyperlipidemia, hypertension, hyperglycemia, obesity, and smoking, should be addressed as an important part of the management of patients with gout (1B).
4. Oral colchicine, NSAIDs, and glucocorticoids may be used as first-line treatments of patients with acute gout. The choice will depend on patient and physician preference, with consideration of comorbidities (especially a history of CKD and GI disease). It may be necessary to continue treatment for an additional 7–10 days (1C).
5. For acute gout, low-dose colchicine (ie, 1.2 mg administered as soon as possible, followed by 0.6 mg 1 hour later) is effective and well tolerated. Colchicine should be continued for an additional 7-10 days or until the flare is resolved. High-dose colchicine is not indicated and should not be prescribed (1D).
6. For an acute attack, after sufficient precautions have been taken, intra-articular aspiration and injection of a long-acting steroid is an effective and generally well-tolerated treatment (1D).
7. ULT is indicated in patients with any of the following: recurrent attacks (>1 attack per year), chronic arthropathy, tophaceous deposits, nephrolithiasis, or radiographic changes of gout. Once initiated, ULT is considered a lifelong treatment recommendation (1C).
8. The therapeutic goal of ULT is to prevent acute flares, prevent the development of tophi, help dissolve tophi, and prevent the development of chronic gouty arthropathy. This is achieved by maintaining an SUA level of <6.0 mg/dL, well below the saturation point for MSU of 6.8 mg/dL (1C).
9. The xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and febuxostat) are the agents of choice for ULT to reach the therapeutic target SUA level of <6.0 mg/dL. The dose should be titrated to optimize safety and minimize the chance of precipitating an acute flare. SUA should be monitored to ascertain the achievement and maintenance of this goal. Appropriate laboratory monitoring for toxicity is indicated (1C).
10. Allopurinol should be started at a low dose (100 mg daily) and increased by 100 mg every 2-4 weeks (to a maximum allowable dose of 800 mg/day) as necessary to achieve the target SUA level goal of <6.0 mg/dL. If allopurinol toxicity occurs, it should be stopped immediately. Other treatment options include febuxostat or probenecid (1B).
11. Febuxostat should be started at 40 mg daily and may be increased to 80 mg after at least 2 weeks of treatment, if necessary, to achieve the target SUA level goal of <6.0 mg/dL. If toxicity occurs, febuxostat should be stopped immediately. Other treatment options include allopurinol or probenecid. However, allopurinol and febuxostat should not be coadministered (New) (1C).
12. Probenecid, a uricosuric agent, can be used as an alternative to a xanthine oxidase inhibitor in patients with normal renal function, but is relatively contraindicated in patients with nephrolithiasis and ineffective in the presence of renal insufficiency. Probenecid can be used together with allopurinol or febuxostat, if necessary, to achieve the target goal of lowering SUA levels to <6.0 mg/dL. Dosing may begin at 500 mg daily, with titration monthly up to a maximum of 3 g/day in divided doses (1D).
13. Prophylaxis against acute attacks during the first 6-12 months of ULT can be achieved by colchicine (given as tolerated, 0.6 mg once or twice daily) or an NSAID (with gastroprotection, if indicated). Prophylaxis should be initiated 2 weeks prior to the implementation of ULT (1D).
14. Certain diuretics may increase the risk of an acute gout attack. In this circumstance, the use or dose of diuretic should be reassessed as possible. In some circumstances (eg, in patients with heart failure), the use of diuretics may be necessary. In such instances, subsequent gout attacks may occur and should be managed accordingly (2C).
15. For patients who have refractory gout and/or resistant tophaceous disease, another treatment option is pegloticase. Pegloticase is administered by infusion and has a significant risk profile. Patients who may be candidates should be referred to health care professionals with expertise in the use of pegloticase (2D).
16. Considerations for referring a patient with gout to a rheumatologist or nephrologist include
    - Confirmation of diagnosis, particularly in patients with atypical presentation
    - Management of refractory cases when:
    - Management of patients with nephrolithiasis
    Consideration for complex treatment options (1D).

Tabella III - Consensus e Raccomandazioni SIR 2012.

1. Il trattamento ottimale della gotta richiede strategie farmacologiche e non farmacologiche e dovrebbe essere personalizzato in base a: (a) specifici fattori di rischio (livelli di uricemia, attacchi precedenti, alterazioni radiologiche); (b) fase clinica (gotta acuta/ricorrente, fase intercritica, gotta cronica tofacea); (c) fattori di rischio generali (età, sesso, obesità, consumo di alcool, farmaci che possono indurre iperuricemia, interazioni farmacologiche e comorbidità)
2. Sono aspetti fondamentali del trattamento l'educazione del paziente ed uno stile di vita appropriato (sana alimentazione e moderazione nel consumo di bevande contenti fruttosio ed alcool, in particolar modo di birra).
3. Comorbidità e fattori di rischio quali iperlipidemia, ipertensione, iperglicemia, obesità e fumo dovrebbero essere presi in considerazione come parte importante nella gestione dei pazienti con gotta.
4. Colchicina e/o FANS sono farmaci di prima linea per il trattamento sistemico degli attacchi acuti di gotta. I corticosteroidi possono essere considerati un'opzione conveniente ed accettabile. La proposta terapeutica dovrà comunque tener conto delle comorbidità e delle controindicazioni.
5. La colchicina a basse dosi (fino a 2 mg/die) è efficace e sicura per alcuni pazienti con gotta acuta.
6. L'artrocentesi e l'infiltrazione intra-articolare con corticosteroide a lento rilascio sono un trattamento efficace e sicuro dell'attacco acuto.
7. La terapia ipouricemizzante è indicata nei pazienti con attacchi acuti ricorrenti, artropatia cronica, depositi tofacei o alterazioni radiologiche tipiche della gotta.
8. L'obiettivo della terapia ipouricemizzante consiste nel promuovere la dissoluzione e nel prevenire la formazione dei cristalli di urato monosodico. Ciò è possibile mantenendo i livelli di uricemia al di sotto del punto di saturazione dell'urato monosodico (≤360 µmol/l o 6 mg/dl).
9. L'allopurinolo è un farmaco appropriato per la terapia ipouricemizzante a lungo termine. La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi (100 mg/die) e aumentata, se necessario, di 100 mg ogni 2-4 settimane. Il dosaggio deve essere adattato nei pazienti con insufficienza renale. In caso di tossicità da allopurinolo le opzioni terapeutiche includono l'uso di farmaci uricosurici (laddove disponibili) o di altro inibitore della xantina-ossidasi.
10. Il Febuxostat è un inibitore selettivo non purinico della xantino ossidasi indicato nei pazienti intolleranti o non rispondenti all'allopurinolo. La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi e aumentata se necessario.
11. Nella profilassi dell'attacco acuto nei primi mesi della terapia ipouricemizzante possono essere utilizzati colchicina a basso dosaggio (0.5-1 mg/die) e/o FANS. Nei pazienti non rispondenti o intolleranti a questi farmaci, i corticosteroidi a basso dosaggio rappresentano una possibile alternativa, se non sussistono controindicazioni.
12. Quando la gotta si associa a terapia diuretica sospendere, se possibile, il diuretico; per l'ipertensione e l'iperlipidemia considerare l'uso rispettivamente di losartan e fenofibrati (entrambi hanno un modesto effetto uricosurico)

me induzione, da ripetere al successivo evento acuto; in alternativa è stata proposta una somministrazione settimanale a basso dosaggio, per prevenire le recidive. Tale osservazione rimane tra gli appunti nell'agenda della Consensus da sviluppare in futuro.

Terapia ipouricemizzante è consigliata dopo la completa risoluzione dell'evento acuto. Va intrapresa inizialmente a basso dosaggio, con graduale aumento della posologia giornaliera fino a raggiungere e mantenere i livelli di uricemia al di sotto del punto di saturazione dell'urato monosodico (≤360 µmol/l o 6 mg/dl). Nei pazienti con gotta cronica tofacea deve essere mantenuta una concentrazione di AU ancora più bassa per permettere, nel tempo, la dissoluzione dei depositi di UMS nei tofi.

Tra gli ipouricemizzanti, il farmaco di prima scelta è l'*allopurinolo* un inibitore competitivo della xantino-ossidasi (XO). La terapia con allopurinolo deve essere intrapresa alla risoluzione dell'attacco acuto di gotta, con un basso dosaggio che andrà aumentato gradualmente per ottenere una riduzione lenta e costante dell'uricemia.

Secondo le linee guida EULAR del 2006 l'allopurinolo va somministrato, in pazienti con conservata funzionalità renale, a dosi iniziali di 100 mg/die, aumentandolo ogni 2-4 settimane di 100 mg fino a raggiungere il target di concentrazione di acido urico ≤6 mg/dl. Tuttavia nella pratica clinica, il 50% dei pazienti non raggiunge un'adeguata riduzione dell'uricemia in corso di trattamento con tale farmaco, che di rado viene somministrato a dosaggi superiori ai 300 mg/die. In caso di insufficienza renale è invece opportuno adattare la posologia per ridurre il rischio di tossicità. La terapia ipouricemizzante è indicata nei pazienti dopo il primo episodio di artrite e con attacchi di gotta ricorrenti, nell'artropatia gottosa cronica e in presenza di tofi o litiasi renale uratica, con l'obiettivo di prevenire la formazione di nuovi cristalli e dissolvere quelli già presenti. Nei pazienti con grave artropatia cronica tofacea sono raccomandati valori di uricemia compresi tra 3 e 5 mg/dl.

È bene ribadire che la terapia ipouricemizzante dovrebbe essere iniziata dopo la risoluzione dell'episodio artritico. Se intrapresa durante l'attacco acuto, o comunque a ridosso di questo,lo potrebbe aggravare o scatenare nuovi attacchi, indotti dagli urati rilasciati dai depositi di cristalli intra-articolari, a causa del gradiente di concentrazione che si viene a creare tra i tessuti ed il plasma. Per tale motivo è raccomandata, durante i primi 3-6 mesi di terapia ipouricemizzante, la prevenzione degli attacchi acuti mediante somministrazione di Colchicina 1 mg/die, ridotta a 0,5 mg nei pazienti con insufficienza renale, o utilizzando basse dosi di FANS. Nei pazienti non rispondenti o intolleranti a questi farmaci, i corticosteroidi a basso dosaggio rappresentano una possibile alternativa, se non sussistono controindicazioni.
Un importante effetto collaterale alla somministrazione dell'allopurinolo potrebbe essere dovuto all'ipersensibilità al farmaco con insorgenza di manifestazioni cutanee tipo rash, in questi casi la terapia deve essere prontamente interrotta per evitare complicanze anche letali.
In caso di intolleranza/allergia all'allopurinolo o in caso di grave insufficienza renale o di mancata risposta terapeutica, il farmaco ipouricemizzante di seconda scelta è il *febuxostat* (80-120 mg). Diversamente dall'allopurinolo, febuxostat, un inibitore non-competitivo della XO, non presenta una struttura purino-simile e viene metabolizzato principalmente a livello epatico e solo in parte a livello renale. In Europa non è raccomandato nei pazienti con patologia cardiovascolare e viene consigliata cautela nel suo impiego nei pazienti con alterata funzione tiroidea (11). La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi e aumentata se necessario. La terapia ipouricemizzante cronica non deve essere interrotta in caso di attacco di gotta.
Uricosurici. Per la riduzione dei livelli di acido urico potrebbero essere utilizzati i farmaci uricosurici (probenecid, benzbromarone e sulfinpirazone); sono comunque controindicati in pazienti con insufficienza renale e dovrebbero essere evitati nei pazienti con calcolosi renale e, in pazienti con insufficienza epatica, in particolar modo il benzbromarone. I farmaci uricosurici agiscono principalmente inibendo il riassorbimento a livello del tubulo prossimale di anioni ureici così da favorire l'escrezione renale di acidi urici, la rapida riduzione dell'uricemia e la dissoluzione dei depositi di UMS nei tofi.
Il probenecid e il benzbromarone sono farmaci molto efficaci ma non disponibili in Italia. Il sulfinpirazone è invece in prontuario, ma non deve essere utilizzato al di fuori dell'indicazione presente in scheda tecnica, che riguarda il trattamento degli stati tromboembolici legati ad un'alterazione dei parametri piastrinici. Anche i fibrati hanno un'azione uricosurica.
In caso di gotta cronica tofacea refrattaria alle terapie convenzionali ci sono dati positivi riguardo il trattamento con uricasi peghilata (pegloticasi) per via endovenosa che risulta efficace nel ridurre rapidamente il pool di urati e le dimensioni dei tofi. Tale farmaco è stato recentemente autorizzato solamente negli USA. Reazioni avverse sono state rilevate in circa l'8-11% dei soggetti e comprendono flushing, orticaria, ipotensione, crampi muscolari e dolore toracico non cardiaco, fino all'anafilassi nel 2% dei casi. Inoltre la terapia con uricasi aumenta lo stress ossidativo, ed è controindicata nei pazienti con deficit della glucosio 6-fosfato deidrogenasi. Nessuna uricasi è attualmente approvata in Italia.
In tabella III sono riportate le raccomandazioni per il trattamento della gotta elaborate sulla base della consensus.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. Ann Rheum Dis. 2012.
3. Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, et al. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. J Clin Rheumatol 2009; 15: 22-4.
4. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULARevidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65: 1301-11.
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2006; 65: 1312-2.
5. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, Hingorani A, Jaques R, Nuki G, British Society for Rheumatology and British Health Profes-

sionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford) 2007; 46 (8): 1372-4.
6. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, Doghramji PP, et al. European League Against Rheumatism. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. Postgrad Med 2011; 123 (6 Suppl. 1): 3-36.
7. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. Arthritis Rheum 2011; 63 (8): 2226-37.
8. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Lamberts M, Bjerring Olesen J, Køber L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation 2011; 123 (20): 2226-35.
9. Raso AA, Sto Niño OV, Li-Yu J.Does prolonged systemic glucocorticoid use increase risk of tophus formation among gouty arthritis patients? Int J Rheum Dis 2009; 12 (3): 243-9.
10. So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007; 9 (2): R28.
11. Jansen TL, Richette P, Perez-Ruiz F, Tausche AK, Guerne PA, Punzi L, Leeb B, Barskova V, Uhlig T, Pimentão J, Zimmermann-Górska I, Pascual E, Bardin T, Doherty M. International position paper on febuxostat. Clin Rheumatol 2010; 29 (8): 835-40.

ARTROSI DELLA MANO (CONSENSUS)

M. SCARPELLINI

U.O.C.Reumatologia Ospedale "G.Fornaroli" Magenta (MI)

L'EULAR ha elaborato nel 2007 le Raccomandazioni per il trattamento dell'Osteoartrosi (OA) della mano (1). Dopo le Consensus per le Raccomandazioni per l trattamento dell'artrosi del ginocchio (2) e dell'anca (3), la Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha ritenuto utile continuare sulla stessa esperienza sottoponendo a una Consensus anche le Raccomandazioni EULAR 2007 per il tratta-

Tabella I - Forza delle raccomandazioni.

Raccomandazione	*VAS (95% IC)*	*A-B%*
1. Il trattamento ottimale dell'OA della mano richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici individualizzati in accordo alle esigenze del paziente.	97 (95-99)	100
2. Il trattamento dell'OA della mano deve essere personalizzato tenendo presente: a) il tipo di OA (nodale, erosiva, traumatica); b) i fattori di rischio (età, sesso, fattori meccanici dannosi); c) la localizzazione ed il grado di danno strutturale; d) la presenza di infiammazione; e) il livello di dolore, di disabilità e impatto sulla qualità di vita; f) la presenza di comorbidità e di trattamenti concomitanti (comprendente l'OA in altre sedi); g) le aspirazioni e le aspettative del paziente.	95 (93-98)	100
3. Nei pazienti con OA della mano è indicata l'educazione riguardo alla protezione articolare per evitare fattori meccanici dannosi, unitamente all'esecuzione di esercizi finalizzati al miglioramento dell'articolarità e al rinforzo muscolare.	80 (73-87)	65
4. La terapia termale, l'applicazione locale di calore (per esempio paraffina), specialmente prima dell'esercizio fisico, e le terapie fisiche possono essere trattamenti vantaggiosi.	71 (63-80)	35
5. Gli splint e le ortesi possono essere considerati per prevenire o correggere la dislocazione del pollice nella rizoartrosi.	73 (65-81)	35
6. I trattamenti farmacologici locali sono indicati specialmente per le forme dolorose di grado lieve-moderato e quando sono coinvolte solo poche articolazioni. FANS ed altre formulazioni topiche ad attività anti-flogistica ed analgesica possono risultare efficaci e sicuri per l'artrosi della mano.	71 (62-80)	53
7. Il paracetamolo (fino a dosaggi di 3 g/die) è l'analgesico da considerare come prima scelta per il trattamento del dolore. Se efficace, è da preferire per la terapia a lungo termine.	79 (68-90)	76
8. I FANS orali devono essere usati alla dose minima efficace e per la durata più breve possibile nei pazienti anche nei casi che non hanno risposto adeguatamente al paracetamolo. La risposta terapeutica deve essere valutata periodicamente. Nei pazienti con aumentato rischio gastrointestinale, devono essere usati FANS tradizionali in associazione a farmaci gastroprotettori, o inibitori selettivi della COX-2. In pazienti con incrementato rischio cardiovascolare, gli inibitori selettivi della COX-2 sono controindicati e i FANS tradizionali devono essere usati con cautela.	86 (82-90)	88
9. I SYSADOA (per esempio: glucosamina, condroitin solfato, complesso avocadosoia-insaponificabili, diacereina, acido ialuronico intrarticolare), possono dare un beneficio sintomatico con una bassa tossicità; tuttavia, l'effect size è modesto e, attualmente, non sono ancora identificabili i pazienti idonei ed altresì non sono ancora definiti gli effetti strutturali clinicamente rilevanti ed i benefici farmacoeconomici.	72 (65-79)	29
10. Le infiltrazioni intra-articolari con corticosteroidi a lunga durata d'azione possono essere efficaci nelle riacutizzazioni dolorose dell'artrosi, specialmente dell'articolazione trapezio-metacarpale.	82 (77-88)	71
11. Il trattamento chirurgico (ad esempio la trapeziectomia, l'artroplastica tendinea in sospensione - LRTI -, o l'artrodesi) può essere efficace per la rizoartrosi grave e dovrebbe essere considerato in pazienti con dolore forte e/o disabilità dopo che i trattamenti conservativi hanno fallito.	85 (78-92)	88

Tabella II - Raccomandazioni EULAR 2007 per il trattamento dell'artrosi della mano e modifiche proposte dalla Consensus Italiana 2012.

Raccomandazioni EULAR 2007	*Raccomandazioni SIR 2012*
1. Optimal management of hand OA requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities individualised to the patient's requirements	1. Il trattamento ottimale dell'OA della mano richiede una combinazione di trattamenti farmacologici e non farmacologici individualizzati in accordo alle esigenze del paziente.
2. Treatment of hand OA should be individualised according to localisation of OA; risk factors (age, sex,adverse mechanical factors); type of OA (nodal,erosive, traumatic); presence of inflammation; severity of structural change; level of pain, disability, and restriction of quality of life; comorbidity and comedication(including OA at other sites); and the wishes and expectations of the patient	2. Il trattamento dell'OA della mano deve essere personalizzato tenendo presente: a) il tipo di OA (nodale, erosiva, traumatica); b) i fattori di rischio (età, sesso, fattori meccanici dannosi); c) la localizzazione ed il grado di danno strutturale; d) la presenza di infiammazione; e) il livello di dolore, di disabilità e impatto sulla qualità di vita; f) la presenza di comorbidità e di trattamenti concomitanti (comprendente l'OA in altre sedi); g) le aspirazioni e le aspettative del paziente.
3. Education concerning joint protection (how to avoid adverse mechanical factors) together with an exercise regimen (involving both range of motion and strengthening exercises) are recommended for all patients with hand OA	3. Nei pazienti con OA della mano è indicata l'educazione riguardo alla protezione articolare per evitare fattori meccanici dannosi, unitamente all'esecuzione di esercizi finalizzati al miglioramento dell'articolarità e al rinforzo muscolare.
4. Local application of heat (for example, paraffin wax, hot pack),especially before exercise, and ultrasound are beneficial treatments	4. La terapia termale, l'applicazione locale di calore (per esempio paraffina), specialmente prima dell'esercizio fisico, e le terapie fisiche possono essere trattamenti vantaggiosi
5. Splints for thumb base OA and orthoses to prevent/correct lateral angulation and flexion deformity are recommended	5. Gli splint e le ortesi possono essere considerati per prevenire o correggere la dislocazione del pollice nella rizoartrosi
6. Local treatments are preferred over systemic treatments, especially for mild to moderate pain and when only a few joints are affected. Topical NSAIDs and capsaicin are effective and safe treatments for hand OA	6. I trattamenti farmacologici locali sono indicati specialmente per le forme dolorose di grado lieve-moderato e quando sono coinvolte solo poche articolazioni. FANS ed altre formulazioni topiche ad attività anti-flogistica ed analgesica possono risultare efficaci e sicuri per l'artrosi della mano
7. Because of its efficacy and safety paracetamol (up to 4 g/day) is the oral analgesic of first choice and, if successful, is the preferred long term oral analgesic	7. Il paracetamolo (fino a dosaggi di 3 g/die) è l'analgesico da considerare come prima scelta per il trattamento del dolore. Se efficace, è da preferire per la terapia a lungo termine
8. Oral NSAIDs should be used at the lowest effective dose and for the shortest duration in patients who respond inadequately to paracetamol. The patient's requirements and response to treatment should be reevaluated periodically. In patients with increased gastrointestinal risk, non-selective NSAIDs plus a gastroprotective agent, or a selective COX-2 inhibitor should be used. In patients with increased cardiovascular risk, coxibs are contraindicated and non-selective NSAIDs should be used with caution	8. I FANS orali devono essere usati alla dose minima efficace e per la durata più breve possibile nei pazienti anche nei casi che non hanno risposto adeguatamente al paracetamolo. La risposta terapeutica deve essere valutata periodicamente. Nei pazienti con aumentato rischio gastrointestinale, devono essere usati FANS tradizionali in associazione a farmaci gastroprotettori, o inibitori selettivi della COX-2. In pazienti con incrementato rischio cardiovascolare, gli inibitori selettivi della COX-2 sono controindicati e i FANS tradizionali devono essere usati con cautela
9. SYSADOA (for example, glucosamine, chondroitin sulphate, avocado soybean unsaponifiables, diacerhein, intraarticular hyaluronan) may give symptomatic benefit with low toxicity, but effect sizes are small, suitable patients are not defined and clinically relevant structure modification, and pharmacoeconomic benefits have not been established	9. I SYSADOA (per esempio: glucosamina, condroitin solfato, complesso avocado-soia-insaponificabili, diacereina, acido ialuronico intrarticolare), possono dare un beneficio sintomatico con una bassa tossicità; tuttavia, l'effect size è modesto e, attualmente, non sono ancora identificabili i pazienti idonei ed altresì non sono ancora definiti gli effetti strutturali clinicamente rilevanti ed i benefici farmaco-economici
10. Intra-articular injection of long-acting corticosteroid is effective for painful flares of OA, especially trapeziometacarpal joint OA	10. Le infiltrazioni intra-articolari con corticosteroidi a lunga durata d'azione possono essere efficaci nelle riacutizzazioni dolorose dell'artrosi, specialmente dell'articolazione trapeziometacarpale
11. Surgery (for example, interposition arthroplasty, osteotomy or arthrodesis) is an effective treatment for severe thumb base OA and should be considered in patients with marked pain and/or disability when conservative treatments have failed	11. Il trattamento chirurgico (ad esempio la trapeziectomia, l'artroplastica tendinea in sospensione - LRTI -, o l'artrodesi) può essere efficace per la rizoartrosi grave e dovrebbe essere considerato in pazienti con dolore forte e/o disabilità dopo che i trattamenti conservativi hanno fallito

mento dell'OA della mano. A tale Consensus hanno partecipato Reumatologi, Fisiatri, Ortopedici, Medici di Medicina Generale ed esperti di Medicina Termale appartenenti alle principali Società Medico - Scientifiche Italiane. Le Raccomandazioni sono state tradotte in lingua italiana. È stata quindi effettuata una revisione sistematica della letteratura dal 2006 ad oggi per ogni singola raccomandazione, con maggiore attenzione a trial clinici randomizzati e controllati e, solo se non esistenti, a studi di coorte e caso-controllo (4-57). Le misure di effetto degli studi inclusi sono state: l'Effect Size (= Standardized mean difference, SMD) o Mean Difference (MD) per outcome di efficacia quantitativi, il Number Needed to Treat o Risk Ratio (RR) per outcome di efficacia dicotomici, il RR o NNH per eventi avversi; sono stati poi eseguiti i confronti idonei per l'eventuale significatività. Successivamente tutti i dati della letteratura elaborati sono stati valutati dagli esperti. Alla fine è stata votata la forza delle raccomandazioni (Tab. I). I risultati della Consensus (Tab. II) hanno dimostrato che la maggior parte delle raccomandazioni EULAR sono condivise ed accettate dagli esperti partecipanti, pur con alcune considerazioni correlate al progredire delle conoscenze farmacologiche e della letteratura a disposizione, adattandole alla realtà italiana. È stato quindi elaborato il documento conclusivo per la diffusione sul territorio nazionale.

Per i prossimi anni, anche in considerazione delle ulteriori linee guida dell'ACR (58) e dell'OARSI-FDA Initiative (59), dovranno sicuramente essere considerate nuove evidenze, per esempio differenziando i trial per le diverse forme di osteoartrosi della mano, quali nodale, erosiva e non, e le varie sedi. Occorrerà inoltre valutare l'effetto condroprotettore dei cosiddetti SYSADOA e delle terapie infiltrative; il valore dei biomarkers, la possibile efficacia dei farmaci biotecnologici e delle terapie combinate, tenendo in considerazione le attualità sulla patogenesi multifattoriale dell'artrosi (60) e, non ultimi, gli aspetti di farmacoeconomia.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007; 66 (3): 377-88.
2. Punzi L, Canesi B, Carrabba M, Cimmino MA, Frizziero L, et al. Consensus italiana sulle raccomandazioni dell'EULAR 2003 per il trattamento dell'artrosi del ginocchio. Reumatismo. 2004; 56 (3): 190-201.
3. Punzi L, Doherty M, Zhang W, Cimmino MA, Carrabba M, Frizziero L, et al. Consensus italiana sulle raccomandazioni EULAR 2005 per il trattamento dell'artrosi dell'anca. Reumatismo. 2006; 58 (4): 301-9.
4. Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, Punzi L, Fioravanti A, Pignotti E, Meliconi R. Clinical and radiographic distribution of structural damage in erosive and nonerosive hand osteoarthritis. Arthritis Care and Research. 2012; 64 (7); 1046-53.
5. Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TW, Kloppenburg M. Clinical burden of erosive hand osteoarthritis and its relationship to nodes. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (10): 1784-8.
6. Bijsterbosch J, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TW, Kloppenburg M. Clinical and radiographic disease course of hand osteoarthritis and determinants of outcome after 6 years. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (1): 68-73.
7. Hodkinson B, Maheu E, Michon M, Carrat F, Berenbaum F. Assessment and determinants of aesthetic discomfort in hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (1): 45-9.
8. Maheu E, Michon M, Carrat F, Berenbaum F. Erosive versus non erosive hand osteoarthritis: prospective cross-sectional comparison of clinical data. Ann Rheum Dis. 2008; 67 (Supp. II): 94.
9. Wittoek R, Cruyssen BV, Verbruggen G. Predictors of functional impairment and pain in erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints: comparison with controlled inflammatory arthritis. Arthritis Rheum. 2012; 64 (5): 1430-6.
10. Stamm TA, Machold K, Sahinbegovic E, Haider S, Ernst M, Binder A, et al. functioning and health status in patients with hand osteoarthritis: Fewer differences between women and men than expected. Wien Klin Wochenschr. 2011; 123 (19-20): 603-6.
11. Dziedzic K, Nicholls E, Hill S, Hammond A, Jowett S, Oppong R, Hay EM. The clinical effectiveness of joint protection education and exercises in hand osteoarthritis (OA). Osteoarthritis Cartilage. 2012; 20 (Suppl. 1); S168.
12. Garfinkel MS, Schumacher HR Jr, Husain A, Levy M, Reshetar RA. Evaluation of a yoga based regimen for treatment of osteoarthritis of the hands. J Rheumatol. 1994; 21 (12): 2341-3.
13. Lefler C, Armstrong J. Exercise in the treatment of osteoarthritis in the hands of the elderly. Clinical Kinesiology. 2004; 58 (2).
14. Rogers MW, Wilder FV. Exercise and hand osteoarthritis symptomatology: a controlled crossover trial. J Hand Ther. 2009; 22 (1): 10-7.
15. Stamm TA, Machold KP, Smolen JS, Fischer S, Redlich K, Graninger W, Ebner W, Erlacher L. Joint protection and home hand exercises improve hand function in patients with handosteoarthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 2002; 47 (1): 44-9.

16. Villafañe JH, Silva GB, Bishop MD, Fernandez-Carnero J. Radial nerve mobilization decreases pain sensitivity and improves motor performance in patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2012; 93 (3): 396-403.
17. Villafañe JH, Silva GB, Fernandez-Carnero J. Effect of thumb joint mobilization on pressure pain threshold in elderly patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis. J Manipulative Physiol Ther. 2012; 35 (2): 110-20.
18. Villafañe JH, Silva GB, Diaz-Parreño SA, Fernandez-Carnero J. Hypoalgesic and motor effects of kaltenborn mobilization on elderly patients with secondary thumb carpometacarpal osteoarthritis: a randomized controlled trial. J Manipulative Physiol Ther. 2011; 34 (8): 547-56.
19. Boustedt C, Nordenskiöld U, Lundgren Nilsson A. Effects of a hand-joint protection programme with an addition of splinting and exercise: one year follow-up. Clin Rheumatol. 2009; 28 (7): 793-9.
20. Stukstette MJ, Dekker J, Den Broeder AA, Van Der Laan WN, Bijlsma JWJ, Van Den Ende CHM. A multidisciplinary and multidimensional program for hand osteoarthritis is not effective: results of a randomized controlled study. Arthritis and Rheumatism. 2011; 63 (10 Suppl. 1).
21. Wajon A, Ada L. No difference between two splint and exercise regimens for people with osteoarthritis of the thumb: a randomised controlled trial. Aust J Physiother. 2005; 51 (4): 245-9.
22. Rannou F, et al. Splint for base-of-thumb osteoarthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009, 150: 661-9.
23. Gomes Carreira AC, et al. Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint of the dominant hand: a randomized controlled study. J Rehabil Med. 2010; 42: 469-74.
24. Rovetta G, Monteforte P. Dexketoprofen-trometamol in patients with osteoarthritis of the hands. Minerva Ortopedica e Traumatologica. 2001; 52: 27-30.
25. Rovetta G, Monteforte P, Brignone A, Molfetta L, Buffrini L. Early-morning administration of dexketoprofen-trometamol in morning stiffness induced by nodal osteoarthritis of the hands. Int J Tissue React. 2001; 23: 63-6.
26. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15 (8): 957-65.
27. Yelland MJ, Nikles CJ, McNairn N, Del Mar CB, Schluter PJ, Brown RM. Celecoxib compared with sustained-release paracetamol for osteoarthritis: a series of n-of-1 trials. Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (1): 135-40.
28. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1): CD004257.
29. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (3): CD005522.
30. Yelland MJ, et al. Celecoxib compared with sustained-release paracetamol for osteoarthritis: a series of n-of-1 trials. Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (1): 135-40,
31. Towheed TE, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (1): CD004257.
32. Fleischmann R, et al. Long-term retention on treatment with lumiracoxib 100 mg once or twice daily compared with celecoxib 200 mg once daily: a randomised controlled trial in patients with osteoarthritis. Musculosk Dis. 2008.
33. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. Clin Rheumatol. 2002; 21 (3): 231-43.
34. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands. Int J Tissue React. 2002; 24 (1): 29-32.
35. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. Arthritis Rheum. 2011; 63 (11): 3383-91.
36. Patru S, Marcu IR, Bighea AC, Popescu R. Efficacy of glucosamine sulfate (GS) in hand osteoarthritis. Osteoporosis International. 2012; 23 (Suppl. 2): S169 (abstract).
37. Fuchs S, Monikes R, Wohlmeiner A, Hevse T. Intra-articular hyaluronic acid compared with corticoid injections for the treatment of rhizarthrosis. Osteoarthritis Cartilage. 2006; 1: 82-88.
38. Meenagh GK, Patton J, Kynes C, Wright GD. A randomised controlled trial of intra-articular corticosteroid injection of the carpometacarpal joint of the thumb in osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2004; 63 (10): 1260-3.
39. Schumacher HR, Meador R, Sieck M, Mohammed Y. Pilot investigation of hyaluronate injections for first metacarpal-carpal (MC-C) osteoarthritis. J Clin Rheumatol. 2004; 10 (2): 59-62.
40. Figen Ayhan F, Ustun N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up.Clin Rheumatol. 2009; 5: 535-41.
41. Coaccioli S, Pinoca F. Short term efficacy of intra-articular injection of hyaluronic acid in osteoarthritis of the first carpometacarpal joint in a preliminary open pilot study. Clinica Terapeutica, 2006; 4: 321-5.
42. Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, Lipton CB, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. J Hand Surg Am. 2008; 1: 40-8.
43. Bahadir C, Onal B, Dayan, VY, Gurer N. Comparison of therapeutic effects of sodium hyaluronate and corticosteroid injections on trapeziometacarpal joint osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2009; 5: 529-33.
44. Mandl LA, Hotchkiss RN, Adler RS, Lyman S, Daluiski A, Wolfe SW, Katz JN. Injectable hyaluronan for the

treatment of carpometacarpal osteoarthritis: open label pilot trial. Curr Med Res Opin. 2009; 25 (9): 2103-8.
45. Roux C, Fontas E, Breuil V, Brocq O, Albert C, Euller-Ziegler L. Injection of intra-articular sodium hyaluronidate (Sinovial) into the carpometacarpal joint of the thumb (CMC1) in osteoarthritis. A prospective evaluation of efficacy. Joint Bone Spine. 2007; 74 (4): 368-72.
46. Salini V, De Amicis D, Abate M, Natale MA, Di Iorio A. Ultrasound-guided hyaluronic acid injection in carpometacarpal osteoarthritis: short-term results. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009; 22 (2): 455-60.
47. Frizziero L, Frizziero A, Giordan N. A retrospective study of intra-articular sodium hyaluronate (MW 500-730 KDA) injection for trapeziometacarpal joint osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2012; 20 (Suppl. 1): S175-6.
48. Meenagh GK, Patton J, Kynes C, Wright GD. A randomised controlled trial of intra-articular corticosteroid injection of the carpometacarpal joint of the thumb in osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2004; 63 (10): 1260-3.
49. Joshi R. Intraarticular corticosteroid injection for first carpometacarpal osteoarthritis. J Rheumatol. 2005; 32 (7): 1305-6. PubMed PMID: 15996069.
50. Bahadir C, Onal B, Dayan VY, Gurer N. Comparison of therapeutic effects of sodium hyaluronate and corticosteroid injections on trapeziometacarpal joint osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2009; (28) 5: 529-33.
51. Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, Lipton CB, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. J Hand Surg Am. 2008; (33) 1: 40-8.
52. Swindells G, Logan AJ, Armstrong DJ, Chan P, Burke FD, Lindau TR. The benefit of radiologically-guided steroid injections for trapeziometacarpal osteoarthritis. Ann R Coll Surg Engl. 2010; 92 (8): 680-4.
53. Maarse W, Watts AC, Bain GI. Medium-term outcome following intra-articular corticosteroid injection in first CMC joint arthritis using fluoroscopy. Hand Surg. 2009; 14 (2-3): 99-104.
54. Wajon A, Ada L, Edmunds I. Surgery for thumb (trapeziometacarpal joint) osteoarthritis. Surgery for thumb osteoarthritis (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2005, Chichester, UK: Wiley.
55. Martou G, Veltri K, Thoma A, Martou G, Veltri K, Thoma A. Surgical treatment of osteoarthritis of the carpometacarpal joint of the thumb: a systematic review. Plast Reconstr Surg. 2004; 114: 421-32.
56. Mahendira D, Towheed TE. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. Osteoarthritis Cartilage. 2009; 17: 1263-8.
57. Hochberg M, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, Mcgowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee Arthritis Care & Research. 2012; 64 (4): 465-74.
58. Abramson SB, Berembaum F, Hochberg MC, Moskowitz RW. OARSI FDA Initiative on issues related to clinical development programs for the treatment and prevention of osteoarthritis.Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19 (5) (Special Issue).
59. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11: 203.

LETTURA "LUIGI SCHIAVETTI"

Moderatore: G. Minisola (Roma)

– Neoformazione ossea nella fisiopatologia dell'osteoporosi
M. Rossini (Verona)

NEOFORMAZIONE OSSEA NELLA FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI

M. ROSSINI, D. GATTI, A. FASSIO, E. VANTAGGIATO, G. TRIPI, A. GIOLLO, S. ADAMI

Reumatologia, Università di Verona

Per comprendere il ruolo delle alterazioni della neoformazione ossea nella fisiopatologia dell'osteoporosi, alla luce in particolare delle recenti conoscenze, occorre innanzitutto ricordare il principio del rimodellamento osseo ed i principali protagonisti.

Il rimodellamento osseo è un processo fisiologico fondamentale che deriva dall'azione coordinata tra riassorbimento e neoformazione ossea e che permette la sostituzione del tessuto osseo immaturo, vecchio o danneggiato con nuovo tessuto lamellare (1, 2). Questo processo si realizza a livello di unità microscopiche ossee nelle quali le componenti cellulari fondamentali sono rappresentate dagli osteoclasti e dagli osteoblasti (3).

Gli osteoblasti sono cellule che sintetizzano e mineralizzano il tessuto scheletrico. Essi si sviluppano a partire dalle cellule staminali ematopoietiche multipotenti della linea dei Colony Forming Unit-Fibroblast (CFU-F), la stessa che da anche origine ai fibroblasti, ai mioblasti, agli adipociti ed ai condrociti. Le cellule della linea osteoblastica più precoci esprimono il fattore di trascrizione osteo-specifico RUNX2 che è indispensabile per la prosecuzione del processo maturativo (4). I preosteoblasti sono cellule attivamente proliferanti e che poi si trasformano in osteoblasti maturi. Gli osteoblasti maturi perdono la capacità di proliferare e assumono invece quella di sintetizzare la matrice ossea (5, 6). Gli osteoblasti maturi, al termine della fase neoformativa del rimodellamento possono diventare osteociti, possono evolvere in cellule di rivestimento inattive (le lining cells) che proteggono la matrice ossea dagli osteoclasti, oppure possono andare incontro ad apoptosi (5, 6). L'opzione della apoptosi, cioè della morte programmata, rappresenta il destino di circa l'80% delle cellule (7). Gli osteociti sono invece degli osteoblasti che sono rimasti "sepolti" nell'osso neoformato e sono attualmente considerati dei meccanocettori in grado di identificare i siti laddove le principali forze di carico richiedano un adattamento omeostatico (8). Attraverso questo meccanismo si ipotizza che queste cellule possano dirigere il rimodellamento osseo.

Alcune delle proteine chiave espresse dagli osteoblasti sono il Collagene di tipo I (TIC), la Fosfatasi Alcalina (ALP), la Sialoproteina Ossea (BSP) e l'Osteocalcina (OC). In aggiunta è ormai noto che anche vari fattori di trascrizione quali Twist, Msx2 e Osterix (9-12) giocano un ruolo importante nel processo di neoformazione ossea e attivazione osteoblastica.

Gli osteoclasti sono cellule giganti multinucleate che originano dalla linea cellulare dei monociti/macrofagi (13). Queste cellule una volta a contatto del tessuto osseo generano lacune di riassorbimento ed esprimono importanti proteine marker come il Recettore della Calcitonina (CTR), la Fosfatasi Acida Resistente all'Acido Tartarico (TRAP) ed il Recettore per la Vitronectina (VnR). Il più precoce progenitore identificabile dell'osteoclasta è l'Unità Formante Colonie Granulocitaria e Macrofagica (CFU-GM). Quando queste cellule legano il RANKL (Ligando Attivatore del Recettore del Fattore Nucleare-kB), il Monocyte Colony Stimulating Factor (M-CSF) e l'Interluchina-1 oppure il TNF-α, vanno incontro a differenziazione: le cellule si fondono tra di loro e portano alla formazione di osteoclasti multinucleati maturi (14).

Sia il RANKL che il M-CSF sono citochine che sono espresse sia dalle cellule stromali del midollo osseo (BMSC) che dagli osteoblasti, i quali producono anche l'antagonista del RANKL: l'Osteoprotegerina (OPG) (15). L'OPG è un recettore solubile del TNF-α che lega il RANKL bloccandone così la trasduzione del segnale nelle cellule della linea osteoclastica (13).

L'osteoblasta pertanto oltre a essere il primo attore della neoformazione ossea potrebbe coordinare anche il riassorbimento osseo mediante la sua azione modulatrice sull'osteoclastogenesi.

Diventa così estremamente interessante chiarire i meccanismi che regolano la differenziazione e maturazione della linea osteoblastica ed in particola-

re il sistema Wnt, il cui ruolo, come vedremo, è centrale.
Il sistema Wnt rappresenta una vasta famiglia di proteine che mediano processi biologici come l'embriogenesi, l'organogenesi e la tumorigenesi attraverso un meccanismo sia autocrino che paracrino (15-18). Attualmente il preciso ruolo di ciascuno dei diversi Wnt deve ancora essere delineato con precisione anche se è ormai noto che il pathway Wnt-β-catenina sia di importanza cruciale per l'osteogenesi e la neoformazione ossea (14). È probabile che l'attività ed il contributo dei diversi Wnt vari nel corso dei differenti stati di sviluppo pre e post natale (19-23).
Wnt si lega a specifici recettori chiamati Frizzled (FZD) ed alle proteine corecettoriali LDL-receptor (LRP5 e LRP6). Vi sono 10 diversi FZD (1-10) e due LRP (5, 6). Questi legami attivano processi intracellulari diversi a seconda del Wnt, del recettore FZD e del tipo cellulare coinvolto (15-18).
Nelle cellule scheletriche Wnt attiva la via di trasduzione canonica Wnt-β-catenina (24). In condizioni basali, la β-catenina viene degradata attraverso l'interazione con un complesso proteico composto da adenomatous polyposis coli (APC), dall'axina e dalla Glicogeno Sintasi Kinasi 3β (GSK-3β). APC e axina agiscono da proteine di sostegno, permettendo alla GSK-3β di legare e fosforilare la β-catenina, avviandola dunque alla degradazione attraverso la via del proteosoma (25) .
L'attivazione della via di Wnt-β-catenina si realizza nel momento in cui Wnt si lega al recettore FZD ed ai corecettori (LRP5 o LRP6) (25). Questo produce a sua volta l'attivazione del Disheveled (Dsh) intracitoplasmatico che a sua volta determina l'inibizione della GSK-3β, l'ipofosforilazione della β-catenina e la sua seguente stabilizzazione (25). La β-catenina a questo punto trasloca nel nucleo dove lega ed attiva fattori di trascrizione quali il Lymphoid-enhancer binding factor (LEF)/T-cell-specific transcription factor (TCF). Questo avviamento dell'attività nucleare è alla base dell'attivazione di numerosi fenomeni fisiologici quali: il rinnovamento delle cellule staminali, la stimolazione della replicazione osteoblastica, l'induzione dell'osteoblastogenesi, la stimolazione dell'attività osteoblastica e l'inibizione dell'apoptosi degli osteoblasti e degli osteoclasti (26-29).
Inoltre l'attivazione del segnale Wnt-β-catenina inibisce l'adipogenesi (30, 31) a livello di precursori mesenchimali e ciò appare rilevante dal momento che adipociti e osteoblasti originano dallo stesso precursore mesenchimale (32).

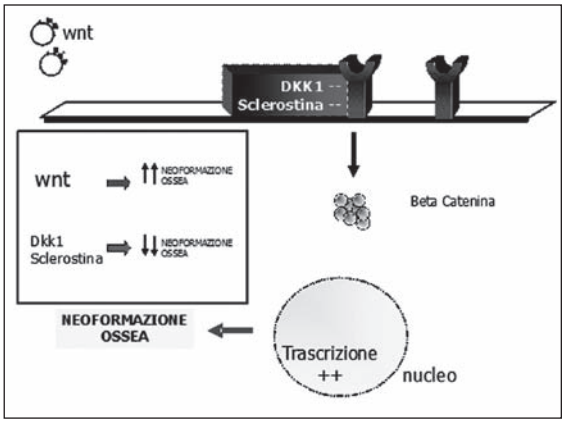


Figura 1

L'importanza del segnale Wnt rende necessaria l'esistenza di diversi regolatori intra ed extracellulari di questa via di trasduzione (17) (Fig. 1). I regolatori extracellulari includono una varietà di proteine quali i Wnt inhibitory factors (WIFs), le proteine Frizzled-correlate secrete (sFRPs), i Dickkopfs (DKKs ed in particolare il DKK1) e la sclerostina, che agiscono in maniera diversa (25). I WIFs si legano direttamente alle proteine Wnt, le sFRPs legano sia direttamente il Wnt che i recettori FZD, mentre i DKKs e la sclerostina interagiscono solo con i corecettori LRPs (LRP5 ed LRP6). In tal modo gli inibitori come sFRPs, che legano sia i Wnt che i recettori FZD, hanno la capacità di bloccare tutte le vie attivate da Wnt, mentre i Dkks e la sclerostina agendo solo attraverso le LRPs sembra siano in grado di sopprimere solo la via canonica Wnt-β-catenina (19, 33-35).
La Sclerostina è espressa dagli osteociti ed inibisce l'osteoblastogenesi sia in vitro che in vivo. Mutazioni che aboliscono l'espressione del gene SOST (quello che codifica per la Sclerostina) determinano patologie ossee caratterizzate da aumentata massa ossea (sclerostosi e malattia di van Buchem) (36-38). La sclerostosi è caratterizzata da iperostosi, sindattilia, paralisi facciale, sordità e assenza delle unghie (38, 39), mentre la sindrome di van Buchem è caratterizzata da iperostosi, mento protrudente, fronte alta e paralisi del nervo facciale (36, 40). L'aumentata massa ossea tipica di questa patologie ha stimolato la ricerca di farmaci antagonisti della sclerostina, che dovrebbero assicurare effetti anabolici sull'osso. Sono stati così sviluppati anticorpi monoclonali in grado di impedire il legame della sclerostina con i corecettori di Wnt. Studi su animali da esperimento hanno già documentato favorevoli risultati sia in termini di

aumento della massa ossea che in termini di rapida guarigione dalle fratture (41-47). Studi sono in corso per lo sviluppo nell'uomo e i primi dati sono già disponibili (48).
Anche l'azione dei DKK-s si realizza a livello dei corecettori LRP. Il DKK1 in particolare si lega al corecettore LRP e il nuovo complesso viene internalizzato nella cellula per essere degradato. In questo modo si avrà una diminuzione del numero dei corecettori di Wnt disponibili per la segnalazione e quindi un inibizione del sistema Wnt (49).
Studi nel topo hanno dimostrato che l'espressione di DKK1 è ampiamente diffusa nella fase embrionale, mentre nella vita adulta essa è confinata quasi esclusivamente negli osteoclasti e negli osteociti in maturazione (50).
Nei topi transgenici a ridotta espressione di DKK1 si ha un fenotipo con elevata massa ossea, mentre in quelli con aumentata espressione DKK1 si ha osteopenia (50, 51).
Il DKK1 può essere espresso anche da altri tipi cellulari in condizioni patologiche. In pazienti con mieloma multiplo il DKK1 è secreto dalle plasmacellule ed i suoi livelli sierici sono correlati con la presenza di lesioni ossee (52, 53). Inoltre in questi pazienti la documentazione del calo del DKK1 dopo trattamento rappresenta un indice di buona risposta terapeutica (54).
Un ruolo importante del DKK1 è stato ipotizzato anche in reumatologia ed in particolare nelle artriti croniche. Una condizione caratterizzata da iperespressione di Dkk1 si ritiene possa rappresentare uno dei fattori favorenti l'erosione ossea, in quanto in grado di inibire il normale processo riparativo osteoblastico (55). Nella spondilite anchilosante, al contrario, proprio i suoi bassi livelli potrebbero essere alla base dell'eccessiva risposta osteoformatrice che porta alla formazione del sindesmofita (56).
Il sistema Wnt-beta catenina recentemente identificato rappresenta senza dubbio il principale promotore e regolatore della neoformazione ossea, mediante le sue azioni dirette sulle cellule della linea osteoblastica (ne influenza il numero ed il grado di maturazione oltre a controllarne la differenziazione dei precursori) (57, 58).
Non meno interessanti appaiono le interferenze che questo pathway sembra in grado di esercitare anche sulle cellule osteoclastiche e quindi sul riassorbimento osseo (57).
La possibilità di studiare i livelli circolanti dei due principali inibitori del sistema Wnt, sclerostina e DKK1, ha consentito di chiarire i reali meccanismi alla base del fenomeno del coupling tra neoformazione ossea e riassorbimento osseo, non solo in condizioni fisiologiche ma anche durante l'uso di farmaci in grado di influenzare il metabolismo osseo o in corso di malattie metaboliche dell'osso.
Ad esempio abbiamo recentemente dimostrato che le note variazioni dei markers di turnover osseo indotte dal trattamento cronico con un bisfosfonato come il neridronato si accompagnano ad un aumento dei livelli di sclerostina, ma non di quelli di DKK1 (59). Questo aumento della sclerostina risulta correlato inversamente con i livelli di fosfatasemia alcalina ossea (Bone Alkaline Phosphatase, BAP), anche dopo correzione per i livelli di CTX. Questo rende plausibile l'esistenza di una relazione tra l'inibizione della neoformazione indotta dal trattamento antiriassorbitivo e le modifiche della sclerostina.
Gli osteociti rappresentano la fonte più importante di sclerostina e a sintesi di questa citochina appare sotto il controllo sia del carico meccanico (all'aumentare del carico si riduce la sintesi di sclerostina e viceversa) (60) che della esposizione al PTH (61). La produzione locale di sclerostina, come quella di altri fattori Wnt, potrebbe quindi essere coinvolta nella regolazione del turnover osseo e del coupling tra neoformazione e riassorbimento osseo.
Il meccanismo con cui i bisfosfonati aumentano i livelli di sclerostina rimane oscuro. Un effetto diretto di questi farmaci sull'attività di osteociti ed osteoblasti è stato segnalato da alcuni studi in vitro (62, 63), nei quali tuttavia l'azione dei bisfosfonati era di promuovere la neoformazione ossea e non di inibirla come risulterebbe dall'aumento della sclerostina da noi rilevato.
Un'altra possibile spiegazione potrebbe essere legata all'azione diretta dei bisfosfonati sugli osteoclasti (64, 65). È stato infatti dimostrato che anche gli osteoclasti possono favorire il reclutamento di precursori degli osteoblasti nel sito di rimodellamento e favorire la neoformazione ossea mediante il sistema Wnt (66). In questo stesso studio è stato documentato che la sclerostina viene espressa anche dai precursori osteoclastici e che la capacità di produrre sclerostina viene successivamente persa negli osteoclasti maturi (66). L'effetto proapoptotico dei bisfosfonati a carico degli osteoclasti maturi, associato ad una possibile inibizione della maturazione dei precursori osteoclastici, potrebbe in tal caso giustificare l'aumento della sclerostina e questo potrebbe realizzarsi anche nel caso di altri antiriassorbitivi come il denosumab.

Indipendentemente dalla causa e dal meccanismo che lo produce, comunque l'aumento della sclerostina da noi osservato in corso di terapia con bisfosfonati potrebbe essere alla base della inibizione della neoformazione ossea che purtroppo si riscontra durante trattamenti prolungati con questi farmaci e che ne compromette l'utilità nel lungo termine.

Era interessante valutare se questo fenomeno si verifica anche con altri inibitori del riassorbimento osseo, cosa che abbiamo fatto.

In pazienti osteoporotiche trattate cronicamente con denosumab: (anticorpo monoclonale anti RANKL a potente azione antiriassorbitiva) abbiamo dimostrato (67) che il trattamento è in grado di interferire anche con il sistema Wnt ed in particolare di modificare significativamente, in maniera opposta, i livelli dei suoi due principali inibitori: sclerostina, che aumenta, e DKK1, che cala.

Come nel caso dei bisfosfonati il meccanismo con cui il denosumab aumenta i livelli di sclerostina e riduce i livelli di DKK1 rimane oscuro. La specificità dell'anticorpo denosumab rispetto al RANKL rende poco credibile un effetto diretto su cellule che non esprimono questo ligando. Appare più verosimile pensare che l'effetto possa essere una conseguenza dell'intensa inibizione del turnover osseo indotto dal trattamento.

L'aumento della sclerostina, seppur modesto di entità, si realizza immediatamente e rimane sostanzialmente stabile per tutta la durata del trattamento. La spiegazione più credibile appare quella legata agli effetti sugli osteoclasti e già proposta nel caso del neridronato. È possibile che la precocità della comparsa dell'aumento della sclerostina dipenda anche dalla potenza antiriassorbitiva. Infatti la differenza rispetto al gruppo di controllo nello studio con il neridronato si è raggiunta dopo 12 mesi, mentre con il denosumab era presente già a 6 mesi.

Indipendentemente dalla causa e dal meccanismo che lo produce, l'aumento della sclerostina in corso di terapia con inibitori del riassorbimento osseo potrebbe essere alla base del fenomeno di coupling, ovvero della inibizione della neoformazione ossea che fa seguito a quella del riassorbimento. Tuttavia, a differenza dei bisfosfonati, il trattamento con denosumab si è associato anche ad un calo dei livelli di DKK1 e ciò potrebbe giustificare la maggiore finestra anabolica che si sta osservando durante il prolungamento del trattamento con denosumab.

Ma qual è l'effetto di un anabolizzante come il PTH sui livelli di sclerostina e DKK1?

In pazienti osteoporotiche trattate a lungo termine con teriparatide (frammento attivo 1-34 del PTH) dopo 12 mesi abbiamo osservato un significativo aumento del DKK1 sierico, mentre i livelli sierici della sclerostina non vengono modificati dalla terapia per tutta la durata dell'osservazione (18 mesi) (68).

Questi nostri risultati clinici sembrano in contraddizione con quelli di alcuni studi in vitro recentemente pubblicati (69-71). Secondo queste esperienze in vitro il PTH ridurrebbe la concentrazione locale sia della sclerostina che del DKK1, ed anche a questo effetto di modulazione del sistema Wnt viene attribuita l'azione anabolizzante di questa molecola. Al contrario nel nostro studio non emerge questa riduzione, nè del DKK1 né della sclerostina, ma Il nostro primo dosaggio in corso di terapia è stato effettuato dopo 6 mesi e quindi, se il calo di DKK1 e sclerostina fosse limitato all'inizio del trattamento, noi non saremmo comunque stati in grado di evidenziarlo. Un recente lavoro clinico ha effettivamente riportato che in donne in menopausa una terapia a breve termine (14 giorni) con PTH è in grado di ridurre i livelli circolanti di sclerostina (72). Tuttavia gli effetti di un trattamento prolungato con PTH potrebbero essere diversi. È noto che l'azione anabolica del PTH si realizza sia mediante un effetto diretto sulla linea osteoblastica, che indirettamente grazie alla regolazione di alcuni fattori di crescita ossei, come l'IGF-1 (73-75). I risultati da noi acquisiti suggeriscono l'ipotesi che la stimolazione cronica della linea osteoblastica da parte del PTH possa indurre una reazione omeostatica di down regulation dei suoi effetti anabolizzanti mediante l'ipersecrezione del DKK1.

Proprio questo effetto potrebbe spiegare il parziale declino del P1NP (markers di neoformazione ossea) che si è avuto nel corso del secondo anno di trattamento con teriparatide, sia nel nostro studio che in esperienze cliniche precedenti (76, 78).

Bisogna ricordare come la durata degli studi pivotal registrativi con il teriparatide e quindi anche la durata raccomandata per questo tipo di terapia sia di soli 2 anni. Questo dato deriva da considerazioni esclusivamente di safety legate al fatto che durante lo sviluppo di questo farmaco si sono verificati casi di osteosarcomi in ratti trattati a lungo termine. In qualche modo questa limitazione potrebbe dimostrarsi una circostanza fortunata. Sulla base dei nostri risultati infatti è possibile ipotizzare che un'ulteriore estensione dei trials clinici oltre il limite dei 2 anni si sarebbe accompagnata alla progressi-

va riduzione fino all'annullamento dell'effetto farmacologico sui markers di neoformazione ossea.
Non è possibile al momento sapere se la progressiva riduzione dell'effetto sui markers di neoformazione ossea, con conseguente precoce esaurimento della cosiddetta finestra anabolica, possa accompagnarsi anche a una riduzione dell'efficacia clinica in termini di prevenzione delle fratture. In donne in menopausa è stato dimostrato che il prolungamento del trattamento con teriparatide si associa ad un progressivo calo anche delle fratture non vertebrali rispetto la gruppo placebo (79), ma il trattamento comunque non superava i 24 mesi.
Sulla base della nostra esperienza appare evidente che sul sistema di controllo fisiopatologico della neoformazione ossea gli effetti di trattamenti intermittenti o a breve termine potrebbero essere diversi da quelli di analoghi trattamenti cronici a lungo termine. Un buon modello clinico a questo proposito è rappresentato da pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo (PHPT), quindi soggette ad un ipertono cronico di PTH endogeno. In questi pazienti abbiamo recentemente dimostrato che i livelli di sclerostina circolanti sono ridotti mentre quelli di DKK1 sono aumentati (80).
Per quanto riguarda la sclerostina i nostri risultati sono in linea con quanto già emerso in altri studi (81, 82) e confermano l'esistenza di una correlazione significativa ed inversa tra i livelli di PTH e quelli di sclerostina. Questo rilevo comprova il ruolo del PTH nel regolare la produzione di sclerostina, come è già stato dimostrato sia in modelli animali (70, 83-85) che in donne sane in menopausa (86). Anche l'uso terapeutico di analoghi del PTH nel breve termine (14 giorni) si è accompagnato ad una riduzione dei livelli di sclerostina (72), ma come discusso precedentemente e da noi mostrato questo fenomeno non è più visibile quando il trattamento viene proseguito per più di 6-12 mesi.
La recente dimostrazione che anche gli osteoclasti possono promuovere il reclutamento di precursori osteoblastici nel sito di rimodellamento osseo e stimolare la neoformazione modulando il sistema Wnt (66) può aiutare a comprendere anche quanto emerso nei pazienti affetti da PHPT. Nello studio di Pederson (66) infatti viene dimostrato che anche i precursori osteoclastici sono in grado di esprimere sclerostina e che questa capacità viene persa durante la fase di maturazione in osteoclasti maturi. È quindi possibile che l'osservato calo della sclerostina nei pazienti PHPT possa esprimere sia l'aumento del rimodellamento osseo che la maggiore maturazione osteoclastica indotta dal PTH.
Al contrario di quanto emerso per la sclerostina, nei nostri pazienti affetti da PHPT i livelli di DKK1 sono risultati significativamente aumentati rispetto ai controlli sani (+57%) e correlati positivamente ai livelli di PTH. Nel nostro studio viene così dimostrata, ancora una volta, la possibile dissociazione tra produzione di sclerostina e DKK1. Nei pazienti affetti da PHPT è possibile quindi che il potenziale positivo effetto sulla neoformazione ossea derivante dal calo della sclerostina venga in qualche maniera controbilanciato e superato da quello negativo derivante dall'iperproduzione di DKK1
Il rilievo dell'incremento del DKK1 appare in linea con quanto già riportato nelle pazienti osteoporotiche trattate a lungo termine (più di 12 mesi) con teriparatide (68). Anche in corso di trattamento quindi la stimolazione cronica della linea osteoblastica da parte del PTH potrebbe indurre una reazione omeostatica di down regulation dei suoi effetti anabolizzanti mediante l'ipersecrezione del DKK1, che giustificherebbe il noto declino della neoformazione ossea nel corso del prolungamento della terapia.

BIBLIOGRAFIA

1 Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2000; 21: 115-37.
2 Mundy GR, Chen D, Oyajobi BO. Bone remodeling. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 5th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington, D.C. 2003: 46-58.
3 Parfitt AM. The bone remodeling compartment: a circulatory function for bone lining cells. J Bone Miner Res 2001; 16: 1583-5.
4 Lin GL, Hankenson KD. Integration of BMP, Wnt, and Notch signaling pathways in osteoblast differentiation. J Cell Biochem 2011; 112: 3491-501.
5 Bodine PV, Komm BS. Tissue culture models for studies of hormone and vitamin action in bone cells. Vitam Horm 2002; 64: 101-51.
6 Lian JB, Stein GS, Aubin JE. Bone formation: maturation and functional activities of osteoblast lineage cells. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 5th ed. American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C. 2003: 13-28.
7 Boyce BF, Xing L, Jilka RL, et al. Apoptosis in bone cells. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds) Principles of Bone Biology, 2nd ed. Academic, San Diego 2002; 151-68.
8 Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte

cell processes. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 16689-94.
9 Lee MS, Lowe GN, Strong DD, Wergedal JE, Glackin CA. TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor can regulate the human osteogenic lineage. J Cell Biochem 1999; 75: 566-77.
10 Bidder M, Latifi T, Towler DA. Reciprocal temporospatial patterns of Msx2 and osteocalcin gene expression during murine odontogenesis. J Bone Miner Res 1998; 13: 609-19.
11 Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, et al. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell 2002 108: 17-29.
12 Marie PJ. 2001 The molecular genetics of bone formation: implications for therapeutic interventions in bone disorders. Am J Pharmacogenomics 1: 175-87.
13 Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science 2000; 289: 1504-8.
14 Piters E, Boudin E, Van Hul W. Wnt signaling: a win for bone. Arch Biochem Biophys 2008; 473: 112-6.
15 Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, Uehara S, Kobayashi Y. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. Front Biosci 2011; 16: 21-30.
15 Wodarz A, Nusse R. Mechanisms of Wnt signaling in development. Annu Rev Cell Dev Biol 1998; 14: 59-88.
16 Miller JR. The Wnts. Genome Biol; REVIEWS 2002; 3001: 13001-15.
17 Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. Annu Rev Cell Dev Biol 2004; 20: 781-810.
18 Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, Kaykas A. WNT and beta-catenin signalling: diseases and therapies. Nat Rev Genet 2004; 5: 691-701.
19 Li X, et al Dkk2 has a role in terminal osteoblast differentiation and mineralized matrix formation. Nat. Genet 2005; 37: 945-52.
20 Zhang Y, et al. The LRP5 high-bone-mass G171V mutation disrupts LRP5 interaction with Mesd. Mol Cell Biol 2004; 24: 4677-84.
21 Reya T, et al. Wnt siganling regulates B lymphocyte proliferation through a LEF-1 dependent mechanism. Immunity 2000; 13: 15-24.
22 Bennet CN, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. Proc Natl Acad Sci. USA 2005; 102: 3324-9.
23 Rawadi G, Vayssiere B, Dunn F, Baron R, Roman-Roman S. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. J Bone Miner Res 2003; 18: 1842-53.
24 Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. J Clin Invest 2006; 116: 1202-9.
25 Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357: 905-16.
26 Kato M, et al. Cbfa-1 independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficent in Lrp5, a wnt coreceptor. J Cell Biol 2002; 157: 303-14.
27 Bodine PV, et al. The Wnt antagonist secreted frizzle-related protein-1 is a negative regulator of trabecular bone formation in adult mice. Mol Endocrinol 2004; 18: 1222-37.
28 Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/beta-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. Dev Cell 2005; 8: 739-50.
29 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. Nature 2005; 434: 843-50.
30 Ross SE, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. Science 2000; 289: 950-3.
31 Bennett CN, et al. Regulation of Wnt siganaling during adipogenesis. J Biol Chem 2002; 277: 30998-31004.
32 Sottile V, Halleux C, Bassilana F, Keller H, Seuwen K. Stem cell charatteristics of human trabecular bone-derived cells. Bone 2002; 30: 699-704.
33 Zorn AM. Wnt signaling: antagonistic dickkopfs. Curr Biol 2001; 11: R592-R595.
34 Jones SE, Jomary C. Secreted Frizzled-related proteins: searching for relationships and patterns. Bioessays 2002; 24: 811-20.
35 Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. J Cell Sci 2003; 116: 2627-34.
36 Van Hul W, Balemans W, Van Hul E, et al. Van Buchem disease (hyperostosis corticalis generalisata) maps to chromosome 17q12-q21. Am J Hum Genet 1998; 62: 391-9.
37 Loots GG, Kneissel M, Keller H, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. Genome Res 2005; 15: 928-35.
38 Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). Hum Mol Genet 2001; 10: 537-43.
39 Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. Am J Hum Genet 2001; 68: 577-89.
40 Jessop HL, Suswillo RF, Rawlinson SC, et al. Osteoblast-like cells from estrogen receptor alpha knockout mice have deficient responses to mechanical strain. J Bone Miner Res 2004; 19: 938-46.
41 Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Niu QT, Asuncion FJ, Barrero M, Dwyer D, Grisanti M, Stolina M, Kostenuik PJ, Simonet WS, Paszty C, Ke HZ. Increased Bone Formation and Bone Mass Induced by Sclerostin Antibody Is Not Affected by Pretreatment or Cotreatment with Alendronate in Osteopenic, Ovariectomized Rats. Endocrinology 2011; 152: 3312-22.
42 Ominsky MS, Li C, Li X, Tan HL, Lee E, Barrero M, Asuncion FJ, Dwyer D, Han CY, Vlasseros F, Samadfam R, Jolette J, Smith SY, Stolina M, Lacey DL, Simonet WS, Paszty C, Li G, Ke HZ. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of nonfractured bones. J Bone Miner Res 2011; 26: 1012-21.
43 Tian X, Jee WS, Li X, Paszty C, Ke HZ. Sclerostin an-

tibody increases bone mass by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a hindlimb-immobilization rat model. Bone. 2011; 48: 197-201.
44 Li X, Warmington KS, Niu QT, Asuncion FJ, Barrero M, Grisanti M, Dwyer D, Stouch B, Thway TM, Stolina M, Ominsky MS, Kostenuik PJ, Simonet WS, Paszty C, Ke HZ. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass, and bone strength in aged male rats. J Bone Miner Res 2010; 25: 2647-56.
45 Tian X, Setterberg RB, Li X, Paszty C, Ke HZ, Jee WS. Treatment with a sclerostin antibody increases cancellous bone formation and bone mass regardless of marrow composition in adult female rats. Bone 2010; 47: 529-33.
46 Ominsky MS, Vlasseros F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, Gong J, Gao Y, Cao J, Graham K, Tipton B, Cai J, Deshpande R, Zhou L, Hale MD, Lightwood DJ, Henry AJ, Popplewell AG, Moore AR, Robinson MK, Lacey DL, Simonet WS, Paszty C. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. J Bone Miner Res 2010; 25: 948-59.
47 Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J, Gao Y, Shalhoub V, Tipton B, Haldankar R, Chen Q, Winters A, Boone T, Geng Z, Niu QT, Ke HZ, Kostenuik PJ, Simonet WS, Lacey DL, Paszty C. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2009; 24: 578-88.
48 Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. J Bone Miner Res. 2011; 26: 19-26.
49 Mao B, et al. Kremen proteins are Dickkopd receptors that regulate Wnt/beta-catenin signalling. Nature. 2002; 417: 664-7.
50 Li J, Sarosi I, Cattley RC, Pretorius J, Asuncion F, Grisanti M, Morony S, Adamu S, Geng Z, Qiu W, Kostenuik P, Lacey DL, Simonet WS, Bolon B, Qian X, Shalhoub V, Ominsky MS, Zhu Ke H, Li X, Richards WG. Dkk1-mediated inhibition of Wnt signaling in bone results in osteopenia. Bone 2006; 39: 754-66.
51 Morvan F, Boulukos K, Clément-Lacroix P, Roman Roman S, Suc-Royer I, Vayssière B, Ammann P, Martin P, Pinho S, Pognonec P, Mollat P, Niehrs C, Baron R, Rawadi G. Deletion of a single allele of the Dkk1 gene leads to an increase in bone formation and bone mass. J Bone Miner Res 2006; 21: 934-45.
52 Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, Shaughnessy Jr JD. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 349: 2483-94.
53 Kaiser M, Mieth M, Liebisch P, Oberländer R, Rademacher J, Jakob C, Kleeberg L, Fleissner C, Braendle E, Peters M, Stover D, Sezer O, Heider U. Serum concentrations of DKK-1 correlate with the extent of bone disease in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol 2008; 80: 490-94.
54 Heider U, Kaiser M, Mieth M, Lamottke B, Rademacher J, Jakob C, Braendle E, Stover D, Sezer O. Serum concentrations of DKK-1 decrease in patients with multiple myeloma responding to anti-myeloma treatment. Eur J Haematol 2009; 82: 31-8.
55 Rabelo Fde S, da Mota LM, Lima RA, Lima FA, Barra GB, de Carvalho JF, Amato AA. The Wnt signaling pathway and rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2010; 9: 207-10.
56 Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, Tsanaktsi A, Bounia K, Karampetsou M, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2010; 62: 150-8.
57 Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. Endocrinology 2007; 148: 2635-43.
58 Ott SM. Sclerostin and Wnt signaling - the pathway to bone strength. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 6741-3.
59 Gatti D, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Rossini M. Bisphosphonate treatment of postmenopausal osteoporosis is associated with a dose dependent increase in serum sclerostin. Bone 2012; 50: 739-42.
60 Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA, Condon KW, Allen MR, Alam I, Mantila SM, Gluhak-Heinrich J, Bellido TM, Harris SE, Turner CH. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. J Biol Chem 2008; 283: 5866-75.
61 Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Löwik CW, Reeve J. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. FASEB J 2005; 19: 1842-4.
62 Follet H, Li J, Phipps RJ, Hui S, Condon K, Burr DB. Risedronate and alendronate suppress osteocyte apoptosis following cyclic fatigue loading. Bone 2007; 40: 1172-7.
63 Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. J Bone Miner Res 2008; 23: 1712-21.
64 Fujita H, Kurokawa K, Ogino T, Ono M, Yamamoto M, Oka T, Nakanishi T, Kobayashi N, Tanaka N, Ogawa T, Suzaki E, Utsumi K, Sasaki J. Effect of risedronate on osteoblast differentiation, expression of receptor activator of NF-κB ligand and apoptosis in mesenchymal stem cells. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2011; 109: 78-84.
65 Eslami B, Zhou S, Van Eekeren I, LeBoff MS, Glowacki J. Reduced osteoclastogenesis and RANKL expression in marrow from women taking alendronate. Calcif Tissue Int. 2011; 88: 272-80.
66 Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, Khosla S, Oursler MJ. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 20764-9.

67 Gatti D, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Dartizio C, Povino MR, Adami S, Rossini M. Sclerostin and DKK1 in postmenopausal osteoporosis treated with Denosumab. J Bone Miner Res. 2012; doi: 10.1002/jbmr.1681. [Epub ahead of print].

68 Gatti D, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Rossini M, Adami S. The waning of teriparatide effect on bone formation markers in postmenopausal osteoporosis is associated with increasing serum levels of DKK1. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1555-9.

69 Kulkarni NH, Halladay DL, Miles RR, Gilbert LM, Frolik CA, Galvin RJ, Martin TJ, Gillespie MT, Onyia JE. Effects of parathyroid hormone on Wnt signaling pathway in bone. J Cell Biochem 2005; 95: 1178-90.

70 Silvestrini G, Ballanti P, Leopizzi M, Sebastiani M, Berni S, Di Vito M, Bonucci E. Effects of intermittent parathyroid hormone (PTH) administration on SOST mRNA and protein in rat bone. J Mol Histol 2007; 38: 261-9.

71 Kakar S, Einhorn TA, Vora S, Miara LJ, Hon G, Wigner NA, Toben D, Jacobsen KA, Al-Sebaei MO, Song M, Trackman PC, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Barnes GL. Enhanced chondrogenesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures. J Bone Miner Res 2007; 22: 1903– 1912.

72 Drake MT, Srinivasan B, Mödder UI, Peterson JM, McCready LK, Riggs BL, Dwyer D, Stolina M, Kostenuik P, Khosla S. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 5056-62.

73 Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. J Clin Invest 1989; 83: 60-5.

74 Miyakoshi N, Kasukawa Y, Linkhart TA, Baylink DJ, Mohan S. Evidence that anabolic effects of PTH on bone require IGF-I in growing mice. Endocrinology 2001; 142: 4349-56.

75 Yamaguchi M, Ogata N, Shinoda Y, Akune T, Kamekura S, Terauchi Y, Kadowaki T, Hoshi K, Chung UI, Nakamura K, Kawaguchi H. Insulin receptor substrate-1 is required for bone anabolic function of parathyroid hormone in mice. Endocrinology 2005; 146: 2620-8.

76 Rubin MR, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. Clin Geriatr Med 2003; 19: 415-432.

77 Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone Miner Res 2001; 16: 925-31.

78 Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM- Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1838-45.

79 Lindsay R, Miller P, Pohl G, Glass EV, Chen P, Krege JH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2009; 20: 943-8.

80 Viapiana O, Idolazzi L, Dartizio C, Tripi G, Fassio A, Piazza I, Caimmi C, Gatti D, Adami S. WNT pathway in patients with primary hyperparathyroidism. Bone 2012; 50 (Suppl. 1): S171.

81 Van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, Papapoulos SE. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. Eur J Endocrinol 2010; 163: 833-7.

82 Kaji H, Imanishi Y, Sugimoto T, Seino S. Comparisons of serum sclerostin levels among patients with postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism and osteomalacia. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011; 1 19: 440-4.

83 Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, Manolagas SC, Jilka RL. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. Endocrinology 2005; 146 4577-83.

84 Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. Bone 2005; 37: 148-58.

85 O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, Goellner JJ, Gortazar AR, Allen MR, Robling AG, Bouxsein M, Schipani E, Turner CH, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. PLoS ONE 2008; 3: e2942.

86 Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1991-7.

FOCUS ON VITAMINA D

Moderatore: F.P. Cantatore (Foggia)

– Vitamina D e artrite reumatoide: European Project on Patient Reported Outcome
M. Cutolo (Genova)

VITAMINA D E ARTRITE REUMATOIDE: EUROPEAN PROJECT ON PATIENT REPORTED OUTCOME

M. CUTOLO[1], J. VOJIOVIC[2], F. SALAFFI[3], L. ANDREOLI[4], A. TINCANI[4]

[1]Research Laboratories and Academic Unit of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine University of Genova;
[2]Department of Pediatric Rheumatology, Clinical Center, Faculty of Medicine, University of Nis, Serbia Bul dr Zoran Djindjic;
[3]Department of Rheumatology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy c/o Ospedale "A. Murri", ASL 5, Jesi (AN);
[4]Academic Unit of Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili di Brescia, University of Brescia

The combination of experimental and clinical data provide evidence that vitamin D is one of those important environmental risk factors that can increase the prevalence of certain autoimmune diseases in people of particular geographical, climate and therefore ethnic background (1).

The term vitamin D is, unfortunately, an imprecise term referring to one or more members of a group of steroid molecules generated from cholecalciferol with a plethora of biological actions that are attributable to the parent vitamin D3 but orchestrated via the integrated operation of the hormone D endocrine system (2, 3). Among the extra-skeletal effects, vitamin D, generally lowers the risk of autoimmune disorders such as type I diabetes mellitus, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE) and namely RA by exerting immuno-modulatory effects (4, 5).

Currently, relatively small and, in many instances, uncontrolled studies suggested that vitamin D supplementation can be useful for preventing the development of autoimmune diseases, and for reducing the severity of the pre-existing disease (6). The measurement of serum 25(OH)D3 provides partial insight into D hormone status (1,25(OH)D3) because of its tight physiologic control (7). Optimal serum levels could be found even in states with clinical signs of deficiency due to blockade of 1alpha-hydroxylase as a physiological consequence of aging process or some medications usage (8).

No real serum 25(OH)D3 threshold has been documented for RA, but preliminary studies suggest that significantly low levels of vitamin D may be common in RA and an inverse relationship between serum levels of vitamin D metabolites and disease activity or disability in RA patients has been reported (9, 10).

Recently, vitamin D deficiency (25(OH)D3 values <20 ng/ml) was found in 43% of a large RA patient cohort of southern Europe, whereas ranging from 30 to 63% in other study cohorts (11). Although several factors are involved in the vitamin D insufficiency/deficiency observed in RA patients, the association between disease activity or functional scores and low levels seems to remain statistically significant even after adjusting 25(OH)D3 levels for both BMI/sun exposure time (12).

Vitamin D is proven to be involved in regulating inflammatory cytokine synthesis that is probably why each 10 ng/ml increase in serum 25(OH)D3 was associated with a 0.3-point decrease in mean DAS28 and a 25% decrease in serum C-reactive protein, as found in one study (13). In the same study at 1 year of observation there was an inverse association between baseline vitamin D metabolite levels and the physical disability (HAQ score) (13).

In addition, a recent review found 25(OH)D3 serum concentrations, less than approximately 16 ng/ml, to be associated with substantially poorer leg muscle function (14-16). Additionally, there are evidences that insufficiency or deficiency might be implicated in mechanisms of chronic pain, both importantly influencing HAQ disability index (17). In 2011, the Cochrane Review established that vitamin D3 reduces mortality in adults (18).

Replacement of vitamin D insufficiency/deficiency in RA has been suggested with high daily doses (1.000 to 2.000 IU), since low doses (below 1.000 IU/day) have been found able to elevate the vitamin serum levels from less 20 ng/ml up to more than 40 ng/ml only in 9% of RA patients (6). Vitamin D replacement in RA patients should be helpful according to the results from numerous experimental studies (6).

However, no data are available from interventional studies in the RA treatment using vitamin D and there is only a small sample study using alfacalcidol, as a non-hypercalcemic analogue of vitamin D

hormone, as replacement therapy in combination with standard therapies (19).
Aim of the project is to evaluate the impact of vitamin D "status" on clinical outcome (especially patient reported outcome - PRO), disease activity and quality of life of RA patients throughout Europe.

PROJECT OBJECTIVES

The proposed project is the first in the field at the European level and has 4 main objectives:

1. Collection of the first data-base on the vitamin D "status" in a large number of RA patients from different European countries (latitudes) that will contribute to determine serum 25(OH)D3 thresholds in relation to RA patients disease activity, durability and quality of life.
2. Cross-cultural validation of the new D-PRO questionnaire in RA patients, as a practical tool to self-estimate, by evaluating the D hormone-related clinical effects, if they are at risk for vitamin D insufficiency/deficiency clinical consequences.
3. Validation of results obtained by D-PRO instrument, in order to verify if they could correlate with RA disease activity/severity, measured by standard clinical tools (DAS28, chair rising test, timed up and go test, tandem walk and six minutes walk test) and/or specific PRO, used as the outcome measure (namely HAQ and RAID).
4. Evaluation if vitamin D3 supplementation, in D-insufficient/deficient RA patients, may influence on results obtained by different PROs (namely D-PRO, HAQ and RAID), disease activity (measured by DAS28) and muscle power (estimated by: chair rising test, timed up and go test, tandem walk and six minutes walk test).

*Objective 4 will be performed only in centres that will be interested.

MATERIALS AND METHODS

The study will have a prospective design, with a cross-sectional part at baseline and a longitudinal, interventional part (3-months follow-up) in which patients will be supplemented with vitamin D3 cholecalcipherol in an open-label fashion. A sample size calculation does not seems necessary in this study design by considering the large patient sample already planned.

Rheumatologists in collaboration with their patient associations (PARE) will participate in the study. Scientific Societies and PARE include: Bulgaria, Croatia, Cyprus, Estonia, France, Finland, Greece, Hungary, Israel, Italy, Lithuania, Latvia, Malta, Moldova, Poland, Portugal, Romania, Russia, Serbia, Slovakia and Spain.
After local Institutional Review Board (IRB) approval is obtained in each centre (if necessary), the study will be promoted by both rheumatologists, during regular follow-up visits, and PARE representatives, during local patient meetings.
It is expected that approximately total number of 800-1.000 consecutive RA patients (almost 40-45 RA patients from each participating country) will sign the informed consent and will take part in the project.
Rheumatologist will perform patient inclusion process using the following inclusion criteria: age 25-65; RA diagnosis established by ACR criteria at least one year prior to study entry; patients should be on stable treatment with DMARDs (i.e. Methotrexate, Leflunomide, etc.) during at least 3 months prior to enrolment, using glucocorticoids at or below 7.5 mg/day of prednisone or equivalent for at least one month prior to enrolment.
Biologics will not be allowed during the study; if needed, patients data will be used only for cross-sectional analysis in the study.
Investigators (rheumatologists from participating centres) will educate PARE representatives to handle, apply and distribute the new specially designed patient self-estimation questionnaire aimed to estimate vitamin D "status" (D-PRO) and standardized PROs. The data will be collected in ad hoc created paper CRFs or electronic spreadsheet, according to each centre's preference/feasibility.
The rheumatologists will also perform a venipuncture to get blood samples for the measurement of 25(OH)D3 circulating levels. The samples will be processed and stored at -20°C/-80°C locally, according to a standard procedure manual that will be distributed to each participating centre (including instructions about labelling of the samples and anonymous coding of the patients). At the end of the enrolment period, the samples will be shipped to a central laboratory.
Due to the circannual variations of vitamin D and possible related severity of RA patients, recruitment will be done during a specific season of the year for all enrolled patients.
RA patients with vitamin D sufficiency (30 ng/ml or more) will form a control group for all parame-

ters under investigation (clinical and PROs). Only RA patients with vitamin D serum insufficiency or deficiency (between 20 and 30 ng/ml or less than 20 ng/ml, respectively) will be recommended to take vitamin D3 cholecalciferol (1.000 IU or 2.000 IU per day, respectively) as supplementation (according to the note to research objective 4).
Cholecalcipherol will be prescribed in each country as per good clinical practice (according to the note to research objective 4). After the 3-months follow-up time, all the parameters under investigation (clinical and PROs), as well as serum level of 25(OH)D3, will be re-evaluated in all patients as a control repeated measure.
Scientific integrity and adherence to the principles of good research practice will be respected (MRC Good Research Practice Guidelines, 2000).

CLINIMETRIC TOOLS

Patient Reported Outcome (PRO) Questionnaire to Estimate Vitamin D Status (D-PRO) has been already developed in English and covers questions about: skin, hair and fingernails changes, muscle problems, bone pain, fatigue, sleep irregularities, nervousness, anxiety, depression as well as questions about: nutritional habits and average daily physical activity and sun exposure. A scoring system has been designed specifically for this questionnaire and will be soon tested by several statistical methods for its sensitivity and specificity (this statement explains sample size). The D-PRO questionnaire should allow to rate the risk of D vitamin insufficiency/deficiency related clinical consequences with a score 0-30 (0 as no risk and 30 as maximum risk).
Sensitivity and specificity of D-PRO will be tested in correlation with patient's serum 25(OH)D3 levels. 25(OH)D3 will be logarithmically transformed in order to normalize their distribution. In each country, rheumatologists will take care of the translation of the questionnaire into local language. The help of PARE representatives will serve to verify that words and terms are comprehensible.
The Health Assessment Questionnaire (HAQ) assesses the degree of difficulty a person has in accomplishing tasks in 8 functional areas: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, activities. For each item, patients are asked to rate level of difficulty over the past week on a 4-point scale, which ranges from 0 (no difficulty) to 3 (unable to perform). To calculate the disability dimension score, a score is calculated for each of the subscales, subscale scores are summed, and then divided by the 8. The disability score ranges from 0 to 3, with a higher score indicating more disability.
The new Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) measures seven domains, according 0 to 10 numeric rating scales (NRS), which are perceived by patients to be particularly important for their health status. Each domain has the following weight: pain 0.21, functional disability 0.16, fatigue 0.15, sleep problems 0.12, emotional well-being 0.12, physical well-being 0.12 and coping 0.12. The score has a range from 0 to 10 (10 is considered as worst health status) (20).

STATISTICAL ANALYSIS

The psychometric properties of the D-PRO will be evaluated in terms of feasibility, validity (construct validity and discriminant validity), internal consistency and responsiveness. Test-retest reliability will be analysed for at least 250-300 outpatients, who declare that their general health status is not changed after one week. In all patients, RAID and HAQ will be administered and all clinical and sociodemographic variables will be taken into account. Internal consistency will be evaluated using Cronbach's alpha and test-retest reliability by intraclass correlation coefficients (ICCs).
Construct and discriminant validity will be assessed by Spearman's correlations, Wilcoxon rank sum test and Kruskal Wallis test, while responsiveness will be assessed with 3 different methods:

1. effect size (as the mean difference between the baseline scores and the follow-up scores divided by the standard deviation of the baseline scores);
2. standardized response mean (as the mean change scores divided by the standard deviation of the change scores);
3. receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Mean and standard deviation, together with median and range will be used as descriptive statistics.

All data management and analysis will be centralized and conducted according to a prespecified plan by one of the centres. 25(OH)D3 will be logarithmically transformed in order to normalize their distribution. Spearman Rank Order Correlation nonparametric test will be used to find correlations between continuous variables such as DAS28, D-

PRO, RAID, HAQ, 25(OH)D3, age and disease duration. Mann-Whitney-Wilcoxon test will be used for assessing any difference between groups of patients which were divided according to gender, ethnics, diagnosis, low and moderate high disease activity.

KEY ANTICIPATED OUTCOMES

Assessment of serum 25(OH)D3 thresholds in relation to RA patients disease activity, durability and quality of life in order to establish the vitamin D minimum serum level to be considered for possible supplementation therapy.
Evaluation of sensitivity and specificity and cross-cultural validation at European level of a new patient reported outcome (D-PRO) questionnaire for RA patients, as a practical tool to self-estimate if they are in a risk group for vitamin D insufficiency/deficiency related-clinical consequences.
A pilot study involving few centers will test in advance the methods and reliability of the project.

REFERENCES

1. Cutolo M. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 210-2.
2. Adorini A, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4: 404-12.
3. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2011; 11: 84-7.
4. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nature Rev. Immunol 2008; 8: 685-98.
5. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Seriolo B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythaematosus. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 446-7.
6. Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, Adorini L, Tincani A. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. Vitam Horm 2011; 86: 327-5 .
7. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence, Consequences, and Correction. Endocrinol Metab Clin N Am 2010; 39: 287-301.
8. Ringe JD, Schacht E. Potential of alfacalcidol for reducing increased risk of falls and fractures. Rheumatol Int 2009; 29: 1177-85.
9. Oelzner P, Müller A, Deschner F et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. Calcif Tissue Int 1998; 62: 193-8.
10. Cutolo M. Rheumatoid arthritis: circadian and circannual rhythms in RA. Nature Rev Rheumatol 2011; 7: 500-2.
11. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, Sulli A, Paolino S, Seriolo B. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 702-4.
12. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. Arthritis Res Ther 2010; 12: R216.
13. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 2143-9 R.
14. Pfeifer M, Begerow B and Minne HW. Vitamin D and Muscle Function. Osteoporos Int 2002; 13: 187-94.
15. Geoff Venning. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. BMJ 2005; 330: 524-6.
16. Schacht E, Ringe JD. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int 2012; 32: 207-15.
17. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD007771.
18. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011; (7): CD007470.
19. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 453-6.
20. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. Ann Rheum Dis 2011; 70: 935-42.

22 NOVEMBRE

USO OFF-LABEL DEI BIOLOGICI

Moderatori: S. Bombardieri (Pisa), *L. Di Matteo* (Pescara)

- Anakinra
  M. Galeazzi (Siena)
- Anti-TNF
  P. Sarzi-Puttini (Milano)
- Anti-CD20
  G. Ferraccioli (Roma)
- Altri biologici
  G. Valesini (Roma)

ANAKINRA

M. GALEAZZI
Siena

Anakinra, antagonista recettoriale dell'interleuchina (IL)-1 somministrato sottocute alla dose raccomandata di 100 mg/die, venne impiegato per la prima volta per il trattamento dell'artrite reumatoide, ma nel corso degli anni è stato utilizzato in modalità off-label per la terapia di varie altre patologie la cui patogenesi sembra essere strettamente connessa all'azione IL-1. A questo gruppo appartengono le malarie autoinfiammatorie monogeniche, in particolare la febbre Mediterranea familiare (FMF) (1-3), la sindrome TRAPS (Tumore necrosis factor Receptor Associated Periodic Sindrome) (4, 5), la sindrome da iper-IgD (6) e le criopirinopatie (7), ma anche le malattie autoinfiammatorie poligeniche e multifattoriali, come la malattia di Still (8), la malattia di Behçet (9), la sindrome PFAPA (10) e la sindrome di Schnitzler (11). Inoltre anakinra è stato impiegato anche in casi di gotta refrattaria (12, 13) e nella condrocalcinosi (14), in cui i cristalli di urato monosodico o di pirofosfato diidrato di calcio sembrano indurre un'iperproduzione di IL-1 (15, 16). La somministrazione di anakinra è stata considerata anche nel trattamento della spondilite anchilosante sebbene ad oggi non vi sia ancora una sufficiente evidenza per supportarne l'impiego e la risposta terapeutica sembra inferiore rispetto a quella ottenuta con gli anti-TNF-α (17). Anakinra si è poi dimostrato utile anche nella terapia della sindrome SAPHO (18-21).

Recentemente anakinra è stato sperimentato anche in patologie a carattere autoimmunitario come la pericardite acuta idiopatica recidivante (22) e la malattia di Sjögren (23). In quest'ultimo studio anakinra induceva gli Autori a suggerire come l'astenia, uno dei sintomi principali della malattia di Sjögren, poteva essere influenzata dall'IL-1. Infine la somministrazione intrarticolare dell'antagonista recettoriale dell'IL-1 si è dimostrato in grado di ridurre la gonalgia e migliorare la funzione articolare in pazienti con lesione del legamento crociato anteriore (24).

Saranno tuttavia necessari ulteriori studi clinici controllati per confermare il potenziale utilizzo off-label di anakinra nelle suddette patologie.

BIBLIOGRAFIA

1. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. Ann Intern Med. 2007; 146: 825-6.
2. Bhat A, Naguwa SM, Gershwin ME. Genetics and new treatment modalities for familial Mediterranean fever. Ann NY Acad Sci. 2007; 1110: 201-8.
3. Gattringer R, Lagler H, Gattringer KB, Knapp S, Burgmann H, Winkler S, Graninger W, Thalhammer F. Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky. Eur J Clin Invest. 2007; 37: 912-4.
4. Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JC, van der Meer JW, Fiselier TJ, Cuppen MP, Drenth JP. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in traps. Am J Med. 2004; 1, 117: 208-10.
5. Cantarini L, Lucherini OM, Cimaz R, Galeazzi M. Recurrent pericarditis caused by a rare mutation in the TNFRSF1A gene and with excellent response to anakinra treatment. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28: 802.
6. Korppi M, Van Gijn ME, Antila K. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome in children. Review on therapy with biological drugs and case report. Acta Paediatr. 2011; 100: 21-5.
7. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. Curr Allergy Asthma Rep. 2011; 11: 12-20.
8. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, Brun JG, Proven A, Ljung L, Kautiainen H, Pettersson T. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with Anakinra in adult-onset still's disease. An Open, Randomized, Multicenter Study.
9. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. Ann Intern Med. 2008; 149: 284-6.
10. Cantarini L, Vitale A, Galeazzi M, Freudiani B. A case of resistant adult-onset periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome responsive to anakinra. Clin Exp Rheumatol.

11. Volz T, Wölbing F, Fischer J, Braun M, Maggoschitz I, Schaller M, Berneburg M, Biedermann T. Dermal interleukin-1 expression and effective and long-lasting therapy with interleukin-1 receptor antagonist Anakinra in Schnitzler syndrome. Acta Derm Venereol. 2012; 92: 393-4.
12. Direz G, Noël N, Guyot C, Toupance O, Salmon JH, Eschard JP. Efficacy but side effects of anakinra therapy for chronic refractory gout in a renal transplant recipient with preterminal chronic renal failure. Joint Bone Spine. 2012.
13. Tran AP, Edelman J. Interleukin-1 inhibition by anakinra in refractory chronic tophaceous gout. Int J Rheum Dis. 2011; e33-7.
14. Diamantopoulos AP, Brodin C, Hetland H, Haugeberg G. Interleukin 1β blockade improves signs and symptoms of chronic calcium pyrophosphate crystal arthritis resistant to treatment. J Clin Rheumatol. 2012.
15. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006; 440: 237-41.
16. Pazár B, Ea HK, Narayan S, Kolly L, Bagnoud N, Chobaz V, Roger T, Lioté F, So A, Busso N. Basic calcium phosphate crystals induce monocyte/macrophage IL-1β secretion through the NLRP3 inflammasome in vitro. J Immunol. 2011; 186: 2495-502.
17. Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? Curr Opin Rheumatol. 2012; 24: 252-60.
18. Colina M, Pizzirani C, Khodeir M, et al. Dysregulation of P2X7 receptor-infl ammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra. Rheumatology (Oxford). 2010; 49: 1416-18.
19. Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, et al. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. Rheumatology (Oxford). 2010; 49: 1505-12.
20. Rech J, Manger B, Lang B, et al. Adult-onset Still's disease and chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a hitherto undescribed manifestation of autoinfl ammation. Rheumatol Int 2011. doi:10.1007/s00296-011-2020-x.
21. Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1098-100.
22. Vassilopoulos D, Lazaros G, Tsioufis C, Vasileiou P, Stefanadis C, Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopathic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). Int J Cardiol. 2012.
23. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjögren's syndrome-a double blind, randomised clinical trial. PLoS One. 2012; 7: e30123. Epub 2012, Jan 10.
24. Kraus VB, Birmingham J, Stabler TV, Feng S, Taylor DC, Moorman CT 3rd, Garrett WE, Toth AP. Effects of intraarticular IL1-Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial (NCT00332254). Osteoarthritis Cartilage. 2012; 20: 271-8.

ANTI-TNF

P. SARZI-PUTTINI, R. TALOTTA, L. BOCCASSINI, D. VENTURA, F. ATZENI

U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Polo Universitario L. Sacco, Milano

I farmaci biologici anti-tumour necrosis factor alpha (TNF-α) hanno ormai rivoluzionato l'approccio terapeutico dei pazienti affetti da artropatie infiammatorie croniche.
Il TNF-α è una citochina che gioca un ruolo chiave nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche, in quanto attiva a cascata cellule e citochine che amplificano e cronicizzano il danno tissutale. Fu identificata per la prima volta negli anni '70 e così denominata per la capacità di indurre la lisi delle cellule tumorali (1).
Studi successivi hanno dimostrato che il TNF-α gioca un ruolo chiave nei processi di proliferazione, sopravvivenza e apoptosi cellulare (2); agendo su due diversi recettori, favorisce, da un parte l'attività proflogistica e pro-apoptotica (TNFR1) e dall'altra la sopravvivenza di alcune linee cellulari quali quella endoteliale ed emopoietica (TNFR2).
Il TNF favorisce l'attivazione delle cellule endoteliali, il rolling dei leucociti, la diapedesi, la secrezione dell'IL-1 da parte dei monociti-macrofagi e il rilascio dei reattanti di fase acuta da parte del fegato. Elevate concentrazioni di TNF possono determinare cachessia per richiamo di aminoacidi e acidi grassi dal tessuto muscolare e adiposo con conseguente shock cardiocircolatorio per depressione della contrattilità del miocardio, alterata vaso-reattività periferica e trombosi intravascolare (3).
Risalgono agli anni '90 gli studi sul ruolo di questa citochina nella patogenesi delle malattie reumatiche sistemiche e in particolare dell'artrite.
Topi transgenici che esprimevano il TNF-α umano (hTNF-α) sviluppavano un'artrite poliarticolare simil-artrite reumatoide (1) che regrediva dopo la somministrazione intraperitoneale di anticorpi anti-hTNF. Questa scoperta favorì lo sviluppo dei farmaci anti-TNF-α per il trattamento dell'artropatie croniche autoimmuni.
Nel corso degli anni sono state prodotte diverse molecole rivolte contro il TNF, attualmente ne esistono cinque, che differiscono per struttura, modalità di somministrazione e indicazioni terapeutiche.
Le proprietà anti-infiammatorie dei farmaci ant-TNF-α, per la loro selettività d'azione, efficacia e buon profilo di sicurezza hanno convinto i ricercatori a studiarne l'uso off-label in altre malattie reumatiche sistemiche nelle quali il TNF-α svolge un ruolo importante.

MALATTIA DI BEHÇET

La sindrome di Behçet è un malattia infiammatoria cronica caratterizzata da coinvolgimento multiorgano (oculare, mucocutaneo, articolare, neurologico, intestinale, vascolare).
Il coinvolgimento oculare, che può esordire sottoforma di uveite anteriore e/o posteriore e/o vasculite retinica necrotizzante, rappresenta una delle manifestazioni più frequenti e severe e può causare un deficit visivo permanente. Nel 2001, uno studio pilota che utilizzò infliximab alla dose di 5 mg/kg in un'unica infusione in pazienti affetti da morbo di Behçet con panuveite ne attiva dimostrò l'efficacia e la rapidità di azione del farmaco (miglioramento clinico già 24 ore dopo l'infusione) (5). Inoltre, ad una settimana dal trattamento fu possibile osservare un marcato miglioramento sia delle manifestazioni muco-cutanee sia di quelle articolari. Studi successivi hanno confermato l'efficacia di infliximab nelle manifestazioni oculari in corso di morbo di Behçet, e ne hanno sottolineato la necessità di somministrazioni ricorrenti a distanza di 6-8 settimane (6, 7).
Infliximab, in combinazione con i farmaci disease modyfing anti-rheumatic drugs (DMARDs) convenzionali (ciclosporina, azatioprina e methotrexate), ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto a quella dei soli DMARDs nell'indurre la remissione delle manifestazioni oculari in corso di malattia di Behçet (8), ma si è dimostrato efficace anche in monoterapia (9), consentendo la riduzione e in alcuni casi la sospensione del trattamento corticosteroideo.

Infliximab è stato approvato nel 2007 in Giappone per il trattamento dell'uveo-retinite severa in corso di malattia di Behçet, non responder alle terapie immunosoppressive e si è inoltre dimostrato efficace per il trattamento delle manifestazioni intestinali, determinando un rapido e duraturo miglioramento del quadro clinico ed endoscopico, senza un aumento statisticamente significativo del rischio di infezioni dopo interventi di chirurgia addominale (10). Un trial della durata di 24 settimane (11) e diversi case-reports (12) hanno mostrato l'efficacia di infliximab nelle manifestazioni neurologiche in corso di malattia di Behçet.
Altri farmaci anti-TNF sono stati utilizzati per il trattamento dell'uveite: adalimumab ed etanercept hanno fornito risultati promettenti in alcuni case reports (13). Etanercept somministrato alla dose di 25 mg/sett. per 4 settimane ha causato un miglioramento delle manifestazioni mucocutanee senza influenzare il fenomeno della patergia (14, 15).

UVEITI E SCLERITI

Infliximab si è dimostrato efficace per il trattamento delle uveiti e scleriti non infettive, resistenti agli immunosoppressivi convenzionali. Studi retrospettivi hanno confermato l'efficacia di infliximab somministrato alla dose di 200 mg ogni 4-8 settimane (16). Uno studio prospettico ha evidenziato il mantenimento degli outcomes clinici per 2 anni consecutivi nel 75% dei pazienti, in assenza di effetti collaterali (17). Uno studio pilota (18) ha dimostrato, l'efficacia e sicurezza di adalimumab somministrato alla dose di 40 mg ogni 2 settimane per un anno in pazienti con uveite cronica refrattaria a terapie convenzionali. L'iniezione intravitreale di adalimumab non sembrerebbe però efficace in pazienti affetti da edema cistoide maculare (19).

MALATTIE DERMATOLOGICHE

Idrosadenite suppurativa

L'idrosadenite suppurativa è una malattia infiammatoria cronica delle ghiandole sudoripare apocrine che si manifesta con noduli dolenti in sede ascellare, inguinale, perianale e/o sottomammaria, i quali possono evolvere in fistole, ascessi sottocutanei e conseguente cicatrizzazione. Tale malattia è spesso associata ad altre malattie infiammatorie croniche quali il morbo di Crohn, le spondiloartriti sieronegative e la sindrome SAPHO (20, 21).
È stato utilizzato infliximab, in uno studio in doppio cieco verso placebo, che ha coinvolto 38 pazienti affetti da idrosadenite severa con un miglioramento sia dei parametrici clinimetrici sia di quelli di laboratorio (22). In un trial clinico open-label (23), etanercept 50 mg/settimana per 12 settimane consecutive, si è dimostrato parzialmente efficace, in pazienti affetti da idrosadenite suppurativa, sul dolore, ma l'interruzione della terapia ha causato un marcato peggioramento del quadro clinico. Gli stessi risultati sono stati osservati in un trial clinico open-label che ha coinvolto 10 pazienti trattati con etanercept (24), nel quale la sospensione della terapia determinava una riacutizzazione del quadro clinico e mostrava la necessità di una terapia di mantenimento a lungo termine.

Pioderma gangrenoso

Il pioderma gangrenoso è una malattia dermatologica, che insieme alla sindrome di Sweet ed alla malattia di Sneddon-Wilkinson fa parte del gruppo delle cosiddette dermatosi neutrofiliche.
Il pioderma gangrenoso è caratterizzato da ulcere dolenti, in genere a carico degli arti inferiori, associato a malattia infiammatorie croniche intestinali. Il trattamento si basa sull'utilizzo dei corticosteroidi e immunosoppressori (ciclosporina). L'utilizzo di infliximab (5 mg/kg) in singola infusione, in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco (25) che ha coinvolto 30 pazienti affetti da pioderma gangrenoso, ha determinato un marcato miglioramento clinico a partire dalla 2ª settimana; a sei settimane il 70% dei pazienti raggiungeva buoni risultati e il 21% la remissione.

CONNETTIVITI

Lupus eritematoso sistemico

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia reumatica sistemica nel quale il sistema immune forma immunocomplessi e la produzione di autoanticorpi (26). Le concentrazioni del TNF-α appaiono aumentate nel siero dei pazienti affetti da LES rispetto ai controlli sani e i recettori solubili TNFR I e II correlano con il grado di attività della malattia (25). Il TNF-α è iperespresso in sezioni di biopsie renali di pazienti con glomerulonefrite lupica e le concentrazioni aumentano in relazione al peggioramento del quadro istologico (28).
Aringer et al. hanno dimostrato che l'utilizzo di infliximab (4 infusioni per un periodo di 10 settimane) determina un miglioramento significativo

della proteinuria e delle manifestazioni articolari; ma la sospensione del trattamento è seguita dalla riacutizzazione della malattia dopo circa 2-3 mesi (29, 30). L'utilizzo a lungo termina di infliximab si associa allo sviluppo di eventi avversi seri quali infezioni da Legionelle e/o linfomi (31). Due studi pilota, condotti in Asia utilizzando infliximab alla dose di 200 mg e 3 mg/kg, hanno dimostrato un miglioramento della proteinuria e degli indici di attività di malattia (SLEDAI score, SF-36, PGA, VAS-fatica) nei pazienti trattati con infliximab rispetto a quelli trattati con la terapia convenzionale (32, 33).
Sebbene i dati incoraggianti, a causa dello sviluppo di autoanticorpi e di quadri clinici lupus-like (34, 35), l'utilizzo dei farmaci anti-TNF off-label nella malattia lupica rimane per ora piuttosto limitato.

Sindrome di Sjogren
Visto il ruolo importante del TNF nella patogenesi della SS, essa potrebbe subire giovamento all'uso dei farmaci anti-TNF.
Tuttavia, uno studio randomizzato in doppio cieco (36), che ha coinvolto 103 pazienti affetti da SS trattati con farmaci anti-TNF ha mostrato che il loro impiego non permette il raggiungimento degli endpoints primari e secondari (miglioramento della secchezza orale e oculare, della fatica, delle artralgie, ecc.). Altri studi hanno confermato questi dati mostrando che il TNF non svolgerebbe un ruolo predominante nella patogenesi della malattia (37).

Sclerosi sistemica
I farmaci anti-TNF si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell' artrite in pazienti affetti da sclerosi sistemica, senza causare un peggioramento degli indici di funzionalità respiratoria e cutanea (38). Uno studio multicentrico che ha coinvolto 65 pazienti affetti da sclerosi sistemica trattati con farmaci i anti-TNF, ha mostrato un miglioramento significativo della sintomatologia articolare in 48 di essi e, in misura minima nell'interstiziopatia polmonare (39).

MORBO DI STILL DELL'ADULTO

I farmaci anti-TNF potrebbero essere utilizzati per il trattamento nel morbo di Still dell'adulto, ma, a tutt'oggi, a causa della rarità e l'eterogeneità della malattia non sono stati eseguiti trials randomizzti controllati su ampie casistiche. Uno studio francese che ha coinvolto 20 pazienti affetti da morbo di Still, non responsivi alla terapia convenzionale ha valutato l'efficacia di infliximab ed etanercept, dimostrando un'efficacia parziale di entrambi i farmaci associata ad un numero di fallimenti sovrapponibili nelle due braccia di trattamento (40).
Infliximab alla dose di 3-5 mg/kg, somministrato in base all'attività di malattia in pazienti affetti da morbo di Still, dopo fallimento dei corticosteroidi e del methotrexate, ha causato un miglioramento dei parametri clinici e di laboratorio già alcuni giorni dopo l'infusione, tali risultati si sono mantenuti durante tutto il periodo del follow-up (4-18 mesi) (41).
Etanercept, somministrato alla dose di 25 mg/sett in una coorte di 12 pazienti affetti da morbo di Still, ha determinato a sei mesi il raggiungimento della risposta clinica secondo i criteri ACR 20, 50, 70 rispettivamente in uno, quattro e due pazienti (42).

VASCULITI

L'uso dei farmaci anti-TNF nelle vasculiti è dovuto sia alla loro azione anti-infiammatoria sia alla loro capacità di interferire nei processi alla base dell'attivazione delle cellule endoteliali, che influenzano la vasoreattività.
I farmaci anti-TNF si sono dimostrati efficaci per il trattamento della polimialgia reumatica (43), mentre l'uso di infliximab nelle vasculiti ANCA-associate sebbene sia in grado di indurre remissione e sospensione dello steroide, non previene la riacutizzazioni di malattia (44). Etanercept non si è rivelato superiore al placebo nel mantenere la remissione clinica in pazienti affetti da granulomatosi di Wegener, causando peraltro eventi avversi seri quali neoplasie (45).
L'uso di infliximab si è dimostrato efficace nella malattia di Kawasaki. Un case-report ha dimostrato un rapido miglioramento sia dei parametri clinici sia di quelli di laboratorio in un paziente in età pediatrica non responder ai corticosteoridei e alle immunoglobuline e.v. ad alte dosi (46).
L'uso di infliximab (3 mg/kg a 0-2-6 settimane, quindi ogni 8 settimane) in combinazione con methotrexate e/o azatioprina in pazienti affetti da vasculite di Takayasu, ha prodotto un miglioramento nel 75% dei pazienti e il mantenimento della risposta nel 50% dei casi (47).

MISCELLANEA

Epatite alcolica acuta
Il TNF-α sembrerebbe favorire l'evoluzione dell'epatite alcolica acuta; uno studio che ha valutato infliximab (10 mg/kg alle settimane 0-2-4) in associazione con prednisolone 40 mg/die per 28 giorni verso placebo, ha dimostrato che i farmaci anti-TNF hanno un'efficacia superiore al placebo. Tuttavia, nei pazienti trattati con infliximab si è osservato un'aumento dell' incidenza di infezioni severe (48). Analoghi risultati sono stati riferiti da uno studio che ha coinvolto 19 pazienti, nel quale il 26% ha sviluppato una infezione severa (in particolare 2 casi di tubercolosi) (49).

Graft versus host disease
La reazione *Graft Versus Host Disease* (GVHD), sia acuta che cronica, rappresenta il principale problema per l'attecchimento degli allotrapianti di cellule emopoietiche nei riceventi. Alcuni studi hanno dimostrato che le citochine, quali IL-2 e TNF sono coinvolte nel meccanismo di GVHD, suggerendo di trattare questi pazienti con tali farmaci.
Tuttavia, l'utilizzo di infliximab ha fornito finora risultati contrastanti(50, 51).

Lombosciatalgia cronica
In letteratura è stato riportato il caso di un paziente di sesso maschile affetto da lombosciatalgia cronica per coinvolgimento di L5-S1, che aveva fallito con le terapie convenzionali, il quale ha mostrato un notevole miglioramento clinico dopo il trattamento con infliximab, con una riduzione dell'erniazione del nucleo polposo e della compressione della radice nervosa alla risonanza magnetica nucleare (52). Risultati simili sono stati osservati in studi successivi (53, 54) sia con l'utilizzo di infliximab sia di etanercept.

Scompenso cardiaco
In base all'effetto del TNF-α sul rimodellamento ventricolare (55), lo studio ATTACH ha valutato l'efficacia di infliximab (5 o 10 mg/kg) rispetto al placebo su una casistica di 150 pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe III o IV NYHA. Sfortunatamente, sebbene sia stata osservata una riduzione dei reattanti di fase acuta (PCR e IL-6) alla 14ª settimana, non è stato osservato nessun miglioramento della sintomatologia clinica. Inoltre, i pazienti trattati con infliximab presentavano un numero di ricoveri superiori rispetto al gruppo di controllo in modo direttamente proporzionale alla dose (56). Risultati analoghi sono stati riportati per etanercept (57).

Sclerosi multipla
Studi su modelli animali hanno dimostrato che i farmaci anti-TNF migliorano l'andamento della sclerosi multipla (58). Tuttavia, l'uso off-label di anticorpi chimerici murini anti-TNF in pazienti affetti da sclerosi multipla, ha causato l'aumento delle lesioni cerebrali e della concentrazione delle immunoglobuline nel liquido cefalorachidiano, sebbene i pazienti non lamentassero un peggioramento del quadro clinico (59).
Tuttavia, la descrizione di casi di malattia demielinizzante in pazienti trattati con i farmaci anti-TNF ne ha sconsigliato il loro utilizzo.

CONCLUSIONI

Nel corso degli anni i farmaci anti-TNF-α sono stati utilizzati e approvati per il trattamento di diverse malattie autoimmuni.
Diversi studi ne confermano il loro utilizzo per il trattamento delle manifestazioni oculari o cutanee in corso di malattia di Behçet e nell'idrosadenite suppurativa. La mancanza di trials randomizzati controllati e i dati contrastanti attualmente ne impediscono l'utilizzo in altre malattie.
Malattie autoimmuni quali la sclerosi multipla, riconoscerebbero un meccanismo patogenetico differente, nelle quali l'utilizzo dei farmaci anti-TNF potrebbe invece addirittura aggravare il decorso clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Helson L, Helson C, Green S. Effects of murine tumor necrosis factor on heterotransplanted human tumors. Exp Cell Biol. 1979; 47: 53-60.
2. Atzeni F, Benucci M, Sallì S, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. Autom Rev. 2012 (in press).
3. Cacciapaglia F, Navarini L, Menna P, et al. Cardiovascular safety of anti-TNF-alpha therapies: facts and unsettled issues. Autoimmunity Reviews. 2011; 10: 631-5.
4. Keffer J, Probert L, Caziaris H, et al. Transgenic mice ex pressing human tumor necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. EMBO J. 1991; 10: 4025-31.
5. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari GC, et al. Effect of Infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet disease. The Lancet. 2001; 358: 296-6.

6. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet disease with refractory uveoretinitis. J Rheumatology. 2004; 31: 1362-8.
7. Al Rayes H, Al Swailem R, Al Balawi M, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in active Behçet's uveitis: an open-label trial. Rheumatolol Int. 2008; 29: 53-7.
8. Tabbara KF, Hemidan Al. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. Am J Ophtalmol. 2008; 146: 845-50.
9. Niccoli l, Nannini C, Benucci M, et al. Long-term efficay of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet disease: a 2-4 month follow-up study. Rheumatology. 2007; 46: 1161-4.
10. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, et al. Efficay of infliximab for induction and manteinance of remission in intestinal Behçet's disease. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14: 1259-64.
11. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effects of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. J Neurol Sci. 2008; 272: 99-105.
12. Pipitone N, olivieri I, padula A, et al. Infliximab for the treatment of Neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. Arthitis Rheum. 2008; 59: 285-90.
13. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease - review and basis for recommendations. Rheumatology. 2007; 46: 736-41.
14. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol. 2005; 32: 98-105.
15. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, et al. Effect of anti-TNF-alpha antibody infliximab in refractory entero-Behçet's disease. Rheumatology. 2009; 48.1 012-13.
16. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. Ophalmology. 2004; 11: 352-6.
17. Suhler EB, Smith JR, Giles TRE, et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: a 2-year result of a prospective trial. Arch Ophtalmol. 2009; 127: 819-22.
18. Diaz-Liopis M, Garcia-Delpech S, Salom D, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. J Ocul Phramacol Ther. 2008; 24: 351-61.
19. Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C, et al. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. Ophtalmology. 2010; 117: 1612-6.
20. Rosner IA, Burg CG Wisnieski JJ, et al. The clinical spectrum of the arthrotpathy associated with hidradenitis suppurativa and acne conglobata. J Rheumatol. 1993; 20: 684-7.
21. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, et al. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. Arthritis Rheum. 2002; 46: 1965-8.
22. Grant A, Gonzales T, Montgomery MO, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. J Am Acad Dermatol. 2010; 62: 205-17.
23. Lee RA, Dommasch E, Treat J, et al. A prospective clinical trial of open label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol. 2009; 60: 565-73.
24. Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, et al. An open-label phase II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2008; 158: 567-72.
25. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Gut. 2006; 55: 505-9.
26. Clynes R, Dimitru C, Ravetch JV. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. Science. 1998; 279: 1052-4.
27. Aringer M, Feierl E, Steiner G, et al. Increased bioactive TNF in human systemic lupus erythematosus: association with cell death. Lupus. 2002; 11: 102-8.
28. Aringer M, Zimmermann C, Graninger WB, et al. TNF is an essential mediator in lupus nephritis. Arthritis Rheum. 2002; 46S418-9.
29. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, et al. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erithematosus: an open-label study. Arthritis Rheum. 2004; 50: 3161-9.
30. Aringer M, Steiner G, Graninger WB, et al. effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erithematosus. Arthritis Rheum. 2007; 56: 274-9.
31. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erithematosus: long-term follow-up of 13 patients. Rheumatology. 2009; 48: 1451-4.
32. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27: 416-21.
33. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Autoantibody production in patients treated with anti-TNF-alpha. Expert Rev Clin Immunol. 2008; 4: 275-80.
34. Charles PJ, Smeenk RJ, De Long J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. Arthritis Rheum. 2000; 43: 2383-90.
35. De Bandt M, Sibilia j, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. A French national survey. Arthritis Res Ther. 2005; 7: R545-51.
36. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). Arthritis Rheum. 2004; 50: 1270-6.

37. Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, et al. Lack of efficacy of etanercept in Sjogren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 1437-43.
38. Omair MA, Phumethum V, Johnson SR. Long-term safety and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in systemic sclerosis patients with inflammatory arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30: S55-9.
39. Distler JH, Jordan S, Airo P, et al. Is there a role for TNF-α antagonist in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29: S40-5.
40. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, et al. Tumor necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 262-6.
41. Atzeni F, Doria A, Carrabba M, Turiel M, Sarzi-Puttini P. Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev. 2007; 6: 529-36.
42. Husni ME, Maier AL, Mease J, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. Arthritis Rheum. 2002; 46: 1171-76.
43. Aikawa NE, Pereira RM, Lage L, et al. Anti-TNF therapy for polymyalgia reumatica: report of 99 cases and review of the literature. Clin Rheumatol. 2012; 31: 575-9.
44. Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 717-21.
45. Group WGETWR. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med. 2005; 352: 351-61.
46. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, et al. infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. J Rheumatol. 2004; 31: 808-10.
47. Karageorgaki ZT, Mavragani CP, Papthanasiou MA, et al. Infliximab in Takayasu arteritis: a safe alternative? Clin Rheumatol. 2007; 26. 984-7.
48. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. Hepatology. 2004; 39: 1390-7.
49. Sharma P, Kumar A, Sharma BC, et al. Infliximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: an open label trial. J Hepatol. 2009; 50: 584-91.
50. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, et al. A phase III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1555-62.
51. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Anti-cytokine antibodies for rheumatic diseases. Curr Opin Investig Drugs. 2009; 10: 1204-11.
52. Atcheson SG, Dymeck T. Rapid resolution of chronic sciatica with intravenous infliximab after failed epidural stroid injection. Spine. 2004; 29: E248-50.
53. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Iaccarino L, Capsoni F. Potential off-label use of infliximab in autoimmune and non-autoimmune diseases: a review. Autoimmun Rev. 2005; 4: 144-52.
54. Genevay S, Stingelin S, Gabay C. Efficacy of etanercept in the treatment of acute, severe sciatica: a pilot study. Ann Rheum Dis. 2004; 63: 1120-3.
55. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Doria A, Iaccarino L, Turiel M. Tumor necrosis factor-alpha, biologic agents and cardiovascular risk. Lupus. 2005; 14: 780-4.
56. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate to severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation. 2003; 107: 3133-40.
57. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL). Circulation. 2004; 109: 1594-602.
58. Selmaj K, Raine CS, Cross AH. Anti-tumor necrosis factor therapy abrogates autoimmune demyelination. Ann Neurol. 1991; 30: 694-700.
59. Van OOsten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. Neurology. 1996; 47: 1531-4.

ANTI-CD20

G. FERRACCIOLI, E. GREMESE

Istituto di Reumatologia e Scienze Affini (IRSA), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

INTRODUZIONE

L'importanza delle B cellule nelle malattie autoimmuni è implicita nel concetto stesso di malattia autoimmune, essendo la B cellula una delle più importanti cellule presentanti l'antigene (APC) e la cellula principe che sintetizza autoanticorpi (AAB) (1). Dunque le B cellule oltre ad essere molto importanti per il ruolo adiuvante iniziale per le T cellule (2, 3), assumono il determinante compito di produrre possibili biomarkers, gli AAB. Che la B cellula acquisisca nella patologia autoimmune un ruolo chiave è dimostrato dalle evidenze sperimentali più recenti nel modello murino NOD, nel quale le B cellule si dimostrano capaci di presentare l'autoantigene alle cellule T CD8 positive, nei linfonodi pancreatici, portandoli alla espansione e differenziazione in granzyme B(+) interferon-γ(+) effettori, responsabili del danno alle β cellule del pancreas.
È dunque comprensibile che in corso di Artrite Reumatoide (AR), di Sclerodermia (SSc), di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e di altre malattie autoimmuni, le B cellule siano negli ultimi 10 anni divenute uno dei target terapeutici più ricercati ed utilizzati.
Questo è stato facilitato dalla disponibilità di un farmaco, il Rituximab che ha come target specifico una molecola di membrana della B cellula (CD20) e che è stato utilizzato per depletare le B cellule inizialmente nei Linfomi non Hodgkin (LNH) (approvazione FDA 1997) e poi trasferito al più ampio ambito della più diffusa malattia Reumatica Autoimmune, la AR, e delle altre malattie B dipendenti. Ad oggi solo l'AR ha un suo preciso riconoscimento come patologia da trattare con BCDT.

CD20

La molecola CD20, esiste in tre isoforme di 33,35 e 37.000 kD, sulla membrana di tutte le cellule B naive e mature, non nelle plasmacellule, e per questo è considerato uno dei marcatori di superficie cellulare più validi di B cellula. Il CD20 è normalmente non internalizzato, non down regolato e non rilasciato; è altamente espresso nelle B cellule maligne in corso di LNH follicolare, marginale, nel linfoma diffuso a grandi cellule (DLBC) e nella leucemia linfatica cronica (CLL). Dunque le B cellule con questa molecola di superficie sono target di Rituximab che può depletarle attraverso meccanismi di ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), mentre i meccanismi di CDC (complement dependent cytotoxicity) non è chiaro quanto siano importanti nelle malattie infiammatorie croniche. Se ADCC è il meccanismo più importante allora il ruolo del frammento Fc delle Ig diventa importante e l'affinità ed avidità del recettore per l'anticorpo cruciale. Questo è il motivo per cui il polimorfismo del gene FcRIIIa diventa importante nel mediare il risultato della BCDT ed è il motivo per cui il topo KO per FcγR non va incontro a B deplezione.
Già nel 1998 Edwards suggeriva le B cellule come target e dimostrava nel 2001 che la B deplezione consentiva di ottenere in un subset importante di pazienti AR, miglioramenti clinicamente significativi (4, 5). Queste osservazioni aprivano alla scelta della BCDT come terapia elettiva nella AR sieropositiva per AAB non responsiva ad altre terapie anche biologiche (6, 7). L'evidenza dimostra che l'efficacia è certamente strettamente relata alla positività autoanticorpale ed in particolare nell' AR, è legata alla multipla positività autoanticorpale. Quindi le malattie in cui le B cellule, autoreattive, assumono il ruolo di cellule responsabili delle malattia infiammatoria cronica, sono potenzialmente target della BCDT. Certamente pazienti con AAB+ possono non rispondere alla BCDT perchè le B cellule non sono le solo responsabili della malattia infiammatoria cronica , perchè la deplezione delle B cellule dai tessuti è incompleta, perchè i tessuti sono massivamente infiltrati di plasmacellule o perchè altre pathways sono coinvolte.

Patologie autoimmuni e B cellule autoreattive

Il modello K/BxN di artrite è il modello più convincente di malattia articolare indotta da autoanticorpi, in questo caso diretti contro la Glucose-6 fosfato isomerasi (GPi).

Le cellule B destinate a riconoscere l'Autoantigene (AAg), ed indurre la risposta autoimmune eventualmente in presenza di T cellule sono quelle della zona marginale del linfonodo o della milza, ma è dimostrato che esiste anche un pool re circolante. Inoltre la popolazione di cellule autoreattive, presenta due subsets di cellule B della zona marginale, uno strettamente T dipendente, un altro T indipendente (8).

Dunque le B cellule della zona marginale (MZB) sono molto importanti x l'innesco della malattia. Nell'uomo queste cellule hanno dei marcatori caratteristici IgD+CD27++, e facilmente identificabili nella popolazione delle B cellule anche nel sangue circolante e nel liquido sinoviale (9).

Altrettanto importanti sono le cellule B di memoria ost switch (CD19+IgD-, CD27+) che maturando a plasmablasti (CD19+, IgD-, CD27+, CD38+) o plasmacellule (CD19+IgD-, CD27, CD138+) sintetizzano AAB. Ebbene sia le MZB cells, sia le cellule di memoria sia i plasmablasti in corso di AR vengono progressivamente depletate e la loro percentuale ed il loro numero ridotto (10).

Dunque vi è la chiara evidenza che le B cellule potenzialmente autoreattive possono essere depletate nel tempo con terapia anti-CD20. Il fatto che possono essere depletati anche i plasmablasti CD19+ IgD-CD27+CD38+, suggerisce che continuando la B deplezione possa nel tempo anche essere depletata la popolazione di plasmacellule short-lived che certamente contribuiscono al mantenimento della malattia infiammatoria cronica autoimmune.

Interessante è il fatto che la presenza di BAFF (B cell activating factor), una delle principali molecole per la sopravvivenza delle B cellule soprattutto quelle follicolari molto meno quelle della MZ, sembra almeno nell'AR particolarmente importante, non nelle cellule di memoria, ma nel mantenere il numero dei plasmablasti, le cellule forse più importanti nella sintesi di AAB patogeni (Fedele AL, et al. 2012 data not shown). Che la deplezione B possa portare ad una riduzione di AAB normalmente poco modificabili è dimostrato da esperienze cliniche multiple soprattutto in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (11). È d'altra parte noto che nel topo BAFF transgenico la assenza di MZB cellule, previene la sialoadenite, non la comparsa di nefrite simil-lupica, a dimostrazione che le MZB cellule sono particolarmente importanti nel portare alla flogosi da accumulo di tessuto MALT, molto meno alla linfoneogenesi di organi con danno degli stessi (12). È noto che i plasmablasti in sito di neo-linfogenesi sono responsabili della produzione di AAB anti Ro ed anti La, tipici della sindrome di Sjögren (13). Non tutti i plasmablasti sono portatori di CD20, dunque una deplezione completa molto difficilmente può avvenire.

Ciè spiega perché nel trial Explorer nel LES nonrenale si è assistito ad un calo significativo rispetto alla terapia convenzionale di Anticardiolipina IgG ed IgM e degli anti-DNA IgG, ma non degli anti-Ro ed anti-La (14). Anche se il trial è fallito (LES non renale) è ormai esperienza comune che un subset di pazienti con nefrite in LES, resistenti alla terapia convenzionale, possono essere recuperati e stabilizzati con BCDT, con effetti positivi che perdurano anche per anni, ma anche in altre patologie croniche autoimmuni (vasculitis sistemiche, crioglobuliemia, Sjögren's, penfigo, miastenia ecc.) (15).

Tra queste il nostro gruppo ha dimostrato che anche in corso di Diabete M1, la BCDT in combinazione può risultare determinante (16), così come in corso di Sclerodermia, ove soprattutto in pazienti con diagnosi recente (<3 anni dall'esordio), non responsivi alla terapia convenzionale con ciclofosfamide, possono raggiungere risultati clinici sullo skin score, così come una stabilizzazione dell'impegno polmonare (17, 18).

La dimostrazione che la cute puè essere una nicchia per B cellule è la evidenza che mirare come targets le B cellule in questa malattia rappresenta un logico razionale (19), e con la possibilità di esaminare in citometria (FACS, fluorescence activated cell sorting), anche le espansioni clonali sarà sempre più possibile studiare questa nicchia immunologica (20).

CONCLUSIONE

Le cellule B con CD20 di membrana rappresentano il target della terapia B depletiva e per il dimostrato coinvolgimento delle B cellule o come cellule presentanti l'antigene o come produttrici di anticorpi patogeni, possono essere considerate un momento cruciale di possibili interventi terapeutici ora con CD20 come target, in futuro con altre molecole targets, ma sempre con l'intento di depletarle od inattivarle selettivamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Yanaba K, Bouaziz JD, Matsushita T, Magro CM, St Clair EW, Tedder TF. B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease. Immunol Rev. 2008; 223: 284-99.
2. Rodríguez-Pinto D. B cells as antigen presenting cells. Cell Immunol. 2005; 238 (2): 67-75.
3. Mariño E, Tan B, Binge L, Mackay CR, Grey ST. B-cell cross-presentation of autologous antigen precipitates diabetes. Diabetes. 2012 Jul 24. [Epub ahead of print.
4. Edwards JC, Cambridge G. Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes inwhich antibody is also antigen. British Journal of Rheumatology 1998; 37: 126-130.
5. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. Rheumatology 2001; 40: 205-211.
6. De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. Arthritis and Rheumatism 2002; 46: 2029-33.
7. Ferraccioli G, Tolusso B, Bobbio-Pallavicini F, Gremese E, Ravagnani V, Benucci M, et al. Biomarkers of good EULAR response to the B cell depletion therapy in all seropositive rheumatoid arthritis patients: clues for the pathogenesis. PLoS One. 2012; 7 (7): e40362
8. Mandik-Nayak L, Racz J, Sleckman BP, Allen PM. Autoreactive marginal zone B cells are spontaneously activated but lymph node Bcells require T cell help. J Exp Med. 2006; 203 (8): 1985-98.
9. Michelutti A, Gremese E, Morassi F, Petricca L, Arena V, TolussoB, et al. B cell subsets in the joint compartments of seropositiveand seronegative RA and non-RA arthritides express memory markers and ZAP-70 and characterize the aggregate pattern irrespectively of the autoantibody status. Mol Med 2011; 17: 901-9.
10. Gremese E, Tolusso B, Fedele AL, Canestri S, Alivernini S, Ferraccioli G. ZAP-70+ B cell subset response to B cell depletiontherapy and early repopulation in rheumatoid arthritis. J.Rheumatol. 2012 (in press ahead of print).
11. Tomietto P, Gremese E, Tolusso B, Venturini P, De Vita S, Ferraccioli G. B cell depletion may lead to normalization of anti-platelet, anti-erythrocyte and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. Thromb Haemost. 2004; 92: 1150-3.
12. Fletcher CA, Sutherland AP, Groom JR, Batten ML, Ng LG, Gommerman J, Mackay F. Development of nephritis but not sialadenitis in autoimmune-prone BAFF transgenic mice lacking marginal zone B cells. Eur J Immunol. 2006; 36: 2504-14.
13. Salomonsson S, Jonsson MV, SkarsteinK, Brokstad KA, Hjelmström P, Wahren-Herlenius M, Jonsson R. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 2003; 48: 3187-201.
14. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K, Hsieh HJ, Monroe JG, Behrens TW, et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. Lupus 2010; 19: 146-57.
15. Tony HP, Burmester G, Shultze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kotter I, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). Arthritis Res Ther. 2011; 13: R75.
16. Ferraccioli G, Gremese E, De Santis M. B cell depletion and a T cell-targeted therapy allows to control the sudden onset of diabetes and lupus, without steroids. Acta Diabetol. 2008; 45: 195-6.
17. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spanè C, Angelucci C, Tolusso B, Sica G, Ferraccioli G. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. Arthritis Res Ther. 2010; 12 (2): R54.
18. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, Lama G, Angelucci C, Sica G, Ferraccioli G. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. Autoimmun Rev. 2011; 10: 624-30.
19. Geherin SA, Fintushel SR, Lee MH, Wilson RP, Patel RT, Alt C, et al. The skin, a novel niche for recirculating B cells. J Immunol. 2012; 188: 6027-35.
20. Wu JM, Vonderheid E, Gocke CD, Margaret Moresi J, Liegeois N, Borowitz MJ. Flow cytometry of lesional skin enhances the evaluation of cutaneous B-cell lymphomas. J Cutan Pathol. 2012 (epub ahead of print).

ALTRI BIOLOGICI

G. VALESINI
Roma

Non pervenuto

DIAGNOSTICA STRUMENTALE DELLE MALATTIE METABOLICHE DELL'OSSO

Moderatori: S. Adami (Verona), *O. Di Munno* (Pisa)

- Il ruolo di densitometria e ultrasonometria
  N. Malavolta (Bologna)

- Il ruolo della morfometria vertebrale
  B. Frediani (Siena)

- Il ruolo della scintigrafia ossea
  G. Mariani (Pisa)

IL RUOLO DI DENSITOMETRIA E ULTRASONOMETRIA

N. MALAVOLTA, E. ROSSI, A. BUFFA, R. MULÈ, G. VUKATANA, M. TREVISANI, S. CORVAGLIA, C. BENTIVENGA, C. BORGHI

Unità Operativa Semplice di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi

L'osteoporosi (OP) è il più comune disordine metabolico dell'osso. È caratterizzata da ridotta massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente incremento della fragilità ossea e del rischio di frattura (1). A causa dell'incremento dell'età media della popolazione mondiale il numero di persone affette da OP è in aumento e pertanto tale patologia sta diventando un importante e ingravescente problema di salute pubblica.

L'*imaging* dell'OP è di importanza cruciale sia per individuare pazienti che necessitano di un trattamento farmacologico per ridurre il rischio di frattura, sia per monitorare la risposta alla terapia (2).

La radiografia convenzionale permette una valutazione qualitativa e semiquantitativa dell'OP, mentre altre tecniche di imaging possono quantificare la massa ossea, come la *dual-energy x-ray absorptiometry* (DXA) e la *quantitative computed tomography* (QCT), o valutano la presenza di fratture (morfometria), altre studiano le proprietà dell'osso (ultrasonografia) (3).

La densitometria ossea valutata con tecnica DXA rappresenta attualmente il *gold standard* per misurare la densità minerale ossea e per diagnosticare l'OP in accordo con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed è il miglior predittore del rischio di fratture osteoporotiche. Oltre alla DXA sono disponibili altre due tecniche di valutazione della massa ossea: l'indagine ultrasuonografica (QUS) che fornisce due parametri (velocità ed attenuazione) che sono indici indiretti di massa e integrità strutturale ossea, e la QCT che consente di misurare anche la densità ossea a livello di substrutture ossee (ad esempio componente trabecolare o corticale) e l'area sezionale. La QCT non ha ancora sufficiente documentazione in termini di predittività del rischio di frattura perciò il suo utilizzo diagnostico non è attualmente giustificato (4).

La densitometria ossea valutata con tecnica DXA

La DXA, introdotta nella routine clinica nel 1987, è una tecnica ben standardizzata e facile da utilizzare che ha un'alta precisione (massimo errore di precisione accettabile 2%-2,5%) e bassa dose di radiazioni (1-50 μSv) (3). Questa tecnica consente di valutare il *Bone Mineral Content* (BMC, g/cm di segmento osseo) ed la *Bone Mineral Density* (BMD, g/cm^2 di segmento osseo) virtualmente su ogni segmento scheletrico.

La refertazione densitometrica di OP si basa sul confronto fra il valore di BMD del soggetto esaminato, espresso in deviazioni standard (DS), ed il valore medio di BMD di giovani adulti sani (picco di massa ossea) dello stesso sesso (unità di misura T-score). Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z score). È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di T score <-2.5 DS che, secondo l'OMS, rappresenta la soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi in donne in post-menopausa.

I siti più comunemente esaminati con la tecnica DXA negli adulti sono colonna, femore prossimale, radio e calcagno. La valutazione densitometrica "total body" non ha sufficienti documentazioni di predittività del rischio di frattura. La valutazione densitometrica lombare è spesso poco accurata dopo i 65 anni per l'interferenza di manifestazioni artrosiche, calcificazioni extra-scheletriche o fratture vertebrali. Per queste ragioni la valutazione densitometrica femorale viene ad essere preferibile dopo questa età.

Per ogni riduzione di una DS (circa il 10%) il rischio di frattura in ogni sito aumenta di 1,5-3 volte. In generale ogni sito misura più accuratamente il rischio di frattura per quel sito. Tuttavia i valori densitometrici da soli non risultano al momento sufficienti per identificare una soglia di trattamen-

to; essi vanno correlati con altri dati clinici e con fattori di rischio (4).
L'indagine DXA è ritenuta utile per donne con età maggiore di 65 anni, così come per donne più giovani o donne in perimenopausa ma con fattori di rischio per fratture da fragilità (familiarità per OP, menopausa precoce <45 anni, magrezza con peso <57 kg, tabagismo, uso di farmaci osteopenizzanti, condizioni morbose potenzialmente in grado di provocare OP) e per uomini con età maggiore di 70 anni, o uomini più giovani ma con fattori di rischio per fratture da fragilità (5).
La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo può essere utile sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie sia per individuare soggetti che stanno perdendo osso ad una velocità eccessiva. La perdita di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0.5-2% e la maggior parte delle terapie incrementano la BMD dell'1-6% all'anno. Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto "*least-significant change*" (LSC) ovvero con la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore di misura. Il LSC può variare a seconda del sito e della tecnica dal 2 al 4% per cui un controllo dell'indagine DXA è generalmente giustificato solo dopo 18-24 mesi e comunque mai prima di un anno. Sono comparabili solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento in centri sottoposti a controlli di qualità (4).
I vantaggi dell'indagine DXA comprendono basse dosi di radiazioni, bassi costi, facilità nell'uso e rapidità nelle misurazioni. Tuttavia, essendo una tecnica che fornisce immagini bidimensionali, presenta alcune limitazioni intrinseche. Infatti non è in grado di distinguere tra osso corticale e osso trabecolare e non può essere di aiuto nel discriminare cambiamenti dovuti alla geometria dell'osso (incrementi nella terza dimensione) e quelli dovuti interamente all'aumento della densità ossea (all'interno di un volume fisso di osso) (3).

DXA assiale

L'indagine DXA assiale può essere utilizzata nei siti scheletrici dove più frequentemente si verificano le fratture, come ad esempio a livello lombare (da L1 a L4) e a livello del femore prossimale (anca, collo femorale, trocantere).
Poiché un'immagine DXA è un'immagine bicompartimentale e bidimensionale la profondità dell'osso non può essere presa in considerazione con una singola proiezione posteroanteriore. Siccome il verificarsi delle fratture dipende da fattori aggiuntivi alla BMD (cadute accidentali, la natura della caduta, la risposta del paziente alla caduta, la qualità dell'osso), è impossibile per le tecniche di misurazione della BMD discriminare i pazienti che hanno fratture da quelli che non ne hanno. Tuttavia, più è basso il valore di BMD più è probabile che il paziente presenti fratture.
Anche se la radiazione ionizzante degli apparecchi DXA è bassa, occorrono regolazioni frequenti. Uno staff tecnico dedicato istruito con training appropriato deve assicurare la giusta posizione del paziente al fine di avere risultati precisi. Tuttavia tutti i centri in cui si eseguono e si interpretano DXA devono essere consapevoli dei *pitfalls* che possono portare ad errori di valutazione e a risultati falsi negativi e falsi positivi. Questi *pitfalls* sono correlati all'apparecchio e al suo *software*, al tecnico che posiziona il paziente e analizza i dati, e agli artefatti vari correlati al paziente.
Una corretta calibrazione deve essere effettuata per minimizzare i *pitfalls* legati all'apparecchio almeno una volta alla settimana. I più comuni *pitfalls* dovuti al posizionamento del paziente includono centratura impropria della colonna vertebrale e l'abduzione o rotazione esterna dell'anca. A livello della colonna i più comuni *pitfalls* analitici sono da ricondurre alla numerazione delle vertebre, al posizionamento di marcatori intervertebrali, all'individuazione dei bordi ossei. A livello dell'anca i più comuni *pitfalls* analitici sono correlati al posizionamento delle regioni di interesse (ROI) e all'individuazione dei bordi ossei. I più comuni artefatti anatomici trovati nelle immagini DXA a livello della colonna vertebrale riguardano le malattie degenerative dei dischi, osteoartrosi, fratture da compressione, difetti postoperatori, e sovrastanti calcificazioni aterosclerotiche. Inoltre altri artefatti possono essere causati da impianti come *stents* e filtri nella vena cava, materiale gastrointestinale sovrastante, cemento per vertebroplastica, e oggetti esterni. Mentre a livello femorale i più comuni artefatti anatomici riguardano osteoartrosi, ossificazioni eterotopiche, un vasto pannicolo sottocutaneo (3, 6, 7).

DXA periferica

Un numero crescente di piccoli apparecchi DXA portatili stanno cominciando ad essere disponibili sul mercato per essere applicati a livello periferico (radio distale e calcagno). L'avambraccio (dove predomina osso corticale) è subottimale per monitorare i cambiamenti di BMD; il calcagno (95% di osso trabecolare) offre maggiore potenzialità a tal

proposito. Le misurazioni di BMD a questi livelli sono predittivi del rischio di frattura a tutti i livelli così come le misurazioni convenzionali a livello assiale. Le misurazioni a livello dell'avambraccio sono particolarmente predittive per il rischio di fratture di polso e vengono eseguite in particolari condizioni, come l'iperparatiroidismo o quando la valutazione a livello degli altri siti è impossibile (obesità, presenza di artroprotesi d'anca e mezzi di sintesi vertebrali). Le misurazioni a livello del calcagno sono particolarmente predittive per il rischio di fratture vertebrali, anche in età avanzata, quando la DXA vertebrale è scarsamente attendibile per la presenza di fattori confondenti come le malattie degenerative (osteoartrosi) (3, 8).

L'indagine ultrasonografica

L'indagine ultrasonografica (*quantitative ultrasound* - QUS), viene utilizzata per misurare parametri quantitativi e per valutare le proprietà tissutali dell'osso (9). L'interesse per i metodi QUS può essere attribuito in primo luogo al fatto che non espongono il paziente a radiazioni, inoltre le indagini ultrasonografiche offrono il vantaggio di coinvolgere una piccola parte del corpo, di richiedere misurazioni veloci e semplici e un basso costo se confrontato con la DXA o la QCT, gli apparecchi possono essere utilizzati anche al letto del paziente.

Questi vantaggi spiegano l'utilizzo della QUS per la valutazione dell'OP. Infatti è stato ampiamente dimostrato che i parametri ultrasonografici misurati a livello del calcagno sono in grado di predire il rischio di fratture osteoporotiche (femorali, vertebrali, non vertebrali) in maniera non inferiore alla DXA lombare o femorale sia nelle donne che negli uomini, in particolare nella popolazione anziana (4). L'uso combinato dei parametri ultrasonografici e dei fattori di rischio migliora la predizione del rischio di frattura. Risultati discordanti fra valutazione ultrasonografica e DXA non sono infrequenti e non indicano necessariamente un errore, ma piuttosto che i parametri QUS sono predittori indipendenti del rischio di frattura. Anche per questa ragione la QUS non può essere utilizzata per la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri OMS.

Uno degli svantaggi della QUS è la mancanza di sensibilità (10) e questo la rende inappropriata anche per il monitoraggio a lungo termine dell'OP o per la valutazione della risposta alla terapia. Attualmente la QUS viene utilizzata come indagine di screening, con conferma per la diagnosi tramite valutazione DXA.

I distretti che attualmente vengono studiati con la QUS sono il calcagno, la metafisi distale delle falangi, il radio e la tibia. Tra questi distretti il calcagno è quello che più frequentemente viene studiato perché contiene un'alta percentuale di osso trabecolare (95%) con turnover osseo più alto rispetto all'osso corticale in grado di fornire precocemente evidenza dei cambiamenti metabolici.

Un primo tentativo di utilizzare la tecnica QUS in uno studio clinico multicentrico europeo fu quello di Glüer (11) in quello che viene chiamato OPUS Study (osteoporosis-US). Anche se molti progressi sono stati fatti nel controllo e affidabilità di alcune apparecchiature, deve essere sottolineato che ancora oggi non ci sono procedure per standardizzare i metodi QUS attualmente in uso.

Il forte potere della QUS di predire le fratture osteoporotiche ha suggerito che questa tecnica potrebbe essere adatta per valutare la qualità del'osso (12). Tuttavia il nascere di numerose apparecchiature QUS tecnologicamente diverse, che misurano e riportano i parametri ossei in modi differenti, che esaminano diverse aree scheletriche e hanno differenti valori di riferimento per l'associazione con la BMD, valutata mediante DXA, e il rischio di frattura, ha generato diversi modi di applicare l'uso della QUS nella pratica clinica (13) producendo parametri non sempre correlabili fra loro.

È stato dimostrato che la velocità degli ultrasuoni riflette le proprietà materiali dell'osso, come il modulo elastico e la resistenza compressiva, e che è influenzata dalla sua densità, architettura ed elasticità (14). Gli apparecchi QUS generano onde acustiche pulsate con una frequenza compresa tra 500 KHz e 1.25 MHz in accordo con la casa produttrice, che è considerata più bassa rispetto alle frequenze comunemente utilizzate per le immagini ecografiche.

La QUS è particolarmente utile quando non è possibile una valutazione DXA lombare o femorale e può essere raccomandata per indagini epidemiologiche e *screenings* di primo livello, considerando i costi relativamente bassi, la facile trasportabilità e l'assenza di radiazioni.

In conclusione le tecniche di *imaging* attualmente utilizzate di routine nella diagnostica dell'OP sono la DXA valutata al rachide lombare e al femore prossimale e la QUS del calcagno o delle falangi. Tuttavia la valutazione del rischio di frattura è una questione molto complessa. Pertanto sono stati creati degli algoritmi per stabilire il rischio di frattura a 10 anni. Tra questi i più utilizzati sono il Fracture Risk Assessment Tool o

FRAX (15), che utilizza variabili dicotomiche e il Derived Fracture Risk Assessmen (DeFra) frutto di un progetto italiano (16). Il FRAX è un algoritmo che fornisce una stima del rischio di frattura a 10 anni sulla base della BMD calcolata a livello del collo femorale tenendo in considerazione l'età del paziente, il sesso, il peso e l'altezza e la presenza di sette fattori di rischio per OP (fratture da fragilità precedenti, familiarità per OP, fumo di sigaretta, uso di glucocorticoidi, presenza di artrite reumatoide, presenza di forme secondarie di OP, consumo di alcool).

Per ovviare ai limiti dati dalla presenza di variabili dicotomiche è stato creato il DeFra che ha previsto una rianalisi delle tabelle del WHO Tecnical Report ed ha identificato dei nuovi fattoriali di rischio che includono variabili dicotomiche (pregresse fratture diverse da femore e colonna; presenza di artrite reumatoide o altre connettiviti) e graduate (fumo, dose di cortisonico), basandosi sui dati riportati nella letteratura.

BIBLIOGRAFIA

1. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003; 921.
2. Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. Radiology. 2012; 263: 3-17.
3. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approache to osteoporosis: state-of-the-art review and update. Radio Graphics 2011; 31: 1343-64.
4. Linee guida SIOMMS. 2012.
5. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. QJM. 2008; 101 (8): 605-17.
6. Dasher LG, Newton CD, Lenchik L. Dual x-ray absorptiometry in today's clinical practice. Radiol Clin North Am. 2010; 48 (3): 541-60.
7. Mazess RB, Barden H, Mautalen C, Vega E. Normalization of spine densitometry. J Bone Miner Res. 1994; 9 (4): 541-8.
8. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. J Bone Miner Res. 2002; 17 (12): 2222-30.
9. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. preventive Service Task Force. Ann Intern Med. 2010; 153 (2): 99-111.
10. Moyad MA. Osteoporosis: a rapid review of risk factors and screening methods. Urol Oncol. 2003; 21 (5): 375-9.
11. Glüer CC, Eastell R, Reid DM. Association off ive quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. J Bone Miner Res. 2004; 19 (5): 782-93.
12. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. Lancet. 2006; 367 (9527): 2010-8.
13. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, et al. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Position. J Clin Densitom. 2008; 11 (1): 163-87.
14. Guglielmi G, Adams J, Link TM. Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status. Eur Radiol. 2009; 19 (8): 1837-48.
15. World Health Organization. FRAX WHO fracture risk assessment tool. Available at: http://www.shef .ac.uk/FRAX/. Accessed November, 2009.
16. Adami S, Bianchi G, Brandi ML, Di Munno O, Frediani B, et al. Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28 (4): 561-70.

IL RUOLO DELLA MORFOMETRIA VERTEBRALE

B. FREDIANI

Centro per l'Osteoporosi e per la Diagnosi Strumentale Osteoarticolare, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

Così come le fratture del femore anche le fratture vertebrali rappresentano un problema clinicamente ed economicamente rilevante, anche se più del 50% non vengono diagnosticate. Le fratture vertebrali anche se asintomatiche hanno un impatto sulla qualità di vita, è noto che il rischio di un'ulteriore frattura è alto nel primo anno (effetto domino) e in parte non è collegato alla massa ossea bensì a condizioni meccaniche ed alterazioni qualitative dell'osso.

Nelle donne con fratture vertebrali il rischio di incorrere in nuove fratture è di 5 volte superiore in presenza di fratture vertebrali e di 2 volte superiore in presenza di fratture d'anca.

È estremamente difficile stimare il costo delle fratture vertebrali. Le pazienti e il medico possono non riconoscere che una certa sintomatologia sia in realtà dovuta a fratture vertebrali.

La frattura vertebrale si presenta come una deformazione del corpo vertebrale per riduzione di una delle sue altezze in assenza della "rima di frattura" ciò comporta spesso, soprattutto in caso di deformazione lieve, una mancata diagnosi. Nel tentativo di arginare tale problema sono stati proposti vari metodi per fornire una valutazione standardizzata del rachide come il metodo semiquantitativo ed il metodo morfometrico quantitativo.

Metodo semiquantitativo (SQ)

Il metodo SQ si basa su una prima fase di valutazione visiva delle immagini radiografiche del rachide per la diagnosi differenziale delle deformità vertebrali e, quindi, sulla gradazione visiva della frattura vertebrale osteoporotica in lieve, moderata o grave. È noto che le fratture vertebrali si verificano con maggior frequenza al livello delle vertebre L1-L4 e T7-T8. Quindi è importante eseguire una radiografia del rachide per valutare le fratture cliniche. L'esame radiografico però non sempre rivela immediatamente la presenza di una frattura vertebrale (Fig. 1).

Il metodo semiquantitativo per diagnosticare una frattura vertebrale (Figg. 2 e 3, Tab. I) proposto da Genant è quello maggiormente utilizzato. Tale metodo considera tre misure: altezza posteriore, altezza media e altezza anteriore della vertebra. Se una di queste tre misure è inferiore del 15% rispetto alla corrispondente misura del corpo verte-

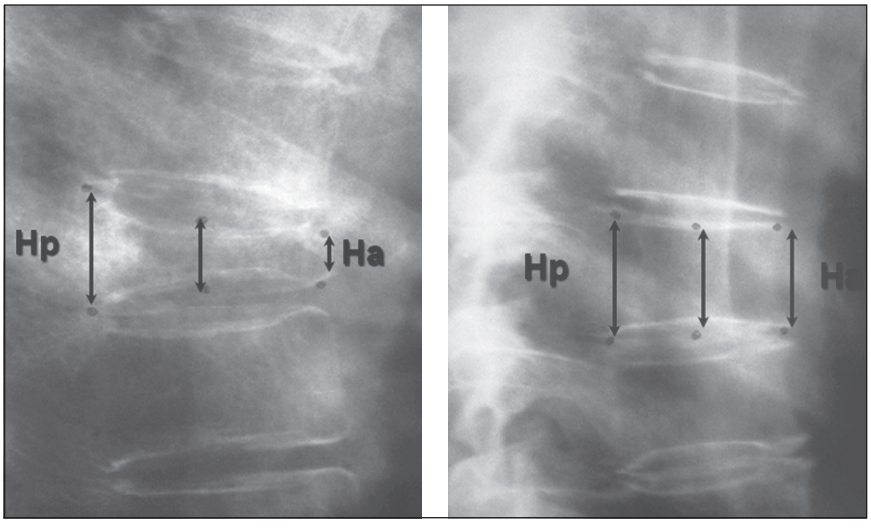


Figura 1 - Le radiografie mostrano entrambe una frattura, quella a destra è difficilmente identificabile, ma entrambe hanno conseguenze cliniche.

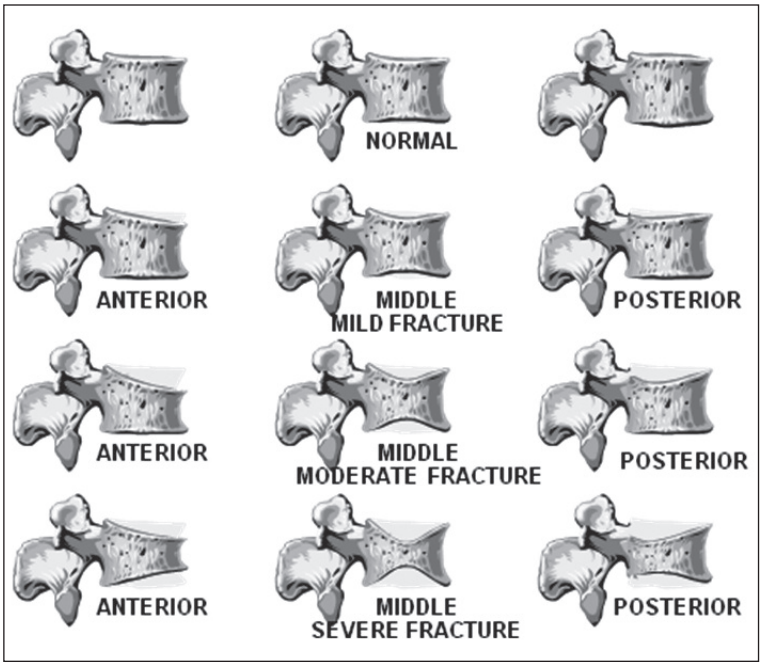


Figura 2 - Schema di gradazione di Genant per una valutazione semiquantitativa delle fratture vertebrali (15, 16). Nel disegno sono illustrate vertebre normali (riga in alto) e vertebre con fratture da lievi a gravi (rispettivamente nelle righe successive). Il grado di riduzione dell'altezza anteriore, centrale e posteriore rispecchia il corrispondente grado di frattura, dal gradi 1 (lieve) al grado 3 (severo).

brale adiacente, allora la frattura vertebrale è morfometricamente confermata (15).
La precisione di questo metodo dipendente dall'esperienza dell'operatore e diminuisce per l'identificazione delle fratture di grado lieve. La diagnosi delle fratture vertebrali lievi è estremamente importante perché anche se asintomatiche aumentano il rischio di ulteriori fratture.

Valutazione radiografica delle fratture
Le fratture osteoporotiche possono essere sospettate se sono presenti uno o tutti i seguenti reperti radiologici: alterazioni nella radiotrasparenza del tessuto osseo, del pattern trabecolare o nella forma dei corpi vertebrali (17, 18). Sfortunatamente poiché la radiotrasparenza vertebrale (un elemento saliente dell'osteoporosi) può non dimostrare alterazioni visibili prima della perdita del 30-50% dell'iniziale massa ossea (19, 20) è difficile diagnosticare una rarefazione ossea precocemente. La difficoltà nel riconoscere le alterazioni iniziali nella densità vertebrale si somma alla variabilità dei fattori tecnici associati alle procedure di imaging e alle variazioni quali-quantitative dei tessu-

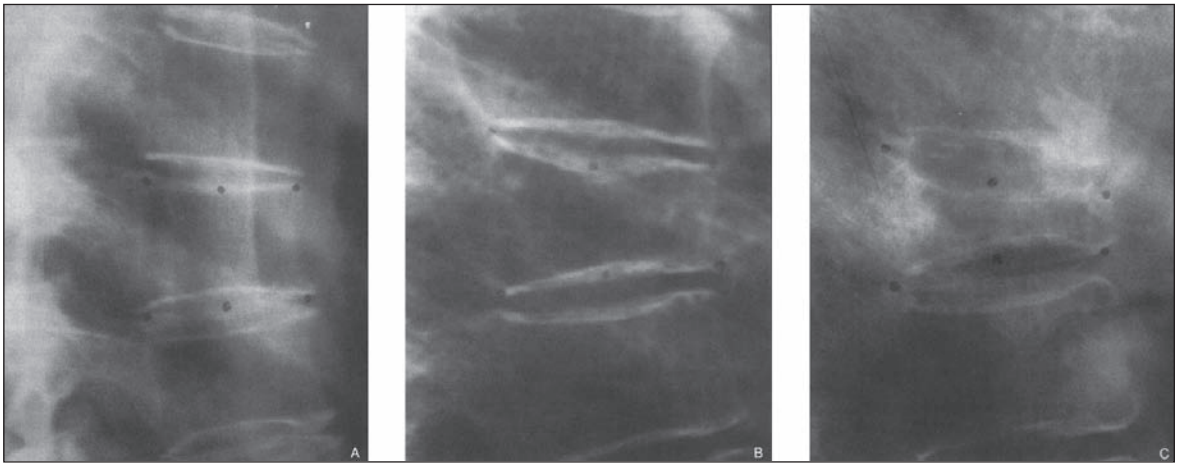


Figura 3 - Esempi radiografici di diversi gradi di fratture vertebrali in base allo schema di gradazione semiquantitativo di Genant (15, 16). (A) Lieve (B) Moderato (C) Grave.

Tabella I

Grado	*Definizione*
0	Vertebra normale
0,5	Vertebra borderline
1	Riduzione 20-25% (fratture lievi)
2	Riduzione 25-40% (fratture moderate)
3	Riduzione >40% (fratture gravi)

ti molli sovrastanti. L'associata compressione vertebrale può portare ad una aumentata densità ossea a causa del compattamento delle trabecole e formazione del tessuto calloso, complicando ulteriormente la valutazione radiografica delle fratture vertebrali (21). Doyle et al. hanno dimostrato che la diagnosi di osteoporosi vertebrale potrebbe non essere facile a causa dell'inadeguatezza della tecnica radiologica e della qualità delle immagini (22). Anche le differenze nella fase del ciclo respiratorio potrebbero influenzare la densità fotografica del corpo vertebrale, facendolo apparire più osteoporotico.

Morfometria vertebrale

Riuscire ad identificare tipo, entità, numero, sede di eventuali fratture vertebrali nonché essere in grado di effettuare una diagnosi differenziale è necessario per una valutazione clinica completa. Va ricordato però che non tutte le deformità sono da considerarsi fratture poichè esistono deformità del corpo vertebrale che dipendono da varianti morfologiche normali o da altre patologie non osteoporotiche (Tab. II). Certamente tutte le fratture sono deformità dei corpi vertebrali.

Indipendentemente dalle tecniche di misurazione, l'altezza anteriore e posteriore delle vertebre differisce leggermente nei soggetti normali.

Per rendere più obiettiva e riproducibile l'identificazione delle fratture vertebrali anche di grado lieve e asintomatiche viene utilizzata la Morfometria vertebrale tecnica di misurazione delle altezze dei corpi vertebrali (anteriore, media e posteriore) della colonna dorso-lombare (T4-L4).

Tale metodica viene eseguita sulle immagini ottenute con apparecchio radiologico tradizionale, morfometria radiologica (MRX: morphometric X-ray radiography) o su quelle ottenute con apparecchio per densitometria, morfometria assorbimetrica (MXA: morphometric X-ray absorptiometry) (Tab. III, IV e V).

La MRX è eseguita su radiografie del rachide dorso-lombare in proiezione laterale e la misura delle altezze vertebrali può essere manuale mediante un apposito righello (tale tecnica è imprecisa) oppure computerizzata con digitalizzazione mediante scanner delle radiografie. Un software specifico effettuerà una elaborazione qualitativa delle immagini per magnificare la visibilità delle limitanti vertebrali e consentire quindi il posizionamento dei sei punti di repere quindi successivamente il computer calcolerà le altezze vertebrali ed i rapporti tra le altezze confrontando i dati ottenuti con i dati normali di una popolazione di riferimento riuscendo così ad individuare eventuali fratture (23).

Confronto tra MRX e MXA

Il confronto tra le due diverse metodiche (MRX e MXA) evidenzia vantaggi e svantaggi per entrambe, tuttavia la MXA sembra risultare un valido metodo per superare alcuni dei problemi connessi con

Tabella II

Malattie osteometaboliche	Osteomalacia Malattia di Paget, Osteogenesi imperfetta Iperparatiroidismo
Cifosi di Scheuermann	
Spondiliti infettive	Specifiche, Aspecifiche
Spondiliti "reumatiche"	Spondilite anchilosante Spondiloartriti sieronegative
Malattie degenerative del rachide	Spondiloartrosi D.I.S.H.
Malattie metastatiche	Tumore mammario Tumore prostatico Tumore polmonare
Malattie da accumulo	m. di Gaucher m. di Hand-Schuller-Christian granuloma eosinofilo
Traumi, Artefatti tecnici	
Neoplasie benigne e maligne	Angiomi Plasmocitoma Linfomi Leucemie

Tabella III

Valutazione corpo vertebrale		
Misura delle altezze		Anteriore (ha) media (hm) posteriore (hp)
Misura del rapporto	Cuneo Biconcava Crollo o schiacciamento	ha/hp hm/hp hp/hp (±1) ha/ha (±1)

+1 e -1 rappresentano rispettivamente il livello vertebrale sovra e sottostante la vertebra in esame.

Tabella IV - Morfometria vertebrale mediante radiologia tradizionale (MRX).

Limiti
• Variabilità indotta dall'operatore e/o dalla tecnica
• Due esposizioni con overlap dei livelli vertebrali per valutare l'intera colonna
• Difficile identificazione del livello vertebrale
• Dose radiante relativamente alta
• Distorsione geometrica legata alla geometria a cono del fascio
• Gestione delle immagini
• Disponibile solo in centri specialistici

la MRX. I vantaggi della MXA sono costituiti dall'assenza di distorsione geometrica dell'immagine, dalla bassa dose radiante, dalla possibilità di ottenere una immagine unica della colonna vertebrale in toto, dall'analisi semi- automatica e dalla possibilità di ottenere immagini digitalizzate. Quest'ultima caratteristica consente una migliore processazione delle immagini con conseguente maggiore facilità di gestione e archiviazione di queste. È inoltre possibile l'effettuazione della densitometria ossea contemporaneamente all'esecuzione della MXA. Gli svantaggi sono invece rappresentati da una limitata definizione dell'immagine, da una

Tabella V - Morfometria vertebrale mediante tecnica DXA (MXA).

Vantaggi	*Svantaggi*
Posizionamento standardizzato del paziente	Limitata definizione dell'immagine
Immagine unica della colonna vertebrale	Limitato controllo dei fattori di esposizione
Fattore di magnificazione dell'immagine fisso	Cattiva immagine nei soggetti obesi
Nessuna distorsione geometrica dell'immagine	Posizionamento dei punti in pazienti artrosici
Bassa dose radiante	Accettazione dell'analisi automatica
Analisi semi-automatica	Maggiore limitazione da strutture sovraimposte
Acquisizione digitale dell'immagine	Attenuazione dorsale vs lombare

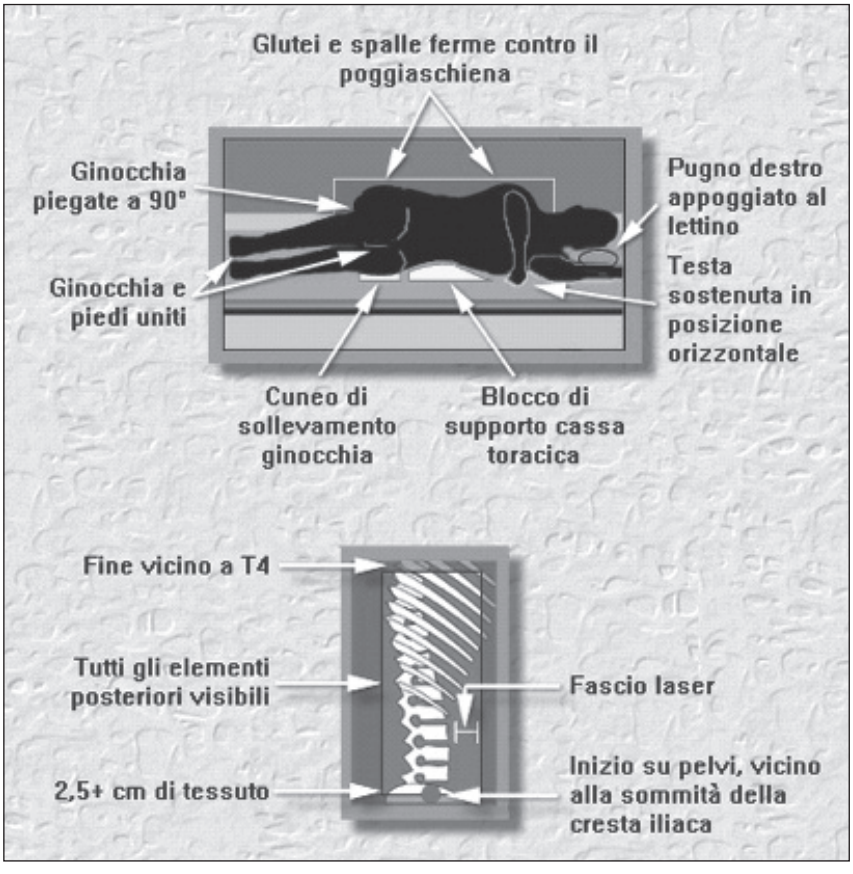


Figura 4

Figura 5

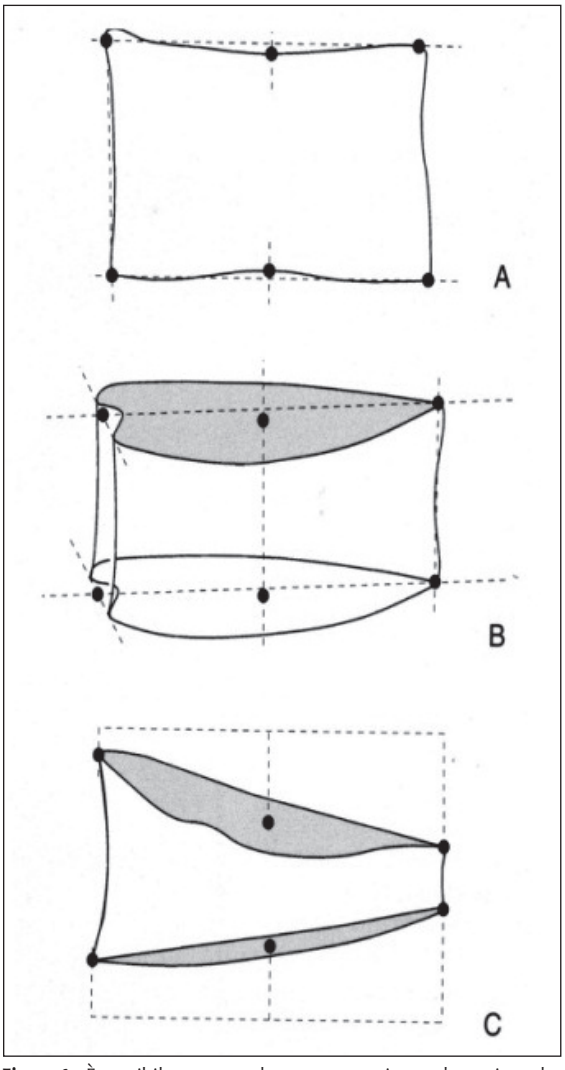


Figura 6 - È possibile osservare la rappresentazione schematica relativa al posizionamento dei punti di repere in una vertebra normale (A), in una vertebra con eccessiva obliquità e rotazione (B), in una vertebra schiacciata (cuneiforme), che mostra un doppio contorno della faccia superiore ed inferiore (C).

scarsa nitidezza di essa nei soggetti obesi, dalla difficoltà di posizionamento dei punti di repere nei soggetti artrosici nonché da una maggiore limitazione delle strutture sovraimposte.

Tecnica di esecuzione della MXA

In caso di apparecchi con braccio ruotante (Lunar Expert, Hologic) il paziente esegue l'esame supino. In altri densitometri come il Lunar Prodigy, invece, il paziente assumerà un decubito laterale sul fianco sinistro, ginocchia e piedi uniti, ginocchia piegate di 90°, braccio sinistro sotto la testa, mano destra a pugno appoggiato sul lettino, glutei e spalle fermi contro il poggia schiena (Fig. 4).

L'acquisizione della scansione procederà dalla pelvi, vicino alla sommità della cresta iliaca e finirà a livello della vertebra T4. La scansione di solito dura un po' più di 3 minuti. Una volta acquisita l'immagine, si procede con l'analisi che consiste nel posizionare con il mouse sulle limitanti vertebrali 6 punti di repere in corrispondenza dei 4 angoli e dei punti centrali della faccia superiore ed inferiore del corpo vertebrale con partenza da L4 e termine su T5/T4. Dall'analisi si esclude la vertebra L5 soprattutto a causa della sua morfologia estremamente variabile. L'analisi delle vertebre superiori a T4 è resa molto difficoltosa dalla sovrapposizione della scapola e delle spalle; fortunatamente le fratture vertebrali di questi livelli sono molto rare. Un altro fattore che rende poco agevole e talvolta non consente la valutazione, è la presenza di una scoliosi della colonna dorsale e/o lombare (angolo di Cobb maggiore di 15° nella proiezione antero-posteriore). Una volta eseguita questa fase il computer calcola le distanze tra i punti inferiori e superiori delle vertebre e cioè le altezze ed i rapporti tra le altezze (Fig. 5).

CONCLUSIONI

Per l'identificazione delle fratture vertebrali la morfometria vertebrale mediante metodica DXA presenta una sensibilità e specificità del 100% (24). La DXA "fan-beam" è un approccio pratico, rapido e a bassa dose radiante per la valutazione integrata della BMD e delle fratture vertebrali, non è infrequente, infatti, il riscontro di fratture vertebrali in soggetti solo osteopenici (24, 25). Per i controlli periodici è preferibile dunque utilizzare la MXA per la ricerca di eventuali nuove fratture vertebrali non clinicamente evidenti, grazie al minor rischio radiologico ed alla maggiore praticità e riproduci-

bilità (25). La MXA rappresenta uno strumento di prescreening infatti in gran parte dei casi evita una radiografia o la indica comunque in modo più preciso e misurato favorendo una diagnosi più rapida, ciò consente di modificare sensibilmente il decorso della malattia e migliorare notevolmente la qualità di vita di tali pazienti. Sulla base di tali evidenze ci sentiamo di poter affermare che la MXA può essere proposta come esame di primo livello.

BIBLIOGRAFIA

1. Silverman Sl, et al. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. Arthritis and Rheumatism. 2001; 44 (11): 2611-9.
2. Cauley JA, et al. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int. 2000; 11 (7): 556-61.
3. Lindsay R, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001; 285 (3): 320-3.
4. Melton, et al. Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporos Int. 1999; 10: 214-21.
5. Gunnes, et al. How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29,802 postmenopausal women. Acta Orthop Scand. 1998; 69 (5): 508-12.
6. Black, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. JBMR. 1999; 14: 821-8.
7. Ismail, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. Osteoporosis Int. 2001; 12: 85-90.
8. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in-vivo: an improved method. Science. 1963; 142: 230-6.
9. Grampp S, Jergas M, Gluer C-C, Lang P.Braslow P, Genant HK. Radiological diagnosis of osteoporosis: current methods and perspectives. Radiol Clin North Arn. 1993; 31: 1133-45.
10. Wilson CR, Madsen M. Dichromatic adsorptiometry of vertebral bone mineral content. Invest Radiol. 1977; 112: 180-4.
11. Cann CE. Quantitative CT for determination of bone mineral density: a riew: Radiology. 1988; 168: 509-22.
12. Mazess R, Collick B, Tremple J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy X ray bone densitometer. Calcif Tissue Int. 1989; 44: 228-32.
13. Nuti R, Martini G, Righi G, Frediani B, Turchetti V. Comparison of total body measurements by dual-energy x-ray absorptiometry and dual-photon absorptiometry. J Bone Min Res. 1991; 6: 681-7.
14. Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. Osteoporosis Int. 1992; 2: 82-7.
15. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993, 8 (9): 1137-48.
16. Genant HK. Radiographic assessment of the effects of intermittent cyclical treatment with etidronate. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. Third International Conference on Osteoporosis, vol 3. Copenhagen, Osteopress ApS. 1990; 2047-54.
17. Parfitt AM, Duncan H. Metabolic bone disease affecting the spine. In: Rothman RH, Simeone FA, eds. The Spine. Philadelphia, Saunders. 1975; 599.
18. Pitt M. Osteopenic bone disease. Orthop Clin North Am. 1983; 14: 65-80.
19. Lachmann E, Whelan M. The roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. Radiology. 1936; 26: 165-77.
20. Garton MJ, Robertson EM, Gilbert FJ, et al. Can radiologists detect osteopenia on plain radiographs? Clin Radiol. 1994; 49: 118-22.
21. Hansson T, Roos B. Microcalluses of the trabeculae in lumbar vertebrae and their relation to the bone mineral content. Spine. 1981; 6: 375-80.
22. Doyle FH, Gutteridge DH, et al. An assessment of radiological criteria used in the study of spinal osteoporosis. Br J Radiol. 1967; 40: 241-50.
23. G. Guglielmi, G. Scalzo. Valutazione delle fratture vertebrali da osteoporosi mediante studio morfometrico. Aggiornamento in tema di Bisfosfonati. Vol. X n. 2 Dicembre 2009.
24. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams JE, Link TM. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. Eur Radiol. 2008; 18: 1484-96.
25. Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Gatti D, Pompermaier C, Adami S. Progressi nel management dei pazienti reumatici con l'immagine vertebrale DXA. Reumatismo. 2006; 58 (4): 253-60.

IL RUOLO DELLA SCINTIGRAFIA OSSEA

G. MARIANI, F. ORSINI, F. GUIDOCCIO

Centro Regionale di Medicina Nucleare, Università di Pisa

La scintigrafia ossea è stata per lungo tempo considerata come la metodica strumentale più sensibile per identificare alterazioni scheletriche; tuttavia, mentre questo concetto rimane valido per quanto riguarda il ricambio della componente minerale ossea, recenti sviluppi in ambito di imaging mediante Risonanza Magnetica rendono quest'ultima metodica preferibile per la valutazione delle alterazioni precoci a livello del midollo osseo. Sussistono quindi molte applicazioni cliniche nelle quali la scintigrafia ossea nelle sue diverse forme, grazie alle sue caratteristiche di imaging funzionale, rimane insostituibile per la caratterizzazione delle varie condizioni morbose a carico dello scheletro.

Mentre l'assorbimento dei raggi-X è proporzionale al contenuto minerale del tessuto osseo e rappresenta quindi il risultato finale del ricambio fisiologico o della riparazione tessutale in risposta a lesioni di vario tipo, la scintigrafia ossea costituisce un'analisi di tipo funzionale che riflette sia l'attività osteoblastica sia la vascolarizzazione locale, il cui effetto combinato determina l'entità della captazione del radiofarmaco osteotropico utilizzato. L'entità di captazione del radiofarmaco non dipende pertanto dalla distruzione ossea, ma riflette la reazione del tessuto osseo all'insulto patologico (il cosiddetto "rimaneggiamento osseo").

Per quanto riguarda, per esempio, l'applicazione prevalente, cioè lo studio del paziente oncologico con sospette metastasi ossee, la scintigrafia con ^{99m}Tc-difosfonati è in grado di evidenziare la presenza di malattia prima che la distruzione ossea diventi radiologicamente visibile. D'altra parte, qualora l'insulto sia completamente guarito (per esempio, dopo riparazione di frattura traumatica) agli esiti cicatriziali (che rimangono radiopercebili per lungo tempo) corrisponde, una zona di normale metabolismo osseo con scintigrafia ossea negativa, proprio a indicarne la guarigione metabolico-funzionale. La rapida attivazione del metabolismo e del turnover osseo a seguito di stimoli fisiologici e di noxae patologiche si manifesta invece generalmente come immediata comparsa di aree con aumentata captazione del radiofarmaco.

Anche se la scintigrafia ossea ha attualmente applicazioni cliniche prevalenti nella patologia ossea neoplastica (secondaria o primitiva), essa risulta tuttavia utile anche nella valutazione delle patologie scheletriche benigne, molte delle quali di interesse reumatologico.

Mentre per alcune malattie (come il Morbo di Paget) la scintigrafia scheletrica può assumere valenza diagnostica (in virtù del caratteristico quadro di ipercaptazione con variabile distribuzione a livello dei singoli segmenti ossei), per altre patologie (come l'osteoporosi) la scintigrafia ossea non è diagnostica. Tuttavia, anche in questa seconda condizione si possono comunque individuare segni scintigrafici indiretti di malattia metabolica che ne suggeriscono la presenza; la bassa specificità della scintigrafia indirizza comunque verso il tipo di esame diagnostico più appropriato (MOC, RM, TC, US).

I radiofarmaci utilizzati attualmente per la scintigrafia scheletrica sono i difosfonati (chiamati anche bisfosfonati), rappresentati principalmente da idrossi-difosfonato (HDP) e da metilen-difosfonato (MDP) (Fig. 1). Questi composti, che sono facilmente marcabili con il Tecnezio-99-metastabile (^{99m}Tc), radionuclide comunemente utilizzato per indagini diagnostiche in medicina nucleare convenzionale, sono caratterizzati da un meccanismo di accumulo mediante chemoadsorbimento (nei siti di rimaneggiamento osseo) sulla superficie dei cristalli di idrossiapatite idratata (cioé di recente formazione). Questi radiofarmaci sono anche caratterizzati da buone caratteristiche di biodistribuzione e di stabilità chimica (resistenza all'idrolisi da parte delle fosfatasi e alle condizioni di acidità), proprietà che sono associate economicità, agevole logistica di distribuzione, e ridotto carico dosimetrico ai pazienti.

L'impiego di radiofarmaci osteotropi per valutare le patologie dell'osso ha avuto inizio con negli an-

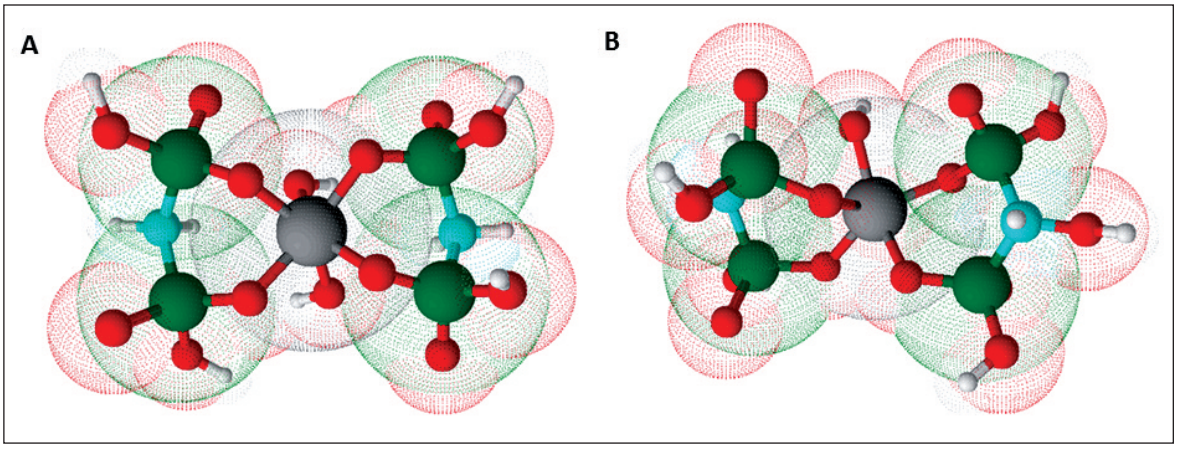


Figura 1 - Rappresentazione tridimensionale della formula chimica dei principali radiofarmaci utilizzati per la scintigrafia ossea: ^{99m}Tc-MDP (A) e ^{99m}Tc-HDP (B). Codice colori: grigio = ^{99m}Tc; celeste = C; verde = P; rosso = O; bianco = H.

ni '40 con l'utilizzo di ^{32}P e ^{45}Ca, seguiti dai radioisotopi dello stronzio, elemento analogo del calcio (^{85}Sr e ^{87}Sr, sotto forma chimica di cloruro) e ^{18}F-fluoruro (normale microcostituente dei cristalli di fluoroapatite di calcio che costituiscono la componente minerale principale dell'osso). Quest'ultimo tracciante è oggi tornato di grande attualità per l'evoluzione delle metodiche PET (Positron Emission Tomography), grazie all'emissione di particelle β^+ la cui annichilazione con particelle β^- origina una coppia di raggi γ (ognuno con energia pari a 511 KeV) che sono emessi nella stessa direzione ma con senso opposto (a 180° l'uno dall'altro).

Una volta iniettato per via e.v., il radiofarmaco osteotropo si distribuisce rapidamente nello spazio extracellulare e la captazione da parte del tessuto osseo ha inizio quasi immediatamente. Già 30 minuti dopo l'iniezione, l'attività ancora presente in circolo è pari soltanto al 10% circa di quella iniziale, con una successiva riduzione più lenta fino a raggiungere l'1% dopo 4 ore dalla somministrazione. Questa rapida clearance ematica e tessutale permette di acquisire immagini a partire da circa 3 ore dopo la somministrazione. Nell'intervallo di tempo fra iniezione e acquisizione, il paziente è invitato a effettuare una buona idratazione (con l'assunzione di 1-1,5 L di acqua nell'arco di circa 3 ore) per accelerare la clearance ematica migliorare così il rapporto bersaglio/fondo dell'immagine. Non vi sono farmaci che possano interferire con il meccanismo di accumulo del radiofarmaco a livello osseo osseo, né effetti collaterali particolari dovuti alla somministrazione. I casi di allergia e/o idioscincrasia sono eccezionali, pressoché nulli. Poco prima dell'acquisizione il paziente viene invitato a svuotare la vescica, per una migliore visualizzazione dei distretti scheletrici della pelvi. Infatti, l'eliminazione di questi radiofarmaci avviene per via renale, con una escrezione urinaria che in condizioni fisiologiche (in termini sia di entità del ricambio minerale osseo che di funzione renale) raggiunge circa il 60% dell'attività iniettata entro 6 ore dalla somministrazione. L'attività somministrata di ^{99m}Tc-MDP è compresa normalmente fra 500 e 740 MBq, utilizzando quantità più alte per i pazienti obesi e adottando formule standard per i bambini, in funzione del ridotto peso corporeo (non inferiore comunque a 80 MBq).

La scintigrafia può essere effettuata mediante acquisizioni planari bidimensionali (whole-body, oppure mirate a determinati distretti scheletrici), oppure tomografiche con modalità SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), eventualmente con strumentazione ibrida SPECT/TC; questa ultima metodica permette di associare l'indagine funzionale tridimensionale (SPECT) al dato anatomico (TC a basse dose), per una migliore correzione per l'attenuazione e per una correlazione anatomo-topografica più accurata di quanto possibile con la sola indagine SPECT (Fig. 2).

Inoltre, la scintigrafia ossea può essere effettuata con una modalità più idonea a valutare anche la vascolarizzazione e la permeabilità capillare a livello di un determinato distretto scheletrico, la cosiddetta "scintigrafia ossea trifasica". La prima fase (acquisita con modalità dinamica per 1-2 minuti subito dopo la somministrazione e.v. del radiofarmaco) consente di valutare l'arrivo alla regione di interesse del tracciante durante la fase arteriosa,

mentre la seconda fase (acquisita con modalità statica mirata sulla regione di interesse circa 10-15 minuti dopo la somministrazione) fornisce indicazioni sulle eventuali alterazioni della permeabilità capillare locale (quindi sulla eventuale presenza di edema causato da fenomeni di flogosi/infezione). Infine, la terza fase consiste nella classica acquisizione della normale scintigrafia ossea tardiva, 3-4 ore dopo la somministrazione, che permette di esplorare l'entità del ricambio minerale osseo locale.

Le malattie metaboliche dell'osso generalmente coinvolgono lo scheletro in toto, con un interessamento diffuso che induce di solito un aumentato turnover. Tratteremo ora dei diversi quadri scintigrafici e delle informazioni cliniche correlate che la scintigrafia ossea può fornire nei pazienti con osteoporosi, osteomalacia, osteodistrofia renale, iperparatiroidismo, e Morbo di Paget.

Osteoporosi

La scintigrafia ossea non è in grado di dimostrare le alterazioni osteometaboliche dell'osteoporosi, dato che l'aumentato riassorbimento osseo non causa di per sé alterazioni specifiche della captazione del tracciante osteotropo utilizzato. Infatti, l'entità della captazione del radiofarmaco non dipende tanto dalla densità ossea quanto dalla velo-

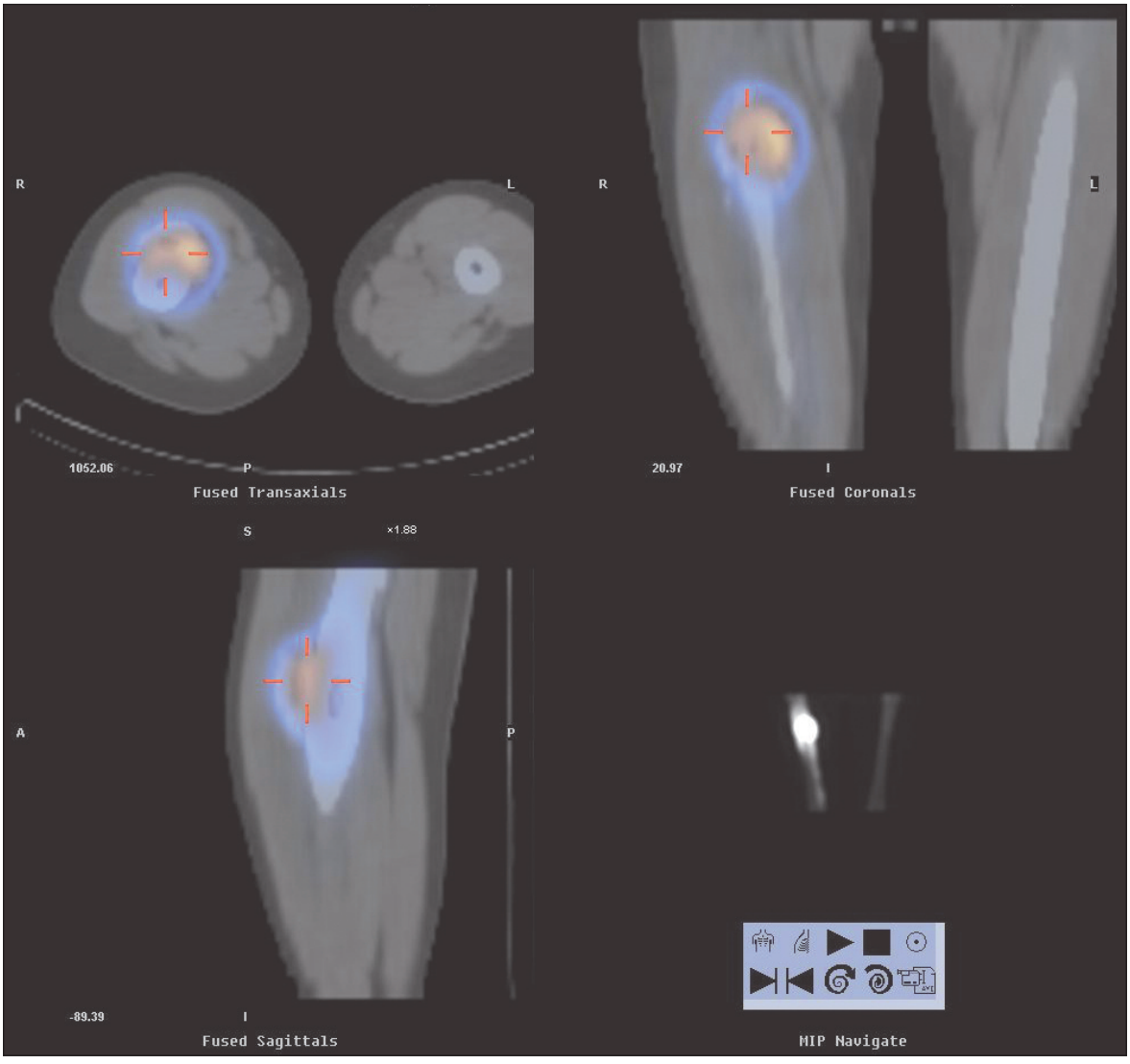


Figura 2 - Esempio di immagini di fusione SPECT/CT in paziente affetto da miosite ossificante della coscia destra, con sezioni nei piani transassiale (in alto a sinistra), coronale (in alto a destra), e sagittale (in basso a sinistra). In basso a destra è riportata l'immagine di sommazione chesimula l'acquisizione planare in proiezione anteriore.

cità del turnover osseo (e in misura secondaria dalla vascolarizzazione).
Tuttavia, l'aumentato riassorbimento minerale caratteristico dell'osteoporosi è spesso accompagnato da un'aumentata formazione di osso, e può quindi essere responsabile di una maggiore captazione del radiofarmaco, diffusa e di grado lieve-moderato, evidente soprattutto a livello della teca cranica e dello scheletro assile. Nella pratica clinica, la presenza o il sospetto di osteoporosi in base alla scintigrafia ossea insorgono spesso come reperto collaterale a un altro quesito clinico (spesso di natura oncologica), oppure in presenza di dolore osseo di eziologia non definita con reperto negativo di altre indagini di imaging.
Segni indiretti di osteoporosi possono essere considerate le fratture patologiche che spesso si osservano a livello costale, della colonna vertebrale (dove si può notare la presenza di "cedimenti vertebrali" talora associata a un accorciamento della colonna con avvicinamento della gabbia toracica al bacino), delle branche pubiche, del collo del femore, dei condili femorali, delle metafisi prossimali e distali della tibia, del sacro e del calcagno. L'aspetto più tipico delle fratture vertebrali da cedimento osseo durante la fase precoce di riparazione è costituito da un'area di netta ipercaptazione del tracciante di aspetto lineare nastriforme con cosiddetta "morfologia a barra" in corrispondenza del corpo vertebrale (Fig. 3).
Quando invece si riscontra una scintigrafia ossea normale pur in presenza di una frattura da schiacciamento vertebrale evidenziata radiologicamente, è ragionevole pensare che questa sia di vecchia data, eventualmente misconosciuta al momento dell'insorgenza. Infatti, in circa il 59% dei casi la scintigrafia scheletrica assume di nuovo un quadro di normalità entro 1 anno dopo una frattura ossea, e in circa il 97% entro 3 anni; tuttavia, non è infrequente la persistenza di rimaneggiamento osseo anche dopo un periodo molto più lungo. Viceversa, in caso di dolore al rachide con recente insorgena, la presenza di cedimento vertebrale può essere esclusa dal rilievo di una scintigrafia ossea negativa, dati gli elevati valori di sensibilità della metodica.
La scintigrafia ossea è inoltre talora utilizzata, in pazienti con dolore osseo senza apparente causa, per la diagnosi differenziale con altri quadri clinici (con un particolare contributo diagnostico fornito dalla SPECT, specie a livello del rachide lombare) e per definire l'estensione di malattia in ambito scheletrico.
In caso invece di osteoporosi da disuso (per esempio, per immobilizzazione prolungata di un arto), la scintigrafia ossea evidenzia spesso un lieve e diffuso aumento di captazione del radiofarmaco a livello del segmento scheletrico interessato; infatti, nell'arto immobile si instaura un elevato turnover minerale osseo, poiché soprattutto durante i primi mesi di disuso l'osteoformazione aumenta fino a due volte rispetto al valore normale, senza tuttavia riuscire a controbilanciare l'aumentato riassorbimento. Tale quadro scintigrafico è associato in ge-

Figura 3 - Quadri scintigrafici indicativi di osteoporosi. (A) Quadro di cedimento vertebrale; (B) Quadro di osteoporosi generalizzata in un paziente già sottoposto a protesi d'anca bilaterale.

nere a una ridotta vascolarizzazione, evidenziabile nella prima fase (acquisizione dinamica) di una scintigrafia ossea trifasica (Fig. 4).
L'osteoporosi regionale migrante, che colpisce generalmente pazienti maschi di mezza età (ma talora anche in corso di gravidanza), si presenta clinicamente con dolore articolare, specialmente all'anca. In questi casi la scintigrafia mostra flusso ematico aumentato e iperaccumulo del radiofarmaco nelle regioni contigue all'articolazione interessate. Spesso, in scintigrafie acquisite in tempi successivi, si può osservare la migrazione di tale ipercaptazione a interessare altre articolazioni.

Iperparatiroidismo primitivo

L'ipersecrezione di paratormone (PTH), che nell'iperparatiroidismo primitivo è dovuta a iperplasia o più raramente a carcinoma delle paratiroidi, attiva primariamente gli osteoclasti e provoca quindi inizialmente un aumentato riassorbimento della componente minerale, con conseguente attivazione globale del rimaneggiamento osseo. In circa il 50% dei pazienti con malattia di grado lieve, la scintigrafia ossea può essere normale. Nei casi più gravi si possono invece riconoscere alcuni tratti caratteristici della malattia osteometabolica. In particolare, si evidenzia iperaccumulo del radiofarmaco nelle aree con demineralizzazione e/o erosione radiologicamente evidenti (specialmente a livello delle ossa craniche, della mandibola, delle articolazioni acromio-claveari, dello sterno e degli epicondili laterali degli omeri e delle mani) dovute al rimaneggiamento osseo indotto dal paratormone. Usando collimatori pin-hole ad alta definizione, è anche possibile rilevare la tipica captazione sub-periostale (ad esempio a livello delle falangi).

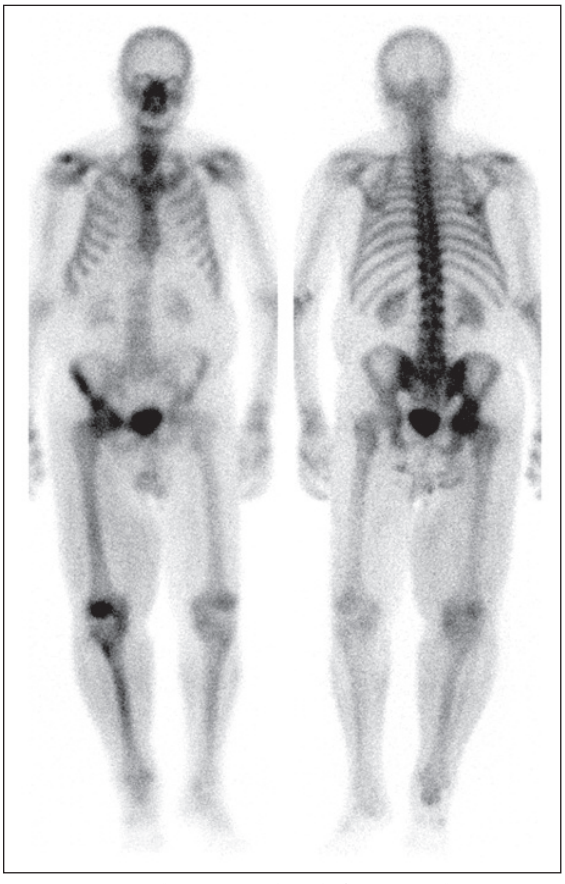


Figura 4 - Esempio di captazione del radiofarmaco modestamente aumentata in tutto l'arto inferiore destro, corrispondente a osteoporosi da immobilizzazione. Rilievo occasionale in paziente già operato per carcinoma prostatico, con conseguente linfedema a tutto l'arto inferiore destro che ha condizionato ridotta mobilità per lungo tempo (anchge per concomitante patologia a livello coxo-femorale).

Iperparatiroidismo secondario

Nell'iperparatiroidismo secondario, di solito associato a insufficienza renale cronica, la distruzione del parenchima renale impedisce l'idrossilazione del 25-idrossi-colecalciferolo, causando carenza di vitamina D. Inoltre, l'aumento dei fosfati plasmatici causato dalla riduzione del filtrato glomerulare provoca, con un meccanismo di feedback, l'aumento di secrezione di PTH.

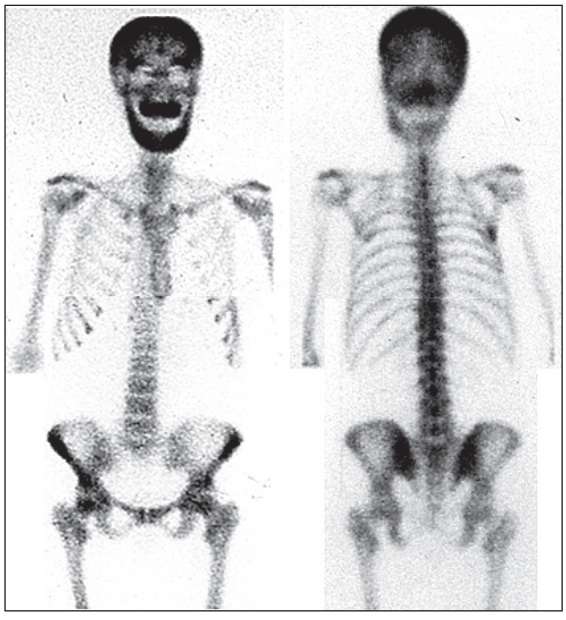


Figura 5 - Segno scintigrafico di Lincoln in paziente con iperparatiroidismo secondario a insufficienza renale. Riprodotta da Erba PA, Becuzzi G, Boni R. Tecniche diagnostiche per lo studio dell'apparato osteo-articolare. In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, Eds. Fondamenti di Medicina Nucleare. Milano: Springer Italia, 2010: 367-404.

A differenza dell'iperparatiroidismo primitivo, la forma secondaria presenta generalmente un quadro patologico di scintigrafia scheletrica. Sono infatti possibili quadri di "superscan metabolico" ossia la fissazione di pressoché tutta l'attività iniettata sullo scheletro (associata a mancata visualizzazione scintigrafica dei reni), come pure anomalie focali di captazione costituite da ipercaptazione alle estremità prossimali e distali delle falangi e dei metacarpi e delle giunzioni costocondrali (analogamente a quanto osservato nel rachitismo infantile). Un quadro scintigrafico caratterizzato da diffusa e intensa ipercaptazione con interessamento di tutta la mandibola (osservabile talora anche in caso di osteomalacia) può causare il cosiddetto "segno di Lincoln" costituito da ipercaptazione di tutto l'osso mandibolare che ricorda la barba del personaggio storico statunitense (Fig. 5).

Osteomalacia

Questa patologia consiste in ridotta mineralizzazione della matrice ossea pur in presenza di normale attività osteoblastica, ed è causata prevalentemente da deficienza di vitamina D. La scintigrafia mostra captazione del radiofarmaco diffusamente aumentata nello scheletro, però di solito non così marcata da produrre un quadro di "superscan". Inoltre, possono essere presenti aree focali di ipercaptazione localizzate nello scheletro assile, nelle ossa lunghe, ai polsi, alle giunzioni costocondrali (creando il cosiddetto segno "a grani di rosario"), nello sterno, nel cranio, nella mandibola, agli apici inferiori delle scapole, e in corrispondenza di pseudofratture. I pazienti affetti da questa patologia presentano inoltre intensa ipercaptazione a livello delle metafisi e dei centri di ossificazione delle ossa lunghe (con un quadro denominato "chicken bone") (Fig. 6).

Osteodistrofia renale

Nei pazienti affetti da questa patologia l'esame scintigrafico mostra spesso aumento di captazione del radiofarmaco in tutto l'ambito scheletrico, con alcuni quadri "tipici" ("sterno a cravatta", ipercaptazione della teca cranica). Dopo 24 ore dalla somministrazione del radiofarmaco la differenza di captazione fra osso e tessuti molli si fa ancora più marcata ed è possibile visualizzare anche calcificazioni a livello polmonare, renale e gastrico. Scarso è l'accumulo del tracciante in vescica.

Malattia di Paget

La malattia di Paget è caratterizzata da alterazioni del rimodellamento ossea ad andamento progressivo, caratterizzata inizialmente da un eccessivo riassorbimento osseo per attivazione degli osteo-

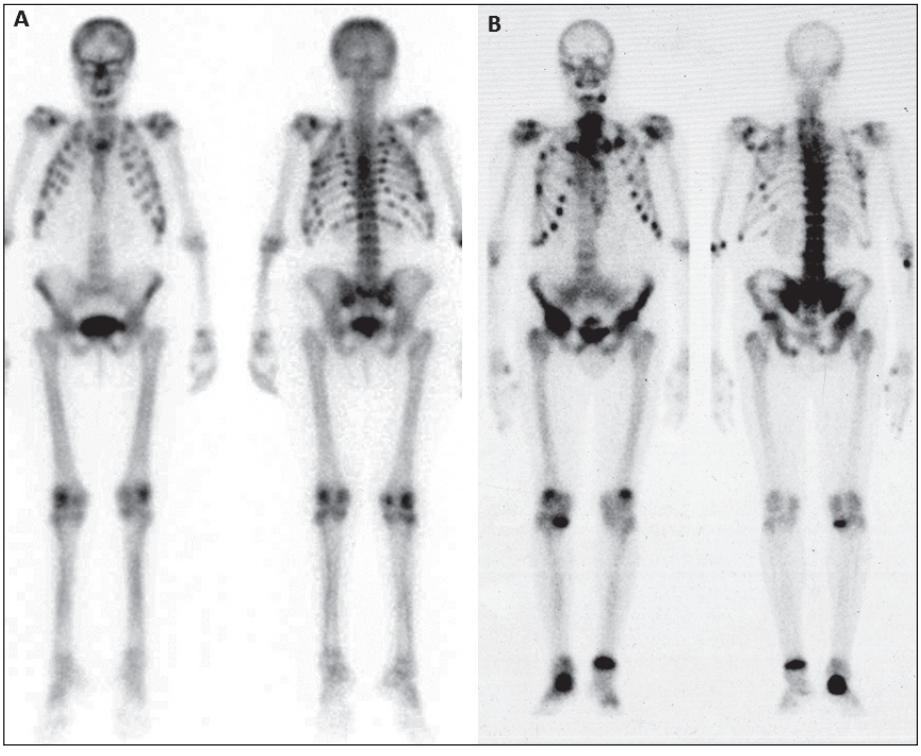


Figura 6 - Quadri scintigrafici indicativi di osteomalacia. Riprodotta da Erba PA, Becuzzi G, Boni R. Tecniche diagnostiche per lo studio dell'apparato osteo-articolare. In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, Eds. Fondamenti di Medicina Nucleare. Milano: Springer Italia, 2010: 367-404.

clasti, seguito da un secondario incremento dell'attività osteoblastica che è però caratterizzata da una ricostruzione disorganizzata delle lamelle ossee (con eccessiva quantità di tessuto fibroso all'interno dello spazio midollare) e da ipervascolarizzazione (che può di entità tale da condizionare un aumento della portata cardiaca). Anche se l'aspetto radiografico è quello di un osso con contenuto minerale calcico aumentato rispetto al normale (aspetto osteo-addensante), la fisiologica organizzazione dell'osso in strutture lamellari orientate con conformazione ottimale per resistere al carico e conferire al tempo stesso la massima elasticità è grossolanamente alterata, anche per l'alternanza nel segmento scheletrico colpito di aree di osteosclerosi alternate con aree di osteolisi. Il segmento scheletrico è quindi meno resistente al carico, e soggetto all'instaurarsi di gravi deformazioni.

La malattia di Paget è una delle patologie croniche più comuni dello scheletro nelle persone oltre i 40 anni di età, con più frequente interessamento della pelvi, del femore, del cranio, della tibia, delle

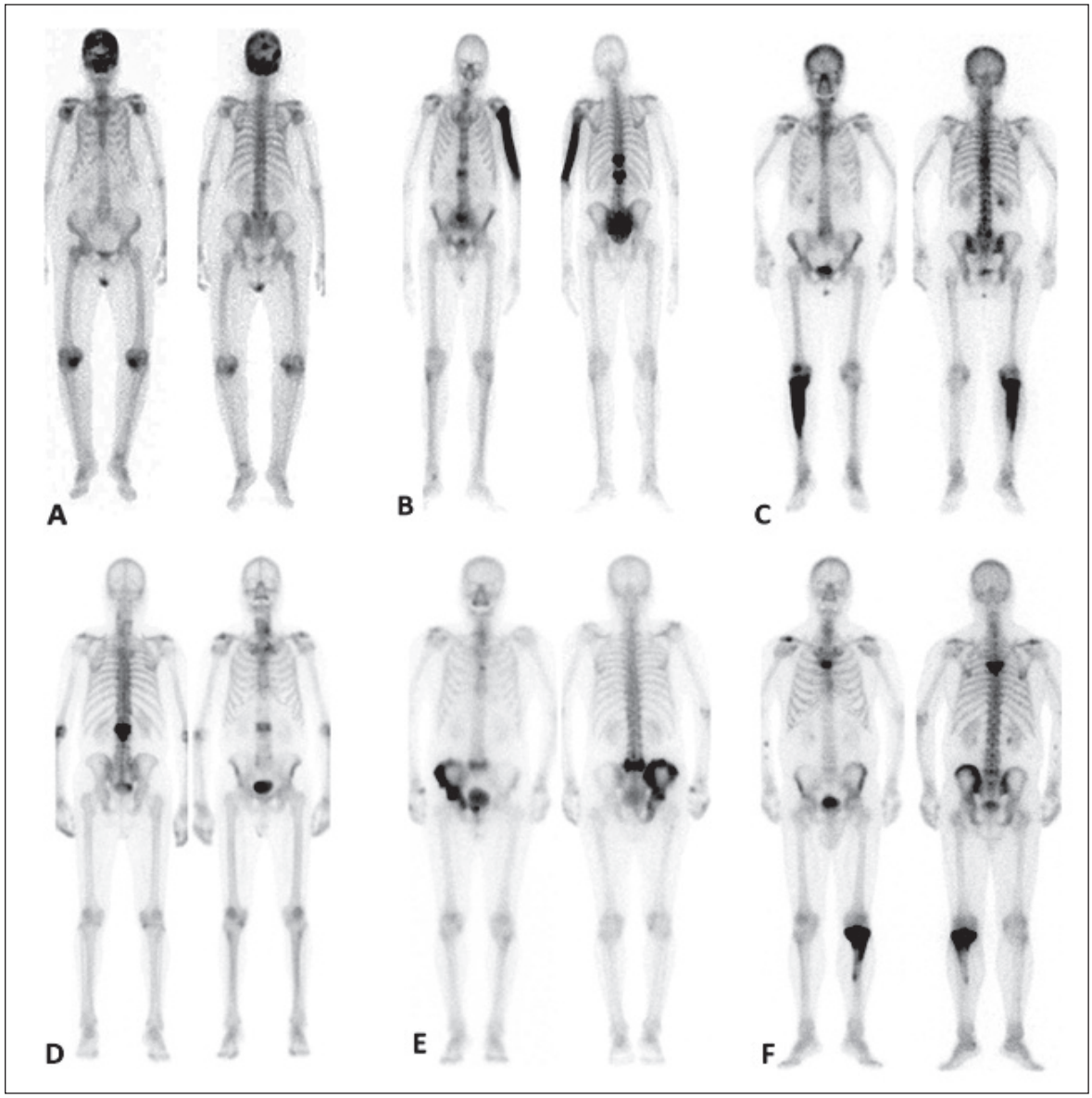


Figura 7 - Esempi di quadri scintigrafici indicativi di malattia di Paget. Riprodotta da Erba PA, Becuzzi G, Boni R. Tecniche diagnostiche per lo studio dell'apparato osteo-articolare. In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, Eds. Fondamenti di Medicina Nucleare. Milano: Springer Italia, 2010: 367-404.

vertebre e/o delle scapole. La forma più comune è quella poliostosica, dato che solo nel 20-30% dei casi la malattia interessa un solo osso.
Il quadro scintigrafico riflette le fasi di attività o quiescenza della malattia. Infatti, nel caso di malattia in fase attiva la scintigrafia evidenzia un netto iperaccumulo del radiofarmaco che interessa tutto l'osso o gran parte di esso, ipercaptazione causata non solo dall'aumento del ricambio minerale osseo ma anche dal marcato aumento della vascolarizzazione (Fig. 7). Quando la malattia interessa un corpo vertebrale a livello toracico o lombare, è possibile osservare un quadro scintigrafico tipico costituito dal cosidetto segno di "mickey mouse", con soma e processi trasversi che ricordano le forma della testa e delle orecchie del famoso personaggio dei fumetti. Tali reperti risultano scintigraficamente evidenziabili prima che le alterazioni ossee (alterata architettura, aumentata densità, ispessimento corticale ed incurvatura ossea) risultino evidenziabili con un esame radiologico. Pertanto, la scintigrafia ossea può assumere una valenza diagnostica; tuttavia, la certezza di malattia può essere ottenuta solo mediante prelievo bioptico.
Quando la malattia provoca la formazione di vere e proprie aree litiche a causa del predominante riassorbimento osseo, si possono osservare zone di ipocaptazione del tracciante circondate da netta ipercaptazione ai margini della lesione ipocaptante.
Poiché la malattia di Paget è spesso asintomatica (almeno nelle fasi precoci e in caso di malattia mono- o pauci-ostotica), il rilievo scintigrafico di malattia è spesso occasionale, durante controlli eseguiti per altri motivi. Qualora invece la malattia sia nota, la scintigrafia ossea è importante per definire l'estensione della malattia (mono-ostotica o poli-ostotica) e soprattutto per valutare la fase di attività metabolica; infatti nelle fasi tardive in evoluzione sclerotica, con riduzione dell'attività osteoblastica, il quadro scintigrafico risulta misto, caratterizzato sia da aree "calde" (con aumentato rimaneggiamento osseo) che da aree funzionalmente quiescenti. D'altra parte, l'efficacia della terapia è dimostrata da una riduzione della captazione del radiofarmaco nelle aree caratterizzate in condizioni basali (pre-terapia) da ipercaptazione.
Inoltre, scintigrafie scheletriche ripetute nel tempo permettono di riconoscere la trasformazione in osteosarcoma, che accade nell'1% circa dei pazienti. La precoce degenerazione sarcomatosa provoca generalmente un ulteriore aumento della già presente ipercaptazione. Più tardivamente la trasformazione sarcomatosa può presentarsi come lesione ipocaptante, probabilmente a causa del ridotto afflusso ematico e della presenza di zone con necrosi ossea.

Osteoartropatia ipertrofizzante pneumica
La osteoartropatia ipertrofizzante pneumica, caratterizzata clinicamente dal rigonfiamento delle dita, con dolore, tumefazione e rigidità delle articolazioni periferiche (in particolare polsi, caviglie e dita), si accompagna classicamente alle neoplasie polmonare e pleuriche, ma anche ad alcune localizzazioni metastatiche. Il quadro scintigrafico è tipico, con aumento di captazione del tracciante, particolarmente evidente nei margini corticali con comparsa del segno della "linea tranviaria" o "a strisce parallele" dovuto l'interessamento del periostio (Fig. 8).

Algoneurodistrofia di Sudek
Caratterizzata da alterazione ingravescente della

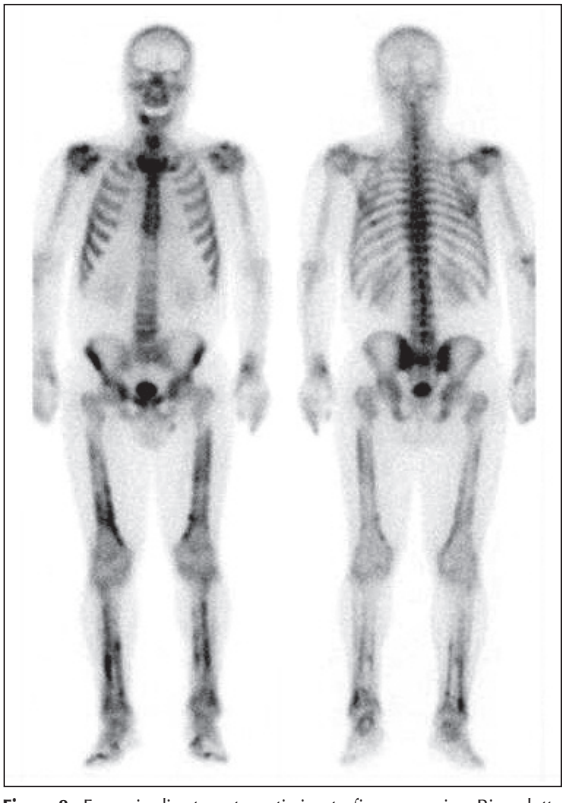


Figura 8 - Esempio di osteoartropatia ipertrofica pneumica. Riprodotta da Erba PA, Becuzzi G, Boni R. Tecniche diagnostiche per lo studio dell'apparato osteo-articolare. In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, Eds. Fondamenti di Medicina Nucleare. Milano: Springer Italia, 2010: 367-404.

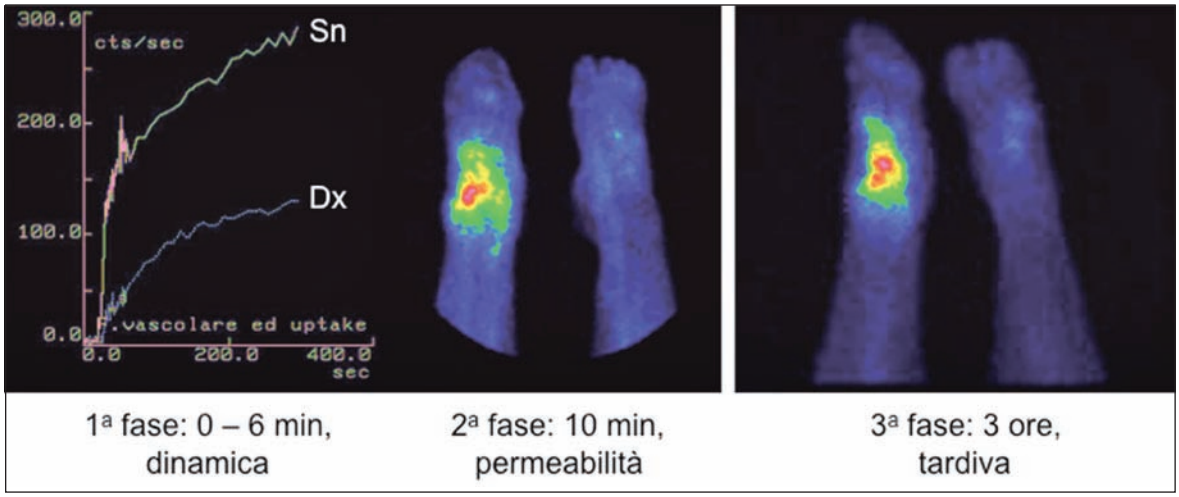


Figura 9 - Scintigrafia ossea trifasica in paziente con algoneurodistrofia a carico del piede sinistro. Evidenti alterazioni in tutte e tre le fasi, rispettivamente con ipervascolarizzazione, aumento della permeabilità capillare, e ipercaptazione tardiva.

microcircolazione del tessuto osseo per uno squilibrio del sistema nervoso simpatico, l'algoneurodistrofia è legata all'apertura degli shunts vascolari con conseguente iperafflusso ematico da ridotte resistenze e successivo aumentato rimaneggiamento osseo con riduzione della densità minerale. Nelle fasi tardive, il quadro scintigrafico è caratterizzato da netta e diffusa ipercaptazione del radiofarmaco nella regione periarticolare dell'arto affetto. Se eseguita nei primi 3 mesi dall'esordio della malattia, la scintigrafia ossea trifasica permette di identificare il caratteristico iperafflusso ematico associato ad aumentata permeabilità capillare (rispetto all'arto controlaterale) (Fig. 9); la sensibilità diagnostica della scintigrafia ossea trifasica nella fase precoce di malattia è molto elevata (>90%), pur in presenza di un quadro radiologico ancora del tutto negativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Brenner AI, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The bone scan. Semin Nucl Med. 2012; 42: 11-26.
2. De Maeseneer M, Lenchik L, Everaert H, Marcelis S, Bossuyt A, Osteaux M, Beeckman P. Evaluation of lower back pain with bone scintigraphy and SPECT. Radiographics. 1999; 19: 901-14.
3. Erba PA, Becuzzi G, Boni R. Tecniche diagnostiche per lo studio dell'apparato osteo-articoalre. In: Volterrani D, Erba PA, Mariani G, eds. Fondamenti di Medicina Nucleare. Milano: Springer Italia. 2010: 367-404.
4. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. J Nucl Med. 2005; 46: 1356-67.
5. Fogelman I, Bessent RG, Turner JG, Citrin DL, Boyle IT, Greig WR. The use of whole-body retention of Tc-99m diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease. J Nuc Med. 1978; 19: 270-5.
6. Fogelman I, Collier BD. Atlante di scintigrafia ossea planare e SPECT. Milano: Ed. Ambrosiana. 1989.
7. FogelmanI, Collier BD, Brown ML. Bone scintigraphy: Part 3. Bone scanning in metabolic bone disease. J Nuci Med. 1993; 34: 2247-52.
8. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. Musculoskelet Neuronal Interact. 2007; 7: 2-8.
9. Gates GF. Bone imaging using single-photon emission computed tomography. West J Med. 1994; 161: 410-1.
10. Haugeberg G. Imaging of metabolic bone diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22: 1127-39.
11. Israel O, Front D, Hardoff R, Ish-Shalom S, Jerushalmi J, Kolodny GM. In vivo SPECT quantitation of bone metabolism in hyperparathyroidism and thyrotoxicosis. J Nucl Med. 1991; 32: 1157-61.
12. McDougall IR. Skeletal scintigraphy. West J Med. 1979; 130: 503-14.
13. McKillop JH, Fogelman I. Bone scintigraphy in benign bone disease. BMJ. 1984; 288: 264-6.
14. Nadel HR. Bone scan update. Semin Nucl Med. 2007; 37: 332-9.
15. Todorović-Tirnanić M, Obradović V, Han R, Goldner B, Stanković D, Sekulić D, Lazić T, Djordjević B. Diagnostic approach to reflex sympathetic dystrophy after fracture: radiography or bone scintigraphy? Eur J Nucl Med. 1995; 22: 1187-93.

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIMER (SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA RESPIRATORIA) PNEUMO-REUMA SENZA FRONTIERE

Moderatori: G. Di Maria (Catania), *G. Minisola* (Roma)

- Interstiziopatie polmonari: classificazione e terapia
  L. Richeldi (Modena)

- Approccio pneumologico all'ipertensione polmonare
  C. Albera (Orbassano, TO)

- La diagnosi precoce dell'ipertensione polmonare
  S. Harari (Milano)

- Polmone e vasculiti
  C. Salvarani (Reggio Emilia)

INTERSTIZIOPATIE POLMONARI: CLASSIFICAZIONE E TERAPIA

L. RICHELDI

Centro per le Malattie Rare del Polmone, A.O.U. Policlinico di Modena

Le malattie interstiziali del polmone costituiscono un eterogeno gruppo di patologie polmonari che coinvolgono diffusamente il parenchima polmonare e sono classificate sulla base di specifiche caratteristiche cliniche, radiologiche e anatomo-patologiche (1). Benché queste patologie possano presentarsi clinicamente isolate, spesso originano nel contesto di una malattia del connettivo (2).

Come regola generale, le patologie del connettivo si manifestano con disfunzioni d'organo immunomediate, nel cui contesto il polmone costituisce l'organo più spesso coinvolto. Esistono molteplici manifestazioni polmonari del coinvolgimento reumatologico: essenzialmente qualsiasi elemento dell'apparato respiratorio può essere colpito. Inoltre, alcune specifiche patologie del connettivo sono più spesso associate con quadri specifici di interessamento respiratorio. Ad esempio, la sclerosi sistemica e la poli/dermatomiosite sono più spesso associate a interessamento parenchimale, anche se in tutti i pazienti con patologie del connettivo questo coinvolgimento può essere presente.

Escludere una patologia del connettivo in un paziente con malattia interstiziale del polmone è probabilmente il punto più rilevante e più complesso nel percorso diagnostico della più grave e frequente interstiziopatia polmonare, la fibrosi polmonare idiopatica: un approccio multidisciplinare che includa competenze specialistiche reumatologiche costituisce quindi un momento indispensabile nel corretto percorso diagnostico nel paziente con interstiziopatia e sospetta patologia del connettivo associata.

L'intersezione tra interstiziopatie polmonari e malattie del connettivo è complessa e di solito comprende diversi scenari in cui l'interstiziopatia polmonare:

a) viene identificata in un paziente con una preesistente, ben definita diagnosi reumatologica;
b) costituisce la manifestazione clinica di presentazione di una patologia del connettive ben identificabile;
c) insorge nel contesto di una patologia del connettivo non ben classificabile e quindi definibile come "indifferenziata".

Stabilire l'associazione tra interstiziopatia polmonare e patologia del connettivo è di cruciale importanza, poiché questa connessione ha una rilevante ricaduta sia in termini di prognosi, che di trattamento terapeutico. Questo percorso diagnostico è certamente complesso e richiede sempre una valutazione comprensiva e multidisciplinare.

Un principio generale è che non tutte le interstiziopatie polmonari associate a patologia del connettivo richiedono un trattamento farmacologico. Infatti, molto spesso le forme di interessamento polmonare (spesso evidenziate dalla TC del torace ad alta risoluzione) sono subcliniche e solamente una frazione di questi pazienti mostrerà una progressione clinicamente rilevante della patologia polmonare (3). La decisione sul trattamento di questi casi si deve basare principalmente sulla presenza e sulla progressione di un'insufficienza respiratoria e sulla presenza di eventuali co-fattori che possano ridurre la progressione della patologia (4).

Il trattamento farmacologico in questi pazienti deve essere riservato ai casi in cui i sintomi e la perdita di funzionalità respiratoria progrediscono e la decisione sul trattamento deriva da una serie di considerazioni che includono anche le preferenze del paziente e misurazioni seriali della funzione respiratoria (5). Considerando poi che questi pazienti sono a elevato rischio di sviluppare un'ipertensione polmonare arteriosa, tromboembolia polmonare e malattia cardiovascolare, spesso può essere difficile stabilire quanto del deficit respiratorio sia direttamente dipendente dall'interessamento del parenchima polmonare e quanto da quello del letto vascolare.

Esiste ancora un notevole livello di incertezza e opinioni contrastanti in particolare a riguardo delle cosiddette forme "indifferenziate" di patologie del connettivo che si associano a interstiziopatia polmonare: in questo campo, solamente studi cli-

nici prospettici ben disegnati e con campioni di popolazione adeguati potranno fornire le risposte alle molte domande ancora aperte, che sono principalmente relative alla storia naturale di questi pazienti, il loro trattamento farmacologico e le eventuali similitudini o differenze con i pazienti la cui interstiziopatia si pone nel contesto di una patologia del connettivo ben classificata.

BIBLIOGRAFIA

1. ATS/ERS. American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165 (2): 277-304.
2. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. Lancet. 2012; 380 (9842): 689-98.
3. Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical interstitial lung disease: why you should care. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185 (11): 1147-53.
4. Fischer A, du Bois RM. A practical approach to connective tissue disease-associated lung disease. 2nd ed. New York: Springer; 2012.
5. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177 (11): 1248-54.

APPROCCIO PNEUMOLOGICO ALL'IPERTENSIONE POLMONARE

C. ALBERA

Orbassano, TO

Non pervenuto

LA DIAGNOSI PRECOCE DELL'IPERTENSIONE POLMONARE

S. HARARI
Milano

Non pervenuto

POLMONE E VASCULITI

C. SALVARANI, N. PIPITONE, F. MURATORE, A. CARUSO, G. PAZZOLA

Unità Operativa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera ASMN, IRCCS, Reggio Emilia

Da un punto di vista clinico le vasculiti polmonari si possono presentare in differenti modi: emorragia alveolare, noduli e lesioni cavitarie polmonari, infiltrati polmonari, asma, stenosi subglottica, tracheale, o endobronchiale, lesioni delle vie respiratorie superiori (epistassi, lesioni ulcerative/distruttive, otite, sinusite e mastoidite), trombosi e aneurismi delle arterie polmonari.

Vasculiti ANCA-associate

Le vasculiti dei piccoli vasi associate agli anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili (ANCA) sono tra le vasculiti quelle che più frequentemente interessano il polmone.

La *granulomatosi con poliangite* (precedentemente conosciuta come granulomatosi di Wegener) interessa comunemente le vie respiratorie superiori, l'albero tracheobronchiale, e il parenchima polmonare. L'interessamento delle vie respiratorie superiori è frequente (>85%) e si presenta con otite, sordità, sinusite, epistassi, perforazione del setto nasale, mastoidite, o con la classica deformazione del naso a "sella". Anche l'albero respiratorio inferiore è interessato nella maggior parte dei pazienti (>80%) e le manifestazioni più frequenti sono: tosse, dispnea, dolore toracico, emottisi, emorragia alveolare, noduli, cavità, o infiltrati polmonari. L'interessamento tracheobronchiale è meno frequente di quello parenchimale, però è presente nel 50-60% dei pazienti.

La *poliangite microscopica* è caratterizzata dalla presenza di manifestazioni sistemiche e glomerulonefrite. L'interessamento polmonare è meno frequente che nella granulomatosi con poliangite e nella sindrome di Churg-Strauss, però il 10-30% dei pazienti sviluppa emorragia alveolare diffusa. Altre complicanze polmonari della poliangite microscopica includono: evidenza radiologica di infiltrati, aneurismi dell'arteria polmonare, alterazioni fibrotiche, e lesioni delle vie respiratorie.

La *sindrome di Churg-Strauss* è caratterizzata dalla triade asma, eosinofilia, e vasculite. L'asma comunemente precede l'inizio della fase vasculitica (in media di 7-8 anni), è solitamente severo e spesso richiede trattamento steroideo. L'interessamento delle vie aeree superiori avviene nel 70-90% dei pazienti ed è caratterizzato da rino-sinusite cronica, con o senza poliposi nasale. Sono solitamente assenti le lesioni distruttive osservate nei pazienti con granulomatosi con poliangite. Un lastra del torace mostra anormalità nel 70-90% dei pazienti; tali anormalità sono rappresentate da infiltrati polmonari migratori, a zolle, solitamente bilaterali, associati ad anormalità delle vie respiratorie.

La *capillarite polmonare pauci-immune idiopatica* è una vasculite isolata dei piccoli vasi, che per definizione è localizzata solo ai polmoni. La emorragia alveolare diffusa è la principale manifestazione clinica. In una serie di 29 pazienti che presentavano una emorragia diffusa alveolare, 8 di questi (28%) avevano una forma isolata. Clinicamente tale entità appare essere una forma di poliangite microscopica limitata al polmone.

Gli *ANCA sono autoanticorpi specifici per i neutrofili* che giocano un ruolo chiave nella patogenesi delle vasculiti ANCA-associate. Clinicamente il titolo degli ANCA correla con la attività di malattia (sebbene un incremento isolato del titolo non è né un sensibile, né uno specifico fattore predittivo di imminente recidiva). Tre patterns di colorazione degli ANCA sono stati caratterizzati alla immunofluorescenza indiretta: citoplasmatico, perinucleare, e atipico, designati rispettivamente come c-ANCA, p-ANCA, e a-ANCA. I c-ANCA sono associati con specifici autoanticorpi diretti contro la proteinasi-3 (PR3). Tali autoanticorpi possono essere misurati anche con una separata metodica ELISA. Sia i c-ANCA che gli anticorpi anti PR-3 sono associati alla granulomatosi con poliangiite con una sensibilità del 85-90% e una specificità del 95% per malattia attiva generalizzata. I pazienti con forme "limitate" o che hanno malattia in remissione possono ancora avere una ANCA positività, ma con frequenze inferiori (rispettivamente il

60% e il 40%). I p-ANCA sono associati alla poliangite microscopica e alla sindrome di Churg-Strauss, ma sono meno specifici dei c-ANCA, e possono essere osservati anche in diverse altre condizioni autoimmuni. Sebbene i p-ANCA siano comunemente associati agli autoanticorpi diretti verso le mieloperossidasi (tali autoanticorpi possono essere anche misurati direttamente con metodica ELISA), sono stati anche associati a autoanticorpi diretti verso altri antigeni. Una positività p-ANCA/mieloperossidasi ha una sensibilità del 50-75% per la poliangite microscopica e del 35-50% per la sindrome di Churg-Strauss. Quindi, un test positivo è di utilità diagnostica, ma una negatività dei p-ANCA non esclude la diagnosi di una di queste due vasculiti.

Studi di "immagine" sono utili sia per la diagnosi, che per il monitoraggio della attività di malattia e della risposta alla terapia. TAC ad alta risoluzione del torace, angio-TAC o angio-RM dei vasi polmonari, TAC-PET, TAC del massiccio facciale e ecocardiogramma sono esami centrali nella valutazione dei pazienti con vasculite polmonare. La broncoscopia ha anche un ruolo importante nella valutazione delle vasculiti polmonari per:

1. identificare la presenza di emorragia alveolare,
2. la diagnosi di infezioni delle vie respiratorie inferiori,
3. la valutazione delle stenosi o lesioni endobronchiali.

La biopsia trans-bronchiale però raramente è utile per una diagnosi di vasculite polmonare poiché è difficile ottenere una quantità di tessuto sufficiente per fare la diagnosi. La biopsia polmonare chirurgica permette una diagnosi accurata nella maggior parte dei pazienti.

Trattamento

La terapia con ciclofosfamide orale associata ai corticosteroidi orali, introdotta da Fauci e coll. nel 1983, è in grado di determinare una remissione della malattia in più del 90% dei pazienti. Il trial CYCLOPS ha dimostrato che non vi è differenza nella frequenza e nel tempo di remissione tra i pazienti trattati con ciclofosfamide orale e quelli trattati con boli di ciclofosfamide ev. I pazienti trattati con bolo ev di ciclofosfamide ricevevano una dose cumulativa di ciclofosfamide inferiore e avevano una ridotta frequenza di leucopenia, però dati retrospettivi hanno evidenziato che il rischio di recidiva era inferiore nei pazienti trattati con ciclofosfamide orale (20.8% verso 39.5%). Due trials randomizzati controllati hanno dimostrato che rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20, è di efficacia non inferiore a quella della ciclofosfamide nell'induzione della remissione. Analisi di sottogruppi di pazienti hanno evidenziato che rituximab era più efficace della ciclofosdamide nei pazienti con malattia recidivante ed era ugualmente efficace in quelli con alveolite emorragica. Azatioprina e metotressato sono farmaci utili nel mantenere la remissione una volta che questa è stata indotta. Tali farmaci hanno un profilo di sicurezza migliore di quello della ciclofosfamide. Il micofenolato mofetil si è dimostrato meno efficace della azatioprina nel mantenimento della remissione (> numero di recidive) e può essere utilizzato nei pazienti che hanno intolleranza per l'azatioprina e il metotressato. La plasmaferesi può essere utilizzata in associazione alla terapia corticosteroidea e citotossica nei pazienti con malattia pericolosa per la vita, anche se la sua utilità nella alveolite emorragica è materia di dibattito.

MALATTIA DI BEHÇET

Gli aneurismi delle arterie polmonari sono la manifestazione polmonare più frequente della malattia di Behçet. Sono più frequenti nel sesso maschile. L'emottisi è la manifestazione più frequente. Tali aneurismi possono essere singoli o multipli, unilaterali o bilaterali, inoltre possono essere complicati da fistole arteriose broncopolmonari. I pazienti con aneurismi delle arterie polmonari frequentemente associano (78% dei casi) la presenza di interessamento vascolare extra-polmonare: trombosi venose profonde e/o superficiali e/o aneurismi/occlusioni arteriose. Gli aneurismi delle arterie polmonari sono tra le principali cause di morte della malattia di Behçet con una mortalità del 50% dopo un periodo medio di 10 mesi dalla comparsa di emottisi. Trombi all'interno degli aneurismi sono comuni. Tali trombi murali determinano la occlusione parziale e totale delle arterie polmonari.

Deficit di perfusione alla scintigrafia polmonare possono portare all'errata diagnosi di malattia trombo-embolica polmonare e far iniziare trattamento anticoagulante orale che in tali pazienti aggrava l'emottisi e può essere mortale. I trombi sono ben organizzati e aderenti alla parete del vaso, pertanto in tali paziente la terapia anticoagulante orale non è di utilità.

Lo scopo della terapia è bloccare la infiammazione delle pareti dell'arteria polmonare, pertanto il

trattamento di scelta è la terapia immunodepressiva (il farmaco di scelta è la ciclofosfamide). L'embolizzazione delle arterie polmonari è raccomandata in presenza di emottisi massiva. È importante fare una diagnosi precoce di aneurismi delle arterie polmonari, poichè gli aneurismi di piccole dimensioni sono quelli che hanno una prognosi migliore. Angio-RM, angio-TAC e angiografia tradizionale sono le metodiche di immagine di elezione per la diagnosi di aneurismi delle arterie polmonari.

BIBLIOGRAFIA

1. Frankel SK, Schwarz MI. The pulmonary vasculitides. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186: 216-24.
2. Jennings CA, King TE Jr, Tuder R, Cherniack RM, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauciimmune pulmonary capillaritis. Am J Respir Crit Care Med. 155: 1101-9.
3. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009; 150: 670-80.
4. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al., EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up.Ann Rheum Dis. 2012; 71: 955-60.
5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al., RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363: 221-32.
6. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al., European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010; 363: 211-20.
7. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al., European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 304: 2381-8.
8. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease: a cumulative analysis. Chest. 2005; 127: 2243-53.
9. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al., EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 1656-62.

LA SFIDA DELL'EARLY OSTEOARTROSI

Moderatori: G. Bianchi (Genova), *G. Lapadula* (Bari)

- Futuro impatto dell'osteoartrosi nella popolazione italiana
  G. Bagnato (Messina)

- Il problema della diagnosi dell'"early osteoarthritis"
  A. Migliore (Roma)

- Prospettive farmacologiche
  L. Punzi (Padova)

- Interventi non farmacologici
  A. Mannoni (Firenze)

FUTURO IMPATTO DELL'OSTEOARTROSI NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

G. BAGNATO

Unità di Reumatologia, A.O.U. Policlinico G. Martino, Messina

La patologia artrosica costituisce una delle problematiche cliniche e sociali emergenti nella società moderna. Infatti all'incremento della vita media ad alla maggiore mobilità ed attività della popolazione generale si contrappone un aumento esponenziale della patologia degenerativa artrosica primitiva o secondaria ad interessamento poliarticolare.
Il modello sociale attuale, basato sulla ricerca della migliore qualità di vita possibile, il miglioramento delle tecniche e delle biotecnologie, conduce a richieste di prestazioni sanitarie sempre più raffinate e dai costi crescenti.
La morbilità conseguente alla patologia artrosica produce costi indiretti rilevanti. Negli USA l'artrosi (OA) è un fenomeno patologico che interessa circa 27 milioni di persone. Questo dato è destinato ad aumentare significativamente secondo un modello previsionale fino a giungere, entro il 2030, alla cifra di 67 milioni ovvero il 25% della popolazione.
In Italia secondo i dati Istat del 2005 la percentuale di popolazione affetta da patologie infiammatorie croniche sistema scheletrico era pari al 18,3% con una netta prevalenza nel sesso femminile: 21,8% contro il 14,6% dei maschi.
Non esistono dati precisi ed omogenei relativi ai costi diretti della patologia artrosica.
Studi basati sulle spese dichiarate dalle Assicurazione Sanitarie degli Stati Uniti nel 2007 hanno evidenziato che il costo diretto pro capite per l'OA si aggirerebbe intorno ai 770 dollari nelle donne e 612 dollari negli uomini.
In un'altra valutazione, volta alla quantificazione del costo indiretto dell'OA e basata sul riscontro delle assenza dal lavoro per malattia, fa emergere un costo individuale di 469 dollari per le donne lavoratrici e 520 dollari per gli uomini con una perdita media di 3 giornate lavorative pro capite/anno.
Il costo del fenomeno in campo italiano non sembra discostarsi molto da queste cifre come risulta da un lavoro pubblicato nel 2004 (Leardini et al.).
Risulta del tutto evidente che l'artrosi deve essere considerata una patologia ad elevato impatto sociale sia in termini di costi diretti che indiretti.
Oltre agli aspetti puramente economico sociali, di importanza fondamentale per le economie mondiali, il fenomeno patologico assume un risvolto soggettivo importante per la vita del paziente malato poiché si la patologia si ripercuote sulla qualità della vita.
L'osteoartrosi viene differenziata in primaria e secondaria.
L'osteoartrosi primaria interessa prevalentemente le donne in rapporto 4:1 con gli uomini, esordisce in genere dopo i 50 anni, colpisce le mani, le ginocchia e la colonna vertebrale; le cause sono prevalentemente sconosciute anche se probabilmente risiedono in un alterazione genetica che si ripercuote sulla qualità e sul funzionamento del complesso osteocartilagineo.
L'artrosi secondaria è cosi detta percheé causata da momenti noti quali i traumi, i microtraumi di varia origine, le forme artritiche (artrite reumatoide, reumatismo articolare, artriti da cristalli, metaboliche ecc.).
Anch'essa colpisce di più le donne ma con una percentuale di 2:1 rispetto all'uomo e può esordire senza un limite soglia di età ovvero si può presentare anche in età giovanile.
Tutte le sedi articolari possono essere interessate da un'artrosi secondaria.
È chiaro che la sintomatologia dovuta all'artrosi tende a peggiorare sia con l'aggravarsi delle lesioni, in genere valutabili con esami radiologici o di diagnostica per immagini, che con il procedere dell'età.
L'artrosi è pertanto una patologia diffusa, alla lunga inabilitante e dai costi sociali elevati.
A tutt'oggi, soprattutto per le forme secondarie, è importante un atteggiamento preventivo che conduca alla miglior gestione del patrimonio cartilagineo articolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Harrison. Principles of internal medicine. McGraw Hill, 1987.
2. David C. Crowley, Francis C. Lau, Prachi Sharma1, Malkanthi Evans, Najla Guthrie, Manashi Bagchi, Debasis Bagchi, Dipak K. Dey, Siba P. Raychaudhuri. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. International Journal of Medical Sciences 2009; 6 (6): 312-21.
3. Leardini G, Salaffi F, Caporali R, Canesi B, Rovati L, Montanelli R; Italian Group for Study of the Costs of Arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22 (6): 699-706.
4. Punzi L, Canesi B, Carrabba M, Cimmino MA, Frizziero L, Lapadula G, Arioli G, Chevallard M, Cozzi F, Cricelli C, et al. Italian consensus on Eular 2003 recommendations for the treatment of knee osteoarthritis. Reumatismo. Review. Italian. 2004; 56 (3): 190-201.
5. Punzi L, Doherty M, Zhang W, Cimmino MA, Carrabba M, Frizziero L, Grassi W, Lapadula G, Modena V, Arioli G, et al. Italian consensus on EULAR recommendations 2005 for the management of hip osteoarthritis. Reumatismo. Review. Italian. 2006; 58 (4): 301-9.

IL PROBLEMA DELLA DIAGNOSI DELL'"EARLY OSTEOARTHRITIS"

A. MIGLIORE

U.O.S. di Reumatologia, S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

L'artrosi è una malattia cronica degenerativa delle articolazioni che colpisce la popolazione più anziana e che è in rapida crescita soprattutto nei paesi occidentali. Tuttavia l'inizio della malattia può essere abbastanza precoce e i primi sovvertimenti fisiopatologici della cartilagine dell'osso avvengono molto tempo prima che si manifestino i sintomi tipici della malattia. Il paziente infatti ricorre alle strutture sanitarie generalmente in occorrenza della manifestaz ione dei sintomi. La comprensione dei primi fenomeni fisipatologici della malattia e dell'individuazione dei fattori di rischio genetici, ambientali e personali può condurre alla determinazione e alla individuazione della popolazione a rischio di sviluppare l'artrosi. Conseguentemente in presenza di adeguati strumenti diagnostici abbiamo la possibilità do individuare la fase precoce di malattia.

Questa diagnosi precoce non può essere basata sulla presenza della sintomatologia ma sulla individuazione di biomarkers, sia essi di immagine o sierologici, che in presenza di fattori di rischio permettano la predittività dell'evoluzione verso la malattia e confermino l'inizio stesso del processo patologico. In una popolazione in cui l'età avanza sempre di più e conseguentemente anche la diffusione della malattia, l'intervento precoce terapeutico o di correzione dei fattori di rischio correggibili può permettere un risparmio sanitario e sociale rilevante. Di qui la necessità, analogamente a quanto la comunità scientifica reumatologica ha ben compreso e sta attuando in maniera sistematica per quanto riguarda la diagnosi precoce della artrite reumatoide, di instaurare e di ricercare tutti gli elementi per una diagnosi precoce nell'ambito dello OA. Tra i criteri principali sicuramente la metodica di risonanza denominata "delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC)", permette la visualizzazione precoce delle lesioni cartilaginee soprattutto nel caso dell'articolazione del ginocchio dove è stata più studiata. Per quanto riguarda i biomarkers sierologici rimane ancora non definito quali tra i markers attualmente in studio sperimentale per la evoluzione della malattia artrosica possa essere usato in modo sistematico per la determinazione delle fasi precoci di questa malattia degenerativa.

PROSPETTIVE FARMACOLOGICHE

L. PUNZI, P. FRALLONARDO, C. CAMPANA, M. FAVERO, R. RAMONDA

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

L'artrosi (OA) è una malattia articolare cronica generalmente considerata a lenta evoluzione e moderata aggressività, ma nella quale tuttavia la terapia risulta meno efficace rispetto a molte artropatie infiammatorie apparentemente più gravi (1). Queste considerazioni permangono nonostante i numerosi progressi avvenuti nell'ambito delle conoscenze sulla patogenesi di questa malattia (1, 2). Tra le possibili cause del frequente fallimento del trattamento nell'OA, crescente enfasi viene attribuita al ritardo dell'intervento terapeutico. Per cui, molta attenzione è recentemente rivolta alla caratterizzazione dell'OA in fase "early", per individuarne i possibili meccanismi che possono fungere da target terapeutico precoce (3, 4).

In questo contesto, molti studi sono orientati verso l'infiammazione, che in passato veniva considerata ancillare nell'OA. Invece, in una visione più moderna, molte fra le sostanze ritenute marker fondamentali dell'espressione infiammatoria, quali ad es. le citochine, l'inflammasoma e i toll-like receptors, sono considerate elementi patogeneticamente rilevanti per lo scatenamento e quindi lo sviluppo dell'OA, soprattutto in fase "early" (1-3). Oltretutto, il condrocita va sempre più rivelandosi quale cellula incredibilmente attiva sia in condizioni fisiologiche che, soprattutto, nella risposta agli insulti articolari, confermando quindi il suo ruolo di cellula chiave del processo artrosico (2). Ciò va sempre più configurandosi nel contesto della cosidetta "reattività biomeccanica" che avviene in concerto con la membrana sinoviale e l'osso sub condrale (1-5). In effetti, i condrociti sono programmati per rispondere a perturbazioni biomeccaniche e quindi agiscono come "meccanosensori", per mezzo di sensori specifici, molti dei quali si legano a componenti della matrice extracellulare (1-5). I più studiati fra questi sono le integrine, che si legano alla fibronectina e ai frammenti del collageno di tipo II (6, 7). L'attivazione di queste stimola la produzione di citochine infiammatorie e metalloproteasi, ma anche di COX2, PGE2, PLA2 e NOS2 (6-8). Ovviamente, trattandosi di biomeccanica, non potevano non essere chiamati in gioco alcuni tra gli elementi maggiormente responsabili dell'equilibrio meccanico articolare, quali i menischi e i ligamenti crociati. Come già noto in modelli animali, anche alcune indagini epidemiologiche e studi clinici hanno confermato come le lesioni di queste strutture potessero portare allo sviluppo precoce di OA (9). Recentemente alcuni studi hanno individuato nella reazione infiammatoria il meccanismo principale con cui questa reattività si estrinseca. A conferma di ciò, in pazienti con lesioni meniscali traumatiche, ma senza evidenza radiografica di OA, biopsie effettuate durante la meniscectomia artroscopica hanno evidenziato la presenza di infiammazione sinoviale (10) e le lesioni acute del ligamento crociato anteriore si associano ad un aumento dei marker infiammatori nel liquido sinoviale (11). Inoltre, uno studio di proteomica del liquido sinoviale ha dimostrato profili nettamente diversi tra quello dell'OA early di pazienti sottoposti ad artroscopia per recente lesione meniscale e l'OA tardiva, così come evidenziata durante interventi per protesi (12).

Nonostante l'evidenza del loro ruolo patogenetico, molte delle terapie aventi come target queste sostanze si sono dimostrate ancora insoddisfacenti, forse proprio perché sono state impiegate in una fase tardiva della malattia. In effetti, alcune di queste si stanno riconsiderando cercando di applicandole in una fase più precoce. Comunque, molte speranze vengono da alcune altre sostanze che hanno dimostrato di essere efficaci in modelli animali, ma che non sono state ancora testate nell'uomo (13). Tra queste le più interessanti sembrano: un inibitore specifico dell'aggrecanasi (14); la lubricina (15); un inibitore dell'LXRβ, recettore di un fattore di trascrizione nucleare (16); l'FGF-18 (17). In questo contesto può rientrare quanto evidenziato da un altro recente studio su un modello murino di OA, che dimostra come topi deficienti in C5 e

C6 siano parzialmente protetti dallo sviluppo dell'OA e come l'impiego di inibitori del complemento riduca la progressione dell'OA da lesioni meniscali (18).

Recentemente è in corso anche una rivisitazione dell'impiego dei farmaci biologici anti-citochine, alla luce della constatazione che fra le cause più probabili della poco soddisfacente risposta nell'OA, almeno rispetto a quanto siamo abituati ad osservare nelle artriti, vi sia un loro uso inappropriato nella scelta dei pazienti da trattare e, soprattutto, nella tempistica del loro impiego (19-21). A conferma di ciò vi è l'esempio dei farmaci anti-IL1. Era già stato dimostrato in modelli sperimentali che il trattamento con un inibitore dell'IL-1β-converting enzyme riduce il danno articolare in un modello murino (22), che l'iniezione intra-articolare dell'IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) fosse in grado di sopprimere l'espressione della collagenasi 1 e di avere un effetto cosiddetto condroprotettivo (23), e che la terapia genica con IL-1Ra era in grado di sopprimere l'OA molto precocemente (24). Nell'uomo, l'iniezione intra-articolare di IL-1Ra (anakinra) dopo un primo studio pilota in aperto sull'OA del ginocchio sintomatica abbastanza incoraggiante (25), non ha evidenziato alcun miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo quando testato in uno studio controllato (26). Tuttavia, una recente *proof-of-concept* ha dimostrato che l'iniezione intra-articolare di anakinra somministrata entro un mese dopo un trauma articolare grave, nel follow-up si dimostra capace di ridurre il dolore articolare e migliorare la funzione articolare (27). Peraltro, la somministrazione di un recettore antagonista dell'IL-1 autologo, è risultata più efficace del placebo nell'indurre un miglioramento della funzione e dei sintomi dei pazienti con OA rispetto al placebo in uno studio prospettivo radomizzato controllato (28).

In conclusione, gli studi più recenti sembrano confermare che anche nell'OA, malattia considerata a lenta evoluzione, un approccio tempestivo in fase "early", può consentire di ottenere una risposta al trattamento più efficace e soddisfacente rispetto a quanto constatato finora.

BIBLIOGRAFIA

1. Oliviero F, Ramonda R, Punzi L. New horizons in osteoarthritis. Swiss Med Wkly. 2010; 140: w13098.
2. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. J Cell Physiol. 2007; 213: 626-34.
3. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1192: 230-7.
4. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of theknee in older adults: a systematic review and metaanalysis. Osteoarthritis Cartilage. 2010; 18: 24-33.
5. Fitzgerald JB, Jin M, Dean D, Wood DJ, Zheng MH, Grodzinsky AJ. Mechanical compression of cartilage explants induces multiple time dependent gene expression patterns and involves intracellular calcium and cyclic AMP. J Biol Chem. 2004; 279: 19502-11.
6. Iannone F, Lapadula G. The pathophysiology of osteoarthritis. Aging Clin Exp Res. 2003; 15: 364-72.
7. Millward-Sadler SJ, Salter DM. Integrin-dependent signal cascades in chondrocyte mechanotransduction. Ann Biomed Eng. 2004; 32: 435-46.
8. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, et al. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. Eur Cell Mater. 2011; 21: 202-20.
9. Englund M, Lohmander LS. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty-two years after meniscectomy. Arthritis Rheum. 2004; 50: 2811-9.
10. Scanzello CR, McKeon B, Swaim BH, Di Carlo, et al. Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms. Arthritis Rheum. 2011; 63: 391-400.
11. Catterall JB, Stabler TV, Flannery CR, Kraus VB. Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury. Arthritis Res Ther. 2010; 12: R229.
12. Gobezie R, Kho A, Krastins B, et al. High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2007; 9: R36.
13. Tu G, Xu W, Huang H, Li S. Progress in the development of matrix metalloproteinase inhibitors. Curr Med Chem. 2008; 15: 1388-95.
14. Chockalingam PS, Sun W, Rivera-Bermudez MA, et al. Elevated aggrecanase activity in a rat model of joint injury is attenuated by an aggrecanase specific inhibitor. Osteoarthritis Cartilage. 2011; 19: 315-23.
15. Flannery CR, Zollner R, Corcoran C, et al. Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin. Arthritis Rheum. 2009; 60: 840-7.
16. Li N, Rivera-Bermudez MA, Zhang M, et al. LXR modulation blocks prostaglandin E2 production and matrix degradation in cartilage and alleviates pain in a rat osteoarthritis model. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 3734-9.
17. Moore EE, Bendele AM, Thompson DL, et al. Fibroblast growth factor-18 stimulates chondrogenesis and cartilage repair in a rat model of injury-induced osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005; 13: 623-31.
18. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. Nat Med. 2011; 17: 1674-9.
19. Chevalier X, Mugnier B, Bouvenot G. Targeted anti-

cytokine therapies for osteoarthritis. Bull Acad Natl Med. 2006; 190: 1411-20.
20. Finckh A, Gabay C. At the horizon of innovative therapy in rheumatology: new biologic agents. Curr Opin Rheumatol. 2008; 20: 269-75.
21. Berenbaum F. New horizons and perspective in the treatment of osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2008; 10 (Suppl. 2): S1-7.
22. Rudolphi K, Gerwin N, Verzijl N, van der Kraan P, van den Berg W. Pralnacasan, an inhibitor of interleukin-1beta converting enzyme, reduces joint damage in two murine models of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2003; 11: 738-46.
23. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, et al. Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis: Suppression of collagenase-1 expression. Arthritis Rheum. 1996; 39: 1535-44.
24. Zhang X, Mao Z, Yu C. Suppression of early experimental osteoarthritis by gene transfer of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10. J Orthop Res. 2004; 22: 742-50.
25. Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, Marliere J, Kiefer P, Goupille P. Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. J Rheumatol. 2005; 32: 1317-23.
26. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2009; 61: 344-52.
27. Kraus V, Birmingham J, Stabler T, et al. Effects of intraarticular IL1-Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial. Osteoarthritis Cartilage. 2012; 20: 271-8.
28. Yang KG, Raijmakers NJH, van Arkel ERA, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16: 498-505.

INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

A. MANNONI

Dipartimento Medico, Azienda Sanitaria di Firenze

L'artrosi delle articolazioni periferiche (OA) è la più comune malattia dell'apparato muscolo-scheletrico; la sua frequenza aumenta progressivamente con l'età fino a colpire circa 1/3 della popolazione anziana (1), nella quale è frequentemente causa di disabilità (2). Il paziente tipo che si presenta nei nostri ambulatori è proprio un anziano, spesso con altre patologie associate che rendono talora difficile o addirittura controindicano l'uso di farmaci sintomatici. Dato che l'artrosi è una malattia estremamente frequente ed a forte impatto sociale è di fondamentale importanza non solo individuare provvedimenti terapeutici efficaci, poco costosi e sicuri ma anche mettere a punto dei programmi di prevenzione primaria e secondaria e di educazione sanitaria.

Di seguito verrà trattato sui provvedimenti non farmacologici in uso per la cura dell'artrosi e sull'evidenze finora prodotte sulla loro efficacia. Sebbene per molti di questi provvedimenti non siano state ancora prodotte adeguate prove di efficacia, per lo più per problemi metodologici dei pochi studi esistenti, essi sono in genere poco costosi, comprendono attività autogestibili da parte del paziente, con intuibile basso rapporto costo-beneficio e conseguente impatto positivo sulla salute pubblica (3).

PROVVEDIMENTI UTILI NELLA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DELL'OA

Esercizio fisico

L'esercizio fisico ha un ruolo chiave nella cura dell'artrosi delle grosse articolazioni. È stato dimostrato che l'ipostenia del quadricipite, frequentemente osservata in corso di gonartrosi, è un importante determinante di disabilità ed è stato ipotizzato che possa avere anche un ruolo patogenetico dal momento che tale muscolo stabilizza l'articolazione durante il passo (4, 5). L'effetto dell'esercizio fisico va comunque al di là del pur importante potenziamento muscolare, determinando anche un effetto positivo sull'ansia, sulla depressione e sulla qualità del sonno, una riduzione del peso corporeo, un miglioramento della percezione corporea e della consapevolezza del movimento, oltre a migliorare l'equilibrio, riducendo così il rischio di caduta (3). In una analisi sistematica della letteratura Van Baar et al. hanno preso in esame i trials pubblicati sull'efficacia dell'esercizio fisico nell'artrosi del ginocchio e dell'anca: nei 6 studi rispondenti ai criteri di validità è stata dimostrata l'efficacia di tale provvedimento sul dolore e sulla funzione articolare (6).

Nello studio FAST (Fitness Arthritis and Seniors Trial) i soggetti anziani con gonartrosi che partecipavano ad un programma di esercizio fisico aerobico submassimale (camminare a passo svelto per 40 minuti 3 volte alla settimana) o di rafforzamento muscolare (mediante la ripetizione di esercizi di resistenza, sempre con sedute trisettimanali), avevano a 18 mesi una riduzione dell'intensità del dolore, un miglioramento dei test di performance e delle scale di disabilità rispetto ad un gruppo di controllo che seguiva un programma di educazione sanitaria (7).

Nell'ambito dello stesso programma di ricerca Penninx et al. (8) hanno dimostrato che il menzionato protocollo di esercizio fisico è in grado di prevenire la disabilità incidente in anziani con gonartrosi. Manninen et al. (9) hanno inoltre dimostrato in uno studio caso-controllo che una attività fisica moderata ma costante è in grado di ridurre la frequenza di ricorso ad artroprotesi di ginocchio. L'effetto dell'esercizio fisico è maggiore se inserito in un programma globale che preveda anche l'educazione del paziente (10).

Riduzione del peso corporeo

Studi di popolazione hanno evidenziato che il sovrappeso è un importante fattore di rischio per la comparsa e la progressione della gonartrosi (11,

12). Nello studio Framingham una riduzione dell'indice di massa corporea di almeno 2 unità era associato ad una riduzione del 50% del rischio di sviluppare una gonartrosi (13). Pochi sono i trials clinici che esaminano l'effetto della riduzione del peso corporeo sui sintomi dell'artrosi: in uno studio non controllato è stata dimostrata, in un gruppo di grandi obesi che avevano subito un'intervento di legatura gastrica, una riduzione della prevalenza di dolore al ginocchio (dal 54% al 14%) (14) ed in uno studio di piccole dimensioni la riduzione del peso corporeo in soggetti obesi, ottenuta attraverso la somministrazione di anoressizzanti, induceva una significativa riduzione dei sintomi della gonartrosi (15). In un recente studio danese una riduzione del 10% del peso corporeo migliorava il punteggio della scala WOMAC del 28% (16).

Uso di scarpe appropriate e solette
Nonostante che la maggior parte delle linee guida sulla terapia dell'artrosi raccomandi l'uso di scarpe appropriate e di plantari che correggono il malallineamento del ginocchio, pochi sono gli studi che hanno ne hanno dimostrato l'efficacia. L'utilizzo di solette con cuneo pronatore determina una correzione del malallineamento in varo che occorre in soggetti con gonartrosi monocompartimentale mediale, riducendo così a tale livello le abnormi sollecitazioni biomeccaniche. Uno studio giapponese ha dimostrato che solette laterali valgizzanti con fascia di supporto per la caviglia (ma non le solette senza supporto) sono in grado di ridurre significativamente l'angolo femoro-tibiale e di migliorare i sintomi della gonartrosi (indice di Lequesne e VAS) (17). Lo stesso effetto di correzione del malallineamento può essere ottenuto mediante ortesi di ginocchio ad azione valgizzante o varizzante (18, 19).

Splint di posizione
Uno splint di posizione per l'articolazione trapezio-metacarpale riduce i sintomi della rizoartrosi e la raccomandazione al suo uso regolare nelle attività quotidiane può ridurre il ricorso alla chirurgia (20).

ALTRI PROVVEDIMENTI NON FARMACOLOGICI

termoterapia (caldo e freddo)
L'applicazione di calore o di ghiaccio è usata da secoli a scopo antalgico. Il meccanismo che sta alla base dell'effetto fisico del mezzo termico è quello postulato da Melzack e Wall nel '65 nella "gate control theory" (21). La paraffinoterapia nell'artrosi della mano è un provvedimento semplice, poco costoso e di provata efficacia (22) che può essere messo in atto dal paziente a casa, anche utilizzando apposite vasche termostatate, attualmente alla portata di tutti anche sotto il profilo economico.

Campi elettromagnetici pulsati
I Campi Elettromagnetici Pulsati (CEP) sono utilizzati da tempo nel ritardo di consolidazione delle fratture e di recente ne è stato proposto l'uso nell'OA. Anche se il loro meccanismo d'azione in questa patologia non è noto, è probabile che abbia un effetto sull'osso subcondrale, che si ritiene sia una delle fonti del dolore nell'artrosi (23). L'effetto dei CEP nell'artrosi è stato oggetto di una Cochrane Review.
Nei 3 trials che rispondevano ai criteri di validità i CEP sono risultati essere efficaci sui sintomi della gonartrosi (24). Pipitone e Scott in un recente studio controllato e randomizzato verso placebo, hanno dimostrato l'efficacia di un trattamento quotidiano per 6 settimane con campi magnetici pulsati a bassa frequenza sul punteggio globale della scala WOMAC ma non sull'intensità del dolore misurata mediante VAS (25).

Ultrasuoni
L'ultrasuonoterapia è un provvedimento molto popolare nell'ambito delle terapie fisiche. Gli studi finora pubblicati sull'efficacia di questo provvedimento nell'OA sono per la maggior parte di scarsa qualità metodologica. Dall'analisi dei pochi trials randomizzati e controllati emerge comunque che la ultrasuonoterapia non è efficace nel trattamento della gonartrosi (26).

TENS
Le TENS (Transcutaneous Electrical Neuromuscular Stimulation) agiscono sulle sindromi dolorose muscolo-scheletriche inducendo analgesia mediante il già citato meccanismo del "pain gate control". In una revisione sistematica 7 studi controllati hanno dimostrato l'efficacia delle TENS sui sintomi della gonartrosi (27).

Agopuntura
È forse la più popolare fra le cosiddette medicine complementari e l'indicazione più frequente è nel dolore muscolo-scheletrico. Il suo meccanismo

d'azione non è completamente noto e compreso dalla medicina occidentale. Le due teorie che hanno tentato di spiegare l'effetto analgesico dell'agopuntura si basano sull'attivazione del *gate control system* e sulla stimolazione al rilascio di neuromediatori quali endorfine ed encefaline a livello del sistema nervoso centrale (28-30). Gli studi pubblicati sull'efficacia dell'agopuntura dell'artrosi sono pochi e, nella maggior parte dei casi, di scarsa qualità metodologica. I pochi studi randomizzati e controllati hanno fornito risultati contrastanti, probabilmente legati alle differenti metodologie usate. Takeda e Wessel (31) in uno studio randomizzato e controllato verso "falsa" agopuntura (ovvero l'applicazione di aghi in punti non codificati) hanno trattato 40 soggetti affetti da gonartrosi per 3 sedute settimanali per 3 settimane. In entrambi i gruppi gli autori hanno dimostrato un miglioramento globale della malattia (scala WOMAC) e dell'intensità del dolore. Agli stessi risultati, ottenuti con metodologia simile, erano giunti 20 anni prima Gaw et al. (32). L'interpretazione di tali dati è controversa; è possibile comunque che anche la "falsa" agopuntura abbia un effetto, pur più blando, dell'applicazione di aghi in punti codificati, da rendere la comparazione dei due gruppi non significativa. Utilizzando metodologie diverse si è recentemente riusciti ad evidenziare il potenziale effetto terapeutico dell'agopuntura tradizionale nell'OA. Berman et al. (33) hanno valutato l'effetto dell'agopuntura tradizionale in aggiunta alla terapia convenzionale in un gruppo di 73 soggetti affetti da gonartrosi. I pazienti randomizzati al trattamento aggiuntivo con agopuntura avevano un miglioramento dopo 4 ed 8 settimane alle scale WOMAC e Lequesne. A risultati simili sono giunti Christensen et al. (34) in uno studio in doppio cieco vs terapia analgesica convenzionale su 29 pazienti affetti da gonartrosi avanzata, in attesa di artroprotesi.

Da quanto finora detto emerge che per molti dei provvedimenti non farmacologici disponibili è stata dimostrata l'efficacia nel trattamento dell'artrosi in trials controllati con un buon rapporto costo e rischio-beneficio; essi rappresentano pertanto un utile complemento alla terapia farmacologica e dovrebbero sempre essere inseriti nel programma terapeutico di questa patologia. Provvedimenti quali l'esercizio fisico, il controllo del peso corporeo e l'uso di scarpe appropriate sono senz'altro da raccomandare nell'ambito di programmi di educazione sanitaria ad opera delle Aziende Sanitarie Locali.

BIBLIOGRAFIA

1. Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M, Ferrucci L, Costanzo S, Serni U, et al. The epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population-based study in Dicomano, Italy. Ann Rheum Dis. 2003; 62 (6): 576-8.
2. Ettinger WH Jr, Fried LP, Harris T, Shemanski L, Schulz R, Robbins J. Self-reported causes of physical disability in older people: the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. J Am Geriatr Soc 1994; 42 (10): 1035-44.
3. Daley MJ, Spinks WL. Exercise, mobility and aging. Sports Med. 2000; 29 (1): 1-12.
4. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, Wolinsky FD. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. Ann Intern Med. 1997; 127 (2): 97-104.
5. Hurley MV. Quadriceps weakness in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 1998; 10 (3): 246-50.
6. van Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. Arthritis Rheum. 1999; 42 (7): 1361-9.
7. Ettinger WH, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). JAMA. 1997; 277 (1): 25-31.
8. Penninx BW, Messier SP, Rejeski WJ, Williamson JD, DiBari M, Cavazzini C, et al. Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. Arch Intern Med. 2001; 161 (19): 2309-16.
9. Manninen P, Heliovaara M, Riihimaki H, Suoma-Iainen O. Physical workload and the risk of severe knee osteoarthritis. Scand J Work Environ Health. 2002; 28 (1): 25-32.
10. Baker K, McAlindon T. Exercise for knee osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2000; 12 (5): 456-63.
11. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1988; 109 (1): 18-24.
12. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. Ann Rheum Dis. 1994; 53 (9): 565-8.
13. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1992; 116 (7): 535-9.
14. McGoey BV, Deitel M, Saplys RJ, Kliman ME. Effect of weight loss on musculoskeletal pain in the morbidly obese. J Bone Joint Surg Br. 1990; 72 (2): 322-3.
15. Williams RA, Foulsham BM. Weight reduction in osteoarthritis using phentermine. Pratictioner. 1981; 225: 231-2.
16. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the

treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. Osteoarthritis Cartilage. 2005; 13 (1): 20-7.
17. Toda Y, Segal N. Usefulness of an insole with subtalar strapping for analgesia in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee. Arthritis Care Res. 2002; 47 (5): 468-73.
18. Matsuno H, Kadowaki KM, Tsuji H. Generation II knee bracing for severe medial compartment osteoarthritis of the knee. Arch Phys Med Rehabil. 1997; 78 (7): 745-9.
19. Kirkley A, Webster-Bogaert S, Litchfield R, Amendola A, MacDonald S, McCalden R, Fowler P. The effect of bracing on varus gonarthrosis. J Bone Joint Surg Am. 1999; 81 (4): 539-48.
20. Berggren M, Joost-Davidsson A, Lindstrand J, Nylander G, Povlsen B. Reduction in the need for operation after conservative treatment of osteoarthritis of the first carpometacarpal joint: a seven year prospective study. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2001; 35 (4): 415-7.
21. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965; 150: 971-9.
22. Myrer JW, Johnson AW, Mitchell UH, Measom GJ, Fellingham GW. Topical analgesic added to paraffin enhances paraffin bath treatment of individuals with hand osteoarthritis. Disabil Rehabil. 2011; 33 (6): 467-74. Epub 2010 Jul 9.
23. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. Ann Intern Med. 2001; 134 (7): 541-9.
24. Hulme J, Robinson V, DeBie R, Wells G, Judd M, Tugwell P. Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (1): CD003523.
25. Pipitone N, Scott DL. Magnetic pulse treatment for knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2001; 17 (3): 190-6.
26. Welch V, Brosseau L, Peterson J, Shea B, Tugwell P, Wells G. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee (Cochrane Review) from The Cochrane Library. 2002; 4.
27. Osiri M, Welch V, Brosseau L, Shea B, McGowan J, Tugwell P, Wells G. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (4): CD002823.
28. Lewith GT, Kenyon JN. Physiological and psychological explanations for the mechanism of acupuncture as a treatment for chronic pain. Soc Sci Med. 1984; 19 (12): 1367-78.
29. Clement-Jones V, McLoughlin L, Tomlin S, Besser GM, Rees LH, Wen HL. Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. Lancet. 1980; ii: 946-9.
30. Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. Life Sci. 1976; 19 (11): 1757-62.
31. Takeda W, Wessel J. Acupuncture for the treatment of pain of osteoarthritic knees. Arthritis Care Res. 1994; 7 (3): 118-22.
32. Gaw AC, Chang LW, Shaw L-C. Efficacy of acupuncture on osteoarthritic pain. A controlled, double-blind study. N Engl J Med. 1975; 293 (8): 375-8.
33. Berman BM, Singh BB, Lao L, Langenberg P, Li H, Hadhazy V, Bareta J, Hochberg M. A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee. Rheumatology. (Oxford) 1999; 38 (4): 346-54.
34. Christensen BV, Iuhl IU, Vilbek H, Bulow HH, Dreijer NC, Rasmussen HF.Acupuncture treatment of severe knee osteoarthrosis. A long-term study. Acta Anaesthesiol Scand. 1992; 36 (6): 519-25.

COMUNICAZIONI ORALI
VERSO EULAR 2013 (1)

Moderatori: M.A. Cimmino (Genova)*, A.M. Iagnocco* (Roma)

CARDIAC INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS: THE ADDED VALUE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING

L. Gargani[1], A. Pingitore[1], D. De Marchi[1], S. Guiducci[2], G. Todiere[1], S. Bellando Randone[2], C. Bruni[2], M. Doveri[1], L. Bazzichi[1], S. Bombardieri[1], M. Lombardi[1], E. Picano[1], M. Matucci Cerinic[2]
[1]Pisa, [2]Firenze

TOCILIZUMAB IN REFRACTORY TAKAYASU'S ARTERITIS: 7 PATIENTS FOLLOWED AT A SINGLE ITALIAN CENTRE

E. Tombetti, E. Baldissera, S. Franchini, P. Aiello, F. Motta, B. Guglielmi, M.G. Sabbadini
Milano

GIANT CELL ARTERITIS PRESENTING AS FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: EVALUATION OF DELAYS IN RECOGNITION IN A HOSPITAL-BASED POPULATION

C. Stagnaro, R. Talarico, C. Ferrari, A. D'Ascanio, S. Bombardieri
Pisa

QUANTITATIVE EVALUATION OF ANTI-FOXE-3 AB IDENTIFIES A SUBSET OF ANTI-CENP POSITIVE SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WHO ARE LESS PRONE TO DEVELOP ACTIVE DISEASE

L. Di Giglio[1], G. Cuomo[2], E. Favoino[1], E. Favia[1], V. Racanelli[1], F. Dammacco[1], G. Valentini[2], F. Perosa[1]
[1]Bari, [2]Napoli

PROTECTIVE AND PATHOGENETIC AUTOANTIBODIES IN LUPUS GLOMERULONEPHRITIS

N. Bassi, A. Ghirardello, M. Gatto, L. Nalotto, S. Bettio, M. Zen, D. Del Prete, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria
Padova

PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF ITALIAN VERSION OF THE REVISED FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE: AN EVALUATION USING CLASSICAL TEST THEORY AND RASCH ANALYSIS

A. Ciapetti[1], F. Franchignoni[2], A. Giordano[2], S. Gasparini[1], M. Ottonello[3], F. Salaffi[1]
[1]Ancona, [2]Veruno, NO, [3]Nervi, GE

CORRELATIONS BETWEEN DERMAL THICKNESS, PERIPHERAL BLOOD PERFUSION AND NAILFOLD MICROANGIOPATHY IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

B. Ruaro, C. Pizzorni, E. Alessandri, G. Zampogna, M.A. Cimmino, B. Seriolo, M. Cutolo, A. Sulli
Genova

LONG TERM EFFICACY AND SAFETY OF INFLIXIMAB IN THE TREATMENT OF BEHÇET'S DISEASE

P. Leccese[1], L. Latanza[2], A. Padula[1], A. Nigro[1], S. D'Angelo[1], M. Gilio[1], C. Palazzi[1], I. Olivieri[1]
[1]Potenza, [2]Napoli

COMUNICAZIONI ORALI
ARTRITE REUMATOIDE (1)

Moderatori: M. Broggini (Varese)*, G. Paolazzi* (Trento)

EFFETTI DELL'INFLIXIMAB SU MONOCITI/MACROFAGI ISOLATI DA PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

A. Corrado, A. Neve, A. Gaudio, A. Mele, F.P. Cantatore
Foggia

PORPHYROMONAS GINGIVALIS E LA PATOGENESI DELL'ARTRITE REUMATOIDE: VALUTAZIONE DEL TESSUTO SINOVIALE

M. Totaro, S. D'Onghia, E. Gremese, L. Petricca, S. Marchetti, S. Alivernini, S. Canestri, B. Tolusso, P. Cattani, G. Ferraccioli
Roma

LA NUOVA DEFINIZIONE DI REMISSIONE CLINICA ACR/EULAR PER ARTRITE REUMATOIDE IDENTIFICA I PAZIENTI CON PERSISTENTE ASSENZA DI DISABILITÀ E SOPPRESSIONE DELLA SINOVITE RILEVATA ECOGRAFICAMENTE

G. Sakellariou[1], C.A. Scirè[1], S.M. Verstappen[2], C. Montecucco[1], R. Caporali[1]
[1]Pavia, [2]Manchester - UK

FATTORI PREDITTIVI DI INFILTRATO CELLULARE AGGREGATO ALLA BIOPSIA SINOVIALE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PERIFERICA INDIFFERENZIATA

S. Alivernini, M.C. Totaro, S. Canestri, L. Petricca, E. Gremese, B. Tolusso, G. Ferraccioli
Roma

FENOTIPO B CELLULARE E RISPOSTA ALLA TERAPIA CON TOCILIZUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

M. Nowik, A.L. Fedele, S. Canestri, B. Tolusso, C. Di Mario, E. Gremese, G. Ferraccioli
Roma

IMPORTANZA DEL POLIMORFISMO 158V/F DEL RECETTORE FCGAMMA RECEPTOR 3A NEL PROGRAMMARE LA TERAPIA CON RITUXIMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE

M. Fabris[1], L. Quartuccio[1], E. Pontarini[1], P. Masolini[1], A. Zabotti[1], M. Benucci[2], D. Biasi[2], F. Schiavon[2], R. Bortolotti[2], P. Sarzi-Puttini[2], P. Morassi[2], F. Fischetti[2], L. Bazzichi[2], R. Pellerito[2], M.A. Cimmino[2], A. Semeraro[2], R. Caporali[2], M. Govoni[2], S. Bombardieri[2], S. De Vita[1]
[1]Udine, [2]Unità di Reumatologia di Verona, Padova, Milano, Firenze, Trento, Trieste, Torino, Genova, Martina Franca, Pavia, Ferrara

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA CLINICA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE SEVERA VS MODERATA SECONDO GLI SCORES DEL DAS28

F. Atzeni[1], S. Bongiovanni[1], A. Marchesoni[1], M. Fillippini[2], R. Caporali[2], R. Gorla[2], L. Cavagna[2], E.G. Favalli[2], G. Monti[1], D. Ventura[1], P. Sarzi-Puttini[1]
[1]Milano, [2]Brescia, [2]Pavia, [4]Saronno, VA

FENOTIPO B CELLULARE E ARTRITE INDIFFERENZIATA: LE SOTTOPOPOLAZIONI B CELLULARI NAIVE-ATTIVATE CARATTERIZZANO I PAZIENTI SIEROPOSITIVI

L. Petricca, A.L. Fedele, S. Canestri, B. Tolusso, G. De Luca, E. Gremese, M.C. Totaro, S. Alivernini, G. Ferraccioli
Roma

COMUNICAZIONI ORALI
VASCULITI

Moderatori: A. Corvetta (Rimini)*, C. Ferri* (Modena)

VALUTAZIONE RETROSPETTIVA DELL'UTILIZZO DI IMMUNOSOPPRESSORI IN ASSOCIAZIONE ALLO STEROIDE NEL TRATTAMENTO DELL'ARTERITE GIGANTO-CELLULARE

A. Carbonella, G. Berardi, L. Petricca, R. Privitera, M. Bocci, E. Gremese, G. Ferraccioli
Roma

COINVOLGIMENTO OCULARE IN CORSO DI ARTERITE TEMPORALE: STUDIO CROSS-SECTIONAL IN UN CENTRO DI RIFERIMENTO

R. Talarico, M. Figus, C. Stagnaro, C. Ferrari, A. D'Ascanio, S. Bombardieri
Pisa

GRAVIDANZA E VASCULITI: STUDIO MULTICENTRICO SULL'OUTCOME MATERNO FETALE DI 43 GRAVIDANZE SEGUITE PROSPETTICAMENTE

M. Fredi[1], M.G. Lazzaroni[1], C. Tani[2], V. Ramoni[3,4], M. Gerosa[5], F. Inverardi[4], L. Andreoli[1], R.A. Sinico[5], M. Motta[1], A. Lojacono[1], A.L. Brucato[3], R. Caporali[4], P.L. Meroni[5], C. Montecucco[4], M. Mosca[2], A. Tincani[1]
[1]Brescia, [2]Pisa, [3]Bergamo, [4]Pavia, [5]Milano

L'INTERLEUCHINA 33 (IL-33) È IPERESPRESSA NELLE ARTERIE DEI PAZIENTI CON ARTERITE A CELLULE GIGANTI (GCA)

F. Ciccia[1], G. Guggino[1], A.R. Giardina[1], S. Raimondo[1], R. Alessandro[1], C. Salvarani[2], G. Triolo[1]
[1]Palermo, [2]Reggio Emilia

UTILITÀ DI INFLIXIMAB NELL'ARTERITE DI TAKAYASU: STUDIO MULTICENTRICO SU UNA CASISTICA DI 15 PAZIENTI

F. Zuliani[1], L. Quartuccio[1], F. Schiavon[2], V. Carraro[2], E. Catarsi[3], A.Tavoni[3], L. Punzi[2], S. Bombardieri[3], S. De Vita[1]
[1]Udine, [2]Padova, [3]Pisa

EZIOLOGIA DELLE UVEITI: STUDIO HOSPITAL-BASED IN UN CENTRO DI RIFERIMENTO

R. Talarico, M. Figus, C. Ferrari, C. Stagnaro, C. Posarelli, A. D'Ascanio, S. Bombardieri
Pisa

QUALITÀ DELLA VITA NELLA VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA SEVERA E MIGLIORAMENTO DOPO TERAPIA CON RITUXIMAB

L. Quartuccio[1], M. Isola[1], P. Masolini[1], P. Scaini[2], R. Zani[2], A. Tavoni[3], M. Pietrogrande[4], S. Bombardieri[3], S. De Vita[1]
[1]Udine, [2]Brescia, [3]Pisa, [4]Zingonia, BG

RUOLO DEL METHOTREXATE NELLA POLIMIALGIA REUMATICA: EFFICACIA COME AGENTE STEROIDO-RISPARMIATORE IN DEFINITI SOTTOGRUPPI DI PAZIENTI

L. Corazza, L. Quartuccio, G. Gregoraci, F. Zuliani, M. Regis, G. De Marchi, S. Salvin, M. Isola, S. De Vita
Udine

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DEL PROTOCOLLO INFUSIONALE "4+2" CON RITUXIMAB IN CASI DI CRIOGLOBULINEMIA MISTA HCV-ASSOCIATA CON GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA E SEVERA POLINEUROPATIA

D. Roccatello, S. Sciascia, S. Baldovino, D. Rossi
Torino

COMUNICAZIONI ORALI
LUPUS (1)

Moderatori: M. Gerosa (Milano)*, A. Zoli* (Roma)

AUMENTATA ESPRESSIONE DI TLR 3, 7 E 9 A LIVELLO GLOMERULARE E TUBULO-INTERSTIZIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA NEFROPATIA LUPICA

S. Truglia[1], F.R. Spinelli[1], C. Giannakakis[1], F. Ceccarelli[1], F. Martinelli[1], E. Cirpiano[1], M. Pendolino[1], C. Alessandri[1], F. Miranda[1], L. Massaro[1], C. Perricone[1], V. Conti[1], M. Bombardieri[2], G. Valesini[1], F. Conti[1]
[1]Roma, [2]London - UK

IL TRATTAMENTO DELLA GRAVIDANZA IN DONNE CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI AD ALTO RISCHIO DI COMPLICANZE MATERNO FETALI

M. Favaro, A. Ruffatti, A. Calligaro, T. Del Ross, M. Tonello, C. Infantolino, A.T. Ruffatti, M.T. Gervasi, L. Punzi
Padova

UN SOTTOGRUPPO DI ANTICORPI ANTI-BETA2 GLICOPROTEINA I CROSS-REAGISCE CON IL TOLL-LIKE RECEPTOR 4 INDUCENDO UN FENOTIPO PROINFIAMMATORIO NELLE CELLULE ENDOTELIALI E NEI MONOCITI

C. Alessandri, F. Conti, T. Colasanti, M. Pendolino, A. Capozzi, M. Sorice, F. Delunardo, A. Longo, M. Pierdominici, S. Truglia, A. Siracusano, E. Ortona, P. Marguti, G. Valesini
Roma

CORRELAZIONE FRA CLASSE ISTOLOGICA E INDICE DI RESISTENZA RENALE NEI PAZIENTI CON NEFRITE LUPICA

F. Ceccarelli, A. Gigante, C. Perricone, L. Massaro, M. Pendolino, F. Martinelli, M. Bove, F.R. Spinelli, C. Alessandri, S. Truglia, F. Miranda, R. Cianci, G. Valesini, F. Conti
Roma

DANNO CUMULATIVO E PATTERN DI ATTIVITÀ NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO SU UNA COORTE DI 165 PAZIENTI SEGUITI PER SETTE ANNI

M. Zen, L. Nalotto, M. Gatto, S. Bettio, N. Bassi, A. Ghirardello, L. Iaccarino, L. Punzi, A. Doria
Padova

FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI AL DANNO "PRECOCE" DEL SNC NEL LES: ANALISI MEDIANTE IMAGING CON TENSORI DI DIFFUSIONE (DTI)

P. Tomietto, F. Casagrande, M. Ukmar, L. Weis, P. Morassi, R. Moretti, G. Biolo, C. Giansante, M. Cova
Trieste

FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI AD ALTERAZIONI "PRECOCI" DEL SNC IN PAZIENTI CON LES: UN'ANALISI MEDIANTE RMN PERFUSIONALE

P. Tomietto, F. Casagrande, M. Ukmar, L. Weis, P. Morassi, R. Moretti, G. Biolo, C. Giansante, M. Cova
Trieste

CELLULE B ZAP70+ E PLASMABLASTI COME MARCATORI DI ATTIVITÀ E REMISSIONE DI MALATTIA IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

L. Messuti, E. Gremese, B. Tolusso, M. Nowik, S. Canestri, L. Petricca, M.R. Gigante, G. Ferraccioli
Roma

COMUNICAZIONI ORALI
SCLEROSI SISTEMICA (1)

Moderatori: S. Guiducci (Firenze)*, S. Zeni* (Milano)

BORDERLINE RIGHT VENTRICULAR INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS WITHOUT PULMONARY HYPERTENSION

L. Gargani[1], P. Gosciniak[2], C. Bruni[3], S. Guiducci[3], S. Bellando Randone[3], L. Pratali[1], G. Agoston[4], A. Moggi Pignone[3], A. Varga[4], R. Sicari[1], E. Picano[1], M. Matucci Cerinic[3]
[1]Pisa, [2]Szczecin - PL, [3]Firenze, [4]Szeged - HU

TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA: UN NUOVO BIOMARKER QUANTITATIVO DI IMAGING NELLA SCLEROSI SISTEMICA

G. Abignano[1,2], S. Aydin[1], C. Castillo-Gallego[1], D. Woods[3], A. Meekings[3], D. Mcgonagle[1], P. Emery[1], F. Del Galdo[1]
[1]Leeds - UK, [2]Napoli, [3]Kent - UK

RUOLO DELL'OSTEOPONTINA (OPN) NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI SISTEMICA E IN MODELLI DI FIBROSI IN VITRO INDOTTA DA BLEOMICINA E DA ENDOTELINA-1/TGF-BETA

C. Corallo, N. Volpi, D. Franci, G. Landi, A. Montella, R. Nuti, N. Giordano
Siena

PROSPECTIVE STUDY ON TRANSITION FROM PRIMARY TO SECONDARY RAYNAUD'S PHENOMENON

E. Bernero, G. Ferrari, B. Ruaro, F. Ravera, C. Pizzorni, G. Zampogna, M.A. Cimmino, B. Seriolo, M. Cutolo, A. Sulli
Genova

VALIDITÀ DELL'ANALISI QUANTITATIVA COMPUTERIZZATA DELLA FIBROSI POLMONARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA MEDIANTE L'IMPIEGO DI OSIRIX: CORRELAZIONE CON LA VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA IN TCAR

M. Carotti[1], F. Salaffi[2], A. Ariani[2], M. Gutierrez[2], E. Bichisecchi[1], G. Giuseppetti[1]
[1]Ancona, [2]Jesi, AN

ANALISI DELLA DINAMICA DEL MICROCIRCOLO NELLA SCLERODERMIA: LA VERY EARLY SCLERODERMA (VEDOSS) RAPPRESENTA UN'ENTITÀ A PARTE?

M. Cazzato, A. Della Rossa, P. Pepe, S. Casigliani, A. D'Ascanio, A. Tavoni, L. Bazzichi, S. Bombardieri
Pisa

LA POSITIVITÀ DEGLI ANCA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: POSSIBILE BIOMARCATORE DI MIOCARDITE E DI RIDOTTA SOPRAVVIVENZA

G. Berardi, S.L. Bosello, G. De Luca, G. Ferraccioli
Roma

PATIENTS WITH VERY EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS (VEDOSS) PRESENT ESOPHAGEAL AND ANORECTAL INVOLVEMENT: DATA FROM A SINGLE EUSTAR CENTRE

G. Lepri[1], S. Bellando Randone[1], S. Guiducci[1], I. Giani[2], G. Carnesecchi[1], C. Bruni[1], J. Blagojevic[1], A. Radicati[1], F. Pucciani[1], M. Matucci Cerinic[1]
[1]Firenze, [2]Arezzo

COMUNICAZIONI ORALI
ARTROPATIE DEGENERATIVE E DISMETABOLICHE, FIBROMIALGIA

Moderatori: F. Iannone (Bari)*, R. Meliconi* (Bologna)

LE PIASTRINE SONO LA PRINICIPALE SORGENTE DI METALLOPROTEINASI DI MATRICE 2 NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI AFFETTI DA GONARTROSI E SONO MODULATE DALLA SOMMINISTRAZIONE INTRA-ARTICOLARE DI ACIDO IALURONICO A BASSO PESO MOLECOLARE

F. Luccioli, A. Alunno, E. Falcinelli, G. Santoboni, S. Momi, G. Mirabelli, E. Petito, E. Bartoloni, O. Bistoni, S. Caterbi, P. Gresele, R. Gerli
Perugia

STILI DI VITA E ABITUDINI ALIMENTARI NEI PAZIENTI AFFETTI DA GOTTA: ANALISI CROSS-SECTIONAL DELLO STUDIO KING

F. Furini[1], M. Govoni[1], M. Manara[2], L. Santo[3], I. Prevete[4], E. Zaccara[1], F. Salaffi[5], C. Montecucco[6], M. Matucci Cerinic[7], G. Minisola[4]
[1]Ferrara, [2]Milano, [3]Barletta, [4]Roma, [5]Jesi, AN, [6]Pavia, [7]Firenze

TERAPIA IPOURICEMIZZANTE CON INIBITORI DELLA XANTINO-OSSIDASI IN PAZIENTI AFFETTI DA GOTTA: ANALISI CROSS-SECTIONAL DELLO STUDIO KING

M. Favero[1], L. Punzi[1], C.A. Scirè[2], S. Salli[3], S. Scarpato[4], F. Serale[5], E. Tirri[6], C. Montecucco[7], M. Matucci Cerinic[8], G. Minisola[9]
[1]Padova, [2]Milano, [3]Palermo, [4]Scafati, SA, [5]Cuneo, [6]Napoli, [7]Pavia, [8]Firenze, [9]Roma

RAPID3 AS VALID AND TIME-SPARING COMPOSITE INDEX FOR EVALUATION OF PATIENTS WITH KNEE OR HIP OSTEOARTHRITIS

A. Lurati, D. Bompane, L. Bertani, M.G. Marrazza, K. Re, M. Scarpellini
Magenta, MI

FIBROMIALGIA E GLUTINE: MITO O REALTÀ?

F. Tovoli, L. Giampaolo, G. Caio, M. Monti, M. Piscaglia, A. Fabbri, C. Parisi, L. Bolondi, U. Volta
Bologna

PREVALENCE OF FIBROMYALGIA IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

A. Ciapetti, F. Salaffi, S. Gasparini, M. Gutierrez, L. Di Geso, M. Carotti
Ancona

EFFECT OF KALTENBORN MOBILIZATION ON PAIN SENSITIVITY AND MOTOR PERFORMANCE IN RELATION TO CENTRAL SENSITIZATION IN PATIENTS WITH CARPOMETACARPAL OSTEOARTHRITIS: SECONDARY ANALYSIS OF A CLINICAL TRIAL

J. Villafane[1], G. Silva[2], C. Fernandez De Las Peñas[3]
[1]Sangano, TO, [2]San Juan - AR, [3]Madrid - ES

ULTRASOUND LEARNING CURVE IN GOUT: A MODULAR DEDICATED TRAINING PROGRAMME

M. Gutierrez[1], L. Di Geso[1], J. Rovisco[2], M. Di Carlo[1], A. Ariani[1], E. Filippucci[1], W. Grassi[1]
[1]Jesi, AN, [2]Coimbra - PT

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SER (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGIA) VOCAZIONE CONDIVISA E IMPEGNO COMUNE PER LA RICERCA

Moderatori: G. Minisola (Roma), *S. Muñoz-Fernandez* (Madrid - ES)

- The organization of Spanish Society of Rheumatology (SER)
  S. Muñoz-Fernandez (Madrid - ES)

- How is SER involved in research in Spain
  F. Diaz Gonzalez (Tenerife - ES)

- Organization and activities of SIR
  M. Matucci Cerinic (Firenze)

- The role of SIR in the epidemiological research: the KING study
  C.A. Sciré (Milano)

THE ORGANIZATION OF SPANISH SOCIETY OF RHEUMATOLOGY (SER)

S. MUNOZ-FERNANDEZ

Madrid, Epania

Non pervenuto

HOW IS SER INVOLVED IN RESEARCH IN SPAIN?

F. DIAZ-GONZALEZ

Director of Research Unit, Spanish Society of Rheumatology, Universidad de la Laguna, Spain

In 1952 the Ministry of Education of Spain recognized the specialty of Rheumatology. Four years before, in June 1948 the Spanish Society of Rheumatology (SER) was founded to promote the study of rheumatism and allied conditions. Since then, the SER has grown exponentially and currently approximately 1,500 members including not only rheumatologists but also other professionals involved in rheumatology as basic researchers, pharmaceutical or documentalist are SER´s partners. In addition, fellows of rheumatology and retirees rheumatologists are also integrated in the Society.

The SER is a scientific, non-profit organization, which aims are:

1. to promote the study of rheumatic diseases for the benefit of patients,
2. to address problems related to the specialty,
3. to defend the general interests of the rheumatology as speciality within medicine.

In 2000 it was published the results of "EPISER Project 2000: prevalence of rheumatic diseases in the Spanish population" (1). This study was the core that generated the necessity to form a research unit (UI) within the SER. In 2003 was founded the UI of the SER, with the aim of providing epidemiological support for conducting studies promoted by members of the Society. It is located in the same building that the SER in Madrid and its activity is regulated by a Commission of Research. Currently the human resources of UI of the SER are formed by nine people: four methodologists, one documentalist, one statistic, one monitor of clinical trials, one secretary, a manager and a director. IU's mission is to promote quality research in rheumatology, suggesting, helping, running and disseminating the results of research, developing and adapting research tools to the Spanish rheumatology, or through training activities.

The actions of the UI are divided into:

1. **Methodological advisory**: Staffs of UI help to any member of SER in any tasks involving epidemiological research, from evaluating a protocol to improve it, calculate sample size, make some specific statistical analysis, etc.
2. **Design, coordination and publication of research projects**: In these activities, the UI acts as a CRO (Contract Research Organization) in projects proposed/designed by a member of the SER in which he/she acts as a principal investigator (PI). The UI provides support to PI in all phases of the project: improvement of the research protocol, selection of centers and patients, development of other documents or materials necessary for the execution of the project or web applications, data entry, data cleansing, analysis, reporting, presentations or publications.
3. **Supporting clinical practice guidelines and consensus:** the UI has the structure that allows groups coordination and developing recommendations. The UI also coordinates the review of the scientific literature, which is done with a methodology based on the one developed by the Cochrane. The SER has a group of 20-30 reviewers trained to answer relevant clinical questions through the systematic review of the literature.
4. **Training in research**: the UI organizes clinical research course, evidence-based assessment courses and give the chance to both fellows and staff of rheumatology from Spain or even from other countries to work in the Unit for periods between one to three months to for periods between one to three months to get experience in epidemiological research methodology.

The annual budget of the UI is 1-1.5 million euros, funds raised largely through contracts with the pharmaceutical industry. The UI of the SER is handling 18 different active projects among clinical practice guidelines, recommendations, and follow up of big bases of patients with diseases rheumatic diseases as rheumatoid arthritis, SLE or Sjögren Syndrome.

REFERENCE

1. Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A. EPISER Study Group. The burden of musculoeskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nation-wide study. Ann Rheum Dis. 2001; 60: 1040-5.

ORGANIZATION AND ACTIVITIES OF SIR

M. MATUCCI CERINIC

Università degli Studi di Firenze

The Italian Society of Rheumatology (SIR) is a scientific society that aims to strengthen and develop projects in research, education and health care in rheumatology.

In particular, the field of research and medical science is the flagship of the Italian rheumatology and the context in which the SIR, in conjunction with FIRA, has decided to focus as much effort and resources available, believing that the research is the beating heart for the future of rheumatology.

It is increasingly clear that *early diagnosis* is the crucial point in the fight against rheumatic diseases, whose cause is still mostly unknown, and whose course is still unpredictable and therefore difficult to manage. In recent years, many advances have been made by the pharmaceutical research in the development of drugs against key targets of the pathogenic mechanisms of some of the major rheumatic diseases (SLE, rheumatoid arthritis, SPA). Biological drugs are very effective in " in stopping / slowing the disease progression" but unfortunately they are not decisive therapies.

For all these reasons, the primary goal of SIR is to open new horizons for the management of all complex rheumatic diseases. This objective can be achieved with the support of research projects, of national and international studies and with the implementation of information campaigns aimed at raising awareness about the importance of early diagnosis. Rheumatic diseases, although rare diseases , cannot continue to be misunderstood today.

In this perspective, SIR has promoted the KING study, a multicenter prospective observational study that aims to identify determinants of disability and quality of life in patients with gout. This study reported a broad participation by rheumatologists.

Gout is a disease known since ancient times, (its name was introduced for the first time in the thirteenth century), and that hit illustrious personages as many members of the family of the Grand Dukes of Tuscany, including Lorenzo the Magnificent. This disease still afflicts many patients causing functional impairment that limits the quality of life and having an high socio-economic impacts.

The KING study involved 30 rheumatology centers, distributed throughout the country, and it has recruited a random sample of 450 patients with a clinical diagnosis of gout, followed for 12 months. All patients were clinically evaluated by collecting the main data about lifestyle factors and comorbidities, together with a detailed assessment of clinimetric indexes and of the use of drugs. The purpose of this study was to identify factors in different areas (socio-demographic risk factors and comorbidities, disease characteristics) that predispose to a chronic worsening of gout.

The results already available showed that patients with gout show a functional impairment and quality of life significantly higher than the expected, largely due to the characteristics of the disease. This study has also provided a clear representation of the actual application of international guidelines for the treatment of the disease. It has emphasized the need to take the most appropriate therapeutic strategies in order to limit disease progression because patients are not still managed in an optimal manner.

Following this positive experience, SIR is scheduled to promote projects with similar targets also for connective tissue diseases and arthritis.

THE ROLE OF SIR IN THE EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH: THE KING STUDY

C.A. SCIRÉ

Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology (SIR), Milan, Italy

In December 2010, the Italian Society for Rheumatology (SIR) has set up an epidemiological research unit, aimed at conducting epidemiological studies at national level in line with its mission and scientific priorities. The initiative follows a previous experience of the Spanish Society for Rheumatology (SER) started in 1999.

This pilot project lasting two years is based on the 2011-2012 strategic plan consisting of actions in different areas: descriptive or population epidemiology, clinical epidemiology or pharmacoepidemiology, methodological advice to members and training on clinical research methodology. The definition of this strategic plan is based on the model of the Research Unit (*Unitad de Investigacion*) of SER.

On the basis of priorities defined by the scientific board of SIR in the area of clinical epidemiology, it was decided to develop a no-profit observational study on gout, funded by SIR.

The clinical question underlying the research was formulated after analyzing the results of a systematic search of the literature, which revealed a substantial lack of information on prognostic determinants and clinimetric tools (1-9).

The Kick-off of the Italian Network for Gout (KING Study) aims to investigate the determinants of disability and quality of life in patients with gout. Based on this clinical question and taking into account timelines, logistical aspects and economic considerations, an observational study following a mixed (retrospective and prospective) design was planned.

Study design and management

The KING Study recruited patients with clinically diagnosed gout followed in a rheumatological setting. Participants were therefore centrally selected from clinical registers by random sampling in order to limit selection bias arising from non-probability samples (e.g. consecutive sampling) in limited time span for a diseases with expected not regular follow-up (10). Rheumatologists confirmed the clinical diagnosis of gout from their clinical records. Patients were recruited by phone following a rigorous contact protocol to optimise recruitment of patients. All patients underwent full clinical evaluation at baseline following a structured case report form which included both general health and disease-specific variables: socio-demographic data, life-style risk factors, the food-frequency questionnaire of the Italian National Institute for statistics for national surveys, body mass index (BMI), comorbidities, symptoms duration, classification according to the 1977 Wallace criteria (11), disease-related comorbidities (hypertension, dyslipidaemias, diabetes, cerebrovascular and cardiovascular disease, urinary stones), pattern of disease (including number and site of involved joints, presence and site of tophi), previous and current treatment for gout, joint examination on 66/68, measurement of tophi, 0-10 numeric rating scale for pain, disease severity, general health and serum uric acid (sUA) concentration. All patients completed the Italian versions of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) and the Short-Form-36 (SF-36) (12, 13).

Functional disability assessed by the HAQ-DI was the primary outcome measure of the study, while HRQoL measured by the SF-36 questionnaire the secondary outcome.

A sample size of 450 subjects was estimated based on the primary objective of the cohort study, that is the evaluation of a prognostic model of progression of functional disability after 12 months of follow-up, including a training set of 300 and a validation set of 150 subjects.

The study protocol was registered with the ClinicalTrials.gov identifier NCT01549210.

From April 2010 to March 2011, a total of 30 centres were authorised to this study, with a total recruitment of 446 patients fulfilling the inclusion criteria. To ensure high quality and completeness of data, all participant rheumatologists were in-

structed to collect data following standard definitions and procedures, including clinical measurements. All data were also centrally checked for missing and inconsistencies through a standardised procedure of data monitoring and cleaning.
The overall percentage of missing information was less than 1% for variables to be included in the analyses.
Though the study primarily aimed to evaluate the influence of gout-related variables on functional disability over time (expected in April 2013), a few secondary analyses were pre-specified in the plan of analysis. The results of some of these analysis are reported below.

Sociodemographics and clinical characteristics of the study sample

A total of 446 patients with clinical diagnosis of gout were included in the study. Main sociodemographic data, general health and disease-related variables are summarised in Table I. The study sample included a majority of male (90%) patients, with an overall mean (SD) age of 63.9 (11.6) years. Male patients were younger than female patients with a mean (SD) age of 63.6 (11.6) and 66.9 (11.8) years, respectively. The education background of the patients was mainly secondary school or lower. The majority of patients were overweight or obese and showed a high prevalence of high alcohol intake. More than 90% of patients had at least one comorbid condition, mostly of a metabolic or cardiovascular nature. Most subjects had more than one comorbid condition with a median number (IQR) of 3 (1-4).
More than 92% of patients fulfilled the preliminary ARA criteria for disease classification, showed a median of 3.8 years of disease duration and a high prevalence of oligoarticular or polyarticular disease. About 30% of patients experienced an attack of gout within the months prior to the clinical evaluation, and 214 out of 410 (52.2%) had a sUA levels above 6mg/dl, despite 361/446 (80.9%) were on urate-lowering threatment (ULT).
According to the HAQ-DI score, at least moderate functional disability was observed in 94 out of 444 (21.1%) patients, out of which 52 (16.2%) showed moderate and 35 (4.9%) showed the severe disability. The median (IQR) HAQ was 0.25 (0-0.875).
Overall, physical components summarised by the PCS was reduced as compared to the expected score for a age- and gender-matched sample in the general population (Fig. 1). The MCS did not differ from the general population score. SF-36 dimensions are reported in figure 1.

Table I - Patients characteristics.

Characteristic	
Gender (male) [n(%)]	403/446 (90.4)
Age [mean (SD)]	63.9 (11.6)
Employment [n(%)]	
Employed	137 (30.7)
Unemployed	28 (6.3)
Retired	226 (59.6)
Unknown / not declared	15 (3.4)
Education [n(%)]	
No or primary	158 (35.9)
Middle schools	121 (27.5)
High school	123 (27.9)
College and beyond	38 (8.6)
Current smokers [n(%)]	72/444 (16.2)
BMI [mean (SD)]	28.0 (4.1)
High alcohol consumers [n(%)]	160 (36.4)
Comorbidities [Median (IQR)]	3 (1-4)
Hypertension [n(%)]	313 (70.3)
Renal failure [n(%)]	73 (16.4)
Osteoarthritis [n(%)]	249 (55.9)
Cardiovascular disorders [n(%)]	119 (26.8)
Diabetes [n(%)]	64 (14.4)
Liver disorders [n(%)]	36 (8.1)
Neoplasms [n(%)]	28 (6.29)
Sangha comorbidity index (0-36), median (IQR)	4 (2-7)
Fulfils ARA Criteria [n(%)]	411/445 (92.4)
Disease duration (years) [median (IQR)]	3.8 (1.5-10.1)
Joint involvement [n(%)]	
Monoarticular (1 jt)	95 (21.5)
Oligoarticular (2-4 jts)	264 (59.7)
Polyarticular (>4jts)	83 (18.8)
Swollen joints (0-66), median (IQR)	0 (0-1)
Tender joints (0-68), median (IQR)	1 (0-3)
Presence of tophi [number (%)][$]	87 (19.9)
Number of flares (12 months) [median (IQR)]	1 (0-3)
Flare (previous month) [n(%)]	132 (29.9)
Serum urate level (mg/ dl) [mean (SD)][#]	6.3 (1.7)
Previous steroids	125 (28.0)
Current NSAIDs or colchicine	189 (42.4)
Allopurinol [n(%)]	303 (67.9)
Febuxostat [n(%)]	60 (13.4)

Data available on [$]437 and [#]410 subjects

Factors associated with functional disability and HRQoL

A first analysis aimed to explore disease-related factors associated with functional disability and HRQoL in patients with gout.

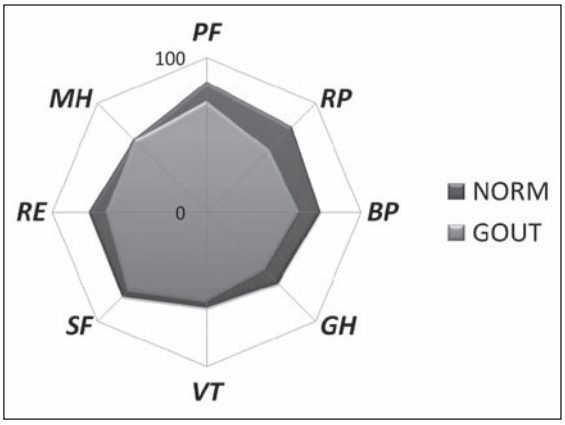


Figure 1 - Health-relate quality of life in patients with gout compared to the expected form the Italian normative population (13;15). SF-36 subscales are plotted in the radar: physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE), and mental health (MH).

The relationship between predictors and HAQ score was modelled using ordinal regression and Proportionality of odds across the HAQ groups was checked after each regression. Results are presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs).

In order to evaluate the specific effect of gout-related variables, different sets of models were used: unadjusted, adjusted for age and gender and adjusted for age, gender, education, employment, BMI, smoking and comorbidities. Figure 2 report the ORs for age- and gender-adjusted models. Among socio-demographics, older age, female gender and lower education significantly affected functional disability. General health variables that significantly associated with higher HAQ included: comorbidities, overweight and obesity. Even after adjusting for socio-demographic and general health variables, including comorbidities, disease-related variables indicating chronic disease (disease duration, polyarticular joint involvement, presence of tophi), and uncontrolled joint inflammation (swollen and tender joints, attacks in the last months and current use of NSAIDs or colchicine) still associated with worse functional outcome.
The results of this analysis suggest that functional impairment observed in patients with gout is not only due to general health variables, including associated risk factors and disorders, but are also influenced by several disease-related variables of disease activity and severity.

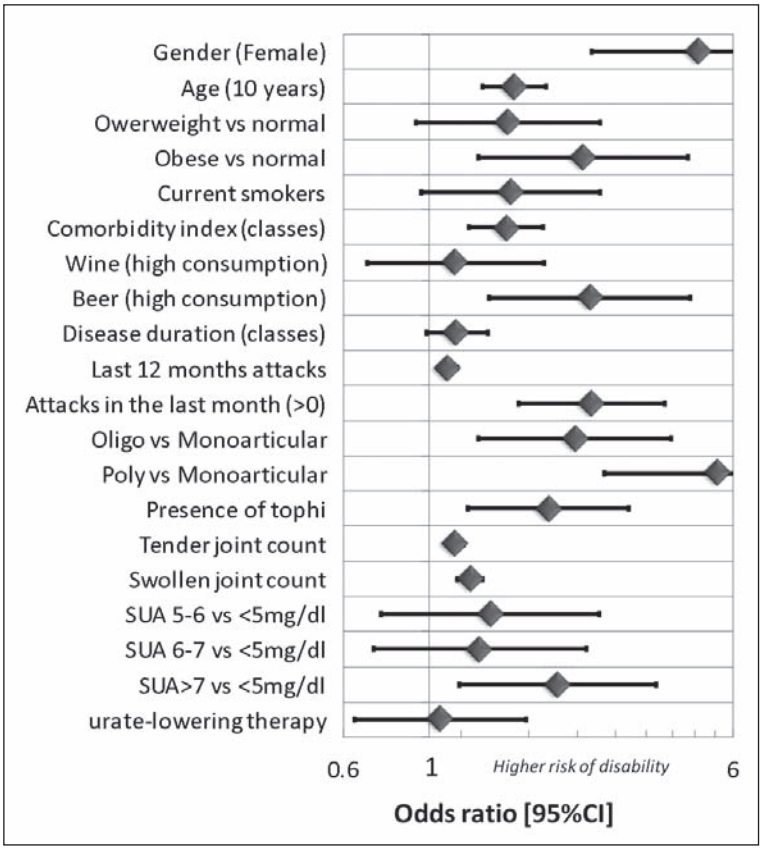


Figure 2 - Influence of general and disease-specific factors associated to worse functional outcome according to HAQ are reported. Odds ratios and 95% confidence intervals obtained from age and gender adjusted ordinal logistic models are reported.

Lifestyle and dietary habits

The objective of this further exploratory analysis was to compare socioeconomics characteristics and dietary and lifestyle habits of patient with gout followed in rheumatology settings with general population.

Available national data were retrieved from the 2010 release of the Health for All, stratifying for the maximum level of detail in terms of gender, classes of age and region (14). The relative increase of exposure in gouty patients was estimated by standardized prevalence ratios (SPR), taking into count gender, age and geographical distribution.

Compared to the general Italian population, patients with gout showed a higher prevalence of obesity (SPR: 1.82, 95%CI: 1.52-2.18) (Fig. 3). Estimates of lifestyle habits revealed a slightly lower prevalence of smoking, a lower consumption of spirits and a significantly higher consumption of wine (SPR: 1.85, 95%CI: 1.48-2.32) and beer (SPR: 2.21, 95%CI: 1.68-2.90) in patients with gout. When considering purine-rich food consumption, patients with gout showed a lower intake of beef meat (SPR: 0.80, 95%CI: 0.71-0.91) and pork meat (SPR: 0.77, 95%CI: 0.66-0.90) and a similar consumption of sausage meats and fish when compared with the general Italian population. Among other tested dietary factors, a significantly lower consumption of milk but no significant differences in the amount of dairy products, carbohydrates, vegetables and fruit consumed were observed. Finally, patients with gout had a lower employment rate and a lower educational level when compared to the Italian population and this suggests a lower socio-economic status.

These results suggest that gouty patients' lifestyle is still not fully compliant with current medical recommendations, and further efforts should be made to improve the awareness among patients with gout on the importance of lifestyle modifications.

Serum uric acid and risk of flare

In this analysis we evaluated the influence of different sUA levels on the risk of acute attack in an observational setting.

During the first 6 months of follow-up the number of flares, sUA and concurrent treatment were collected.

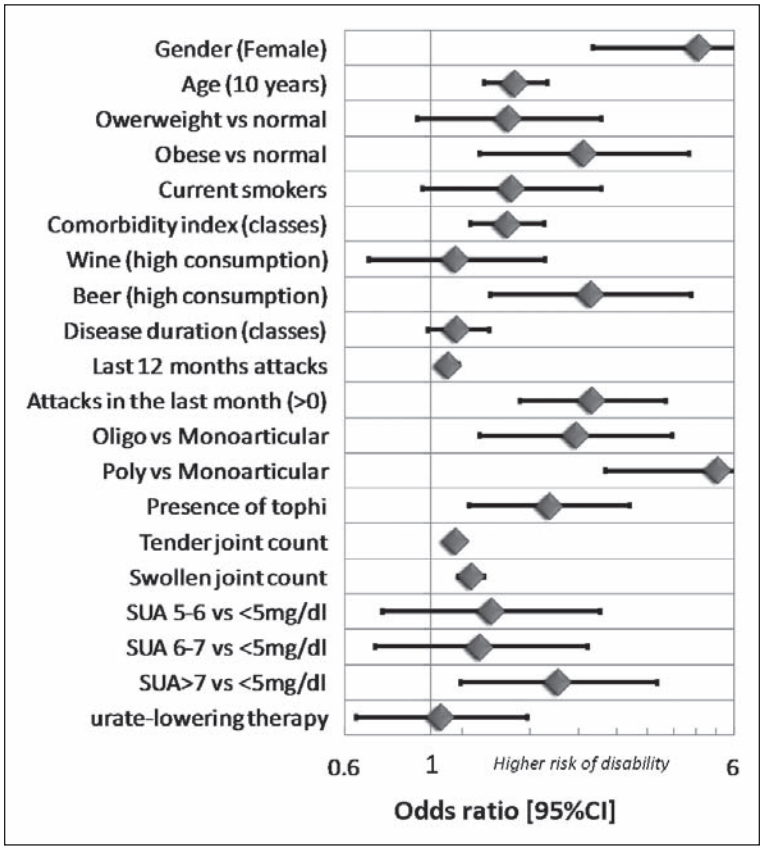


Figure 3 - Relative increase of frequency of lifestyle and dietary factors in patients with gout compared to the general Italian population. Standardised prevalence rations and 95% confidence intervals are reported.

The relationship between sUA and risk of flare was analyzed using logistic models on complete data, and estimation of the risk of flare is presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). The optimal cut-off of sUA was explored by identifying the minimum cut-off associated with a significant increase of risk of flare.
A total of 178 patients were available for this analysis: 92.7% were male with a mean (SD) age of 64.5 (10.9) years, 22.9% had tophaceous and 18.7% polyarticular disease. Mean (SD) sUA was 6.1 (1.6) mg/dl, of which 26.9% <5 mg/dl, 26.4% from 5-6 mg/dl, 16.8% from 6-7mg/dl and 29.8 above 7 mg/dl. During the follow-up of 6 months 60 patients (33.7%) presented at least one flare with a total of 140 flares.
SUA levels were linearly associated with an increased risk of flare: OR[95%CI] of 1.39 [1.13,1.71] per each mg/dl increase (Fig. 4). The adjusted analyses confirmed a similar increase of risk of flare regardless of changes in urate-lowering therapy or prophylactic treatment: OR 1.38 [1.12,1.71]. The minimum cut-off associated with a significant increase of risk of flare was 5.9 mg/dl with an OR of 1.90 [1.01,3.59].
The results of this analysis suggest that the virtual absence of risk of flare is associated with levels of uric acid levels below 4 mg/dl, but the operative cut-off of 6mg/dl is a robust limit to discriminate patients with increased risk of relapse.

Perspectives

The KING study is still to be completed, so the main future development is to achieve the primary objective.
The definition of disease-specific or general health features that are associated with disease progression against relevant outcomes for the patient, such as disability and quality of life, may be helpful in driving treatment in patients with gout.
In addition, the availability of a prospective dataset that includes a collection of detailed clinical assessment and a multiplicity of disease outcomes may be useful in the development of composite indices of activity or severity of disease, as for other rheumatic diseases, as well as to make possible collaborative studies of validation of measurement tools.
Data collection began with the study KING will continue, through its integration mortality records, in order to evaluate disease characteristics associated to harder disease outcomes.
Finally, the KING study is testing an organisational model for the diffusion of clinical and epidemiological research that responds to the priority needs of the Italian Society for Rheumatology.

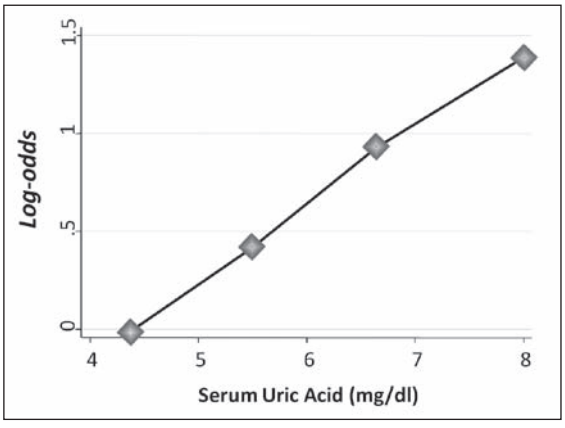


Figure 4 - Linear increase of the risk of flare in function of serum uric acid levels.

REFERENCES

1. Kim SY, Choi HK. Gout and quality of life. J Rheumatol. 2009; 36 (5): 865-8.
2. Alvarez-Nemegyei J, Cen-Piste JC, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S. Factors associated with musculoskeletal disability and chronic renal failure in clinically diagnosed primary gout. J Rheumatol. 2005; 32 (10): 1923-7.
3. Dalbeth N, Collis J, Gregory K, Clark B, Robinson E, McQueen FM. Tophaceous joint disease strongly predicts hand function in patients with gout. Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (12): 1804-7.
4. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (9): 1441-4.
5. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. J Rheumatol. 2009; 36 (5): 1041-8.
6. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (5): 582-6.
7. Hirsch JD, Terkeltaub R, Khanna D, et al. Gout disease-specific quality of life and the association with gout characteristics. Patient Relat Outcome Meas. 2010; 2010: 1-8.
8. Khanna PP, Perez-Ruiz F, Maranian P, Khanna D. Long-term therapy for chronic gout results in clinically important improvements in the health-related quality of life: short form-36 is responsive to change in chronic gout. Rheumatology (Oxford). 2011; 50 (4): 740-5.
9. Dalbeth N, Petrie KJ, House M, et al. Illness perceptions in patients with gout and the relationship with progression of musculoskeletal disability. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 (11): 1605-12.

10. Gonzalez-Alvaro I, Carmona L, Balsa A, Sanmarti R, Belmonte MA, Tena X. Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2003; 30 (4): 697-704.
11. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum. 1977; 20 (3): 895-900.
12. Ranza R, Marchesoni A, Calori G, et al. The Italian version of the functional disability index of the health assessment questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1993; 11 (2): 123-8.
13. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. J Clin Epidemiol. 1998; 51 (11): 1025-36.
14. Burgio A, Crialesi R, Loghi M. [Health for All-Italia: an indicator system on health]. Ig Sanita Pubbl. 2003; 59 (1-2): 79-97.
15. Apolone G, Mosconi P, Ware J. Questionario sullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati. Milano: Guerini e Associati 1997.

NUOVI ASPETTI DELL'INFIAMMAZIONE

Moderatori: M. Govoni (Ferrara), *C. Montecucco* (Pavia)

- L'inflammasoma
  M. Battellino (Milano)

- Produzione di citochine proinfiammatorie in pazienti con sindrome di Blau portatori della mutazione PE383K nel gene CARD15/NOD2
  P. Galozzi, E. Greco, A. Gava, P. Sfriso, D. Basso, M. Plebani, L. Punzi (Padova)

- La linfoneogenesi
  A. Manzo (Pavia)

- Livelli sierici della leptina, resistina, visfatina ed adiponectina nella sindrome periodica associata al recettore del TNF (TRAPS)
  L. Cantarini[1], L. Obici[2], G. Simonini[3], R. Cimaz[3], M.R. Bacarelli[1], G. Merlini[2], A. Vitale[1], O.M. Lucherini[1], M.G. Brizi[1], I. Muscari[1], M. Galeazzi[1], A. Fioravanti[1]
  ([1]Siena, [2]Pavia, [3]Firenze)

- Ruolo dei recettori dell'adenosina
  M. Padovan (Ferrara)

L'INFLAMMASOMA

M. BATTELLINO[1], M.F. MCDERMOTT[2], P. SARZI-PUTTINI[1]

[1]U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera "L. Sacco", Milano;
[2]Experimental Rheumatology Section, Leeds Institute of Molecular Medicine, Leeds, UK

INTRODUCTION

In 2002 Martinon et al. first demonstrated the existence of a multimolecular complex, expressed by myeloid cells and involved in the activation of the proinflammatory cytokine IL-1β, which they named "the inflammasome" (1). In the 10 years following its first description, the inflammasome has been widely characterized, and is now regarded as an intracellular sensor of exogenous molecules or damage, thereby contributing to innate immunity; furthermore, its role has emerged in several diseases known as "autoinflammatory", e.g. Familial Mediterranean Fever and Cryopyrinopathies (2). It has recently been suggested that the inflammasome may also contribute to the pathogenesis of some disorders of the adaptive immunity (3).

The main component of the inflammasome is a protein of the NOD-like receptors (NLRs) family, capable of self-oligomerization in response to several stimuli, like pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and/or damage-associated molecular patterns (DAMPs). Initially two of these NLR-proteins were found to form distinct inflammasomes, namely NLRP1 and NLRP3; later on, another NLR protein, IPAF, and recently a non-NLR protein, AIM2, were shown to assemble into inflammasome-like structures. Therefore at least four distinct types of inflammasome are currently recognized, which differ in their structure and in the nature of the activating stimulus (4). Whatever the type of inflammasome, the general mechanism of activation encompasses:

1. oligomerization of the NLR-protein;
2. recruitment of the proenzyme pro-caspase-1 into the newly formed complex;
3. conversion of pro-caspase-1 into the active caspase-1;
4. cleavage of the inactive pro-IL-1β into the active 17-kD fragment IL-1β by caspase-1.

The interaction of the NLR-protein with pro-caspase occurs either via omotypic interactions between analogous domains on each protein (i.e. the CARD domain) or with the aid of adaptor proteins, mainly ASC (4).

Active IL-1β is a potent proinflammatory stimulus on a wide array of cell types (5). Its activity is therefore tightly regulated, with the inflammasome acting as a post-translational regulator of the cytokine. Of note, inflammasome activation is not strictly required for IL-1β maturation, as in several conditions IL-1β may be cleaved by non-caspase enzymes, like neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G (6).

Inflammasomes in the defense against pathogens

Inflammasomes assemble in the cytoplasm following stimulation of the cell by conserved molecular patterns expressed by pathogens (PAMPs) and/or by endogenous damage signals (DAMPs). According to experimental evidence, each inflammasome is more sensitive to some stimuli (7).

The NLRP1-inflammasome is mainly activated by muramyl-dipeptide, a component of the peptidoglycan, and by *B. anthracis* lethal factor (8).

The IPAF-inflammasome is assembled after challenge of myeloid cells with *S. typhimurium*, *L. pneumophila*, *S. flexneri*, or *P. aeruginosa* (9-12). Flagellin or components of bacterial type III and IV secretion systems were shown to be the putative PAMPs activating the IPAF inflammasome (13).

The formation of the AIM2-inflammasome is triggered by cytosolic dsDNA, whatever its origin (14).

The NLRP3-inflammasome can be activated by a wide array of stimuli besides PAMPs, including endogenous danger signals and exogenous non-microbial particles. Influenza A virus, adenoviruses, *S. aureus, M. marinum, L. monocytogenes, S. flexneri, E. coli, N. gonorrhoae* and *C. albicans* have all been shown to trigger the assembly of the NLRP3-inflammasome (15-19); however, only for some pathogens has the PAMP been identified,

usually a pore-forming toxin, and its relationship with the NLRP3-inflammasome does not fit to a classic ligand-receptor model. Mechanisms of NLRP3-inflammasome activation are indeed complex. First, expression of the NLRP3 protein and pro-IL-1β must be induced in myeloid cells via stimulation of surface Toll-like receptors (TLRs) or cytokine receptors; second, assembly of the inflammasome must be initiated by a second signal, the nature of which is still under debate. According to experimental data, potassium efflux from the cell, production of reactive oxygen species or release of lysosomal content into the cytoplasm may all induce the formation of the NLRP3-inflammasome, acting as a common final pathway, on which diverse stimuli may converge. Therefore bacterial products are thought to indirectly activate the NLRP3-inflammasome, both through the induction of its components via TLRs and the induction of the second signal (7).

Inflammasomes in human diseases: established associations

Whereas inflammasome activity contributes to host defense against pathogens and tissue damage, its dysregulation may lead to disease. The NLRP3 inflammasome in particular has been found to be critically involved in some disorders of the innate immunity termed "autoinflammatory", in contrast with "autoimmune" diseases, where the adaptive branch is pivotal (20).

Mutations in the *CIAS1* gene, encoding the NLRP3 protein, have been found to cause the hereditary autoinflammatory syndromes collectively called "cryopyrinopathies"; they encompass a spectrum of phenotypes, from the least severe, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS), through the Muckle-Wells Syndrome (MWS), up to the most severe, Chronic Infantile Neurologic and Cutaneous and Articular Syndrome (CINCA). As demonstrated by Gattorno et al. (21), the NLRP3-inflammasome of CAPS patients has a lower threshold for activation than normal.

FCAS is characterized by recurrent bouts of fever, urticaria, conjunctivitis and arthralgias, lasting less than 24 hours. In MWS episodes are prolonged, with fever, abdominal pain, urticaria, conjunctivitis and arthritis as the main features; neurosensorial hearing loss may ensue. CINCA is characterized by a persistent inflammatory condition and by the clinical triad of cutaneous rash, arthropathy and chronic aseptic meningitis; this condition is associated with the worst prognosis, due to the neurologic involvement and the frequent development of amyloidosis (22-24).

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an hereditary autoinflammatory syndrome characterized by recurrent episodes of fever, abdominal pain, pleuritic chest pain and arthritis. It is caused by mutations in the *MEFV* gene, encoding Pyrin, which is thought to be a regulator of the NLRP3-inflammasome. Debate still remains on whether it is a positive or a negative regulator (25).

Furthermore, the pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome is caused by mutations of the *PSTPIP1* gene, encoding another regulator of the NLRP3-inflammasome function, proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein-1 (26).

Besides the above-mentioned rare hereditary syndromes, where the NLRP3-inflammasome is intrinsically overactive due to structural changes or dysfunction of its regulators, other, more common autoinflammatory conditions exist, in which the disease is rather caused by a proper response of the inflammasome to several stimuli. This is the case of crystal arthropathies. Martinon et al. demonstrated that monosodium urate crystals (MSU), as well as calcium phyrophosphate dihydrate crystals (CPPD), are able to activate the NLRP3-inflammasome with subsequent secretion of IL-1β (27). It was recently found that mononuclear cells from gouty patients require a preliminary stimulation of their TLRs for the NLRP3-inflammasome to be activated by MSU crystals, thus confirming that the aforementioned two-signal model holds true in crystal arthropathies as well (28).

Inflammasomes in human diseases: emerging associations

In recent years, dysfunction of the NLRP3-inflammasome has been suggested to have a pathogenic role in several diseases of interest in rheumatology, like juvenile idiopathic arthritis, adult-onset Still's disease and Behcet's disease and rheumatoid arthritis (RA) among others (29-31). We have recently found an upregulation of some NLRP3-inflammasome-related transcripts in PBMCs from a small cohort of RA patients compared to controls (unpublished data).

Moreover, the spectrum of diseases with presumptive involvement of the inflammasome is expanding to non-rheumatological, widespread disorders, routinely encountered in everyday practice. The most interesting example is diabetes mellitus, especially type 2 (T2D). This disease is characterized

by a combination of peripheral insulin resistance and defective production of insulin by pancreatic beta-cells. The detrimental effect of IL-1β on beta-cells has been known for a long time (32), and conflicting evidence exists on whether hyperglycemia may induce IL-1β production by the beta-cells themselves (33, 34). More recently, Masters et al. demonstrated that islet amyloid polypeptide, which accumulates in pancreatic islets of T2D patients, may activate the NLRP3-inflammasome in primed myeloid cells, with subsequent IL-1β production; this effect was confirmed on islet macrophages from an *in vivo* mouse model (35). Furthermore, several studies correlated obesity with the enhanced activation of the NLRP3-inflammasome in adipose tissue macrophages, possibly induced by the uptake of ceramide, and contributing to insulin resistance (36-39). Thus the NLRP3-inflammasome pathway may be involved in both beta-cell damage and peripheral insulin resistance in T2D.

Targeting the inflammasome pathway

The discovery that NLRP3-inflammasome overactivation is central to several autoinflammatory conditions, and that IL-1β, as its product, is the driving cytokine in the inherent pathophysiology, has prompted the research of drugs specifically aimed at this pathway. While several inflammasome inhibitors are still under development (40), molecules that target IL-1β signaling are already in use. Anakinra is a recombinant IL-1 receptor antagonist that competitively inhibits the binding of IL-1β and IL-1α to their receptor; rilonacept (IL-1 Trap) is a fusion protein consisting of the extracellular moiety of the IL-1 receptor and the Fc portion of IgG1, capable of binding to both circulating IL-1β and IL-1α; canakinumab is a fully human anti-IL-1β antibody. Cohort studies and randomized clinical trials demonstrated the efficacy of these molecules in the treatment of CAPS (especially FCAS and MWS) and in subsets of gouty patients; preliminary evidence suggest a role in the treatment of FMF and T2D as well (41-54).

REFERENCES

1. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1beta. Mol Cell. 2002; 10: 417-26.
2. Menu P, Vince JE. The NLRP3 inflammasome in health and disease: the good, the bad and the ugly. Clin Exp Immunol. 2011; 166: 1-15.
3. Shaw PJ, McDermott MF, Kanneganti TD. Inflammasomes and autoimmunity. Trends Mol Med. 2011; 17: 57-64.
4. Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. Annu Rev Immunol. 2011; 29: 707-35.
5. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood. 2011; 117: 3720-32.
6. Wittmann M, Kingsbury SR, McDermott MF. Is caspase 1 central to activation of interleukin-1? Joint Bone Spine. 2011; 78: 327-30.
7. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, et al. Inflammasomes: current understanding and open questions. Cell Mol Life Sci. 2011; 68: 765-83.
8. Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. Mol Cell. 2007; 25: 713-24.
9. Franchi L, Amer A, Body-Malapel M, et al. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1beta in salmonella-infected macrophages. Nat Immunol. 2006; 7: 576-82.
10. Amer A, Franchi L, Kanneganti T-D, et al. Regulation of Legionella phagosome maturation and infection through flagellin and host Ipaf. J Biol Chem. 2006; 281: 35217-23.
11. Miao EA, Mao DP, Yudkovsky N, et al. Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107: 3076-80.
12. Sutterwala FS, Mijares LA, Li L, et al. Immune recognition of *Pseudomonas aeruginosa* mediated by the IPAF/NLRC4 inflammasome. J Exp Med. 2007; 204: 3235-45.
13. Mariathasan S, Newton K, Monack DM, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. Nature. 2004; 430: 213-8.
14. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. Nature. 2009; 458: 514-8.
15. Thomas PG, Dash P, Aldridge JR Jr, et al. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. Immunity. 2009; 30: 566-75.
16. Muruve DA, Petrilli V, Zaiss AK, et al. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. Nature. 2008; 452: 103-7.
17. Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. Nature. 2006; 440: 228-32.
18. Warren SE, Mao DP, Rodriguez AE, et al. Multiple Nod-like receptors activate caspase 1 during Listeria monocytogenes infection. J Immunol. 2008; 180: 7558-64.
19. Duncan JA, Gao X, Huang MT, et al. Neisseria gonorrhoeae activates the proteinase cathepsin B to mediate

the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome. J Immunol. 2009; 182: 6460-9.
20. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today. 1993; 14: 426-30.
21. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1β secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. Arthritis Rheum. 2007; 56: 3138-48.
22. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108: 615-20.
23. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. Q J Med. 1962; 31: 235-48.
24. Torbiak RP, Dent PB, Cockshott WP. NOMID - a neonatal syndrome of multisystem inflammation. Skeletal Radiol. 1989; 18: 359-64.
25. Savic S, Dickie LJ, Battellino M, McDermott MF. Familial Mediterranean fever and related periodic fever syndromes/autoinflammatory diseases. Curr Opin Rheumatol. 2012; 24: 103-12.
26. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. Hum Mol Genet. 2002; 11: 961-9.
27. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006; 440: 237-41.
28. Mylona EE, Mouktaroudi M, Crisan TO, et al. Enhanced interleukin-1β production of PBMCs from patients with gout after stimulation with Toll-like receptor-2 ligands and urate crystals. Arthritis Res Ther. 2012; 14: R158. 29.
29. Scrivo R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G. Inflammation as "common soil" of the multifactorial diseases. Autoimmun Rev. 2011; 10: 369-74.
30. Rosengren S, Hoffman HM, Bugbee W, et al. Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 708-14.
31. Kolly L, Busso N, Palmer G, et al. Expression and function of the NALP3 inflammasome in rheumatoid synovium. Immunology. 2009; 129: 178-85.
32. Mandrup-Poulsen T, Pickersgill L, Donath MY. Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2010; 6: 158-66.
33. Boni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G, et al. Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta-cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 4065-74.
34. Welsh N, Cnop M, Kharroubi I, et al. Is there a role for locally produced interleukin-1 in the deleterious effects of high glucose or the type 2 diabetes milieu to human pancreatic islets? Diabetes. 2005; 54: 3238-44.
35. Masters SL, Dunne A, Subramanian SL, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1β in type 2 diabetes. Nat Immunol. 2010; 11: 897-904.
36. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. Nat Med. 2011; 17: 179-88.
37. Stienstra R, Joosten LA, Koenen T, et al. The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. Cell Metab. 2010; 12: 593-605.
38. Boden G. Ceramide: a contributor to insulin resistance or an innocent bystander? Diabetologia. 2008; 51: 1095-6.
39. Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. Nat Immunol. 2011; 12: 408-15.
40. López-Castejón G, Pelegrín P. Current status of inflammasome blockers as anti-inflammatory drugs. Expert Opin Investig Drugs. 2012; 21: 995-1007.
41. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. Lancet. 2004; 364: 1779-85
42. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory muckle-wells syndrome. Arthritis Rheum. 2011; 63: 840-9.
43. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1β inhibition. N Engl J Med. 2006; 355: 581-92.
44. Kuijk LM, Govers AMAP, Hofhuis WJD, et al. Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 1545-6.
45. McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S, et al. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 1683-4.
46. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Sustained effects of interleukin-1 receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009; 32; 1663-8.
47. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. Arthritis Rheum. 2008; 58: 2443-52.
48. Schumacher HR, Sundy JS, Terkeltaub R, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation fo urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2012; 64: 876-84.
49. Schumacher HR, Evans RR, Saag KG, et al. Rilonacept (interleukin-1 Trap) for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results of the presurge-1 trial. Arthritis Care Res. 2012.
50. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1β mAb) induces sustained remission in pediatric pa-

tients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Arthritis Res Ther. 2011; 13: 134.
51. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med. 2009; 360: 2416-25.
52. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 2095-2102.
53. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double blind trials and their initial extensions. Ann Rheum Dis. 2012.
54. Rissanen A, Howard CP, Botha J, et al. Effect of anti-IL-1β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2012.

PRODUZIONE DI CITOCHINE PROINFIAMMATORIE IN PAZIENTI CON SINDROME DI BLAU PORTATORI DELLA MUTAZIONE PE383K NEL GENE CARD15/NOD2

P. GALOZZI, E. GRECO, A. GAVA, P. SFRISO, D. BASSO, M. PLEBANI, L. PUNZI

Padova

LA LINFONEOGENESI

A. MANZO, F. BENAGLIO, B. VITOLO, M. SCARABELLI, S. BUGATTI, E. BINDA

Laboratorio di Reumatologia e Immunologia Traslazionale (LaRIT), Struttura Complessa di Reumatologia, Univeristà degli Studi di Pavia e Fondazione IRCCS, Policlinico S. Matteo

L'induzione, perpetuazione e mancata risoluzione della risposta immuno-flogistica rappresenta il cardine patogenetico della patologia sistemica e organo-specifica a connotazione autoimmunitaria. Malgrado ciò e malgrado i notevoli progressi ottenuti negli ultimi decenni nell'immunologia cellulare di base, della risposta protettiva e a trapianto, i meccanismi di induzione, amplificazione e risposta farmaco-indotta degli eventi innati, adattativi e da stress associati alla flogosi autoimmune risultano ancora scarsamente delineati. La caratterizzazione dell'assetto patologia-specifico (immunotipo), della micro-anatomia funzionale, delle dinamiche e della qualità della risposta in corso di patologia autoimmunitaria rappresenta quindi un'area di ricerca centrale in prospettiva dello sviluppo di nuovi strumenti di prevenzione, di immuno-monitoraggio e di farmaci biologici di nuova generazione auspicabilmente capaci di sopprimere l'infiammazione come evento secondario al ripristino dell'omeostasi sistemica (1).

Le sedi fisiologicamente implicate nella generazione del repertorio immunologico, nello sviluppo della risposta immune e nella regolazione del suo spettro di azione sono rappresentate dai tessuti linfoidi. Questi, sulla base di criteri ontogenetici e strutturali sono attualmente classificabili in quattro macrocategorie caratterizzate da un ampio grado di diversificazione e parziale ridondanza funzionale:

1. primari (timo e midollo osseo), deputati alla differenziazione linfocitaria e al mantenimento della tolleranza centrale;
2. secondari (linfonodi, milza, tessuti linfatici associati alle mucose-MALT, comprendenti le placche del Peyer, le strutture dell'anello del Waldeyer e i milky spot dell'omento), strutture a sviluppo fisso capaci di sostenere ricircolazione linfocitaria omeostatica e organizzare la risposta immune adattativa;
3. inducibili (criptoplacche/follicoli linfoidi isolati), compartimenti non-capsulati inducibili, capaci di espendersi dopo induzione antigenica e strategicamente localizzati in specifiche aree mucosali sedi di possibile contatto con patogeni;
4. strutture linfoidi terziarie (SLT), strutture immunologicamente competenti, inducibili ex novo in sede flogistica tramite infiltrazione linfocitaria locale e parziale riprogrammazione di caratteristiche del tessuto linfoide secondario (linfoneogenesi) (2).

Grazie alla crescente disponibilità di tecniche bioptiche e di imaging (3-5), lo studio di questi distretti risulta oggi più accessibile, con un progressivo incremento quindi delle nostre possibilità di valutazione diretta dei compartimenti in cui avvengono tollerizzazione e risposta adattativa e del loro comportamento in fase di remissione clinica o in risposta ai trattamenti efficaci. In questa prospettiva, un'area di crescente interesse è rappresentata dallo studio del tessuto linfoide loco-regionale, definizione riferibile al complesso di strutture linfoidi in relazione anatomica e funzionale diretta con il tessuto periferico, caratterizzate sia da una componente costitutiva (i linfonodi drenanti, la rete dei vasi linfatici afferenti) che inducibile (le SLT). Evidenza sperimentale crescente dimostra infatti il potenziale impatto di questo sistema in molteplici aspetti della partologia infiammatoria cronica immuno-mediata locale, sia tramite meccanismi direttamente correlati all'attivazione e regolazione immunitaria specifica, che attraverso il controllo di componenti aspecifiche del processo flogistico.

Tra le evidenze recenti di maggiore rilevanza riferibili alla componente costitutiva, riportiamo alcuni studi in modelli sperimentali di artrite indicanti il ruolo protettivo del drenaggio linfatico al linfonodo regionale sulla progressione del danno locale, processo modulato in parte della componente B cellulare linfonodale (6). Da un punto di vista strettamente immunologico, è stato evidenziato come il tessuto linfoide drenante possa condizionare l'acquisizione di capacità migratorie tessuto regionale-specifiche in cellule T effettrici attivate in situ

(7), partecipare alla risposta autoimmunitaria umorale (8) o controllare l'attivazione T cellulare tramite meccamismi di tolleranza periferica (9). La molteplicità delle funzioni e lo spettro fisio-patologico del tessuto linfoide loco-regionale, che viene messo in evidenza da questi studi, non può essere tuttavia compresa pienamente senza considerare la sua componente più periferica ed inducibile rappresentata dal processo di linfoneogenesi e dalle SLT (10).

Per introdurre brevemente le basi biologiche di questo processo è importante enfatizzare come esso non sia tessuto o patologia specifico né condizionato da specifici agenti eziologici. Evidenza di un processo di linfoneogenesi o formazione di SLT è stata infatti riportata in varie malattie immunomediate associate ad autoimmunità, in tumori, reazioni da rigetto di trapianto e patologie infettive di natura virale, batterica e protozoaria. Per quanto la gerarchia filogenetica e le dinamiche di inerazione tra SLT e linfonodi drenanti siano ancora poco chiare, questi dati indicano come la costituzione di tessuto linfoide ectopico possa essere considerata una componente della risposta protettiva o di immunosorveglianza e uno dei potenziali outcome dell'infiammazione cronica, nel contesto della risposta a stimoli di difficile eradicazione (2).

Il potenziale immunobiologico del processo di linfoneogenesi, pur nell'ambito dell'ampia eterogeneità strutturale e funzionale (ancora parzialmente definita) che lo contraddistingue (11-13), è supportato da numerosi studi in vivo che suggeriscono la capacità di promuovere deviazione in situ della ricircolazione costitutiva di linfociti naive T e B, di supportare l'attivazione e differenziazione linfocitaria, di generare memoria immunologica e catalizzare risposte cellulari e umorali anche in assenza di organi linfoidi secondari (14-20).

Dal punto di vista dell'impatto fisio-patologico queste caratteristiche sono state associate a una molteplicità di effetti che spaziano dai fenomeni allo-autoimmunitari (21, 22), alla linfomagenesi (23) ma anche alla protezione anti-infettiva (18) e antitumorale (19, 20, 24) fino alla capacità immuno-regolatoria (25, 26), variabilità imputabile sia al contesto patologico specifico che, probabilmente, anche alla sopra descritta eterogeneità ancora nascosta dietro alla corrente definizione di tessuto linfoide ectopico.

Gli studi riportati in questo breve sommario pongono in evidenza l'ampia potenzialità conoscitiva e applicativa cross-disciplinare associata allo studio del tessuto linfoide, con particolare riferimento al compartimento loco-regionale. Le caratteristiche funzionali, dinamiche e anatomiche della sua componente inducibile periferica (SLT) hanno portato questo aspetto al centro di crescente interesse in vari ambiti bio-medici quali la reumatologia, l'oncologia, l'infettivologia, la trapiantologia, la vaccinologia e l'immunoingegneria (27, 28). La possibilità di modulare la reazione immuno-infiammatoria tramite manipolzione di tessuto linfoide direttamente in sede patologica, e di visualizzare fenomeni immunologici attivi in compartimenti target accessibili potrebbero portare a futuri sviluppi in campo terapeutico, nella area dei biomarcatori (29) e nella comprensione eziopatogenetica di numerose malattie immuno-mediate.

BIBLIOGRAFIA

1. Albani S, Koffeman EC, Prakken B. Induction of immune tolerance in the treatment of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 272-81.
2. Manzo A, Bombardieri M, Humby F, Pitzalis C. Secondary and ectopic lymphoid tissue responses in rheumatoid arthritis: from inflammation to autoimmunity and tissue damage/remodeling. Immunol Rev. 2010; 233: 267-85.
3. Scirè CA, Epis O, Codullo V, et al. Immunohistological assessment of the synovial tissue in small joints in rheumatoid arthritis: validation of a minimally invasive ultrasound-guided synovial biopsy procedure. Arthritis Res Ther. 2007; 9: R101.
4. Manzo A, Caporali R, Vitolo B, et al. Subclinical remodelling of draining lymph node structure in early and established rheumatoid arthritis assessed by power Doppler ultrasonography. Rheumatology. 2011; 50: 1395-400.
5. de Hair MJ, Zijlstra IA, Boumans MJ, van de Sande MG, Maas M, Gerlag DM, Tak PP. Hunting for the pathogenesis of rheumatoid arthritis: core-needle biopsy of inguinal lymph nodes as a new research tool. Ann Rheum Dis. 2012 Jul 6. [Epub ahead of print].
6. Li J, Zhou Q, Wood RW, et al. CD23(+)/CD21(hi) B-cell translocation and ipsilateral lymph node collapse is associated with asymmetric arthritic flare in TNF-Tg mice. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R138.
7. Hammerschmidt SI, Ahrendt M, Bode U, et al. Stromal mesenteric lymph node cells are essential for the generation of gut-homing T cells in vivo. J Exp Med. 2008; 205: 2483-90.
8. Mandik-Nayak L, Wipke BT, Shih FF, Unanue ER, Allen PM. Despite ubiquitous autoantigen expression, arthritogenic autoantibody response initiates in the local lymph node. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 14368-73.
9. Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm. Trends in Immunology. 2011; 32: 12-8.

10. Aloisi F, Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. Nature Rev Immunol. 2006; 6: 205-16.
11. Manzo A, Paoletti S, Carulli M, et al. Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis. Eur J Immunol. 2005; 35: 1347-59.
12. Barone F, Bombardieri M, Manzo A et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2005; 52: 1773-84.
13. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, et al. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. PLoS Medicine. 2009; 6: e1.
14. Lee Y, et al. Recruitment and activation of naive T cells in the islets by lymphotoxin beta receptor-dependent tertiary lymphoid structure. Immunity. 2006; 25: 499-509.
15. Nasr IW, Reel M, Oberbarnscheidt MH, et al. Tertiary lymphoid tissues generate effector and memory T cells that lead to allograft rejection. Am J Transplant. 2007; 7: 1071-79.
16. Nacionales DC, et al. B cell proliferation, somatic hypermutation, class switch recombination, and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in murine lupus. J Immunol. 2009; 182: 4226-36.
17. Moyron-Quiroz JE, Rangel-Moreno J, Hartson L, et al. Persistence and responsiveness of immunologic memory in the absence of secondary lymphoid organs. Immunity. 2006; 25: 643-54.
18. Moyron-Quiroz JE, et al. Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) in respiratory immunity. Nat Med. 2004; 10: 927-34.
19. Yu P, et al. Priming of naive T cells inside tumors leads to eradication of established tumors. Nat Immunol. 2004; 5: 141-49.
20. Schrama D, et al. Immunological tumor destruction in a murine melanoma model by targeted LTalpha independent of secondary lymphoid tissue. Cancer Immunol Immunother. 2008; 57: 85-95.
21. Thaunat O, Patey N, Caligiuri G, et al. Chronic rejection triggers the development of an aggressive intragraft immune response through recapitulation of lymphoid organogenesis. J Immunol. 2010; 185: 717-28.
22. Sims GP, Shiono H, Willcox N, Stott DI. Somatic hypermutation and selection of B cells in thymic germinal centers responding to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. J Immunol. 2001; 167: 1935-44.
23. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. 2011. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1363-68.
24. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. J Clin Oncol. 2008; 26: 4410-7.
25. Shields JD, Kourtis IC, Tomei AA, Roberts JM, Swartz MA. Induction of lymphoidlike stroma and immune escape by tumors that express the chemokine CCL21. Science. 2010; 328: 749-52.
26. Li W, Bribriesco AC, Nava RG, et al. Lung transplant acceptance is facilitated by early events in the graft and is associated with lymphoid neogenesis. Mucosal Immunol. 2012; 5: 544-54.
27. Irvine DJ, Stachowiak AN, Hori Y. Lymphoid tissue engineering: invoking lymphoid tissue neogenesis in immunotherapy and models of immunity. Semin Immunol. 2008; 20: 137-46.
28. Melody AS, Hirosue S, Hubbell JA. Engineering Approaches to Immunotherapy. Sci Transl Med. 2012; 4: 148.
29. Bugatti S, Manzo A, Benaglio F, et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. Arthritis Res Ther. 2012; 14: R34.

LIVELLI SIERICI DELLA LEPTINA, RESISTINA, VISFATINA ED ADIPONECTINA NELLA SINDROME PERIODICA ASSOCIATA AL RECETTORE DEL TNF (TRAPS)

L. CANTARINI[1], L. OBICI[2], G. SIMONINI[3], R. CIMAZ[3], M.R. BACARELLI[1], G. MERLINI[2], A. VITALE[1], O.M. LUCHERINI[1], M.G. BRIZI[1], I. MUSCARI[1], M. GALEAZZI[1], A. FIORAVANTI[1]

[1]*Siena;*
[2]*Pavia;*
[3]*Firenze*

RUOLO DEI RECETTORI DELL'ADENOSINA

M. PADOVAN

Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Ferrara

Vi sono crescenti evidenze di un coinvolgimento dell'adenosina e dei suoi recettori nella regolazione dei processi infiammatori. L'adenosina è un neuromodulatore che esplica la sua azione attraverso l'interazione con 4 recettori di membrana denominati A_1, A_{2A}, A_{2B} e A_3. I recettori A_1 e A_3 hanno un'azione inibitoria sulla produzione di cAMP, mentre A_{2A} e A_{2B} stimolano l'adenilato ciclasi aumentando la produzione di cAMP. E' noto che il cAMP determina una grande varietà di effetti di tipo anti-infiammatorio costituendo un legame importante fra adenosina e flogosi. La stimolazione dei recettori dell'adenosina può avere anche differenti effetti sulla liberazione di citochine pro-infiammatorie. In particolare la stimolazione del recettore A_{2A} inibisce la produzione di TNF-α e IL-1β, ma anche di metallo proteinasi, implicate nella patogenesi del danno strutturale. Precedenti studi hanno dimostrato come MTX esplichi la sua azione anti-infiammatoria incrementando i livelli di adenosina e quindi favorendo gli stimoli mediati dai recettori A_{2A} e A_3. Nell'artrite reumatoide sembra esservi una overespressione dei recettori A_3 direttamente correlata ad alti livelli di citochine pro-infiammatorie suggerendo che la modulazione di questi recettori possa agire nella riduzione della patologia stessa. Recentemente è stato dimostrato che pazienti affetti da artrite reumatoide sia non trattati farmacologicamente che trattati con MTX presentano alterazioni nell'affinità e nel numero dei recettori A_{2A} e A_3 dell'adenosina. Peraltro, vi sono evidenze preliminari di un reset a livelli di normalità di questi stessi recettori dopo esposizione al trattamento con farmaci anti-TNF. I dati della letteratura suggeriscono il coinvolgimento della via dell'adenosina nell'artrite reumatoide e nella risposta terapeutica al MTX evidenziando l'utilità di approfondire, da un punto di vista farmacologico e funzionale, il potenziale ruolo dei recettori dell'adenosina nella modulazione della flogosi articolare nell'artrite reumatoide ma anche nelle altre patologie infiammatorie in ambito reumatologico.

BIBLIOGRAFIA

1. Varani K, Massara A, Vincenzi F, et al. Normalization of A_{2A} and A_3 adenosine receptor up-regulation in rheumatoid arthritis patients by treatment with anti-tumor necrosis factor α but not methotrexate. Arthritis Rheum. 2009; 60: 2880-91.
2. Varani K, Padovan M, Govoni M, Vincenzi F, Trotta F, Borea PA. The role of adenosine receptors in rheumatoid arthritis. Autoimmun. Rev. 2010; 10: 61-4.
3. Varani K, Padovan M, Vincenzi F, et al. A_{2A} and A_3 adenosine receptor expression in rheumatoid arthritis: upregulation, inverse correlation with disease activity score and suppression of inflammatory cytokine and metalloproteinase release. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R197.

INFEZIONI E MALATTIE REUMATICHE

Moderatori: L. Altomonte (Roma), *F. Trotta* (Ferrara)

- Infezioni emergenti e artropatie
  P. Viale (Bologna)

- IL-18: un biomarker per la diagnosi differenziale tra AOSD e sepsi
  S. Colafrancesco, R. Priori, A. Minniti, C. Alessandri, C. Perricone, G. Iaiani, G. Valesini (Roma)

- Reumatismo articolare acuto e reumatismi post-streptococcici
  V. Gerloni (Milano)

- Rate of serious infections in Behcet's disease patients receiving biologic therapies: a prospective observational study
  C. Ferrari, R. Talarico, C. Stagnaro, L. Bazzichi, A. D'Ascanio, S. Bombardieri (Pisa)

- Spondiloartriti reattive
  C. Palazzi (Matera)

INFEZIONI EMERGENTI E ARTROPATIE

P. VIALE
Bologna

Non pervenuto

IL-18: UN BIOMARKER PER LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA AOSD E SEPSI

S. COLAFRANCESCO, R. PRIORI, A. MINNITI, C. ALESSANDRI, C. PERRICONE, G. IAIANI, G. VALESINI

Roma

REUMATISMO ARTICOLARE ACUTO E REUMATISMI POST-STREPTOCOCCICI

V. GERLONI

U.O.D. Reumatologia dell'Età Evolutiva, Dipartimento e Cattedra di Reumatologia dell'Università, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Il possibile danno permanente della Malattia Reumatica (MR) valvulopatia e cardiopatia reumatica cronica (CRC), che si manifesta prevalentemente in età pediatrica, rappresenta ancor oggi un'emergenza socio-sanitaria: dai 12 ai 20 milioni di persone nel mondo sono affetti da MR, e questa miete annualmente 250-500.000 vittime. Nei paesi in via di sviluppo di Asia, Africa, Sudamerica e Oceania la MR è endemica con un'incidenza annua in età scolare di 100-200/100.000, nella maggior parte dei paesi della Comunità Europea è invece inferiore a 1/100.000.

La rarità della MR nei nostri paesi, e quindi la scarsa esperienza che hanno di essa i giovani medici, fa si che questa possa restare misconosciuta, ma espone anche al rischio inverso di una diagnosi per eccesso che non è senza conseguenze dannose. Uno dei motivi più frequenti che portano alla consultazione reumatologica pediatrica, è senza dubbio la presenza di un titolo antistreptolisinico (ASLO o TAS) elevato, in esami del sangue eseguiti per lo più a causa di artromialgie in un quadro di "dolori della crescita" e/o iperlassità legamentosa.

Molti di questi bambini ancor oggi giungono alla consulenza reumatologica pediatrica dopo mesi o anni di profilassi con penicillina intramuscolare mensile, e talora con l'indicazione a limitazioni della loro attività fisica, nella convinzione errata che i "reumatismi nel sangue", cioè un elevato titolo anticorpale anti Streptococco-βemolitico di Gruppo A (SβEGA), richieda una terapia o una profilassi.

Tuttavia, anche nei paesi sviluppati, l'interesse e l'allerta nei confronti della MR devono restare alti perché, nonostante il drastico declino dagli anni '50, il problema continua a sussistere, con una recrudescenza dagli ultimi anni '80 e non solo nelle situazioni socio-economiche e sanitarie più svantaggiate. Inoltre, molti pazienti affetti da MR, giunti per emigrazione dai paesi sottosviluppati, vengono oggi trattati nelle strutture sanitarie dei paesi industrializzati. La diagnosi e il trattamento delle infezioni da SβEGA delle vie aeree superiori (*profilassi primaria* della MR), dell'attacco acuto di MR e la prevenzione delle sue recidive (*profilassi secondaria*), sono argomenti di significativa importanza socio-sanitaria.

L'attacco acuto di MR o Acute *Rheumatic Fever* (ARF) o reumatismo articolare acuto (RAA) è una malattia infiammatoria multisistemica immunomediata che insorge, in soggetti predisposti, quale sequela non suppurativa tardiva di un'infezione del faringe, non trattata o non adeguatamente trattata, da SβEGA o *Lancefield group A streptococcus (GAS)* [S. piogenes]. Si manifesta per lo più con una poliartrite acuta migrante e/o con una Cardite Reumatica acuta (CR). Altre manifestazioni diagnostiche sono la chorea minor, l'eritema marginato e i noduli reumatici di Meynet (criteri diagnostici maggiori di Jones) che sono autolimitantesi e guariscono senza esiti. Il coinvolgimento cardiaco è la manifestazione più grave, anche mortale in fase acuta, soprattutto in passato, e con possibile cronicizzazione della flogosi e/o con sequele emodinamiche cioè con una Cardiopatia Reumatica Cronica (CRC). La CRC, solitamente stenosi o steno-insufficienza mitralica, secondaria alla fibrosi e calcificazione della valvola, è la conseguenza più grave della MR, la principale causa nel mondo di cardiopatia acquisita.

La MR difficilmente compare prima dei 5 anni e ha la massima incidenza tra i 6 e i 18 anni. Recentemente nei paesi industrializzati è stata osservata una tendenza alla comparsa in età più avanzata, con quasi ¼ dei casi in età adulta. Nei nostri climi l'incidenza della MR è massima nei mesi invernali e primaverili, in rapporto anche con il calendario scolastico. Non esiste una predisposizione razziale o geografica, come dimostra la diffusione della malattia in ogni parte del mondo. Entrambi i sessi dimostrano pari suscettibilità alla malattia, la chorea tuttavia è decisamente più frequente nelle femmine.

Nei paesi industrializzati l'incidenza della MR ha subito una consistente *flessione* dall'inizio del secolo, *già prima dell'introduzione della terapia antibiotica*. Con il miglioramento delle condizioni socio-ambientali poi con l'introduzione della penicillina la mortalità si è praticamente azzerata e la morbilità è precipitata a valori molto bassi. In Italia la prevalenza di vizi cardiaci reumatici nell'età scolare è scesa da valori >1% nel dopoguerra a valori attorno allo 0.06 % alla fine degli anni 70. Per spiegare questo fenomeno si ipotizza: una maggiore resistenza immunitaria dell'ospite, per le migliorate condizioni nutrizionali e ambientali, e una selezione, operata dall'antibiotico terapia, verso i ceppi non A, e tra gli A verso sierotipi M, meno virulenti.

Sulla base delle differenze della proteina M, della parete cellulare, si distinguono almeno 120 sierotipi/ceppi di SβEGA, non tutti sono "reumatogeni", la reumatogenicità dipenderebbe da differenze nella struttura del DNA batterico. Le infezioni extrafaringee non evolvono mai in MR, sembra invece che provochino più facilmente glomerulonefrite. Peraltro, tipi sierologici con alta virulenza vengono spesso isolati anche in bambini asintomatici (portatori sani).

Solo l'1-2% della popolazione generale sviluppa la MR in conseguenza di un'angina da SβEGA, mentre tra quelli che hanno già sofferto di un attacco di MR, una reinfezione streptococcica determina una recidiva nel 30-40% dei casi (è quindi maggiore l'importanza dei fattori legati all'ospite rispetto a quelli legati all'agente infettivo). Avvalora l'ipotesi di una predisposizione genetica l'aggregazione familiare dei casi (di qui l'importanza, nel sospetto diagnostico di un'accurata anamnesi familiare).

Non è stata dimostrata un'associazione con antigeni HLA è però accertata la presenza di un alloantigene di membrana sui linfociti B, non del sistema HLA, riconosciuto dall'anticorpo monoclonale D8/17 (antisiero monoclonale preparato immunizzando il topo con i B-linfociti dei pazienti con MR) che conferirebbe elevata suscettibilità alla MR. I linfociti B del 100% dei pazienti con MR presentano reattività con l'anticorpo D8/17 contro il 10% dei controlli sani.

Le manifestazioni articolari e sierositiche della MR vengono attribuite alla deposizione di immunocomplessi, contenti antigeni streptococcici.

L'interessamento cardiaco, invece, costituisce il modello più convincente di "mimetismo molecolare" (aggressione di cellule o tessuti dell'organismo operata da anticorpi, o cellule sensibilizzate, con reattività crociata, diretti cioè verso determinanti antigenici (epitopi) comuni, condivisi sia dall'organismo che dall'agente estraneo che li ha suscitati.

La cellula streptococcica, con la sua complessa struttura e i suoi numerosi prodotti esocellulari, è un mosaico di antigeni, molti dei quali presentano mimetismo molecolare con strutture dell'organismo umano.

I sistemi antigenici a reattività crociata streptococco-cuore storicamente più conosciuti sono: l'antigene di Kaplan, e l'antigene di Goldstein e Halpern. Gli *"heart-related antigens" dello streptococco* suscitano nel *soggetto costituzionalmente predisposto*, una reazione anticorpale anti-streptococco, che diventa, per il fenomeno della reattività crociata, una reazione anche anti-cuore; questa risposta anticorpale crociata anti-cuore, probabilmente potenziata e favorita dai *prodotti esocellulari dello streptococco* con lesività diretta sui tessuti cardiaci, induce lesioni delle membrane delle cellule cardiache che determinano la *liberazione di costituenti endocellulari, i quali fungono da autoantigeni* stimolando la formazione di veri e propri autoanticorpi.

Si instaura così la fase autoimmunitaria della malattia, svincolata dallo SβEGA. Parallelamente si sviluppa, stimolata dall'attività adiuvante dei *derivati della parete cellulare dello SβEGA*, un'autoimmunità cellulomediata sul modello delle reazioni di tipo ritardato.

Nei pazienti con corea reumatica sono presenti anticorpi contro antigeni citoplasmatici dei neuroni dei nuclei subtalamici.

Il quadro classico dell'attacco di RAA, se non abortito da una terapia anti-infiammatoria precoce, è quello di una poliartrite febbrile, migrante e sostitutiva, autolimitantesi, molto sensibile alla somministrazione di aspirina o FANS, ma che guarisce senza esiti anche se non trattato (la MR, secondo il noto aforisma di Lériche, lambisce le articolazioni e morde il cuore). In ampie casistiche di pazienti, spesso subito trattati, il coinvolgimento mono-articolare è frequente (25%). L'interessamento articolare è più comune e più grave negli adolescenti e nei giovani adulti.

L'artrite con sintomi sistemici, febbre, profonda stanchezza e pallore pone la MR in diagnosi differenziale con l'Artrite Reumatoide (o Idiopatica) Giovanile a esordio sistemico e con le neoplasie. Febbre e artralgie sono manifestazioni minori dei Criteri di Jones.

La CR si manifesta *sempre* con *endocardite* (*valvulite*), mitrale e aorta sono le sedi predilette. Pericardio e miocardio possono essere colpiti, ma sempre in associazione alle valvole cardiache, miocardite o pericardite isolate devono far pensare a un'altra diagnosi.
Un danno valvolare grave associato a miocardite può causare un'insufficienza cardiaca congestizia con rischio di morte in fase acuta. All'ECG caratteristico è l'allungamento del tratto P-Q, con conseguente bradicardia, ma sono possibili tutti i gradi di blocco cardiaco: 1°, 2° e 3°, compresa la dissociazione atrio-ventricolare. Possibili anche alterazioni aspecifiche del tratto ST-T, sopralivellamento del tratto S-T e inversione dell'onda T.
L'Ecocolordoppler cardiaco, evidenzia segni di CR praticamente in tutti i pazienti con MR (nell'epidemia dello Utah con l'eco-doppler il 91% dei pazienti ha manifestato segni di cardite). Attualmente però l'American Heart Association (AHA) dice che*: "un rigurgito valvolare, se non è accompagnato da un reperto ascoltatorio, ma è documentato solo dal reperto strumentale eco ed ecocolordoppler, non può essere utilizzato come criterio diagnostico e non può perciò essere utilizzato per fare diagnosi di cardite secondo i Criteri di Jones"*.
Queste metodiche, infatti, soprattutto nei bambini, possono mettere in evidenza rigurgiti minimi fisiologici.
Il quadro clinico del RAA nei paesi industrializzati è cambiato, con segni generali attenuati e spesso mono-oligoartrite o a semplici artralgie.
Tuttavia, solitamente, la VES, la PCR e le mucoproteine sieriche sono molto aumentate (queste nelle forme carditiche sono in genere l'ultimo parametro a ritornare alla norma), è presente leucocitosi neutrofila e spiccata anemizzazione, e i parametri di laboratorio tendono a risolversi più lentamente, anche molto tempo dopo la risoluzione del quadro clinico.
Tipico delle fasi precoci, ma raro, è l'eritema marginato (eritema anulare, eritema iris), eccezionali i noduli di Meynet, ma entrambi sono criteri diagnostici maggiori.
La "corea minor" (corea di Sydenham o ballo di S. Vito) è una complicanza tardiva, solitamente si associa a CR, colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile, anche durante la gravidanza, non colpisce i maschi adulti. Solitamente i movimenti patologici sono bilaterali ma più evidenti da un lato, talora unilaterali (emicorea). È necessario escludere altre malattie neurologiche (corea di Huntington, malattia di Wilson), reazioni a farmaci e soprattutto il lupus cerebrale.
Criterio a favore di una recente infezione streptococcica dell'orofaringe, importante per la diagnosi di RAA, è l'anamnesi positiva per un episodio di faringo-tonsillite streptococcica 1-3 settimane prima dell'esordio dell'artrite (anche se un'anamnesi negativa non consente di escludere la diagnosi perchè l'episodio infettivo può essere subclinico nel 20-30% dei casi. Mentre il tampone faringeo raramente è positivo al momento dell'attacco di RAA e, anche se positivo, non ci permette di distinguere tra una vera infezione streptococcica e una condizione di portatore sano che non si associa mai con la MR.
L'*elevazione del titolo degli anticorpi anti-streptococco* (ASLO/TAS o altri), anche se *necessaria per una diagnosi definitiva di certezza, sulla base dei criteri di Jones*, è *di limitata utilità clinica immediata* per due motivi: la possibilità di interpretare il suo risultato è tardiva, infatti per diagnosticare una recente infezione, è necessario dimostrare un progressivo aumento del titolo a distanza di 2-3 settimane dalla prima titolazione (in molti bambini, infatti, il titolo può persistere elevato a distanza di molte settimane o mesi da una pregressa infezione, e ritornare solo molto lentamente alla norma in 6-12 mesi), inoltre nel 20% dei casi di RAA non è possibile dimostrare un'elevazione dell'ASLO (se, tuttavia, si esegue la ricerca di più di un anticorpo, la probabilità di evidenziare un movimento anticorpale contro lo SβEGA praticamente raggiunge il 100%). Naturalmente il movimento dell'ASLO/TAS è a sostegno dell'ipotesi diagnostica, ma non la conferma se non ci sono i criteri clinici, e non è una misura dell'attività reumatica. Infine, sono possibili titoli ASLO elevati in risposta a streptococchi non-A (gruppi C e G), quindi questo dato da solo non ha nessun significato diagnostico, ma deve essere valutato nel contesto del quadro clinico.
La diagnosi di MR impone una profilassi di lunga durata, nell'intento di evitare recidive d'infezione da SβEGA responsabili di recidive della malattia, è pertanto estremamente importante che sia corretta onde evitare che il bambino sia sottoposto per anni, talora fino all'età adulta, a una terapia non necessaria e invasiva. Per la diagnosi di MR vengono universalmente adottati i Criteri di Jones, proposti negli anni 50, revisionati quattro volte, l'ultima nel 1992 dall'AHA, per aumentarne la specificità, e ritenuti tuttora altamente affidabili per la diagnosi del primo attacco di MR(Tabella I).

Tabella I - Linee guida per la diagnosi dell'attacco iniziale di malattia reumatica (Criteri di Jones, revisione 1992).

Manifestazioni maggiori
Cardite
Poliartrite
Chorea
Eritema marginato
Noduli sottocutanei
Manifestazioni minori
Artralgia
Febbre
Elevazione dei reattanti della fase acuta (Velocità di eritrosedimentazione - Proteina C reattiva)
Allungamento dell'intervallo PR
Dimostrazione di precedente infezione streptococcica
Coltura della gola o test rapido per l'antigene streptococcico positivo
Titolo degli anticorpi anti-streptococco in incremento

Secondo i Criteri di Jones (subordinatamente alla dimostrazione di una precedente infezione da SβEGA) 2 manifestazioni maggiori o 1 maggiore + 2 minori, indicherebbero con alta probabilità la diagnosi di MR. Tuttavia si possono realizzare condizioni d'incertezza, in particolare nel caso di cardite o corea isolata. In considerazione dell'alto rischio di recidive, talora con coinvolgimento cardiaco, nei soggetti non profilassati, è comunque preferibile una diagnosi in eccesso che non in difetto. La mancata dimostrazione del precedente infettivo streptococcico rende dubbia la diagnosi. Esistono tuttavia tre circostanze nelle quali la diagnosi può essere fatta senza aderire strettamente ai criteri di Jones:

1) nel caso di corea isolata a insorgenza tardiva rispetto all'infezione streptococcica,
2) nel caso del riscontro tardivo di una cardite sintomatologicamente silente,
3) nel caso di recidiva in un paziente che già ha sofferto di uno o più attacchi di MR.

La maggior parte dei pazienti con recidiva di MR soddisfano i Criteri di Jones, ma talvolta risulta difficile riconoscere i segni di una cardite acuta nel corso di una recidiva in un paziente con preesistente valvulite reumatica, a meno che non venga interessata un'altra valvola oppure insorga una pericardite. In questi casi anche un solo criterio maggiore oppure più criteri minori, se esistono le prove di una recente infezione streptococcica, autorizza la diagnosi di recidiva reumatica.

Ogni caso di angina streptococcica, accertata o sospetta, particolarmente nei soggetti "a rischio" per età, familiarità o condizioni ambientali, va trattato con antibiotici a dosaggio pieno per un periodo di tempo adeguato.

La terapia iniziata entro 5-9 giorni dall'esordio, è in grado di prevenire la MR. Attendere pochi giorni, per l'esito delle colture batteriche, non compromette quindi l'efficacia della profilassi primaria. Il trattamento deve essere assicurare livelli ematici terapeutici per almeno 10 giorni, che si possono ottenere con una singola iniezione i.m. di penicillina G benzatina (600.000 U per un peso ≤27 kg, 1.200.000 U >27 kg).

La penicillina-G-benzatina consente di essere somministrata in un'unica iniezione garantendo livelli ematici batteriolitici per 2-3 settimane, e tale approccio dovrebbe essere quello d'elezione. *Dopo la terapia penicillinica, tuttavia, il 10-15% dei pazienti resta portatore sano dello SβEGA*. Sono state perciò impiegate con successo anche le cefalosporine di prima generazione, e alcuni studi indicherebbero una loro maggior efficacia nell'eradicare lo SβEGA e ridurre il tasso di portatori sani, ma molti soggetti allergici alla penicillina lo sono anche alle cefalosporine che hanno un anello betalattamico in comune con la penicillina.

Nonostante ciò la terapia penicillinica dell'infezione da SβEGA resta quella di prima scelta per la sua provata efficacia nel prevenire la MR, il basso costo, la facile reperibilità anche nei paesi sottosviluppati e il suo stretto spettro antibatterico. Nei soggetti allergici alla penicillina il farmaco di prima scelta resta l'eritromicina per os (500 mg nell'adulto, 40-50 mg/kg/die nel bambino, in 4 somministrazioni giornaliere).

Tuttavia, la resistenza dello SβEGA ai macrolidi ha raggiunto in molti paesi il 15% dei casi, soprattutto dove è stata usata come prima scelta nel trattamento del mal di gola (in Italia raggiunge il 30%). I nuovi macrolidi (azitrocina e claritromicina) sono altrettanto efficaci, richiedono una sola somministrazione giornaliera per 5 giorni e hanno meno effetti collaterali gastroenterici, ma sono più costosi ed espongono a un maggior rischio di selezione di ceppi patogeni dalla flora saprofita, inoltre sono segnalati di recente casi di resistenza dello S. pyogenes ai macrolidi di nuova generazione. Nel caso di *SβEGA produttori di penicillinasi* va usata la clindamicina o l'amoxicillina/acido clavulanico.

All'esordio dell'attacco acuto di MR bisogna essere certi dell'eradicazione dello SβEGA, per evitare l'esposizione cronica agli antigeni streptococcici. Pertanto *è d'obbligo la terapia antibiotica,*

sia nel caso di tampone positivo sia negativo per SβEGA (in questa seconda evenienza la terapia antibiotica avrà il significato dell'inizio della profilassi secondaria delle recidive). Tale terapia/profilassi antibiotica segue le identiche linee guida della profilassi primaria.

Solitamente, quando il paziente con RAA giunge all'osservazione del reumatologo, è già stata impostata dal medico base una terapia con FANS, tuttavia questa non andrebbe instaurata troppo precocemente (raccomansazione dell'OMS) perché, stroncando il classico quadro della poliartrite migrante, potrebbe impedire o ritardare la diagnosi di RAA.

È invalso l'uso di trattare il RAA con cortisonici nei casi con interessamento carditico, con l'acido acetil salicilico (ASA) nelle forme artritiche. I pochi studi randomizzati controllati, dimostrerebbero che il trattamento sia con ASA sia con cortisone non altera la prognosi a lungo termine della cardiopatia reumatica, ma la maggior parte di questi studi sono "storici" (6 condotti tra il 1950 e il 1965 e solo due in seguito) e la validità dell'analisi statistica, così come i criteri di valutazione dell'outcome, non soddisfano gli standard attuali. C'è una certa evidenza, tuttavia, di come la terapia steroidea della cardite attiva, rispetto alla terapia con ASA, sembri ridurre il numero di esiti valvolari irreversibili. Non c'è dubbio, invece, che il cortisone induca una remissione clinica e laboratoristica (di tutti gli indici di flogosi) molto più rapida di quella ottenuta con ASA o altri FANS. Inoltre la terapia steroidea a breve termine dell'attacco acuto di MR, presenta numerosi vantaggi rispetto all'ASA:

- non è praticamente gravata da effetti indesiderati, rispetto a quelli quasi inevitabili con l'ASA, alle dosi indicate per il trattamento della MR, (epatotossicità, sanguinamento gastro-intestinale, nausea);
- non ha controindicazioni come l'ASA (ulcera peptica, diatesi emorragica);
- non ci sono interazioni farmacologiche come per l'ASA (anticoagulanti);
- è più semplice da somministrare (una o due dosi giornaliere contro le 4 dell'ASA);
- non richiede il monitoraggio dei dosaggi plasmatici (l'uso dell'ASA richiede il monitoraggio della salicilemia).

Non sono stati effettuati studi clinici controllati comparativi tra ASA e altri FANS nel trattamento del RAA, tuttavia nei pazienti che non tollerano l'ASA per tossicità, è stato usato con successo il Naproxene alla dose di 10-20 mg/kg/die.

Nel paziente con cardite si consiglia il prednisone alla dose giornaliera di 1 mg/kg nell'adulto, 2 mg/kg nel bambino sopra i 5 anni, 3 mg/kg nel bambino al di sotto dei 5 anni. Dopo 2-3 settimane si può solitamente iniziare il *tapering* della terapia steroidea e parallelamente mantenere o introdurre la somministrazione dell'ASA per evitare l'eventuale rebound clinico e laboratoristico.

La corea minor non risponde solitamente alla terapia cortisonica né salicilica, tuttavia è spesso patologia lieve, autolimitantesi, che non necessita di terapia.

Solo in alcuni casi a decorso protratto e più invalidante deve essere trattata: si consiglia la somministrazione di Aloperidolo alla dose di 0,5-1 mg/die, nei casi che non rispondono all'Aloperidolo, si può impiegare il Valproato di sodio alla dose di 15-20 mg/kg/die, e nei casi più gravi i barbiturici (fenobarbitale 15-30 mg ogni 6-8 ore) o i tranquillanti (diazepam 2-4 mg ogni 6-8 ore), più raramente i neuroplegici (cloropromazina 25-50 mg ogni 6-8 ore). Nei casi particolarmente resistenti sono indicate plasmaferesi o gammaglobuline e.v.

La prevenzione della faringotonsillite da SβEGA nei soggetti che hanno sofferto di un precedente attacco di MR (*profilassi secondaria della MR o prevenzione delle recidive*) è obbligatoria in tutti i casi. La strategia più efficace è l'iniezione i.m. di penicillina G benzatina agli stessi dosaggi indicati per la profilassi primaria.

L'iniezione deve essere fatta ogni 3 settimane, un intervallo di 4 settimane può essere indicato solo in assenza di cardite, perché non protegge al 100%. Nei pazienti in profilassi il tasso di recidive è molto basso: 0,4/100 pz/anno.

Reazioni allergiche e vere reazioni anafilattiche si verificano rispettivamente nel 3,2% e nello 0,2% dei pz (questo rischio tuttavia è meno frequente nei bambini sotto i 12 anni). Tuttavia il rischio di vere reazioni anafilattiche alla penicillina è meno frequente del rischio di recidiva della MR. I pazienti con test cutaneo alla penicillina negativo, possono ricevere con sicurezza la profilassi. Tuttavia, nello 0,3-1,2% dei casi sono state descritte reazioni allergiche, ma non anafilattiche, anche ai test cutanei. *La consulta dell'OMS indica che in ogni struttura dove si pratica la profilassi secondaria dovrebbe esserci un kit per il trattamento d'emergenza dell'anafilassi*.

Per i soggetti con allergia alla penicillina o a rischio di sanguinamento per le iniezioni si seguono i criteri indicati nella terapia della faringite streptococcica. Farmaci di seconda scelta nei pazienti al-

lergici alla penicillina sono i sulfamidici (sulfadiazina 1g/die e 500 mg/die sotto i 27 kg di peso, in unica somministrazione), tuttavia controindicati in gravidanza, in questo caso, e nei soggetti allergici anche ai sulfamidici, andrà indicata l'eritromicina 250 mg due volte al dì [alla dose di 25 mg/kg/ die nel bambino e di 1 g al giorno nell'adulto, continuativamente o per 20 giorni consecutivi al mese]. Non esistono linee guida rigide per quanto riguarda la *durata della profilassi secondaria*. Questa va, entro certi limiti, individualizzata tenendo in considerazione: l'età, il numero di attacchi pregressi, la presenza di CR/CRC, la familiarità per CR, lo stato socio-economico, il contesto abitativo e lavorativo (studenti e insegnati nei college, militari, impiegati in luoghi affollati). In generale, *in assenza di cardiopatia* la profilassi va indicata per *almeno 5 anni dall'episodio acuto e comunque fino ai 18 anni*, in caso di *interessamento cardiaco* per *almeno 10 anni dall'episodio acuto e comunque fino ai 25 anni*, in presenza di *esiti con valvulopatia per tutta la vita*. La profilassi secondaria va continuata in gravidanza, non esiste evidenza di effetti teratogeni.

RATE OF SERIOUS INFECTIONS IN BEHCET'S DISEASE PATIENTS RECEIVING BIOLOGIC THERAPIES: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

C. FERRARI, R. TALARICO, C. STAGNARO, L. BAZZICHI, A. D'ASCANIO, S. BOMBARDIERI
Pisa

SPONDILOARTRITI REATTIVE

C. PALAZZI, S. D'ANGELO, A. PADULA, M. GILIO, I. OLIVIERI

Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata, Ospedale San Carlo di Potenza ed Ospedale Madonne delle Grazie di Matera

Con il termine di artrite reattiva si indica un'artrite asettica conseguente ad una infezione localizzata in una differente sede corporea. In letteratura tale definizione viene preminentemente impiegata a proposito di quadri reumatici infiammatori, con elevata prevalenza dell'HLA-B27, che rientrano nell'ambito delle spondiloartriti (SpA). Essi risultano indotti da infezioni dell'apparato genito-urinario (uroartrite), dell'intestino (enteroartite) o, assai più raramente, dell'apparato respiratorio. I germi classicamente coinvolti sono Salmonelle, Shigelle, Campylobacter, Yersinie e Chlamydie. Vari Autori ritengono che ulteriori batteri quali Micoplasmi ed Ureaplasma o Clostridi possano essere coinvolti nello scatenamento rispettivamente di uroartriti ed enteroartriti.

Tuttavia, non essendovi definizioni universalmente condivise del termine di artrite reattiva, sovente esso viene anche usato per definire artriti (indotte da batteri, virus o parassiti) che appaiono clinicamente differenti dalle SpA. Una possibile via di uscita, per evitare confusioni, potrebbe essere quella di introdurre e diffondere il termine di spondiloartrite reattiva (SpA-Rea).

I recenti criteri classificativi ASAS per le SpA periferiche fanno riferimento a *"Uretrite/cervicite o diarrea entro 1 mese prima la comparsa di artrite/entesite/dattilite"*. In effetti, una mono-oligoartrite (più raramente una poliartrite) specie se localizzata agli arti inferiori, oppure una entesite, o una dattilite, sviluppatasi da qualche giorno fino 4 settimane dopo un episodio infettivo genito-urinario o intestinale è, con elevata probabilità, una SpA-Rea. Tuttavia anche prostatiti, epididimiti, vaginiti e salpingiti, quando sostenute dai batteri "giusti", possono innescare in individui predisposti una SpA-Rea ed inoltre, in una percentuale di casi non trascurabile, l'infezione trigger rimane sub-clinica. Sull'uso del laboratorio nella diagnosi delle SpA-Rea non esistono, peraltro, pareri uniformi. Inoltre, il progresso tecnico-scientifico, che mette a disposizione metodiche sempre più numerose ed avanzate per il rilevamento dei batteri artritogeni, se, da un lato, aumenta le capacità di indagine, dall'altro crea esperienze diverse che sono poi difficili da confrontare e conciliare. Non va anche dimenticato che infezioni da Chlamydia, Ureaplasma e Micoplasmi sono assai comuni in molti paesi e che il loro riscontro non deve essere automaticamente correlato ad una eventuale artrite presente.

In aggiunta i criteri classificativi ASAS per le SpA assiali non prendono in considerazione precedenti triggers infettivi, malgrado un coinvolgimento assiale (rachide e sacro-iliache) non sia infrequente nelle SpA-Rea.

Pertanto, con gli strumenti attuali, verosimilmente molte SpA-Rea sfuggono ancora alla classificazione.

Infine, sono del tutto assenti criteri accettati per la diagnosi delle SpA-Rea.

È auspicabile una consensus conference di esperti internazionali per cercare di individuare strumenti diagnostici e classificativi condivisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. J Rheumatol. 2000; 27: 2185-92.
2. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and management. Rheum Dis Clin N Am. 2009; 5: 21-44.
3. Hannu T. Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25: 347-57.
4. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Spondiloartriti. In: Gasbarrini G. Trattato di Medicina Interna. Verduci Editore, Roma, 2011. Volume II.
5. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Pennese E, Petricca A. Management of reactive arthritis. Expert Opin Pharmacother. 2004; 5: 61-70.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N,

Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011; 70: 25-31.

7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R,Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritisinternational Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777-83.
8. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. Rheumatology 2005; 44: 1483-91.

23 NOVEMBRE

PERSONALIZED MEDICINE: UN NUOVO ASPETTO DELL'USO DEI FARMACI BIOLOGICI

Moderatori: F. Cantini (Prato), *A. Spadaro* (Roma)

- Farmacodinamica dei farmaci biologici
  G. Pasut (Padova)

- Studio clinico di fase IB con F8-IL10, una immunocitochina anti infiammatoria per la terapia dell'artrite reumatoide utilizzata in combinazione con metotressato
  M. Galeazzi[1], C. Baldi[1], E. Prisco[2], M. Bardelli[1], D. Neri[3], L. Giovannoni[1], E. Selvi[1], R. Caporali[2] ([1]Siena, [2]Pavia, [3]Zurich - CH)

- Monitoring bioavailability and immunogenicity in arthritis patients treated with tumor necrosis factor-inhibitors
  K. Bendtzen (Copenaghen - DK)

- Il trattamento con secukinumab migliora l'ACR50, l'HAQ-DI e i tassi di remissione EULAR nei pazienti con artrite reumatoide
  S. Adami[1], M. Genovese, H. Kellner[3], P. Durez[4], E. Codding[5], G. Ligozio[6], H.B. Richards[7], C. Escrig[7], S. Mpofu[7] ([1]Verona, [2]Palo Alto - CA, [3]Munich - DE, [4]Brussels - BE, [5]Oklahoma - OK, [6]East Hannover - NJ, [7]Basel - CH)

- Updating sull'uso dei biologici in gravidanza
  P.L. Meroni (Milano)

FARMACODINAMICA DEI FARMACI BIOLOGICI

A. MERO, M. PASQUALIN, A. GRIGOLETTO, G. PASUT

Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padova

About 25 years ago insulin, the first recombinant therapeutic protein, paved the way to the new era of protein therapeutics. The current proteomic era, evolved from the completion of the human genome project, is generating great expectations for the consequences connected to discoveries on the role and activity of new proteins. It is conceivable that many of these proteins might either be involved in pathological conditions, represent new targets for highly specific therapies or even become themselves new drugs. Therefore, we are at the beginning of an exciting phase in which new concepts on therapeutic treatments will be developed. During the last two decades the number of proteins in clinical practice increased constantly and nowadays they are used in almost every field of medicine (1).

This growing success, however, is not devoid of pitfalls, and often the therapeutic application of a new protein is hampered by unexpected shortcomings and/or poor therapeutic outcomes (2). The exploitation of these molecules is often not fully achieved mainly because of their structural complexity and biological origin, which represent important challenges. Current issues associated with therapeutic proteins include: rapid body clearance, immunogenicity, physical and chemical instabilities (e.g. aggregation, adsorption, deamination, clipping, oxidation etc.), and enzymatic degradation The stability issue during shelf-storage can be often addressed by tailor-made formulations in which the pH value, salts and other excipients of the solution can provide the best milieu for a given protein. Unfortunately, this approach can't solve the *in vivo* limitations of therapeutic proteins.

A fast body clearance is faced by many therapeutic proteins (i.e. hGH, G-CSF, interferons, EPO, etc) because their hydrodynamic volume is below to the kidney excretion threshold. Consequently, these biologics require frequent administration schedules and high doses with the aim to maintain the therapeutic blood concentration but, at the same time, these actions greatly exacerbate the side effects and reduce the patient compliance.

Immunogenicity can be a serious problems, especially when dealing with heterologous proteins that commonly cause adverse immune responses. This problem is not restricted only to non-human proteins but it might affect also human proteins following to expression in prokaryotic or eukaryotic systems, which can lead to variations or deletions in the glycosylation pattern, to subtle degradation of some amino acids during the purification processes or to aggregation.

Aggregation and precipitation are two strictly connected drawbacks of therapeutic proteins that can occur all along the purification steps as well as during the shelf time. This issue is not just a matter of losing precious protein amounts, but it can lead to even more serious problems such as loss of therapeutic activity and immunogenicity. This last can happen even when the aggregated form represents just a small percentage of the total product. Non-covalent protein-protein interactions are the first step of aggregation, which can also lead to the formation of intermolecular covalent bonds by disulfide scrambling.

On the other hand, some of the mechanisms of protein elimination, degradation, and posttranslational modifications have been selected by Nature for the regulation of proteins activity *in vivo*. Ideally, therapeutic proteins should be able to escape these mechanisms of body homeostasis, thus maximizing the response/dose ratio and the efficacy. Understandably, there is not a single solution for all the potential pitfalls of a biologic, but researchers have in hand several tools for the development of better therapeutic proteins, such as genetic engineering (3), advanced protein formulation, and delivery (4). Nowadays, in the development of a protein therapeutic, these tools / areas of research are often applied in combination to achieve unprecedented results. Therefore, the increased number of studies in which specific protein mutants are ex-

pressed to achieve a site selective protein modification for an improved delivery is not surprising (5). Genetic engineering is strictly at the base of some delivery approaches like the expression of fusion or hyper-glycosylated proteins (6, 7). It is clear that the development of suitable protein drug delivery systems (DDSs) has been and will be essential for the full exploitation of proteomic-based drugs. In addition to the delivery approaches cited above (fusion proteins and hyper-glycosylation), other DDSs have been applied to proteins such as: incorporation into micro/nanoparticles (8, 9), liposomes (10) or hydrogels (11), and chemical modification with small molecules (e.g. acetylation (12)) or polymers (13).

The last approach has find great success using polyethylene glycol (PEG) as polymer. The coupling of PEG to bioactive molecules, PEGylation, was firstly described in seventies by F. Davies and A. Abuchowsky with the modification of albumin and catalase (14, 15). It was an important milestone since, at that time, it was not thinkable to modify so extensively an enzyme still maintaining its activity. Proteins were in fact considered very delicate entities and only few gentle modifications, with low molecular weight products, were carried out mainly to study structure/activity relationships. Since then the raw procedure of PEGylation, as initially described, was expanded and developed to generate a wide range of chemical and enzymatic methods of conjugation. Actually this variety of modification procedures offers the possibility to address the requirements of different proteins, with specific reactive PEGs towards the most convenient amino acid residue in the sequence.

PEGylation prolongs the half-life of a protein, this reducing the number of drug injections per therapeutic treatment. Furthermore, it ensures a continuous and stable drug exposure. In fact, protein conjugation to PEG yields a conjugate with an increased hydrodynamic volume, thus reducing protein renal excretion at a degree proportional to the mass of linked PEG. The prolonged pharmacokinetic can also be the result of the increased stability of PEGylated proteins towards proteolysis and aggregation. The possibility to mask immunogenic sites in proteins is a great advantage of PEGylation. Furthermore, PEGylation can reduce protein immunogenicity by affecting or preventing each step of the antigen processing pathway. The T-cell dependent antibody response requires firstly the internalization of a protein by the antigen presenting cells (APC), its degradation to peptides by proteolysis and finally the peptide presentation by human leukocyte antigen Class II (HLA–II). The recognition of these peptides by T-cell receptor (TCR) leads to T-cell activation and antibody response. The process can be weakened by PEGylation at each step thanks to the steric hindrance offered by the polymer.

In conclusion, proteins are potent and safe therapeutic agents although their structural complexity might easily yield to precarious stabilities and difficult handling. The recent advances in the field of protein delivery aim to greatly improve and extent the safety and efficacy of this class of therapeutic molecules.

REFERENCES

1. Leader B, Baca QJ, Golan DE. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. Nat Rev Drug Discovery 2008; 7: 21-39.
2. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? Nat Rev Drug Discovery 2004; 3: 711-6.
3. Platis D, Labrou NE. Chemical and genetic engineering strategies to improve the potency of pharmaceutical proteins and enzymes. Curr Med Chem 2008; 15: 1940-55.
4. Jorgensen L, Nielson HM. Delivery technologies for biopharmaceuticals: peptides, proteins, nucleic acids and vaccines. John Wiley & Sons, Ltd., West Sussex (U.K.), 2009.
5. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med 2000; 342: 1171-7.
6. Jazayeri JA, Carroll GJ. Fc-based cytokines: prospects for engineering superior therapeutics. BioDrugs. 2008; 22: 11-26.
7. Elliott S, Lorenzini T, Asher S. Enhancement of therapeutic protein in vivo activities through glycoengineering. Nat Biotechnol 2003; 21: 414-21.
8. Pinto Reis C, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F. Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems. Nanomedicine 2006; 2: 53-65.
9. Almeida AJ, Souto E. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59: 478-90.
10. Martins S, Sarmento B, Ferreira DC, Souto EB. Lipid-based colloidal carriers for peptide and protein delivery - liposomes versus lipid nanoparticles. Int J Nanomedicine 2007; 2: 595-607.
11. Tessmar JK, Göpferich AM. Matrices and scaffolds for protein delivery in tissue engineering. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59: 274-91.
12. Jones MC, Patel M. Insulin detemir: a long-acting in-

sulin product. Am J Health-System Pharm 2006; 63: 2466-72.
13. Veronese FM, Pasut G. PEGylation: posttranslational bioengineering of protein biotherapeutics. Drug Discovery Today: Technologies 2008; 5: e57-e64.
14. Abuchowski A, McCoy JR, Palczuk NC, van Es T, Davis FF. Effect of covalent attachment of polyethylene glycol on immunogenicity and circulating life of bovine liver catalase. J Biol Chem 1977; 252: 3582-6.
15. Abuchowski A, van Es T, Palczuk NC, Davis FF. Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol. J Biol Chem 1977; 252: 3578-81.

STUDIO CLINICO DI FASE IB CON F8-IL10, UNA IMMUNOCITOCHINA ANTI INFIAMMATORIA PER LA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE UTILIZZATA IN COMBINAZIONE CON METOTRESSATO

M. GALEAZZI[1], C. BALDI[1], E. PRISCO[2], M. BARDELLI[1], D. NERI[3], L. GIOVANNONI[1], E. SELVI[1], R. CAPORALI[2]

[1]Siena, [2]Pavia, [3]Zurich - CH

MONITORING BIOAVAILABILITY AND IMMUNOGENICITY IN ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH TUMOR NECROSIS FACTOR INHIBITORS

K. BENDTZEN

Institute for Inflammation Research (IIR 7521), Rigshospitalet University Hospital, Copenhagen, Denmark

With the discovery of the central role of tumour necrosis factor-alpha (TNF) in the pathogenesis of many immunoinflammatory diseases, specific inhibition of the activities of this pleiotropic cytokine has revolutionized the treatment of patients with rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, inflammatory bowel diseases, severe psoriasis, chronic uveitis, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, and others.

The first of a range of human IgG-derived constructs targeting TNF, the mouse-human chimeric monoclonal antibody (mAb) infliximab/Remicade®, has been in clinical use since the mid 1990's, but several other antibody constructs have later emerged, including 'humanized' and so-called fully human mAbs, Fab' fragments of mAbs, and a TNF receptor-Ig construct.

All these TNF-inhibitors may dramatically lower disease activity and, in some patients, induce remission.

Unfortunately, however, not all patients respond favourably. Some patients treated with currently approved anti-TNF constructs either do not respond (primary response failure), or they respond initially but have later relapses (secondary response failure) despite increased dosage and/or more frequent administration of the drugs (1). The mechanism(s) underlying these response failures are not entirely clear and the problem has received little attention until recently.

This is surprising since drug delivery resembles effective vaccination procedures, i.e. repeated and often subcutaneous administration of non-self proteins.

Screening for anti-drug antibodies (aDA) in clinical trials, now a regulatory requirement (2), has also drawn attention to other issues of antibody therapies, including substantial inter- and even intraindividual variations in bioavailability and pharmacokinetics (3).

Recognition of the benefits of 'individualized or personalized medicine' is therefore emerging, which in this context means optimising therapies according to individual needs rather than the current 'trial-and-error' approach (1).

Considering the above mentioned problems and the considerable costs of prolonged mAb-based therapies, monitoring patients for circulating levels of drugs and aDA is warranted so that treatment can be tailored individually providing effective yet safe and economical therapies. Unfortunately, standard laboratory technologies, usually in the form of solid-phase ELISAs, may not provide sufficiently useful data in the clinical setting. These methods are often subject to matrix effects, and blood components such as rheumatoid factors, anti-allotypic antibodies and complement factors ($C1qr_2s_2$) may interfere with readouts and jeopardize clinical decisionmaking (1, 4).

Some investigators believe that the appearance of aDA is of limited importance, because there are not always observable clinical consequences of aDA development.

It is now clear that this view has arisen from clinical experience where several factors have contributed to erroneous interpretations. The use of insufficiently accurate and/or insufficiently sensitive tests contributes to the problem (1, 4, 5). Furthermore, full impact of drug immunogenicity isn't realized unless patients are routinely monitored for aDA or, at the very least, every time side-effects or treatment failure occur. If not, clinicians will never know that aDA could be the underlying cause of therapeutic problems in such patients. Conversely, physicians might not want to monitor patients in clinical remission because they appear to benefit from continued anti-TNF therapy.

However, aDA may very well develop before and during remissions, and if they are not detected,

both patients and physicians may believe that the drug is effective despite its being neutralized by aDA.

I shall discuss a few of the many factors that may influence the clinical usefulness of mAb-based TNF-inhibitors with special reference to bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity issues.

REFERENCES

1. Bendtzen K. Editorial: Is there a need for immunopharmacological guidance of anti-TNF therapies? Arthritis Rheum 2011; 63: 867-870.
2. European Medicines Agency (EMEA). Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099362.pdf) 2010; 1-11.
3. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor Infliximab. Arthritis Rheum 2006; 54: 3782-9.
4. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies - toward improved methods of anti-antibody measurement. Curr Opin Immunol 2008; 20: 431-5.
5. Hennig C, Rink L, Fagin U, Jabs WJ, Kirchner H. The influence of naturally occurring heterophilic anti-immunoglobulin antibodies on direct measurement of serum proteins using sandwich ELISAs. J Immunol Methods 2000; 235: 71-80.

IL TRATTAMENTO CON SECUKINUMAB MIGLIORA L'ACR50, L'HAQ-DI E I TASSI DI REMISSIONE EULAR NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

S. ADAMI[1], M. GENOVESE, H. KELLNER[3], P. DUREZ[4], C.E. CODDING[5], G. LIGOZIO[6], H.B. RICHARDS[7], C. ESCRIG[7], S. MPOFU[7]

[1]Verona, [2]Palo Alto - CA, [3]Munich - DE, [4]Brussels - BE, [5]Oklahoma - OK, [6]East Hannover - NJ, [7]Basel - CH

UPDATING SULL'USO DEI BIOLOGICI IN GRAVIDANZA

P.L. MERONI

Divisione di Reumatologia, Ist. G Pini e Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

La gravidanza è solitamente associata ad una minore severità di malattia nella stragrande maggioranza delle artriti infiammatorie croniche.
In più della metà dei casi di artrite reumatoide (RA) è presente infatti un miglioramento od una completa remissione in circa il 20% dei soggetti. I pazienti RF ed ACPA positivi mostrano percentuali inferiori (1, 2). Vi è generalmente una riacutizzazione nel puerperio (3). In corso di spondilite la percentuale di pazienti con miglioramento della malattia è lievemente inferiore (4). Valori sovrapponibili si incontrano invece in pazienti con artrite psoriasica.
La malattia richiede in ogni caso un controllo farmacologico costante sollevando il problema della compatibilità o meno dei farmaci utilizzabili con la gravidanza ed in generale con la riproduzione.
Un *consensus paper* relativo all'interazione tra farmaci anti-reumatici e riproduzione è stato pubblicato nel 2006 sulla base dei dati raccolti tra il 2004 ed il 2005 (5).
A causa dell'aumentata disponibilità di farmaci biologici e del loro uso, vi è stato un *upgrading* con riferimento a dati del 2006 e 2007 (6) ed una più recente revisione (7).
I diversi monoclonali anti-TNF sono soggetti ad un passaggio transplacentare attivo in virtù dei recettori per il frammento Fc delle IgG presenti sul trofoblasto. Analogo passaggio transplacentare attivo avviene anche per il recettore dimerico solubile che possiede una porzione di frammento Fc che ne permette l'interazione con i recettori Fcγ placentari.
Il frammento Fab monovalente anti-TNF (certolizumab) non possiede il frammento Fc e non interagisce con il recettore Fcγ. La sua diffusione attraverso la placenta avviene solo per gradiente ed in effetti presenta i più bassi valori riscontrabili nel sangue del cordone ombelicale, rispetto alle altre molecole di inibitori del TNF. Non vi sono tuttavia al momento studi che possano documentare con certezza una correlazione tra le caratteristiche biochimiche delle diverse molecole e la *safety* del loro uso in gravidanza. Gli esperti non sono completamente in accordo se cessare la somministrazione di TNF-inibitori nel momento in cui la gravidanza viene diagnosticata o se continuarla. Non esiste infatti un'evidenza certa di teratogenicità. Ad esempio i dati accumulati negli ultimi anni hanno documentato che l'esposizione, anche accidentale, ad un inibitore del TNF nel primo trimestre di gravidanza non si associa ad un rischio significativo di malformazioni.
Il trasporto transplacentare attivo avviene solo alla fine del primo trimestre, assicurando che solo piccole quantità di farmaco possano essere trasferite al neonato.
In questo senso non vi è indicazione ad aborti terapeutici in caso di trattamento. Dati rassicuranti provengono anche dagli studi in pazienti con malattie infiammatorie intestinali (IBD) trattati con gli agenti anti-TNF. Tuttavia, al momento l'indicazione è quella di sospendere i farmaci al momento del concepimento o precedentemente. In casi di malattia resistente ad ogni altra terapia è concesso eccezionalmente l'uso di anti-TNF analogamente a quanto accade in corso di IBD refrattarie ed attive con grave pericolo per la salute della madre.
L'esperienza con abatacept e rituximab è ancora troppo limitata per dimostrarne la *safety* ed i farmaci devono essere sospesi.
Non vi sono ancora dati definitivi per quanto riguarda la secrezione di questi farmaci nel latte materno durante l'allattamento. Ne viene comunque sconsigliata la somministrazione.
Analogamente mancano studi sull'effetto a lungo termine dell'esposizione in periodo antenatale a farmaci biologici per quanto riguarda una potenziale azione sullo sviluppo del sistema immune e sul rischio di eventuali infezioni.
Non vi sono al momento gravi controindicazioni per l'uso di farmaci biologico in pazienti maschi che desiderino concepire un figlio.

BIBLIOGRAFIA

1. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. Arthritis Rheum. 1999; 42: 1219-27.
2. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. Arthritis Rheum. 2008; 15: 241-8.
3. Østensen M, Förger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 839-44.
4. Østensen M, Fuhrer L, Mathieu R, Seitz M, Villiger PM. A prospective study of pregnant patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis using validated clinical instruments. Ann Rheum Dis. 2004; 63: 1212-7.
5. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Arthritis Res Ther. 2006; 8 (3): 209.
6. Østensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. Rheumatology (Oxford). 2008; 47 (Suppl. 3): iii28-31.
7. Ostensen M, Brucato A, Carp H, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford). 2011; 50: 657-64.

UPDATE SUL COMPLEMENTO NELLE MALATTIE REUMATICHE

Moderatori: S. De Vita (Udine), *W. Grassi* (Jesi, AN)

- Aspetti metodologici
  M. Cicardi (Milano)

- Complemento e lupus eritematoso sistemico
  R. Perricone (Roma)

- Complemento e artrite reumatoide
  F. Tedesco (Trieste)

ASPETTI METODOLOGICI

M. CICARDI

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, L. Sacco, Università di Milano

Il sistema del complemento è coinvolto nella patologia autoimmune con ruoli apparentemente opposti: esiste una chiara evidenza che soggetti con deficit congeniti di alcune proteine complementari presentano un elevato rischio di patologia autoimmune, e d'altra parte l'attivazione complementare rappresenta uno dei meccanismi con cui si esplica il danno nelle cellule bersaglio di malattie autoimmuni.
Questa apparente contrapposizione di funzioni, protezione ed aggressione, è caratteristica del sistema immuno-infiammatorio di cui il complemento fa parte collocandosi nell'ambito delle componenti solubili dell'immunità innata. Come gli altri sistemi che operano in questo ambito, presenta componenti con funzione di riconoscimento del bersaglio, componenti con funzione effettrice e componenti con funzione regolatoria. Oltre 30 proteine fanno parte del sistema del complemento per la maggior parte circolano nel plasma, ma alcune, con funzione rgolatoria funzionano legate alla membrana delle cellule da cui vengono prodotte (1).

Fisiologia dell'attivazione del complemento

Il risultato dell'attivazione complementare è composito e varia in ragione delle modalità con cui l'attivazione si realizza e del livello cui si estende. L'evoluzione filogenetica origina dalla funzione di riconoscere ed eliminare i microorganismi patogeni. Evolvendo con questa finalità si sono sviluppate 3 diverse vie di attivazione, che hanno ampliato ed affinato la capacità di rispondere a stimoli diversi, e due meccanismi di eliminazione dei patogeni l'uno tramite citolisi diretta, l'altro attraverso stimolazione e facilitazione della fagocitosi. Nelle specie in cui si è sviluppata l'immunità acquisita, il complemento interviene sulla anticorpopoiesi legandosi, attraverso recettori specifici, alle cellule denditiche e ai linfociti T e B per favorire la formazione di specifici anticorpi e mantenere la memoria immunologica (2).

Il sistema del complemento è costituito da una serie di zimogeni che si attivano a cascata per proteolisi. Le proteine complementari che partecipano al meccanismo effettore sono contraddistinte da numeri progressivi da 1 a 9, tendenzialmente in accordo con la sequenza di attivazione.
Questo criterio vale però solo per la via classica, la prima ad essere identificata, ma l'ultima in termini evolutivi. Principali attivatori di questa via sono infatti le immunoglobuline IgM, IgG_2, e IgG_1 che legano il complesso C1 attraverso la sua subcomponente C1q.
Il legame determina modificazioni conformazionali che inducono l'attivazione delle subcomponenti C1r e C1s che acquisicono attività serinestersica che le mette in condizione di clivare i substrati C4 e C2 che possono così formare il complesso C4b2a enzimaticamente attivo con attività di C3 convertasi cioè in grado di scindere efficientemente C3.
La formazione di una C3 convertasi è anche il punto di arrivo delle altre due vie di attivazione complementare.
La via alternativa, la più antica, si attiva attraverso una lenta idrolisi del C3 circolante con formazioni di piccole quantità di C3(H_2O) e di C3 clivato (C3b) che espongono un gruppo tioestere in grado di legare i fattori della via alternativa B e D e la properdina con formazione di un complesso enzimatico con attività di C3 convertasi, efficiente nel generare C3b e innescare un meccanismo di feedback positivo.
Nel caso della via alternativa non si identifica una struttura attivante, ma l'attivazione dipende dal fatto che le molecole di C3, inizialmente attivate, vengano a trovarsi in un contesto che le protegge dalla degradazione da prte delle proteine regolatorie, principalmente fattore H e fattore I. Tale contesto è fisiologicamente rappresentato da polisaccaridi e proteine presnti sulla membrana dei patogeni o sulle endotossine che sono così esposti all'attacco da parte del complemento.

Anche la via delle lectine si attiva attraverso gli zuccheri di membrana e più specificamente il mannosio cui si lega l'elemento ricognitore principale, la lectina legante il mannosio (MBL), o una serie di proteine correlate dette ficoline (L-ficolina, H-ficolina, M-ficolina). Sia MBL che le ficoline sono strutturalmente correlati a C1q e legano zimogeni, in grado di convertirsi ad esterasi seriniche, chiamati serin-proteasi associate ad MBL (MASP1, MASP2, MASP3, MASP19). Come C1r e C1s attivati, anche i MASP attivati clivano C4 e C2 formando la C3 convertasi C4b2a.

Approccio metodologico allo studio del complemento

Il capitolo precedente dimostra come sia oggi possibile avere una visione accettabilmente esauriente delle modalità e delle finalità dell'attivazione complementare. L'avanzamento di queste conoscenze non ha però ancora dato, al clinico che affronta una patologia nella quale il complemento gioca un ruolo rilevante, degli strumenti chiari per capire come e quanto questo sistema interviene nelle varie fasi della malattia. Questa scarsa chiarezza è ancor più grave oggi che i clinici hanno cominciato ad usare farmaci la cui efficacia si basa proprio su un'attività anti-complementare.

Diversi problemi contribuiscono alle difficoltà sopra ricordate. Il complemento è un sistema dinamico le cui proteine hanno un'emivita breve, attorno alle 24 ore, vengono rapidamente degradate e i prodotti di scissione in parte restano nel circolo inattivi ed in parte vengono captati dai recettori cellulari. La misurazione nel siero/plasma delle singole componenti o dell'attività globale del sistema non sono indici sensibili perchè si modificano solo quando esiste un importante squilibrio tra sintesi e consumo.

La misurazione di prodotti del catabolismo come indice di attivazione è sicuramente più sensibile, ma fortemente influenzata dalla rapidità con cui i singoli prodotti vengono rimossi dal circolo. Quest'ultima situazione è ben esemplificata da C5a che viene massivamente liberato dal passaggio in alcuni circuiti extracorporei e viene ritrovato ad altissimi livelli nel plasma della via efferente del circuito, ma a livelli normali nel plasma della via afferente. Un ulteriore problema interpretativo nasce dalla variabilità genetica delle proteine complementari determinata da classiche carenze etero-/omo-zigoti, ma anche dal fatto che alcuni fattori hanno più geni codificanti. Questa problematica è massima in C4 codificato da due geni, C4A e C4B, ciascuno con diverse varianti polimorfiche condizionanti un ampio range di variazione dei livelli plasmatici, 10-40 mg/100 mL nella popolazione normale (3).

Queste nozioni sono strumentali al clinico per utilizzare correttamente i dati sul complemento che il laboratorio può oggi fornire. Senza addentrarci in metodiche troppo sofisticate per poter essere trasportate nell'ambito clinico, la valutazione del complemento può oggi essere fatta mediante:

1. test di screening che esplorano globalmente la funzionalità delle diverse vie della cascata;
2. misurazione quantitativa, e in qualche caso funzionzionale, di singole componenti;
3. misurazione di marcatori di attivazione;
4. genotipizzazione dei singoli componenti.

Tra i test di screening che esplorano le vie complementari troviamo la CH_{50} che misura, su emazie opportunamente sensibilizzate, l'integrità funzionale dei fattori da C1 a C9. Un test analogo, che però utilizza emazie di coniglio ed è chiamato AP_{50} misura sempre l'integrità funzionale, ma a partire dalla via alternativa e cioè dal fattore B e arrivando ancora a C9. La combinazione di questi due test ci dice se esiste una difetto nei componenti della via classica (CH_{50} ridotta AP_{50} normale), della via alternativa (CH_{50} normale A_{50} ridotta) o nella via comune (CH_{50} e AP_{50} ridotte). I due test sono in grado di rilevare carenze importanti di ogni singolo fattore esplorato.

Una correlazione lineare con il livello di carenza è presente solo se sono interessati fattori critici quale tipicamente C3. In tempi relativamente recenti è entrato nel mercato un nuovo test denominato Wielisa che permette di esplorare su una singola piastra ELISA l'integrità di via classica, via alternativa, via delle lectine e, di conseguenza via comune. È un dosaggio semiquantitativo sensibile al deficit marcato anche di un singolo fattore, ma non può essere utilizzato per definire l'entità del deficit.

Rispetto ai classici metodi emolitici che richiedono una preparazione specifica, il Wielisa può essere facilmente adottato in qualunque laboratorio con esperienza, anche minima, di dosaggi ELISA. Sia i metodi emolitici che il Wielisa identificano deficit genetici omozigoti di tutti i fattori e degli inibitori complementari quando il difetto si traduce in carenza da consumo di almeno un fattore.

Consentono di localizzare la/le vie in cui è presente la carenza che deve però poi essere definita mediante dosaggio dei singoli fattori. Queste metodiche possono trovare un impiego anche nelle

patologie da consumo del complemento e laddove sono alterati, il loro monitoraggio può essere di supporto al giudizio clinico. Bisogna però tener ben presente che valori normali di CH_{50}/AP_{50} non escludono in alcun modo la presenza di attivazione complementare .

La quantificazione di C3 e C4 sono gli unici test del complemento che rientrano nella routine di tutti i laboratori di biochimica clinica. Se francamente patologici, supportano alcune diagnosi soprattutto in patologie immunomediate, ma non possono essere in alcun modo utilizzati per capire se in una patologia è presente attivazione del complemento.

Da un punto di vista tecnico tutti i fattori complementari possono essere misurati adattando uno dei tanti metodi immunochimici esistenti per le altre proteine plasmatiche. Di fatto però, se si escludono C1q, C1 inibitore e fattore H, associati a specifiche patologie, il dosaggio degli altri fattori complementari viene effettuato solo in pochissimi laboratori di ricerca.

I metodi immunochimici su cui si basano rilevano infatti anche i prodotti di degradazione. Questo riduce ulteriormente sensibilità e specificità di questi metodi che trovano così indicazione solo per la diagnosi dei difetti genetici che hanno prevalenze molto basse nella popolazione.

La misurazione funzionale delle proteine complementari, tecnicamente complessa per la maggior parte dei fattori, non trova per ora impiego nella clinica salvo che per C1 inibitore.

Nell'angioedema da carenza ereditaria di questa proteina il rilievo di un deficit funzionale è l'unico test che permetta la diagnosi nel 100% dei casi.

Una situazione analoga è probabilmente presente nella sindrome emolitico-uremica atipica (aHUS) in cui il deficit di fattore H gioca un ruolo centrale. Oggi possiamo identificare deficit quantitativi di H, ma appare sempre più probabile che esista un discreto numero di aHUS sia riconducibile ad un difetto esclusivamente funzionale di H per la cui rilevazione un metodo valido non è ancora disponibile, ma altamente auspicabile.

L'identificazione di uno o più marcatori di attivazione complementare è da sempre la sfida per dimostrare il ruolo primario del complemento nell'eziopatogenesi delle diverse condizioni cliniche cui è stato associato.

Come già ricordato, ciò è ancor più importante oggi che è approvato l'eculizumab, anticorpo monoclonale che blocca C5, per la cura dell'emoglobinuria parossistica notturna (PNH) e dell'aHUS (4).

Oltre a ciò è dimostrato che la sindrome ischemia riperfusione (IRS), presente in numerose condizioni cliniche, inizia per le alterazioni che trasformano la membrana delle cellule endoteliali in una superficie attivante il complemento. L'evidenza che il dosaggio dell'attività complementare globale e ancor più quello quantitativo delle singole frazioni avevano sia una bassa sensibilità che una bassa specificità, ha orientato la ricerca del(i) marcatore(i) ideale(i) verso i prodotti di scissione generati nel corso dell'attivazione.

La sensibilità delle anafilotossine è fortemente limitata dalla breve emivita nel plasma, funzione dell'espressione di recettori specifici sulle membrane cellulari e una situazione analoga si realizza per tutti i prodotti che hanno un'attività biologica. Più promettenti sono quindi apparsi quei prodotti catabolici che rimangono nel plasma in forma inattiva.

La maggior parte dei dosaggi di questi fattori utilizza metodiche ELISA basate su anticorpi, poli o monoclonali, specifici per neoantigeni dei prodotti del catabolismo.

Tra i marcatori di attivazione oggi in uso va anzitutto menzionato il complesso terminale del complemento (TCC) cioè il complesso C5b-9 (5). Si tratta del complesso di fattori complementari che si assembla sulla membrana cellulare per determinare la citolisi.

Nella sua forma di complesso i TCC esprimono un neoepitopo che ne permette l'identificazione e quindi la quantificazione immunologica.

Una quota di questo complesso, proporzionale a quella che si forma sulla superficie cellulare, passa nel plasma dove può essere quantificata dando una misura dell'entità di attivazione del sistema. Stabilità ed emivita relativamente lunga nel plasma danno a questo fanno di C5b-9 un marcatore affidabile di attivazione anche se la sua sensibilità è limitata.

Esistono in commercio kit per il dosaggio dei TCC.

Analogamente a quanto fatto per i TCC, è stato sviluppato un anticorpo specifico per il complesso C3bBbP usato per misurare l'attivazione della via alternativa, il metodo non è però commercialmente disponibile.

Sono invece in commercio i kit per dosare le anafilatossine C3a, C5a e C4a.

Abbiamo già accennato ai limiti di questi prodotti come marcatori di attivazione, ma laddove rilevabili le anafilatossine sono indici estremamente sensibili e, se opportunamente combinati, indicativi anche della via che porta all'attivazione.

Accanto a quelli per le anafilatossine, sono stati sviluppati kit per il dosaggio di altri prodotti di degragazione delle componenti complementari. Quelli maggiormente usati sono C4d, C3b/c, iC3b, C3d, Bb.

Prima di concludere è importante menzionare i problemi preanalitici della misurazione del complemento, problemi tanto maggiori, quanto più sensibili sono i parametri misurati.

L'attivazione complementare procede *in vitro* se i campioni di sangue prelevati non vengono adeguatamente protetti all'atto del prelievo e poi adeguatamente conservati.

La mancanza di queste precauzioni può rendere inattendibili i risultati ottenuti quando si misurano i prodotti di attivazione.

È quindi fondamentale, in queste misurazioni, prevenire l'attivazione *in vitro* con aggiunta di EDTA, in concentrazione elevata, e/o di sostanze ad attività antiproteasica.

BIBLIOGRAFIA

1. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. Nat Rev Immunol. 2009; 9 (10): 729-40.
2. Wagner E, Frank MM. Therapeutic potential of complement modulation. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9 (1): 43-56.
3. Mollnes TE, Jokiranta TS, Truedsson L, Nilsson B, Rodriguez de Cordoba S, Kirschfink M. Complement analysis in the 21st century. Mol Immunol. 2007; 44 (16): 3838-49.
4. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Wurzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. Mol Immunol. 2009; 46 (14): 2774-83.
5. Corallini F, Bossi F, Gonelli A, Tripodo C, Castellino G, Mollnes TE, et al. The soluble terminal complement complex (SC5b-9) up-regulates osteoprotegerin expression and release by endothelial cells: implications in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (3): 293-8.

COMPLEMENTO E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

R. PERRICONE, E. BALLANTI

Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Roma Tor Vergata e Policlinico Tor Vergata, Roma

Sistema complementare come mediatore di danno tissutale

Il sistema complementare è parte integrante del sistema immune. Tradizionalmente, la principale funzione che gli si attribuisce è il riconoscimento e l'eliminazione dei patogeni attraverso meccanismi di immunità innata (1), ma recentemente sono emerse le sue potenzialità immunoregolatorie ed è stato appurato che tale sistema enzimatico plasmatico gioca un ruolo di ponte tra immunità innata e adattativa (2, 3).

Comprende più di 30 proteine, in parte plasmatiche, in parte legate alla membrana cellulare (4). L'attivazione complementare può avvenire attraverso tre diverse vie (la classica, l'alternativa e la lectinica), ciascuna delle quali costituisce una cascata enzimatica, in cui l'attivazione di un fattore porta all'attivazione del successivo.

Tutte e tre le vie portano all'attivazione del fattore C3 e convergono, infine, nell'attivazione del C5. Il clivaggio del C5 produce i frammenti C5a, una proteina con potente attività chemiotattica, e il C5b che insieme ai fattori successivi partecipa alla costituzione del C5b-9, il complesso di attacco alla membrana (MAC), in grado di mediare la lisi cellulare.

In aggiunta alla lisi cellulare il complemento svolge molteplici funzioni tra cui l'attivazione granulocitaria e endoteliale, l'opsonizzazione, la clearance degli immunocomplessi (IC) e dei corpi apoptotici; inoltre modula la trasduzione del segnale, l'adesione cellulare, la produzione di citochine (5). La sua attivazione è finemente bilanciata da numerose proteine regolatorie in parte plasmatiche in parte di membrana (6). Molte di esse intervengono modulando l'enzima chiave della cascata complementare, la C3 convertasi. Altri momenti fondamentali, soggetti a controllo da parte delle proteine regolatorie, sono l'attivazione del C1 e il MAC (6). Quando la regolazione non avviene in modo efficiente, il complemento può essere fonte di danno per l'organismo attraverso l'induzione e l'amplificazione della risposta infiammatoria (3). Né è un esempio l'angioedema ereditario, patologia in cui il difetto di un inibitore multifunzionale, il C1Inibitore, si traduce nell'attivazione non controllata del complemento e di altri sistemi enzimatici plasmatici (sistema di contatto, chinine, coagulazione), e ciò comporta, clinicamente, il verificarsi di attacchi di angioedema ricorrenti a carico della cute e delle mucose (7).

A livello tissutale il complemento è principalmente attivato dagli IC, che innescano la via classica (4). Nel caso di tessuti sottoposti ad una sofferenza ischemica, si è osservato che i fosfolipidi e le proteine mitocondriali, normalmente sequestrati nelle cellule, sono esposti e attivano il complemento o direttamente (legando il C1q o la lectina legante il mannosio), o indirettamente, attraverso il legame con anticorpi o con la Proteina C reattiva. (4)

L'inappropriata attivazione del complementare causa la liberazione di mediatori proinfiammatori, come le anafilatossine C3a e C5a, che a loro volta stimolano la sintesi di ulteriori molecole flogistiche (8). Anche il MAC contribuisce al danno infiammatorio e media la lisi cellulare (8). L'esempio più calzante del danno tissutale complement-mediato è proprio l'ischemia tissutale. L'attivazione complementare è stata ampiamente dimostrata nell'area di necrosi dopo infarto miocardico o ictus cerebri (4, 9).

Complemento e autoimmunità

Il rapporto tra complemento e autoimmunità è per certi versi paradossale. Da una parte, infatti, il complemento media il danno tissutale in numerosi disordini autoimmuni, dall'altro il difetto delle proteine complementari è implicato nella patogenesi di alcune malattie autoimmuni. Tra queste ultime ricordiamo il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome di Sjögren (SS), la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), la dermatomiosite (DM), la sclerosi sistemica (SSc), l'artrite reumatoide (AR), le vasculiti e molte altre ancora (10). Numerose teorie sono state formulate per spiegare l'associazione tra difetti complementari e autoimmunità, la maggior parte delle quali è incentrata sulla difettosa clearance degli IC che avviene in

presenza di ridotti livelli di alcune proteine complementari. L'eccesso di IC si deposita nei tessuti, causando un insulto infiammatorio e il rilascio di autoantigeni che iniziano la risposta autoimmune. La risposta autoimmune può, alternativamente, essere elicitata da cellule apoptotiche presenti in elevata concentrazione a causa della difettosa clearance (11). In particolare, tra le proteine complementari, il C1q svolge un ruolo di primo piano nell'attività di clearance e può legare e opsonizzare le cellule apoptotiche direttamente, oppure indirettamente, attraverso l'attivazione complementare e la deposizione di C3 (12, 13).
Un'ulteriore ipotesi circa la relazione tra difetto complementare e autoimmunità vuole che il complemento partecipi allo sviluppo della tolleranza verso il self (14). È infatti fondamentale per l'eliminazione dei linfociti auto-reattivi durante la maturazione del sistema immune, per cui un suo difetto può esitare nella mancata tolleranza delle cellule B e nella produzione di autoanticorpi (15, 16). Inoltre, studi recenti dimostrano che le proteine complementari, ed in particolare il C1q, agiscono come importanti segnali di regolazione per le cellule dendritiche. Queste ultime sono importanti cellule presentanti l'antigene in grado di indurre e regolare la differenziazione delle cellule T native (17). Il C1q è importante nell'innescare la maturazione delle cellule dendritiche e nel modulare la produzione di citochine, per cui un suo difetto si può tradurre nell'alterata funzione delle cellule dendritiche. Il ruolo protettivo del complemento rispetto alle condizioni autoimmuni è espresso anche dai recettori complementari CR1 e CR2, la cui ridotta espressione è stata correlata alla suscettibilità verso alcune malattie autoimmuni, come il LES e in misura minore, l'AR (18).

Complemento, LES e altre malattie autoimmuni
Come è stato detto precedentemente il complemento è implicato in numerose patologie della sfera reumatologica.
Nel caso del *LES* il difetto delle proteine della via classica è stato associato ad un'aumentata suscettibilità alla patologia. In particolare il difetto in omozigosi di C1 q, C1r e C1s (il cui difetto è ereditato contemporaneamente), e C4 è fortemente associato al LES con una frequenza rispettivamente del 93%, 57% e 75% (5). Nel caso del difetto di C2 la prevalenza di LES è inferiore e si attesta intorno al 10% (11). Nei pazienti con LES e difetto complementare la patologia presenta caratteristiche cliniche peculiari, tende ad insorgere precocemente, è meno comune il coinvolgimento renale, cardiaco e polmonare, mentre frequenti sono le manifestazioni cutanee. La severità del quadro clinico correla con la posizione della proteina carente nella cascata complementare (C1>C4>C2) (19). Se da ciò emerge il ruolo protettivo del complemento rispetto all'insorgenza della patologia, è però evidente che l'attivazione complementare contribuisce al danno tissutale nei pazienti con LES, come si evince da dati istologici. Depositi di C3, C4 e di frammenti di clivaggio e di attivazione del complemento sono stati osservati in biopsie tissutali di pazienti affetti (20). In vivo la sua attivazione è dimostrata dal riscontro di ipocomplementemia nelle fasi di attvità della malattia e dalla presenza di prodotti di clivaggio complementare a livello sierico e urinario (21). In merito al coinvolgimento del complemento, risulta, infine, rilevante il ruolo degli anticorpi anti-C1q che sono presenti in un terzo circa dei pazienti e sono associati alla severità della malattia e alla presenza di glomerulonefrite (22).
Nell'*AR* le evidenze circa un ruolo del complemento nel mediare il danno tissutale sono molteplici. In modelli animali di artrite collageno-indotta (una forma di artrite molto simile all'AR, indotta nell'animale immunizzandolo con il collagene di tipo II), il difetto di fattori complementari come il C3 e il fattore B, è risultata protettiva rispetto all'insorgenza della malattia (23) e la somministrazione di un anticorpo monoclonale anti-C5 non solo riduceva i casi di artrite, ma, nei topi con artrite già in atto, migliorava l'attività di malattia (24). I livelli plasmatici delle proteine complementari intatte sono spesso elevati nei pazienti con AR, a dimostrazione di un loro significato di proteine di fase acuta in questa patologia (25). D'altra parte un'attivazione complementare a livello tissutale è dimostrata dal riscontro di elevati livelli di prodotti di clivaggio del complemento nel liquido sinoviale dei pazienti con AR (26).
Il principale meccanismo di attivazione complementare in corso di AR è la formazione di IC, che attivano la via classica, ma anche la via alternativa e la via lectinica sono state implicate (26). Tra gli altri potenziali attivatori del complemento sono stati chiamati in causa la PCR e le molecole rilasciate dalla cartilagine, come la fibromodulina (26).
Nel caso della *SSc* i dati a disposizione sono meno univoci. Sin dagli anni 60 alcuni autori hanno dimostrato livelli complementari ridotti e aumento dei prodotti di clivaggio nei pazienti con SSc, tanto che l'ipocomplementemia è stata inclusa tra le

variabili da usare per valutare l'attività di malattia da parte dell'European Scleroderma Study Group (27). Studi più recenti non hanno confermato una differenza in termini di livelli complementari tra pazienti con diversa attività di malattia, ma piuttosto hanno associato l'ipocomplementemia alla presenza di overlap, e in particolare a miosite e vasculite (28).

Nella *APS* è stato appurato che i fattori del complemento attivati sono in grado di indurre un fenotipo protrombotico. Tale convincimento è derivato da studi su modelli murini di APS in cui il difetto di proteine complementari o l'impiego di inibitori del complemento o di anticorpi monoclonali contro i fattori complementari riduceva l'incidenza di complicanze ostetriche e trombotiche (29, 30). In particolare tali studi sembrano dimostrare che l'attivazione complementare media due importanti effetti degli anticorpi antifosfolipidi, l'induzione della trombosi e l'attivazione endoteliale (31). In tale ottica alcuni autori hanno spiegato l'abortività in corso di APS come un disordine infiammatorio (32). Alcuni studi nell'uomo sembrano confermare tale significato patogenetico del complemento (33).

Nella *DM* il complemento gioca un ruolo di primo piano. Caratteristica peculiare della malattia è la presenza di una microangiopatia complemento-mediata che interessa la cute e il tessuto muscolare; il complemento si attiva e si deposita precocemente causando rigonfiamento delle cellule endoteliali, vacuolizzazione, necrosi capillare, infiammazione perivascolare, sofferenza ischemica e infine distruzione delle fibre muscolari (34).

C'è un crescente interesse rispetto al ruolo del complemento nella *SS*. In questa connettivopatia ridotti livelli del complemento si associano alle caratteristiche sistemiche della malattia (febbre, coinvolgimento articolare e cutaneo, vasculite, neuropatia periferica) e alla presenza di marcatori immunologici come il Fattore Reumatoide e le crioglobuline (35). Inoltre l'ipocomplementemia è un marcatore di prognosi sfavorevole, in quanto è associata ad una maggiore incidenza di linfoma e di morte.

Tra le vasculiti, quelle ad impegno dei vasi di piccolo calibro sono maggiormente interessate dall'attivazione complementare. In particolare, nelle *vasculiti ANCA-associate* il significato patogenetico del complemento sembra consistere nella sua capacità di amplificare l'attivazione dei neutrofili ANCA-indotta (36). La via alternativa del complemento sembra essere quella maggiormente implicata (37).

Nei pazienti con *vasculite crioglobulinemica* l'ipocomplementemia esprime un consumo dovuto a IC contenenti crioglobuline, che attivano la via classica. Il profilo complementare mostra riduzione del C4 e del C2 con livelli di C3 solo lievemente ridotti o normali (38).

Infine, nella nefrite in corso di *porpora di Henoch-Schönlein* e nella *nefropatia da IgA*, due patologie che si ritengono correlate, l'attivazione complementare attraverso la via alternative e la via lectinica è stata implicate nella patogenesi del danno glomerulare. Depositi di IgA e fattori complementari sono rintraccaiati nei glomeruli dei pazienti e correlano con un più alto grado di proteinuria e ematuria e con una più severa stadiazione istologica (39).

Il coinvolgimento del complemento nella patogenesi delle malattie autoimmuni ha dato seguito ad un crescente interesse verso terapie in grado di modulare questo sistema enzimatico. Le principali strategie studiate in modelli animali sono l'inibizione di fattori chiave dell'attivazione complementare, come il C3 e il C5, l'inibizione dei recettori complementari e del MAC (40). Una limitazione in tal senso è rappresentata dal fatto che una inibizione a lungo termine dell'attività complementare possa causare effetti avversi, dovuti alla soppressione della fisiologica attività protettiva delle proteine complementari. Ad oggi numerosi composti in grado di interferire con la cascata complementare sono stati sperimentati, ma nessuno è stato approvato per la terapia di patologie autoimmuni nell'uomo e serviranno ulteriori studi per identificare farmaci efficaci e sicuri in questo ambito.

BIBLIOGRAFIA

1. Moffitt MC, Frank MM. Complement resistance in microbes. Springer Semin Immunopathol. 1994; 15: 327-44.
2. Morgan BP, Marchbank KJ, Longhi MP, Harris CL, Gallimore AM. Complement: central to innate immunity and bridging to adaptive responses. Immunol Lett. 2005; 97: 171-9.
3. Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med. 2001; 344: 1058-66.
4. Walport MJ. Complement. Second of two parts. N Engl J Med. 2001; 344: 1140-4.
5. Hawlisch H, Köhl J. Complement and toll-like receptors: key regulators of adaptive immune responses. Mol Immunol. 2006; 43: 13-21.
6. Liszewski MK, Farries TC, Lublin DM, Rooney IA, Atkinson JP. Control of the complement system. Adv Immunol. 1996; 61:201-283.
7. Davis AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Immunol. 2005; 114: 3-9.

8. Nauta AJ, Roos A, Daha MR. A regulatory role for complement in innate immunity and autoimmunity. Int Arch Allergy Immunol. 2004; 134: 310-23.
9. Théroux P, Martel C. Complement activity and pharmacological inhibition in cardiovascular disease. Can J Cardiol. 2006; 22 (Suppl. B): 18B-24B.
10. Chen M, Daha MR, Kallenberg CG. The complement system in systemic autoimmune disease. J Autoimmun. 2010; 34: J276-86.
11. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. Autoimmun Rev. 2009; 8: 332-6.
12. Pittoni V, Valesini G. The clearance of apoptotic cells: implications for autoimmunity. Autoimmun Rev. 2002; 1: 154-61.
13. Lu JH, Teh BK, Wang L, Wang YN, Tan YS, Lai MC, et al. The Classical and Regulatory Functions of C1q in Immunity and Autoimmunity. Cell Mol Immunol. 2008; 5: 9-21.
14. Carroll MC. The role of complement in B cell activation and tolerance. Adv Immunol. 2000; 74: 61-88.
15. Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. Autoimmunity. 2007; 40: 560-6.
16. Muñoz LE, Janko C, Schulze C, Schorn C, Sarter K, Schett G, et al. Autoimmunity and chronic inflammation - two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE. Autoimmun Rev. 2010; 10: 38-42.
17. Csomor E, Bajtay Z, Sándor N, Kristóf K, Arlaud GJ, Thiel S, et al. Complement protein C1q induces maturation of human dendritic cells. Mol Immunol. 2007; 44: 3389-97.
18. Boackle SA. Complement and autoimmunity. Biomed Pharmacother. 2003; 57: 269-73.
19. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. Adv Immunol. 2000; 76: 227-324.
20. Biesecker G, Lavin L, Ziskind M, Koffler D. Cutaneous localization of the membrane attack complex in discoid and systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 1982; 306: 264-70.
21. Sturfelt G, Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. Rheumatology (Oxford). 2005; 44: 1227-32.
22. Walport MJ. Complement and systemic lupus erythematosus. Arthritis Res. 2002; 4 (Suppl 3): S279-93.
23. Hietala MA, Jonsson IM, Tarkowski A, Kleinau S, Pekna M. Complement deficiency ameliorates collagen-induced arthritis in mice. J Immunol. 2002; 169: 454-9.
24. Wang Y, Rollins SA, Madri JA, Matis LA. Anti-C5 monoclonal antibody therapy prevents collagen-induced arthritis and ameliorates established disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92: 8955-9.
25. Di Muzio G, Perricone C, Ballanti E, Kroegler B, Greco E, Novelli L, et al. Complement system and rheumatoid arthritis: relationships with autoantibodies, serological, clinical features, and anti-TNF treatment. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011; 24: 357-66.
26. Ballanti E, Perricone C, di Muzio G, Kroegler B, Chimenti MS, Graceffa D, Perricone R.Role of the complement system in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: relationship with anti-TNF inhibitors. Autoimmun Rev. 2011; 10: 617-23.
27. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. Ann Rheum Dis. 2001; 60: 592-8.
28. Hudson M, Walker JG, Fritzler M, Taillefer S, Canadian Scleroderma Research Group, Baron M. Hypocomplementemia in Systemic sclerosis, Clinical and serological correlations. J Rheumatol. 2007; 34:1-6.
29. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS,et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. J Exp Med. 2002; 195: 211-20.
30. Girardi G. et al.. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. J. Clin. Invest 2003; 112: 1644-54.
31. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2120-4.
32. Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. J Reprod Immunol. 2008; 77: 51-6.
33. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, et al. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1030-5.
34. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 2003; 362.
35. Ramos-Casals, M, Brito-Zeron, P, Yague, J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2005; 44: 89-94.
36. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2009; 20: 289-98.
37. Xing GQ, Chen M, Liu G, Heeringa P, Zhang JJ, Zheng X, et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. J Clin Immunol. 2009; 29: 282-91.
38. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 54-63.
39. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 1724-34.
40. Holers VM. The complement system as a therapeutic target in autoimmunity. Clin Immunol. 2003; 107: 140-51.

COMPLEMENTO E ARTRITE REUMATOIDE

F. TEDESCO

Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Trieste

Il sistema complementare

Il complemento è un importante sistema dell'immunità innata e comprende più di 30 proteine tra componenti e regolatori (1, 2). Queste sono presenti in circolo e sono largamente distribuite anche nei tessuti, dove sono sintetizzate e secrete da diversi tipi di cellule formando un sistema parallelo a quello circolante che si adatta alle esigenze locali sotto controllo di citochine e di ormoni (3). Il sistema svolge un ruolo importante nella difesa dell'organismo concorrendo a proteggerlo da agenti infettivi e a favorire la clearance di immunocomplessi e la rimozione di cellule apoptotiche. La suscettibiltà di individui con difetti primitivi o acquisiti di componenti complementari ad infezioni batteriche e a patologie da immunocomplessi è una prova del critico ruolo difensivo svolto dal complemento (4). Recentemente sono state riconosciute a questo sistema funzioni alternative a quella di difesa comprendenti il controllo della risposta immune adattativa e dell'impianto dell'embrione e la promozione dell'angiogenesi (5).

Il sistema è in grado di distinguere i component self dai non self o self modificati utilizzando molecole di riconoscimento rappresentate dai primi componenti C1q, MBL e C3b che attivano rispettivamente la via classica, lectinica ed alternativa della cascata complementare (6). Il processo di attivazione porta alla liberazione di frammenti di componenti o all'assemblaggio di complessi molecolari che promuovono la fagocitosi, la flogosi e la citotossicità cellulare. Questi prodotti di attivazione non sono selettivi per il bersaglio e potrebbero attaccare cellule self se queste non fossero protette da regolatori o inibitori complementari operanti in fase fluida o sulla membrana cellulare (7). L'attivazione del complemento persistente e non regolata dagli inibitori può causare danni tissutali per effetto di un processo infiammatorio incontrollato e/o di citotossicità cellulare. Una simile situazione può verificarsi nel corso di patologie autoimmuni. Di conseguenza, il sistema può svolgere un doppio ruolo rappresentando una importante arma di difesa e al tempo stesso uno strumento di lesioni locali o generalizzate con differenti implicazioni terapeutiche.

Il ruolo del complemento nell'artrite reumatoide

Per molto tempo si è ritenuto che l'Artrite Reumatoide (AR), a differenza del Lupus Eritematoso Sistemico, fosse un patologia autoimmune causata in prevalenza da una risposta cellulo-mediata. A supporto di questa ipotesi vi era l'osservazione istologica di un infiltrato cellulare spesso organizzato a formare un tessuto simil-linfonodale nella membrana sinoviale ipertrofica ed iperplasica di questi pazienti. Una tale organizzazione strutturale si osserva di solito nella reazioni d'ipersensibilità indotte da una risposta cellulare. La presenza nell'infiltrato reumatoide di un cospicuo numero di T linfociti e macrofagi è compatibile con un quadro d'ipersensibilità ritardata. Il ruolo dei linfociti T nello sviluppo della sinovite reumatoide non è ancora chiaro anche se i buoni risultati ottenuti con l'uso terapeutico di CTLA-4Ig (abatacept) suggeriscono il loro coinvolgimento (8). Ci sono indicazioni che suggeriscono che IL-17 prodotta e secreta da speciali cellule T contribuisce allo sviluppo della patologia articolare reumatoide sulla base del riscontro di elevati livelli di questa citochina e del suo recettore nel liquido sinoviale e nell'estratto di tessuto sinoviale ottenuto da pazienti con AR (9, 10).

Numerosi dati clinici e sperimentali indicano chiaramente che l'AR è una patologia complessa multifattoriale al cui sviluppo partecipano sia la componente cellulare della risposta immune che quella umorale specifica ed aspecifica. Per cominciare l'infiltrato cellulare della sinovite reumatoide comprende oltre ai linfociti T e macrofagi anche cellule B e plasmacellule. Il fattore reumatoide è presente nel siero dei pazienti con AR ed il suo riscontro ad un titolo elevato è stato a lungo utiliz-

zato come marker diagnostico (11). Tuttavia questo anticorpo non è molto specifico essendo stato rilevato in altre patologie autoimmuni ed infiammatorie croniche. Molto più specifici si sono rivelati gli anticorpi diretti contro proteine citrullinate che vengono attualmente considerati un marker diagnostico di AR e possono svilupparsi alcuni anni prima della comparsa dei segni clinici di malattia (12). Studi clinici hanno dimostrato che i pazienti che sviluppano questi anticorpi hanno una prognosi più sfavorevole dei pazienti sieronegativi (13). Anticorpi specifici per il collagene di tipo II si osservano in un numero variabile tra il 10 ed il 50% dei pazienti con AR ed anticorpi che riconoscono la glucosio 6 fosfoisomerasi si associano con forme gravi di artrite (14). I lusinghieri risultati terapeutici ottenuti con l'uso di Rituximab, un anticorpo anti-CD20, rappresentano un'ulteriore prova a favore del contributo dei linfociti B alla patogenesi dell'AR (15).

Ci sono chiare indicazioni che anche il sistema complementare partecipa allo sviluppo della sinovite reumatoide come componente umorale dell'immunità innata. Una prima indicazione è fornita dalla osservazione di depositi di componenti complementari sulla sinovia infiammata. Cooke et al. (16) hanno documentato la presenza di C3 e di immunoglobuline sul tessuto sinoviale e successive indagini hanno rivelato anche depositi del complesso terminale C5b-9 (17) che sono particolarmente abbondanti nel citoplasma di sinoviociti e di macrofagi (18) contribuendo a stimolare la liberazione di fattori pro-infiammatori (19). Questo complesso in forma sublitica è in grado di stimolare la produzione di collagenasi da parte dei fibroblasti sinoviale (20). Il coinvolgimento del complemento nella patogenesi dell'AR è anche dimostrato dalla presenza nel liquido sinoviale di questi pazienti di componenti complementari e di loro prodotti di attivazione che appartengono alla via classica ed alternativa oltre che alla via terminale (21-26). Immunocomplessi, microparticelle e molecole come la fibromodulina liberate dalla cartilagine sono esempi di potenziali attivatori della via classica mentre la via alternativa può essere messa in moto da immunocomplessi contenenti IgA, collagene di tipo II presente nella cartilagine (14) e persino anticorpi anti-proteine citrullinate che sembrano essere in grado di attivare sia la via classica che quella alternativa (27). Da qualche tempo si ritiene che anche la via lectinica possa essere chiamata in causa in seguito alla osservazione che la "Mannose Binding Lectin" (MBL) si lega a varianti di IgG prive di galattosio presenti nel siero di pazienti con AR (28).

L'attivazione del complemento nel liquido sinoviale e nella sinovia in pazienti con AR non si riflette in un consumo sierico di questo sistema, che presenta livelli normali o addirittura elevati rispetto a soggetti normali (29, 30). Questo suggerisce che il l'attivazione avviene quasi esclusivamente a livello articolare dove molti dei componenti e probabilmente l'intero sistema viene sintetizzato da sinoviociti oltre che da macrofagi e fibroblasti (31, 32).

La partecipazione del complemento allo sviluppo dell'A.R. è suggerita anche dai risultati di indagini genetiche di suscettibilità a questa patologia che hanno chiaramente dimostrato una origine poligenica della malattia. È stata documentata una forte associazione con alleli of *HLA-DRB1*, che codifica per la catena beta della molecola HLA-DR, e con varianti polimorfiche nel gene *PTPN22,* che codifica per protein tyrosine phosphatase N22 coinvolto nel controllo della stimolazione delle cellule T (33). Per quanto riguarda il complemento, tre diversi gruppi hanno osservato un'associazione tra single-nucleotide polymorphisms (SNPs) nella regione del locus TRAF1-C5 sul cromosoma 9 e la suscettibilità e gravità della malattia particolarmente in pazienti con autoanticorpi (34-36).

TRAF1 codifica per un fattore associato al recettore per il TNF che agisce come un regolatore negativo dei segnali mediati dal recettore, mentre il gene per il C5 codifica per il primo componente della via terminale comune di attivazione complementare coinvolto nella liberazione di C5a e nella formazione del complesso di attacco alla membrana che può esercitare una funzione citolitica e non citolitica.

Dati più diretti sul ruolo patogenetico del complemento sono stati ottenuti utilizzando modelli sperimentali di AR in animali con deficienze selettive di vari componenti complementari. Sono stati usati a questo proposito modelli di artrite ottenuti in topi immunizzati con collagene o che hanno ricevuto anticorpi diretti contro il collagene di tipo II. Topi con difetto di C3 e fattore B e C5 sono resistenti allo sviluppo di questi modelli di artrite (37, 38). È stato utilizzato anche un altro modello di artrite che si sviluppa spontaneamente in un ceppo murino K/B x N che produce anticorpi diretti contro la glucosio 6 fosfoisomerasi (39). Anche in questo caso topi deficienti in C3, fattore B, C5 e recettore per C5a sono resistenti allo sviluppo dell'artrite.

Nuovi approcci terapeutici

Nonostante il successo ottenuto con l'uso di antagonisti del TNF-α, è in atto uno sforzo di individuare nuove strategie terapeutiche con lo sviluppo e l'uso di nuovi farmaci capaci di agire su altre citochine ed altri fattori patogenetici tenuto conto del fatto che la neutralizzazione degli effetti del TNF-α non è efficace in circa un terzo dei pazienti e può avere effetti collaterali. Uno dei bersagli è rappresentato dal complemento dopo l'osservazione di Wang e collaboratori che un anticorpo neutralizzante il C5 murino era in grado di controllare lo sviluppo di artrite da collagene (40). Risultati soddisfacenti nel controllo di un modello di artrite indotta da immunocomplessi in ratto sono stati ottenuti con una variante dell' inibitore solubile del complemento CR1, che agisce come cofattore del fattore I nella scissione di C3b e C4b. Questa variante contiene CR1 solubile legata ad un peptide che si lega alla membrana cellulare (41).

Più recentemente è stata rivolta una particolare attenzione al C5 nel tentativo di bloccare gli effetti pro-infiammatori del frammento di attivazione C5a come conseguenza della sua interazione con lo specifico recettore espresso su molte cellule e i danni provocati dal complesso terminale C5b-9 cui il C5 partecipa con l'altro frammento di scissone C5b. Un antagonista del C5aR denominato PMX53 è stato utilizzato con successo nel trattamento del modello di artrite nel ratto, ma sfortunamente non è risultato efficace in un trial clinico condotto su pazienti con AR (42).

Dati ottenuti dal nostro gruppo suggeriscono che C5 contribuisce allo sviluppo dell'artrite anche attraverso C5b, il frammento di attivazione che partecipa alla formazione del complesso terminale capace di indurre citotossicità e di stimolare un processo infiammatorio (43). Questi risultati sono stati ottenuti utilizzando due anticorpi monoclonali diretti contro C5, uno dei quali blocca sia la formazione del complesso C5b-9 che la liberazione di C5a, mentre l'altro inibisce selettivamente l'organizzazione del complesso senza interferire con la formazione di C5a. Entrambi questi anticorpi si sono rivelati efficaci nel controllare lo sviluppo di artrite da immunocomplessi (44). Negli ultimi tempi ci siamo proposti di utilizzare un nuovo approccio terapeutico consistente nell'indirizzare l'anticorpo neutralizzante il C5 verso la sinovia infiammata. A questo scopo è stata impiegata una molecola ricombinante contenente l'anticorpo anti-C5 fuso con un peptide che si lega all'endotelio sinoviale (45). Esperimenti condotti in vivo hanno rivelato una localizzazione di questa molecola su artrite infiammata bloccando il processo flogistico. Ci sono due aspetti interessanti nell'uso terapeutico di questa molecola ricombinante. Il primo è che l'anticorpo riesce a controllare la sinovite articolare senza depletare il C5 circolante evitando in questo modo la deplezione del C5 circolante ed i problemi che ne potrebbero derivare quali la suscettibilità a meningite da meningococco. L'altro aspetto altrettanto interessante è che l'anticorpo anti-C5 è in grado di prevenire la liberazione di TNF-α suggerendo che l'attivazione del complemento potrebbe essere anche coinvolto nella produzione locale di TNF-α. Questo approccio terapeutico apre a nostro avviso nuove prospettive nel trattamento della sinovite reumatoide che può essere estesa a farmaci attualmente impiegati o in corso di valutazione per il controllo della produzione locale di TNF e di altre citochine pro-infiammatorie.

BIBLIOGRAFIA

1. Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med. 2001; 344: 1058-66.
2. Walport MJ. Complement. Second of two parts. N Engl J Med. 2001; 344: 1140-44.
3. Morgan BP, Gasque P. Extrahepatic complement biosynthesis: where, when and why? Clin Exp Immunol. 1997; 107: 1-7.
4. Botto M, Kirschfink M, Macor P, Pickering MC, Würzner R, Tedesco F. Complement in human diseases: Lessons from complement deficiencies. Mol Immunol. 2009; 46: 2774-83.
5. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis Nat Immunol. 2010; 11: 785-97.
6. Daha MR. Role of complement in innate immunity and infections. Crit Rev Immunol. 2010; 30: 47-52.
7. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. Nat Rev Immunol. 2009; 9: 729-40.
8. Ruderman EM, Pope RM. The evolving clinical profile of abatacept (CTLA4-Ig): a novel co-stimulatory modulator for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005; 7 (Suppl. 2): S21-S25.
9. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fl uids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. J Clin Invest. 1999; 103: 1345-52.
10. Honorati MC, Meliconi R, Pulsatelli L, Canè S, Frizziero L, Facchini A. High in vivo expression of interleukin-17 receptor in synovial endothelial cells and chondrocytes from arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2001; 40: 522-27.
11. Mewar D, Wilson AG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. Biomed Pharmacother. 2006; 60: 648-55.

12. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum. 2000; 43: 155-63.
13. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. Arthritis Rheum. 2004; 50: 709-15.
14. Okroj M, Heinegard D, Holmdahl R, Blom AM. Rheumatoid arthritis and the complement system. Ann Med. 2007; 39: 517-30.
15. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004; 350: 2572-25.
16. Cooke T.D., Hurd ER, Jasin HE, Bienenstock J, Ziff M. Identification of immunoglobulins and complement in rheumatoid articular collagenous tissues. Arthritis Rheum. 1975; 18: 541-51.
17. Sanders ME, Kopicky JA, Wigley FM, Shin ML, Frank MM, Joiner KA. Membrane attack complex of complement in rheumatoid synovial tissue demonstrated by immunofluorescent microscopy. J Rheumatol. 1986; 13: 1028-34.
18. Corvetta A, Pomponio G, Rinaldi N, Luchetti MM, Di Loreto C, Stramazzotti D. Terminal complement complex in synovial tissue from patients affected by rheumatoid arthritis, osteoarthritis and acute joint trauma. Clin Exp Rheumatol. 1992;10: 433-38.
19. Daniels RH, Houston WA, Petersen MM, Williams JD, Williams BD, Morgan BP. Stimulation of human rheumatoid synovial cells by non-lethal complement membrane attack. Immunology. 1990; 69: 237-42.
20. Jahn B, Von Kempis J, Krämer KL, Filsinger S, Hänsch GM. Interaction of the terminal complement components C5b-9 with synovial fibroblasts: binding to the membrane surface leads to increased levels in collagenase-specific mRNA. Immunology. 1993; 78: 329-34.
21. Ruddy S, Fearon DT, Austen KF. Depressed synovial fluid levels of properdin and properdin factor B in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1975; 18: 289-95.
22. Moxley G, Ruddy S. Elevated C3 anaphylatoxin levels in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1985; 28: 1089-95.
23. Mollnes TE, Lea T, Mellbye OJ, Pahle J, Grand O, Harboe M. Complement activation in rheumatoid arthritis evaluated by C3dg and the terminal complement complex. Arthritis Rheum. 1986; 29: 715-21.
24. Swaak AJ, van Rooyen A, Planten O, Han H, Hattink O, Hack E. An analysis of the levels of complement components in the synovial fluid in rheumatic diseases. Clin Rheumatol. 1987; 6: 350-57.
25. Jose PJ, Moss IK, Maini RN, Williams TJ. Measurement of the chemotactic complement fragment C5a in rheumatoid synovial fluids by radioimmunoassay: role of C5a in the acute inflammatory phase. Ann Rheum Dis. 1990; 49: 747-52.
26. Brodeur JP, Ruddy S, Schwartz LB, Moxley G. Synovial fluid levels of complement SC5b-9 and fragment Bb are elevated patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1991; 34: 1531-37.
27. Trouw LA, Haisma EM, Levarht EW, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, Daha MR, Huizinga TW, Toes RE. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. Arthritis Rheum. 2009; 60: 1923-31.
28. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. Nat Med. 1995; 1: 237-43.
29. Agosti E, Radillo O, Narchi G, Lepore L, De Manzini A, Vidoni L, Gazzola G, Tedesco F. Immunological patterns in monoarticular juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 1988; 6: 319-24.
30. Ballanti E, Perricone C, di Muzio G, Kroegler B, Chimenti MS, Graceffa D, Perricone R. Role of the complement system in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: relationship with anti-TNF inhibitors. Autoimmun Rev. 2011; 10: 617-23.
31. Ruddy S, Colten HR. Rheumatoid arthritis: biosynthesis of complement proteins by synovial tissues. N Engl J Med. 1974; 290; 1284-88.
32. Moffat GJ, Lappin D, Birnie GD, Whaley K. Complement biosynthesis in human synovial tissue. Clin Exp Immunol. 1989; 78: 54-60.
33. Imboden JB. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Annu Rev Pathol Mech Dis 2009; 4: 417-34.
34. Kurreeman FA, Goulielmos GN, Alizadeh BZ, Rueda B, Houwing-Duistermaat J, Sanchez E, et al. The TRAF1-C5 region on chromosome 9q33 is associated with multiple autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2009; 69: 696-99.
35. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, et al. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis - a genomewide study. N Engl J Med. 2007; 357: 1199-209.
36. Andersson L, Stahl F. Distribution of candidate genes for experimentally induced arthritis in rats. BMC Genomics. 2010; 11: 146 -51.
37. Hietala MA, Nandakumar KS, Persson L, Fahlen S, Holmdahl R, Pekna M. Complement activation by both classical and alternative pathways is critical for the effector phase of arthritis. Eur J Immunol. 2004; 34: 1208-16.
38. Wang Y, Kristan J, Hao L, Lenkoski CS, Shen Y, Matis LA. A role for complement in antibody-mediated inflammation: C5-deficient DBA/1 mice are resistant to collagen-induced arthritis. J Immunol. 2000; 164: 4340-47.
39. Ji H, Ohmura K, Mahmood U, Lee DM, Hofhuis FM, Boackle SA, et al. Arthritis critically dependent on innate immune system players. Immunity. 2002; 16: 157-68.

40. Wang Y, Rollins SA, Madri JA, Matis LA. Anti-C5 monoclonal antibody therapy prevents collagen-induced arthritis and ameliorates established disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92: 8955-59.
41. Linton SM, Williams AS, Dodd I, Smith R, Williams BD, Morgan BP. Therapeutic efficacy of a novel membrane-targeted complement regulator in antigen-induced arthritis in the rat. Arthritis Rheum. 2000; 43: 2590-97.
42. Vergunst, CE, Gerlag DM, Dinant H, Schulz L, Vinkenoog M, Smeets TJ, Sanders ME, Reedquist KA, Tak PP. 2007. Blocking the receptor for C5a in patients with rheumatoid arthritis does not reduce synovial inflammation. Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1773-78.
43. Dobrina A, Pausa M, Fischetti F, Bulla R, Vecile E, Ferrero E, Mantovani A, Tedesco F. Cytolytically inactive terminal complement complex causes transendothelial migration of polymorphonuclear leukocytes in vitro and in vivo. Blood. 2002; 99: 185-92.
44. Fischetti F, Durigutto P, Macor P, Marzari R, Carretta R, Tedesco F. Selective therapeutic control of C5a and the terminal complement complex by anti-C5 single-chain Fv in an experimental model of antigen-induced arthritis in rats. Arthritis Rheum. 2007; 56: 1187-97.
45. Macor P, Durigutto P, De Maso L, Garrovo C, Biffi S, Cortini A, Fischetti F, Sblattero D, Pitzalis C, Marzari R, Tedesco F. Treatment of experimental arthritis by targeting synovial endothelium with a neutralizing recombinant antibody to C5. Arthritis Rheum. 2012; 64: 2559-67.

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIIA-SIPREC (SOCIETÀ ITALIANA IPERTENSIONE ARTERIOSA - SOCIETÀ ITALIANA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE) COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARE NELLE MALATTIE REUMATICHE: NUOVI FATTORI DI RISCHIO?

Moderatori: G. Minisola (Roma), *B. Trimarco* (Napoli)

- Stima del rischio cardiovascolare nel paziente reumatologico
  C. Borghi (Bologna)

- Lipoproteine e malattie autoimmuni
  F. Bernini (Parma)

- Ipertensione arteriosa e malattie reumatiche: aspetti epidemiologici e terapeutici
  G.B. Desideri (L'Aquila)

- Profilo lipidico in corso di artrite reumatoide e modificazioni in relazione alla terapia di fondo
  R. Gerli (Perugia)

STIMA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE REUMATOLOGICO

C. BENTIVENGA, C. BORGHI

Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia sistemica cronica autoimmune che colpisce le articolazioni diartrodiali. La prevalenza dell'AR è di circa l% con un rapporto F/M di 3:1. Il processo infiammatorio determina progressiva distruzione articolare e disabilità con gravi ripercussioni sull'attività lavorativa (>25% di abbandono) e in circa il 10% dei casi necessità di assistenza continuativa con alti costi sociali e di spesa sanitaria nonché rimarchevoli ripercussioni sulla qualità di vita (1).
Numerosi studi, alcuni anche storici (50 aa), hanno documentato un incremento di mortalità nei pazienti con artrite reumatoide (AR); questa ridotta aspettativa di vita è dovuta essenzialmente a eventi di natura cardiovascolare (CV) in particolare infarto, morte improvvisa, ictus e scompenso cardiaco (2-8).
La reale drammaticità dell'AR è una acquisizione recente: infatti da sempre prevalevano, sulla effettiva percezione della patologia, le errate convinzioni di *irreversibilità, scarsa malignità, disabilità tardiva, bassa prevalenza e incidenza* valutazioni evidentemente del tutto sconfessate negli ultimi anni parallelamente alla acquisizione di migliori conoscenze sulla fisiopatologia, clinica, comorbidità e possibilità terapeutiche. L'AR rappresenta il prototipo della malattia infiammatoria associata a un incremento degli eventi di origine CV. Numerose infatti e assolutamente indiscutibili sono le evidenze per cui i pazienti con AR presentano un notevole incremento di rischio CV (9-12) nonché un eccesso di mortalità ascrivibile a cause CV di circa il 50% rispetto alla popolazione generale (13, 14).
È stato stimato un rischio aumentato per infarto miocardico fatale e non fatale (IMA) di circa 2 volte in particolare nei soggetti con malattia di più lunga durata (>10 aa) e questo anche dopo aggiustamento per i tradizionali fattori di rischio (15); peraltro l'infarto del miocardio talora precede la diagnosi di AR ("silent ischemic hearth disease"). Tutto ciò si traduce in una riduzione dell'aspettativa di vita poichè il rischio assoluto, nei soggetti con AR, risulta equivalente a persone con un'età anagrafica maggiore di 10 aa (16, 17). La ragione di tutto ciò non è completamente chiara non essendo immediatamente e semplicemente attribuibile ai tradizionali fattori di rischio senza tenere nella giusta considerazione la componente infiammatoria connaturata alla malattia (18-21).
Una tale osservazione suggerisce che nei pazienti con AR le tavole di rischio come il Framingham RISK Score (FRS) o Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) basate sui classici fattori di rischio CV risultano chiaramente inadeguate, sottostimando infatti il rischio CV reale. Più recentemente sono stati messi a punto il Reynolds Risk Score (RRS) il cui algoritmo include la PCR e il QRISK2 che incorpora nel proprio algoritmo anche la presenza di AR, stato socio-economico ed etnia (22-24).
Studi epidemiologici infatti non hanno documentato un incremento dei tradizionali fattori di rischio CV nei soggetti con poliartrite considerando sesso maschile, abitudine al fumo, anamnesi personale e famigliare positiva per malattie CV, ipertensione arteriosa sistemica, dislipidemia, diabete mellito BMI >30 (25) (Fig. 1) sd metabolica che rappresenta un tristemente e riconosciuto cluster di molte anormalità metaboliche pro-aterogene.
Recentemente la European League Against Rheumatism (EULAR) ha proposto l'applicazione di un fattore correttivo per adeguare il documentato maggior rischio CV nell'AR, spondilite anchilosante (AS) e artrite psoriasica alla realtà clinica con un adeguamento dello score, provvedendo a moltiplicare x 1.5 il rischio calcolato con gli algoritmi standard. I soggetti primitivamente interessati sono quelli con AR da molti anni (>10 aa), FR o antiCCP positività o manifestazioni extrarticolari (26).
Molto comune e precoce, ancorché spesso misconosciuto, è l'interessamento cardiaco nei pazienti con AR: si documentano quadri di pericardite nel

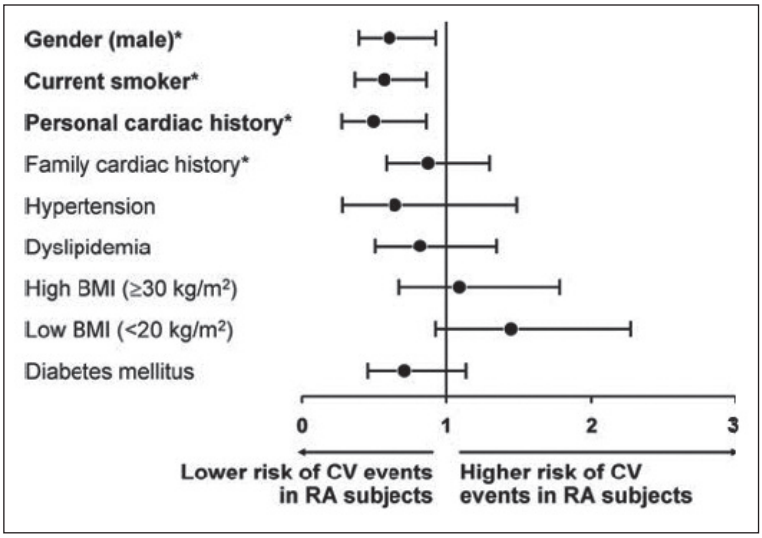


Figura 1 - Molecole partecipanti aumento rischio eventi CV.

30-50% dei soggetti ma anche di cardiomiopatia primitiva, amiloidosi cardiaca, vasculite coronarica (20% post mortem). Altre manifestazioni cardiache comprendono noduli o granulomi, aritmie esitanti spesso in exitus; recentemente Yiu et al. hanno evidenziato una stretta associazione tra AR e calcificazioni valvolari più spesso insufficienza valvolare; in un recente contributo è stata ben descritta l'associazione tra AR e incremento della massa ventricolare sx (27-30); l'insufficienza cardiaca, conseguente a malattia ischemica, dà un importante e sfavorevole contributo all'eccesso di mortalità. Almeno cinque alterazioni sembrano tipiche dei pazienti con AR in assenza di qualsiasi sintomo di malattia cardiaca:

1. pericardite
2. ispessimento e noduli valvolari,
3. isolata insufficienza valvolare,
4. alterazioni della radice arco aortico,
5. alterazioni strutturali (ipertrofia ventricolare) e funzionali (disfunzione diastolica) del ventricolo sx (31).

Non esiste un gold standard per il managing e la prevenzione delle malattie CV in pazienti con malattie croniche articolari; d'altra parte esistono già raccomandazioni della European Society of Cardiology che consigliano genericamente un controllo, anche se stringente e rigoroso, dei tradizionali fattori di rischio come la sospensione del fumo, il controllo dei valori glicemici, del colesterolo (<200; LDL <100), dei trigliceridi e della pressione arteriosa (<140/90) regolare attività fisica (almeno 30' quotidianamente) senza però considerare la peculiarità e la drammaticità del quadro clinico nell'AR. Si deve inoltre tenere in considerazione che tali pazienti, così come in altre malattie croniche, risultano spesso non adeguatamente trattati per le comorbidità o gli eventi CV stessi né possiamo ignorare la non ottimale vigilanza medica o ritardo diagnostico (32, 33).

Infiammazione ed aterosclerosi

Fisiopatologicamente l'infiammazione articolare è sostenuta da un coacervo di molecole pro-infiammatorie che determinano un danno anche a carico del sistema vascolare comportando una precoce aterosclerosi (Fig. 2).

Il quadro di infiammazione cronica articolare riconosce una chiara similitudine fisiopatologica con le lesioni aterosclerotiche.

La disfunzione endoteliale è il primo passo nell'aterogenesi ed è il risultato di un complesso effetto mediato dai classici fattori di rischio CV, dalla predisposizione genetica, dall'infiammazione cronica, dallo stress ossidativo, da uno status protrombotico nonché da alterazioni metaboliche come l'insulino-resistenza o la dislipidemia (Figg. 2 e 3) (33-35).

Attualmente si ritiene infatti che l'eccesso di rischio sarebbe la conseguenza di un "high grade" dell'infiammazione sistemica (36-42) e dello stress ossidativo (43-45) ciò comporterebbe un severa e precoce aterosclerosi, mediata da un incremento di numerosi co-agenti che determinerebbero dapprima la formazione della placca quindi la loro azione produrrebbe una progressiva instabilità e vulnerabilità e infine una esagerata suscettibilità alla rottura della placca stessa per l'azione di neutrofili e macrofagi attivati che, rilasciando enzimi litici e mieloperossidasi (MPO MMPs gelatinasi B),

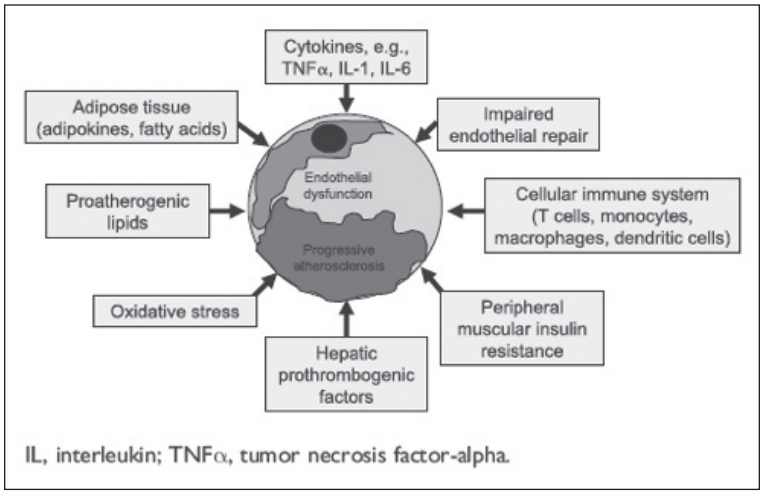


Figura 2 - Fattori di rischio tradizionali in pazienti con AR.

digeriscono il collageno e portano alla conclamazione dell'evento CV. Il livello circolante delle citochine in particolare TNF, IL1, IL6, IL17 (46, 47) riflette l'attività della malattia articolare e dell'infiammazione sistemica; esplicando i loro pleiotropici effetti oltreché sulla infiammazione, anche sull'efficienza muscolare, sulla insulino resistenza, sull'alterazione del metabolismo lipidico, sul rilascio del plasminogeno e fibrinogeno (noti fattori pro-trombotici), nonché sull'attivazione diretta del danno a carico dell'endotelio vascolare e sulla progressione della malattia aterosclerotica. Il rischio assoluto di eventi CV potrebbe aumentare in conseguenza dell'aggiunta di ulteriori fattori di rischio CV e/o all'incremento dei marcatori di severità della AR. Tra i numerosi attori di questo complicato processo ricordiamo inoltre le cellule di adesione (vascular cell adhesion molecules o VCAM (48, 49); Intercellular adhesion molecules o ICAM1; Endothelial leucocyte adhesion molecole o ELAM1), fattore di von Willembrand, e da altre molecole come la PCR, proteina amiloide, il fattore inibente migrazione dei macrofagi o l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno tipo 1 o ancora l'osteoprotegerina associata quest'ultima alla severità della malattia coronarica, il RANKL la neopterina (50).

Forte è la componente genetica nel determinismo della malattia (51). Alleli del gene HLA-DRB1 in particolare DRB*0404 *0104 (52) rappresntano fattori di rischio non solo per l'AR ma anche per le malattie CV per la stretta associazione con la disfunzione endoteliale e ancora "Shared epitope alleles" (53) e i Toll like receptors attori principali nel sistema della risposta immune innata la cui attivazione stimola la produzione di citochine, chemochine, metalloproteinasi.

La dislipidemia osservata in AR si caratterizza per

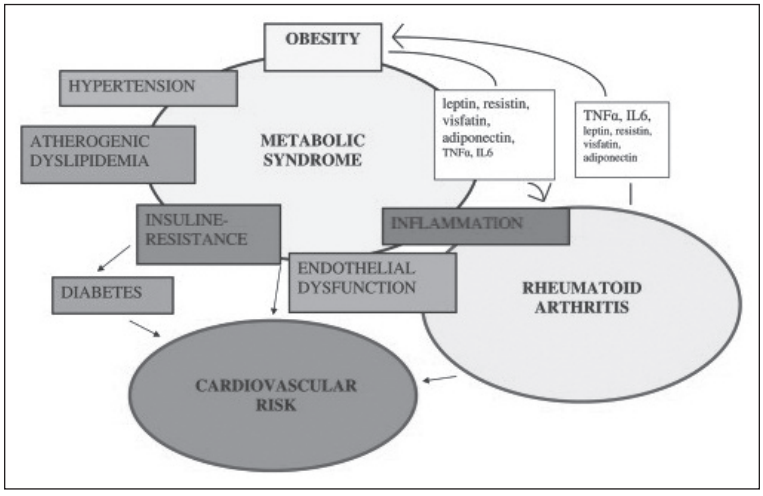


Figura 3 - Effettori del rischio CV globale.

i bassi livelli di colesterolo totale/LDL/HDL e ipertrigliceridemia tale pattern si associa con più dense, facilmente ossidabili e intensamente aterogene lipoproteine (54).
Un rilievo particolare negli ultimi anni stanno assumendo le adipochine o adipocitochine esse sono una famiglia proteica secreta dal tessuto adiposo, vero e proprio organo endocrino, che influenza una varietà di processi come il metabolismo, l'immunità e l'infiammazione (55, 56). Le adipokine più studiate al momento sono rappresentate dalla resistina, adiponectina, leptina e visfatina. La resistina gioca un ruolo proinfiammatorio. L'adiponectina invece un effetto antinfiammatorio e antiaterogenico a livello vascolare mentre un effetto pro-infiammatorio, a carico delle lining sinoviale che correla con il danno articolare. La leptina ha una prevalente attività proinfiammatoria che si manifesta sia a livello articolare che vascolare. La visfatina infine prodotta dal tessuto adiposo viscerale ha proprietà proinfiammatorie e aterogeniche (57).
La neovascolarizzazione è un importante processo di sviluppo e stabilizzazione della placca: uno dei più importanti fattori pro-angiogenetici è il VEGF la cui espressione è modulata dall'ipossia e dalle citochine infiammatorie (IL6).
Il peptide N-proBNP è un neurormone cardiaco espresso in risposta a un sovraccarico ventricolare (distensione dei miociti cardiaci o incremento della tensione di parete) o ipossia e rappresenta un importante indicatore dell'ipertrofia cardiaca nonchè predittore di eventi CV e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco, diabete IRC; esso risulta elevato nel 30% dei pazienti con AR ma senza evidente scompenso o malattie CV (58-62).
La disfunzione endoteliale e l'aterosclerosi carotidea sembra essere conseguenza anche dell'azione delle cellule T (CD4+CD28-) al contrario le beta cellule pare svolgano un ruolo protettivo nello sviluppo dell'aterosclerosi. È verosimile inoltre che la disfunzione endoteliale e l'aterosclerosi possano essere condizionate da uno squilibrio tra il danno dell'endotelio vascolare e i meccanismi di riparazione come le cellule progenitrici endoteliale (EPC). L'attività di tali cellule infatti risulta essere più bassa in pazienti con AR attiva e inversamente proporzionale alla durata della malattia. Recenti studi dimostrano che l'aterosclerosi subclinica correla con misurazioni funzionali di disfunzione endoteliale o di rigidità arteriosa; tali condizioni risultano assolutamente prevalenti nei soggetti con poliartrite cronica rispetto alla popolazione generale.
L'ispessimento intima-media o la placca carotidea risultano essere forti predittori di eventi CV (63-65). Molto suggestivo il quadro coronarografico con arterie precocemente ed estesamente calcificate rispetto alla popolazione non affetta. L'esame istologico delle coronarie rileva nei pazienti con AR dei pattern con meno aterosclerosi ma con prevalente e rilevante quadro infiammatorio. L'elevazione dei biomarkers dell'infiammazione costituisce un segnale sensibile ma poco specifico che riflette più il coinvolgimento infiammatorio articolare che quello vascolare; i migliori biomarkers della disfunzione endoteliale risultano le molecole di adesione mentre da un punto di vista funzionale la Flow Mediated Dilatation (FMD). La Pulse Wave Velocità (PWV) rappresenta ormai da qualche anno un robusto predittore di malattia cardiovascolare; un ruolo simile sembra incarnare anche l'Augmentation Index (AIx). Esiste una stretta relazione tra elevati livelli di PCR e anormale PWV nei soggetti normali per cui si postula che uno status infiammatorio possa ulteriormente incrementare la rigidità arteriosa. Una PCR elevata e la dimetil-L-Arginina asimmetrica (ADMA) (66) possono ridurre i livelli di ossido nitrico (NO) con aumento della endotelina e vasocostrizione, favorendo inoltre l'aggregazione piastrinica,lo stress ossidativo e la trombosi.
L'ipertensione è di comune riscontro in soggetti con AR ma non sembra avere una prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale.
È stato inoltre osservato in pazienti con AR una elevazione della Troponina I cardiaca indipendentemente dal profilo di rischio CV dai markers dell'infiammazione e dalla presenza di insufficienza cardiaca epifenomeno di un danno miocardico subclinico (67).
La funzione sistolica all'ecocardiogramma è tipicamente conservata mentre risulta alterata quella diastolica raddoppiando il rischio di mortalità per scompenso cardiaco anche dopo aggiustamento per malattia ischemica soprattutto nei pazienti con positività del FR o antiCCP e abitudine al fumo. Altri predittori di mortalità ed eventi CV maggiori sono il sesso maschile, l'età avanzata, basso livello socio-economico, attività e durata della malattia,disabilità, alta "joint count" e presenza di noduli reumatoidi. Anche un basso peso corporeo, verosimile espressione di un inadeguato controllo della malattia, si associa ad un eccesso di mortalità CV.
L'insulino resistenza, il fumo, l'iperomocisteinemia, la sindrome metabolica, la storia familiare e

personale rappresentano ulteriori moltiplicatori del rischio.

Il Sistema Renina-Angiotensina (RAS) è il maggior regolatore della pressione arteriosa e della risposta vascolare ai danni dell'endotelio (68-70). Vi sono sempre più chiare evidenze che la inibizione del RAS potrebbe comportare una protezione d'organo indipendentemente dalla sua azione vasopressoria tanto che abbiamo avvertito l'esigenza di valutare il ruolo di tale sistema nel determinismo e nel mantenimento di uno tonico stato infiammatorio cronico, propedeutico alla attivazione della disfunzione endoteliale, mediante uno studio interventistico senza farmaco dal titolo: *Attivazione del sistema Renina angiotensina in una popolazione di pazienti affetti da Artrite Reumatoide a bassa severità di comorbilità ed in terapia con DMARds e/o farmaci biologici (RASAR).*

Abbiamo visto in precedenza come l'infiammazione cronica nell'AR vede, tra i suoi principali effettori, citochine pro-infiammatorie quali il tumor necrosis factor alfa (TNFα) e l'interleuchina 6 (IL-6), che, oltre a giocare un ruolo chiave nella progressione della placca aterosclerotica, rappresentano anche potenti induttori del sistema renina angiotensina (RAS). Il RAS è un sistema ormonale dai molti e diversificati effetti; risulta infatti coinvolto nell'infiammazione, potendo indurre la trascrizione dei geni che codificano per il TNFα e l'IL-6 oltrechè partecipare alla progressione di patologie quali l'ipertensione arteriosa, la disfunzione endoteliale e la progressione dell'aterosclerosi. Flammer et al. hanno dimostrato che gli ACE inibitori hanno un effetto positivo sulla disfunzione endoteliale anche nell'AR.

RAZIONALE DELLO STUDIO

Riteniamo infatti, che il loop che si crea tra il RAS, il TNFα e l'IL-6, innescato primitivamente dal processo infiammatorio, in alcuni pazienti venga sostenuto e mantenuto nel tempo da un'attivazione abnorme del RAS e che questo possa portare allo sviluppo di un danno cardiovascolare precoce e accelerato. L'attivazione del RAS può verificarsi secondo diverse modalità:

- aumento di livelli sierici di angiotensinogeno e, di conseguenza di angiotensina II, con iperstimolazione dei recettori dell'AngII;
- mancata desensibilizzazione dei recettori AT1 che, in condizioni fisiologiche, dopo stimolo, vengono internalizzati nella cellula per essere distrutti o riutilizzati in seguito. In quest'ultimo caso anche una concentrazione fisiologica di AngII provocherebbe un'iperstimolazione sugli AT1-R con conseguente mantenimento degli effetti pro-infiammatori e pro-aterogeni dell'AngII.

Dato che il calcolo classico dei fattori di rischio sottostima il reale rischio cardiovascolare dei pazienti affetti da AR, provvederemo a stabilire il rischio cardiovascolare effettivo di questi pazienti non solo tramite calcoli algoritmici, ma anche valutando la presenza e il grado di danno d'organo precoce tramite i metodi non invasivi sotto riportati:

- PWV e AIx: indici di rigidità arteriosa;
- IMT e ABI: marcatori precoci di aterosclerosi;
- FMD: indicatore di disfunzione endoteliale.

Essendo inoltre stato dimostrato che la vitamina D è in grado di agire come inibitore fisiologico del RAS, inibendo la trascrizione della renina andremo inoltre a dosare uno dei suoi metaboliti (vitD25OH) a livello plasmatico.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario

- Correlazione tra le concentrazioni plasmatiche (e, se possibili sinoviali) di angiotensinogeno, angiotensina II, ACE e la densità dei recettori AT1 e AT2 su linfociti e piastrine (ed eventualmente sinoviociti) nei pazienti con AR.

Obiettivi secondari

- Associazione tra le concentrazioni plasmatiche (C.P) di angiotensinogeno, angiotensina II, ACE e la densità dei recettori AT1 e AT2 su linfociti (L), piastrine (PLT) (ed eventualmente sinoviociti) (Snv) e indici di attività dell'AR.
- Associazione tra le C.P di angiotensinogeno, angiotensina II, ACE e la densità dei recettori AT1 e AT2 su L linfociti, PLT (PLT (Snv) e insulinoresistenza nei pazienti affetti da AR.
- Associazione tra le C.P concentrazioni plasmatiche di angiotensinogeno, angiotensina II, ACE e la densità dei recettori AT1 e AT2 su L, PLT (Snv) e dosaggio della vitamina D25OH.
- Associazione tra le C.P concentrazioni plasmatiche di angiotensinogeno, angiotensina II, ACE e la densità dei recettori AT1 e AT2 su L, PLT (Snv) e fattori di rischio CV tradizionali.
- Associazione tra le C.P concentrazioni plasmatiche di angiotensinogeno, angiotensina II, ACE e la densità dei recettori AT1 e AT2 su L, PLT (Snv) e il trattamento farmacologico con DMARDs o anti TNF per l'AR.

Disegno dello studio
Studio in aperto, non randomizzato, monocentrico, in pazienti affetti da AR.
Lo studio si articola in una fase di selezione dei pazienti e in una fase di procedure diagnostiche strumentali e laboratoristiche.

Indagini diagnostiche	Valutazione di: anamnesi del paziente attività dell'AR (DAS28 o 44); dolore (VAS); qualità di vita (HAQ); GH paziente; prelievo ematico a digiuno; PWV e AIx; ABI; FMD; IMT.

Popolazione dello studio
La popolazione in studio sarà costituita da 40 pazienti ambulatoriali affetti da artrite reumatoide, in qualunque regime terapeutico, stabile nel periodo compreso tra la selezione e le misurazioni.

Trattamento/i in studio
Durante il periodo di osservazione e nei tre mesi precedenti l'arruolamento il paziente non dovrà aver fatto uso di farmaci inibitori del sistema renina angiotensina quali: ACE inibitori, sartani, antagonisti dell'aldosterone, inibitori della renina.

ESAMI DI LABORATORIO

Esami di routine internistica e reumatologica
- Misurazione di angiotensinogeno, angiotensina, renina, ACE plasmatici (ed eventualmente su liquido sinoviale) tramite ELISA.
- Misurazione quantitativa tramite real time RT-PCR dei trascritti di mRNA ricavati da linfociti e piastrine (ed eventualmente sinoviociti) di angiotensinogeno, angiotensina, renina, ACE, AT1-R e AT2-R.
- Valutazione semiquantitava di AT1-R e AT2-R su leucociti e piastrine (ed eventualmente sinioviociti) tramite Western blot.

CONCLUSIONI

Le malattie CV rappresentano la maggior causa di morbilità e mortalità nei pazienti con AR. La complessità del problema rende assolutamente necessario un modello di calcolo dell'eccesso di rischio nelle popolazioni con AR poichè è sempre più evidente che l'AR rappresenta di per se stessa un fattore di rischio CV paragonabile come magnitudo al diabete mellito nella popolazione generale. Infatti la correzione dei tradizionali fattori di rischio non si riverbera positivamente sulla riduzione del rischio CV globale essendo l'infiammazione di per se stessa un gravoso e determinante fattore di rischio anche se quest'ultimo sembra essere ridotto dalla terapia con MTX (71) o dalla terapia di combinazione soprattutto con farmaci biologici. Molto promettenti infatti sono i risultati pubblicati anche recentissimamente (EULAR 2012) derivanti dalle sperimentazioni con farmaci biologici (anti TNFα) che dimostrano un miglioramento nell'outcome dell'IMA e dell'angina instabile ma non nell'ictus (brevità follow up? Popolazione non ipertesa?) evidentemente non nello scompenso cardiaco data la selezione della popolazione. Si avverte dunque una pressante necessità di rigorose metodologie di studio per valutare il profilo di sicurezza CV delle terapia per l'AR, studi mirati non solo dunque sull'efficacia, prevenendo eventuali e pur-troppo abituali bias (breve durata,frequenti e precoci drop-out particolarmente nel braccio placebo ecc.) (72).
In ultimo la prevenzione delle malattie CV nei soggetti con AR richiede doverosamente un approccio combinato che contempli un rigoroso screening e monitoraggio dei fattori di rischio, un costrittivo e continuativo controllo dell'attività articolare della malattia nonché un'alta sensibilità e predisposizione per le comorbidità anche passando attraverso ambulatori dedicati in modo tale da rimuovere o quantomeno ridurre l'eccesso di rischio delle malattie CV e portare all'interruzione della progressione del continuum della malattia con interventi aggressivi e precoci applicando il medesimo concetto della "window of opportunity"

BIBLIOGRAFIA

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional decline, work disability and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studiedover nine years. Arthritis Rheum. 1984; 27 (8): 864-72.
2. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of deathin rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1953; 249 (14): 553-6.
3. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautianien H, Iso-

maki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1995; 22 (6): 1065-7.
4. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2005; 52 (3): 722-32.
5. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340 (2): 115-26.
6. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-arteryatherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. Arthritis Rheum. 2005; 52 (10): 3045-53.
7. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohortstudy. Arthritis Rheum. 2008; 58 (8): 2268-74.
8. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoidarthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum. 2008; 59: 1690-7.
9. Kaplan MJ, Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Biomed Pharmacother. 2006; 60: 673-7.
10. Kremers HM, Gabriel SE. Rheumatoid arthritis and the heart. Curr Heart Fail Rep. 2003; 3: 57-63.
11. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, et al. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2009; 8 (4): 281-6.
12. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, et al. Do cardiovascularrisk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? Ann Rheum Dis. 2008; 67 (1): 64-9.
13. Banks M, Flint J, Bacon PA, et al. Rheumatoid arthritis is a independent risk factor for ischemic hearth disease. (Abstract) Arth Rheum. 2000; 43 (Suppl. 9) S 385.
14. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2010; 121: 2271-83.
15. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews. 2009; 8: 663-7.
16. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994; 37 (4): 481-94.
17. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. J Am Coll Cardiol. 2004; 43 (10): 1791-6.
18. Sandoo A, Kitas GD, et al. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular e macrovscular endhotelial function in patient con rheumatoid arthritis: a cross sectional and longitudinal study. Arthrtis Research & Therapy. 2012; 14: R 117.
19. Wilson PW. Evidence of systemic inflammation and estimation of coronaryartery disease risk: a population perspective. Am J Med. 2008; 121: S15-20.
20. Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatorymarkers and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med. 2004; 351: 2599-610.
21. Hansson GK. Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. The New England Journal of Medicine. 2005; 352: 16: 1685-95.
22. Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Utility of the Framingham riskscore to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2006; 8 (6): R186.
23. Conroy RM, Pyorala K, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Hearth J. 2003; 24: 987-1003.
24. Hippisley-cox J, Coupland C, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. BMJ. 2008; 336: 1475-82.
25. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, and Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Joint Bone Spine. 2011; 78 (2): 179-83.
26. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidencebased recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (2): 325-31.
27. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerosis risk in rheumatoid arthritis? Autoimmunity Reviews. 2010; 9: 701-7.
28. Paccou J, Brazier M, et al. Vascular calcification in rheumatoid arthritis: prevalence, pathophysiological aspects and potential targets. Atherosclerosis. 2012 (in press).
29. Giles JT, Szklo M, Post W, et al. Coronary arterial calcification inrheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study ofAtherosclerosis. Arthritis Res Ther. 2009; 11 (2): R36.
30. Wang S, Yiu KH, Mok NY, et al. Prevalent and extent of calcification over aorta coronary and carotid arteries in patient with rheumatoid arthritis. J intern Med. 2009; 266: 445-52.
31. Corrao S, Silvia Messina, G. Pistone, et al. Hearth involvement in rheumathoid arthritis: systematic review and meta-analysis. Int J cardiol. 2012.
32. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. Clin Rheumatol. 2012; 31: 585-94.
33. Kaplan MJ. Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders. Nat Rev Rheumatol. 2009; 5: 208-17.
34. Aamer Sandoo A, Kitas D, Carrol G, et al. The role of inflammation and cardiovascular disease risk on microvascular and macrovascular endhotelial functionin patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional and

longitudinal study. Arthritis Research & Therapy. 2012; 14: R117.
35. Dessein PH, Joffe BI, et al. Biomarkers of endhotelial dysfunction, cardiovascular risk factor and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005; 7: R634-43.
36. Rodrıguez-Rodrıguez L, Lopez-Mejıas R, et al. Genetic markers of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis Hindawi Publishing Corporation mediators of inflammation. Vol. 2012, Art. ID 574817, 14 pag. 1155/2012/574817.
37. Kozera L, Andrews J and Morgan AW. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis the next step: differenziating true soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation. Rheumatology advance Access published. 2011; 13: 1-7.
38. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation. 2005; 112: 3337-47.
39. Del Rincon I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration ofatherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. Atherosclerosis. 2007; 195: 354-6.
40. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum. 2002; 46: 862-73.
41. Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Garcia-Unzueta MT, et al. High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology. 2008; 26 (4): 596-603.
42. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Ann Rev Biochem. 1983; 52: 223-61.
43. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation acceleratesvascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation. 2003; 108 (24): 2957-63.
44. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2004; 6 (6): 265-78.
45. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, et al. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. Circulation. 2002; 106 (22): 2800-5.
46. Jessup W, Kritharides L. Metabolism of oxidized LDL by macrophages. Curr Opin Lipidol. 2000; 11: 473-81.
47. Hashizume M, Mihara M. Atherogenic effects of TNF-alfa and IL6 via up regulation of scavengers receptors Cytokine. 2012; 58: 424-30.
48. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, et al. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. Nat Rev Cardiol. 2009; 6: 410-7.
49. Klimiuk PA, Fiedorczyk M, et al. Soluble cell adhesionmolecules (sICAM-1, sVCAM-1 a nd sE-selectin) in pazient with early rheumatoid arthritis. Scan J Rheumatol. 2007; 36: 345-50.
50. Rantapaa-Dahlqvist Boman K, et al. Up regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in anticitrulline antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor positive subjects precedes onset of inflammatory response and development of overt rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 121-3.
51. Hashizume M, Hayakawa N, Mihara M. IL-6 trans-signalling directly induces RANKL on fibroblast-like synovial cells and is involved in RANKL induction byTNF-alpha and IL-17. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 1635-40.
52. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 2007; 57 (1): 125-32.
53. Farragher TM, Goodson NJ, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particuraly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid artrhritis and inflammatory polyartrhritis. Arthritis and Rheum. 2008; 58 (2): 359-69.
54. Mattey DL, Thomson W, et al. Association of DRB1 shared epitop genotypes with ealy motality in rheumatoid arthritis: results of eighteen years of follow up from the early rheumatoid arthritis study. Arthr and Rheum 2007; 56: 51408-16.
55. Trayhurn P, Wood IS. Adipokine inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. The British Journal of Nutrition. 2004; 92 (3): 347-55.
56. Chiodini D, Specchia C, et al. Adiponectin gene polymorphisms and their effect on the risk of myocardial infarction and type 2 diabetes: an association study in an Italian population. Therap Advances in Cardio Dis. 2010; 4 (4): 223-30.
57. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Diabetes. 2007; 56 (5): 1198-209.
58. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. Annals ofthe Rheumatic Diseases. 2006; 65 (9): 1198-201.
59. Clerico A, Del RS, Giannessi D, et al. Measurement natriuretic hormones (atrial natriuretic peptidebrain natriuretic peptide and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. Clin Chem. 2000; 46: 1529-34.
60. Haupl T, Burmester GR, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide: a biomarker for detecting cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis? Ann Rheum Dis. 2007; 66: 838-9.
61. Harney SM, Timperley J, et al. Brain natiuretic peptide is a potentially useful screenin tool for the detection of cardiovascular disease in patient of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 136.
62. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive hearth failure. Prog Cardiovasc Dis. 2002; 44: 293-321.
63. Peter MJ, Welsh P, et al. Tumor Necrosis Factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1281-85.

64. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, et al. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. Arthr and Rheum. 2011; 63 (5): 211-20.
65. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, et al. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2009; 38 (5): 366.71.
66. Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2006; 144: 249-56.
67. Kwasny-Krochin B, Gluszko P, Undas A. Plasma asymmetric dimethyl-L-Arginina (ADMA) in active Rheumatoid arthritis; link with oxidative stress and inflammation. Pol Arch Med Wien (epub ahead of print).
68. Bradham W, Bian A, et al. High-sensitivity cardiac troponin-I is elevated in patient with rheumathoid arthritis, indipendent of cardiovascular risk factors and inflammation. PLoS ONE 7(6): doi:10.101371/journal.pone0038930. 1-12.
69. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. Circulation. 2008; 117 (17): 2262-9.
70. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease:a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2007; 115 (21): 2761-88.
71. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (9): 1477-82.
72. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, Ostor AJK, Edwards CJ. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology. 2010; 49: 295-307.
73. Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. Ann Rheum Dis. 2011; 70 (5): 719-21.

LIPOPROTEINE E MALATTIE AUTOIMMUNI

N. RONDA[1], P.L. MERONI[2], F. BERNINI[1]

[1]Department of Pharmacy, University of Parma;
[2]Department of Clinical Sciences and Community Health, Division of Rheumatology, Istituto G. Pini and IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Le malattie reumatiche autoimmuni (AIRDs) sono associate ad aterosclerosi accelerata, aumento del rischio di mortalità e morbidità da patologie cardiovascolari e da alterazioni precoci di svariati parametri clinici di funzionalità o compromissione vascolare come la dilatazione flusso mediata, lo spessore mediointimale carotideo e la velocità dell'onda sfigmica (1-3).

I possibili meccanismi alla base di questi fenomeni sono molteplici e comprendono i fattori di rischio tradizionali, che in alcuni pazienti con AIRDs si manifestano precocemente, la possibile influenza delle terapie farmacologiche, l'infiammazione cronica e la disregolazione immunitaria (2).

È opinione condivisa che i fattori di rischio classici e la dislipidemia non siano sufficienti a spiegare l'aterosclerosi accelerata nei pazienti con AIRDs, anche perché la relazione tra dislipidemia e rischio cardiovascolare nelle patologie autoimmuni sembra essere più complessa rispetto alla popolazione generale e vi sono profili lipidici tipici per le singole malattie, come ad esempio l'Artrite reumatoide (AR) e il Lupus eritematoso Sistemico (LES). I pazienti con AR attiva e non trattata hanno ridotti livelli di colesterolo totale (CT), LDL ed HDL, con una correlazione inversa tra i livelli di CT ed LDL, così come del rapporto TC/HDL, con il rischio cardiovascolare. I pazienti con LES in fase attiva presenterebbero invece, tipicamente, un aumento delle VLDL e dei trigliceridi e una riduzione delle HDL circolanti.

Sono molti i dati in letteratura che indicano la presenza di modificazioni qualitative e funzionali delle lipoproteine circolanti nelle AIRDs, che comprendono ad esempio un'aumentata ossidazione delle LDL, che acquisiscono un elevato potenziale pro-aterogeno attraverso molteplici meccanismi intersecati con le funzioni flogistiche e autoimmuni (4), e alterazioni delle HDL, che comportano una riduzione delle funzioni atero-protettive mediate dalle loro azioni anti-infiammatorie e anti-ossidanti (5, 6). Le LDL ossidate inoltre inducono una risposta autoanticorpale e la formazione di immunocomplessi (7), che sarebbero correlati con in danno vascolare aterosclerotico (8). Parte delle alterazioni qualitative delle lipoproteine circolanti nei pazienti autoimmuni può anche essere attribuita ad attività autoanticorpali su enzimi chiave del loro rimaneggiamento, come dimostrato nel caso della lipoproteina lipasi (9).

È noto che nelle AIRCs le azioni anti-infiammatorie e anti-ossidanti delle HDL sono ridotte, ma i dati sulla loro funzionalità in termini di rimozione del colesterolo dalle cellule, meccanismo principale della loro azione anti-aterogena, sono molto scarsi. L'efflusso del colesterolo cellulare è il primo passaggio del trasporto inverso del colesterolo, processo che porta alla sua eliminazione biliare, ed è mediato da diversi meccanismi cellulari nel macrofago: diffusione acquosa, trasporto SR-BI-mediato, trasporto ABCA1-mediato e trasporto ABCG1-mediato. La rilevanza fisiopatologica dell'efflusso del colesterolo deriva non solo dal fatto che esso contrasta la formazione delle cellule schiumose, ma anche dal fatto che esercita azione regolatoria su svariate funzioni macrofagiche ed endoteliali, quali l'esposizione di molecole di adesione, la produzione di ossido nitrico, la secrezione di prostaciclina, lo sviluppo di radicali liberi dell'ossigeno, la trasduzione del segnale in seguito ad attivazione dei TLRs (10, 11).

La funzione di accettore del colesterolo esercitata dalle HDL promuove l'efflusso del colesterolo cellulare in modo diversificato, in quanto le varie sottopopolazioni di HDL, distinte per dimensioni e composizione in proteine, colesterolo e fosfolipidi, mostrano una affinità specifica per i singoli meccanismi di efflusso. Queste caratteristiche funzionali delle HDL sono misurabili come capacità di efflusso di colesterolo del siero (CEC), attraverso dei test *in vitro,* eseguiti su siero depleto della componente lipoproteica ApoB, che permettono di distinguere l'efficienza dell'efflusso del colesterolo tramite le singole vie sopra menzionate. Il con-

tributo delle HDL alla promozione dell'efflusso di colesterolo in queste condizioni è nettamente predominante rispetto alle altre componenti sieriche.
Allo scopo di individuare un possibile nuovo meccanismo di aterosclerosi accelerata nelle AIRDs, nel nostro laboratorio abbiamo studiato la funzionalità delle HDL in termini di promozione dell'efflusso del colesterolo (valutata come CEC) nei pazienti con AR e LES, analizzando gli specifici meccanismi di efflusso e le loro correlazioni con attività di malattia e livelli circolanti delle HDL.
La CEC SR-BI mediata è risultata aumentata nei pazienti con LES sia rispetto ai soggetti di controllo che ai pazienti con AR. Questi ultimi presentavano una CEC SR-BI mediata paragonabile a quella dei controlli. La CEC ABCG1-mediata è risultata significativamente ridotta sia nei pazienti con AR che in quelli con LES. In questi ultimi la riduzione era particolarmente marcata. La CEC ABCA1-mediata è risultata significativamente ridotta nei pazienti con LES sia rispetto ai pazienti con AR che rispetto ai soggetti di controllo.
Ricercando correlazioni tra i valori della CEC e l'attività di malattia è emersa una correlazione inversa statisticamente significativa tra la CEC ABCG1-mediata e il DAS28 nei pazienti con AR.
I dati raccolti indicano dunque che la CEC è alterata in entrambi i gruppi di pazienti studiati, suggerendo un nuovo e importante meccanismo di sviluppo dell'aterosclerosi accelerata, fondato su un disturbo di funzionalità delle HDL in termini di promozione dell'efflusso cellulare del colesterolo.
La rilevanza di questa osservazione risulta ancora più evidente se si considera che l'efflusso di colesterolo non solo tende a ridurre la formazione della placca ateromasica, ma esercita importanti funzioni di regolazione delle funzioni infiammatorie e immunitarie di macrofagi e cellule endoteliali, con possibili ricadute sugli stessi meccanismi patogenetici delle AIRDs. Un'altra osservazione che è possibile fare considerando i dati ottenuti è che la valutazione del profilo lipidico può non essere sufficiente a inquadrare il rischio cardiovascolare, specialmente nei pazienti con AIRDs, dato il riscontro di profonde modificazioni della CEC in assenza di deficit dei livelli circolanti delle HDL totali nei nostri pazienti.
È di particolare interesse anche il rilievo che i singoli meccanismi di efflusso che contribuiscono alla CEC presentano alterazioni specifiche e diverse nelle due malattie considerate, indicando che le alterazioni funzionali delle HDL nelle diverse malattie autoimmuni sono dovute a meccanismi specifici piuttosto che genericamente ad uno stato infiammatorio.
Nei pazienti con AR, ad esempio, risulta compromessa in modo particolare la funzionalità delle HDL specifiche per il trasportatore ABCG1, compromissione che è inversamente correlata all'attività di malattia. Tale correlazione può essere interpretata sia come conseguenza dell'impatto delle alterazioni immunologiche dell'AR sulla funzionalità di una specifica sottopopolazione di HDL, ma anche sul possible effetto che la riduzione dell'efflusso ABCG1-mediato può avere sulle funzioni endoteliali e macrofagiche, con conseguente promozione dell'infiammazione vascolare e delle reazioni autoimmuni in questi pazienti (10, 11).
Nei pazienti con LES le modificazioni della CEC appaiono più complesse, con aumento dell'efflusso SR-BI-mediato e riduzione di quello ABCG1- e ABCA1-mediato; questo suggerisce che in questa patologia si verifichi l'alterazione di varie sottopopolazioni funzionali di HDL, anche in pazienti in cui la malattia è tenuta sotto controllo, come nel caso dei soggetti di questo studio. Anche in questo caso l'aterazione della CEC ABCG1- e ABCA1-mediata potrebbe avere un rilevante impatto sulle funzioni macrofagiche ed endoteliali non solo in termini di formazione di cellule schiumose ma anche in termini di attivazione con modulazione di funzioni immuni critiche nella patogenesi della patologia, come quelle dipendenti dai linfociti T (12).
L'aumento della CEC SR-BI-mediata nei pazienti con LES può essere interpretata come un meccanismo protettivo, tuttavia data la particolare capacità di SR-BI di mediare un flusso bidirezionale del colesterolo non solo nel fegato, ma anche nei macrofagi, non è possibile escludere che il dato osservato possa riflettere, di fatto, una cessione di colesterolo al macrofago (13).
In conclusione, la compromissione della CEC nella AR e nel LES rappresenta un nuovo meccanismo di aterosclerosi accelerata nel pazienti con AIRDs e suggerisce un possibile ruolo per le alterazioni del metabolismo cellulare del colesterolo nel mantenere o amplificare i meccanismi patogenetici autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

1. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005; 112 (21): 3337-47.
2. Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szücs G, Szántó S, Kiss E, Bodolay E, Zeher M, Timár O, Szodoray P, Szege-

di G, Szekanecz Z. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. Autoimmun Rev. 2011; 10 (7): 416-25.
3. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7 (7): 399-408.
4. Perrin-Cocon L, Diaz O, André P, Lotteau V. Modified lipoproteins provide lipids that modulate dendritic cell immune function. Biochimie. 2012 Aug 20. [Epub ahead of print].
5. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2012; 64 (6): 1828-37.
6. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006; 54 (8): 2541-9.
7. Samson S, Mundkur L, Kakkar VV. Immune response to lipoproteins in atherosclerosis. Cholesterol. 2012; 2012: 571846 Epub.
8. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Lachin J, Nathan D, Virella G; DCCT/EDIC Research Group. Oxidized LDL immune complexes and coronary artery calcification in type 1 diabetes. Atherosclerosis. 2011; 214 (2): 462-7.
9. de Carvalho JF, Borba EF, Viana VST, Bueno C, Leon EP, Bonfá E. Anti-lipoprotein lipase antibodies. Arthritis Rheum. 2004; 50 (11): 3610-5.
10. Prosser HC, Ng MK, Bursill CA. The role of cholesterol efflux in mechanisms of endothelial protection by HDL. Curr Opin Lipidol. 2012; 23 (3): 182-9.
11. Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions. Circulation. 2008; 118 (18): 1837-47.
12. Jiang H, Badralmaa Y, Yang J, Lempicki R, Hazen A, Natarajan V. Retinoic acid and liver X receptor agonist synergistically inhibit HIV infection in CD4+ T cells by up-regulating ABCA1-mediated cholesterol efflux. Lipids Health Dis. 2012; 11: 69.
13. Van Eck M, Bos IS, Hildebrand RB, Van Rij BT, Van Berkel TJ. Dual role for scavenger receptor class B, type I on bone marrow-derived cells in atherosclerotic lesion development. Am J Pathol. 2004; 165 (3): 785-94.

IPERTENSIONE ARTERIOSA E MALATTIE REUMATICHE: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E TERAPEUTICI

G.B. DESIDERI[1,2], A. RAFFAELE[2], G. FALCONE[2], R. BOCALE[3]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila;
[2]U.O. Geriatria, Ospedale SS. Filippo e Nicola, Avezzano, L'Aquila;
[3]U.C.S.C., Complesso Integrato Columbus, Roma

Nel corso degli ultimi anni gli enormi progressi nella gestione terapeutica delle diverse patologie reumatiche con conseguente miglioramento della prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem* dei pazienti che ne sono affetti ha portato allo sviluppo di un crescente interesse nei riguardi della patologie cardiovascolari che sempre più frequentemente complicano il decorso clinico di questi pazienti. Circa la metà di tutte le morti nei pazienti con artrite reumatoide sono riconducibili a cause cardiovascolari, soprattutto a infarto miocardio acuto e scompenso cardiaco, ma anche ad aterosclerosi periferica e carotidea in particolare (1-3).
Analogamente, nelle donne con lupus eritematoso sistemico di età compresa tra 35 e 44 anni è stato descritto un aumento di 50 volte del rischio di infarto miocardico rispetto alla popolazione generale. Oltre a ciò, tutti gli aspetti fisiopatologici che caratterizzano il *continuum* cardiovascolare che va dall'esposizione ai fattori di rischio alla comparsa di danno d'organo e, quindi, di eventi cardio- e cerebrovascolari sono più precoci ed intensi nei pazienti con patologie reumatiche infiammatorie (3).
La rilevanza della tematica è tale che le Linee Guida europee del 2012 sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica hanno inserito le malattie reumatiche tra le condizioni associate ad un aumentato rischio cardiovascolare (4) mentre l'European League Against Rheumatism ha recentemente redatto delle specifiche raccomandazioni (5). L'aumentata prevalenza di malattie coronariche e l'aumentata mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni è in parte riconducibile alla frequente coesistenza dei tradizionali fattori di rischio per l'aterosclerosi, ipertensione in primis, che in questi pazienti ricorrono con una frequenza superiore rispetto alla popolazione generale (6, 7).
L'eccesso di rischio cardiovascolare dei pazienti con malattie reumatiche, tuttavia, persiste anche dopo correzione per i fattori di rischio cardiovascolare (8, 9). Peraltro, se per alcuni fattori di rischio, quali ad esempio il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa, la lesività cardiovascolare non sembra venire condizionata dalla coesistenza di una patologia reumatica, per altri, quali il fumo o una storia personale di cardiopatia ischemica, l'impatto prognostico viene considerevolmente stemperato ad indicare che parte del rischio cardiovascolare di questi pazienti deve essere necessariamente ascritto ai meccanismi fisiopatologici sottesi alla malattia reumatica medesima (10).
Una possibile spiegazione di queste interessanti evidenze va ricercata nella similitudine fisiopatologica tra i meccanismi della flogosi vascolare aterogena e quelli sottesi allo sviluppo e alla progressione delle malattie reumatiche (11, 12).
La flogosi cronica, invero, ha in sè tutte le potenzialità fisiopatologiche per rappresentare il *trait d'union* tra malattie reumatiche, fattori di rischio cardiovascolare e patologia aterosclerotica. Tra le ipotesi fisiopatologiche più accreditare per spiegare la frequente clusterizzazione dei fattori di rischio cardiovascolare a delineare il ventaglio di fenotipi della sindrome metabolica vi è, infatti, quella che ne identifica il *primum movens* nella produzione di molecole infiammatorie da parte del tessuto adiposo viscerale (13).
In linea con questa ipotesi patogenetica è l'evidenza che nell'artrite reumatoide l'entità della risposta infiammatoria sistemica correla con il grado di alterazione dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali mentre la mortalità cardiovascolare mostra una rilevante collinearità con il numero di articolazioni colpite (14). A supporto di questa interpretazione patogenetica è l'interessante dimostrazione di un miglioramento, in linea teorica paradossale, del profilo lipidico in pazienti con artrite reumatoide, soprattutto nei casi di recente insorgenza, trattati con una terapia antinfiammatoria

aggressiva comprendente anche l'uso di corticosteroidi, farmaci di cui è ben noto l'impatto sfavorevole sul metabolismo glicolipidico (15). Ancor più intrigante in chiave fisiopatologica è l'evidenza di un ridotto rischio di sviluppare artrite reumatoide in corso di trattamento con statine (16) e la dimostrazione di una certa efficacia di questi farmaci nel migliorare gli indici di flogosi e la sintomatologia clinica in pazienti con artrite reumatoide e, parallelamente, la salute vascolare valutata in termini di miglioramento della vasodilatazione flusso mediata e riduzione della pulse wave velocity aortica (17).

È interessante notare come anche l'interferenza farmacologica con il sistema renina-angiotensina-aldosterone possa tradursi in effetti vascolari favorevoli nei pazienti con patologie reumatiche. Il trattamento con l'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina II ramipril, ad esempio, è associato ad una riduzione dei livelli circolanti di molecole infiammatorie e, parallelamente, ad un miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente nei pazienti con artrite reumatoide (18). A tale riguardo, interessanti evidenze sperimentali dimostrano come il sistema renina-angiotensina-aldosterone, di cui è ormai acclarato il coinvolgimento fisiopatologico nell'aumento dei livelli pressori e nella genesi del danno d'organo nel paziente iperteso, sia probabilmente coinvolto in modo rilevante anche nella genesi del danno vascolare nelle patologie reumatiche (19). Queste interessanti evidenze suggeriscono la possibilità che gli strumenti terapeutici utilizzati nella pratica clinica per le patologie reumatiche da un lato e per la prevenzione cardiovascolare dall'altro possano vicendevolmente influenzarsi nel ridurre il rischio cardiovascolare globale di questi pazienti per i quali l'approccio terapeutico deve essere necessariamente integrato prevendendo da un lato la gestione ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare eventualmente associati e dall'altro lo "spegnimento" dei meccanismi infiammatori (4). In accordo con ciò, le raccomandazioni dell'EULAR suggeriscono un uso privilegiato dei farmaci che interferiscono il sistema renina-angiotensina-aldosterone e delle statine per correggere l'aumento dei livelli pressori e, rispettivamente, della colesterolemia nei pazienti con artrite reumatoide o con altre artropatie infiammatorie, in ragione delle loro potenzialità antinfiammatorie (4).

Nell'ambito delle patologie di interesse reumatologico nel corso degli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto dalla letteratura scientifica anche al legame tra l'aumento dei livelli circolanti di acido urico e patologie cardiovascolari. Numerose evidenze scientifiche hanno, infatti, fornito l'interessante prospettiva che l'iperuricemia cronica, sia senza che con depositi di urato a livello articolare e tissutale, essenza fisiopatologica della gotta, possa esporre chi ne è affetto ad un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, renali e cerebrali in modo non dissimile da quanto ormai da anni codificato per i tradizionali fattori rischio cardiovascolare (20, 21). Una quota crescente di evidenze epidemiologiche, a partire dalla "pionieristica" descrizione di Abbott et al. (22) di un aumento del rischio coronarico nei pazienti gottosi della popolazione di Framingham fino alla recentissima revisione di Lottmann et al. (23) delle evidenze più solide della letteratura attualmente disponibili su questa tematica, concordano nell'identificare nell'iperuricemia cronica una condizione clinica che espone il paziente ad un aumentato rischio cardiovascolare.

Questa sorta di "assioma" trova ulteriore solidità in una serie di dati sperimentali e clinici che suggeriscono la possibilità che la correzione dell'iperuricemia cronica possa rappresentare un strumento terapeutico nei confronti delle malattie cardiovascolari. Nell'uomo la riduzione dei livelli circolanti di acido urico sembra associarsi, infatti, ad un miglioramento degli indici di funzione vascolare e della prognosi cardiovascolare (24, 25). La relazione suggerita dagli studi epidemologici tra iperuricemia cronica e patologie cardiovascolari è verosimilmente da ricondurre da un lato alla frequente coesistenza di fattori di rischio cardiovascolare e dall'altro ad una possibile lesività diretta dell'acido urico quando presente in circolo in concentrazione aumentate o di prodotti metabolici intermedi con proprietà proossidanti generati dalla via biosintetica dell'acido urico (26).

L'iperuricemia cronica con e senza depositi di urato, invero, spesso si associa ai fattori di rischio cardiovascolare in una relazione talmente stretta da lasciar suppore un link patogenetico. A tale riguardo, numerosi ricercatori hanno da tempo ipotizzato un ruolo causale dell'iperuricemia cronica nell'ipertensione. Questo legame, certamente non immediatamente intuitivo, era già stato colto nel 1897 da Nathan Smith Davis che nel suo discorso presidenziale alla American Medical Association scriveva "*High arterial tension in gout is due in part to uric acid or other toxic substances in the blood which increase the tonus of the [renal] arterioles*" (27). Studi condotti negli 1950-1970 han-

no evidenziato una prevalenza di iperuricemia del 25-40% in soggetti ipertesi e di ipertensione del 25-50% in soggetti con malattia gottosa. Nel 1972 uno studio di Kahn et al (28) ha osservato che il 25-40% degli adulti con ipertensione aveva un valore di acido urico sierico >6.5 mg/dL e più del 60% aveva un valore di acido urico sierico >5.5 mg/dL e che esisteva una relazione lineare tra uricemia e pressione arteriosa sistolica sia nei pazienti di razza bianca che nera. In linea con queste evidenze uno studio di Puig e Ruilope (29) del 1999 ha rilevato come un elevato valore di acido urico (>5.5 mg/dl) fosse riscontrabile in circa il 90% degli adolescenti con ipertensione essenziale, mentre i valori di acido urico erano significativamente minori nei controlli e negli adolescenti con ipertensione secondaria o da camice bianco.

La relazione tra i livelli di acido urico e i livelli pressori nelle persone con ipertensione stabile varia, invero, da studio a studio. In alcuni studi l'iperuricemia è presente nel 40-60% dei soggetti con ipertensione non trattata, mentre altri studi riportano percentuali minori. Parte di questa variabilità potrebbe dipendere dall'inclusione di pazienti con ipertensione secondaria in vari lavori. Comunque, la significatività statistica della correlazione tra valori sierici di acido urico ed ipertensione tende a decrescere con l'aumento dell'età del paziente e la durata dell'ipertensione, suggerendo che l'acido urico possa giocare un ruolo fisiopatologico maggiormente rilevante nei soggetti più giovani con ipertensione di recente insorgenza.

Nel corso degli ultimi anni la pubblicazione di alcuni studi epidemiologici condotti su ampie popolazioni ha ulteriormente rinforzato il legame tra i livelli circolanti di acido urico e la pressione arteriosa. I risultati del Normative Aging Study (NAS) (30), del Framingham Heart Study (31) e del Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) (32) concordano, infatti, nell'identificare nell'iperuricemia un predittore indipendente del rischio di sviluppare ipertensione. Analogamente, nello studio Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) il calcolo del rischio relativo dell'ipertensione di nuova insorgenza clinica, domiciliare e ambulatoria, e delle sue relazioni con i valori uricemici ha permesso di evidenziare che un incremento di un'unità di acido urico era associato ad un incremento del rischio relativo di sviluppare ipertensione clinica, domiciliare e ambulatoria, anche dopo correzione dei dati per età, sesso e anche dopo un'ulteriore correzione per i valori basali di pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente clinica, domiciliare e ambulatoria (33). La significatività permaneva anche dopo correzione per glicemia e indice di massa corporea per quanto riguarda la pressione arteriosa domiciliare e ambulatoria, mentre si perdeva, seppur con valori di rischio relativo molto vicini alla significatività, dopo correzione per la massa corporea, per quanto riguarda la pressione arteriosa clinica.

La relazione tra iperuricemia cronica e sviluppo di ipertensione ha trovato ulteriore conferma nella dimostrazione fisiopatologica ottenuta in un modello sperimentale che l'induzione di uno stato di iperuricemia si associa ad un aumento dei livelli pressori (34). Il modello prevedeva la somministrazione a ratti normouricemici di acido ossonico, inibitore dell'uricasi, enzima assente nell'uomo e nelle scimmie ma non nelle altre specie animali, capace di convertire l'acido urico in allantoina, metabolita più solubile dell'acido urico e facilmente eliminabile con le urine.

Durante un periodo di trattamento di 7 settimane i ricercatori hanno osservato nei ratti un incremento delle concentrazioni medie di acido urico e, parallelamente, un aumento della pressione arteriosa sistolica di 22 mmHg. L'aumento pressorio è stato prevenuto semplicemente mediante la co-somministrazione di allopurinolo, inibitore della xantino-ossidasi, o mediante il benziodarone, un agente uricosurico, ad indicare che l'aumento di acido urico era la causa dell'aumento pressorio.

L'incremento pressorio è risultato, infatti, correlato in modo lineare con l'aumento dei livelli circolanti di acido urico. È importante notare che la variazione pressoria più rilevante è stata osservata quando i ratti sono stati alimentati con una dieta a basso contenuto di sale, in assenza di alterazioni della funzione renale o dei parametri vitali. Dopo 7 settimane di questa tipo di dieta associata all'assunzione di acido ossonico, se quest'ultimo veniva sospeso l'acido urico tornava nella norma, così come la pressione arteriosa, in 3 settimane. Se si manteneva, invece, l'ipertensione indotta dall'iperuricemia cronica e si passava ad una dieta ad alto contenuto di sale, i ratti iperuricemici diventavano progressivamente ipertesi. In sintesi, una lieve iperuricemia cronica portava gradualmente ad un'ipertensione irreversibile sale-dipendente. Questa ipotesi fisiopatologica ha trovato conferma in un piccolo studio pilota condotto in 5 bambini con una preesistente ipertensione essenziale non trattata, ai quali è stato somministrato in monoterapia allopurinolo per 1 mese (35). Tutti e cinque i bambini hanno avuto un calo sostanziale dei valori presso-

ri rilevati al monitoraggio ambulatorio e quattro di loro hanno normalizzato i valori pressori (attestato da un monitoraggio in continuo). Dopo la sospensione dell'allopurinolo la pressione arteriosa di tutti e cinque è risalita ai valori pretrattamento (35). In assonanza con queste evidenze è la dimostrazione ottenuta in adolescenti con ipertensione di grado I di recente diagnosi ed iperuricemici (uricemia media pari a 6.9 mg/dL, range 6.5-7.4 mg/dL) di una normalizzazione dei livelli pressori nel 67% dei casi dopo 4 settimane di trattamento con allopurinolo (200 mg due volte al giorno) (36). In particolare, in corso di trattamento con allopurinolo è stato osservato un decremento della pressione arteriosa sistolica pari a 6.9 mmHg (intervallo di confidenza al 95% compreso tra -4.5 e -9.3 mmHg) e della diastolica di 5.1 mmHg (intervallo di confidenza al 95% compreso tra -2.5 e -7.8 mmHg), significativamente superiore a quello osservato negli ipertesi assegnati a placebo (sistolica: -5.1 mmHg, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra -2.5 e -7.8 mmHg, p=0.009; diastolica: -.4 mmHg, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.2 e -4.1 mmHg, p=0.05). A tale riguardo è interessante notare che l'effetto della terapia ipouricemizzante sulla pressione arteriosa tende ad attenuarsi con il perdurare della condizione ipertensiva probabilmente a seguito dell'istaurarsi di un danno strutturale a livello vascolare. Uno studio prospettico randomizzato condotto in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata randomizzati al trattamento per 12 mesi con allopurinolo o con placebo non ha dimostrato, infatti, differenze significative tra i livelli pressori nei due gruppi di trattamento al termine dello studio (p=0.31) pur evidenziando, parallelamente alla normalizzazione dei livelli di uricemia, un trend verso una riduzione della pressione arteriosa sistolica non trascurabile (138±20 mmHg vs 127±21 mmHg, p=0.02) rispetto a quanto osservato gruppo di controllo (135±19 mmHg vs 135±3 mmHg, p=0.90) (37). Nella loro globalità queste evidenze, suggestive ma necessariamente da considerarsi preliminari in quanto ottenute nella generalità dei casi da studi di piccole dimensioni, suggeriscono la possibilità che la riduzione dei livelli circolanti di acido urico, soprattutto se ottenuta con inibitori della xantino ossidasi, possa tradursi in non trascurabili effetti benefici a livello vascolare.

Alla luce di quanto sopra esposto appare evidente come la gestione del paziente con patologie reumatiche debba necessariamente prevedere un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare globale e l'ottimizzazione del controllo dei fattori di rischio eventualmente presenti e del livello di attività della malattia di base (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum. 2008; 59: 1690-7.
2. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2004; 34: 585-92.
3. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum. 2002; 46: 862-73.
4. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 325-31.
5. Perk J, De Backer D, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
6. Han C, Robinson DWJ, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2006; 33: 2167-72.
7. Meek IL, Picavet HS, Vonkeman HE, et al. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases compared with the general population. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul 30. [Epub ahead of print].
8. del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum. 2001; 44: 2737-45.
9. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population based cohort study. Arthritis Rheum. 2005; 52: 402-11.
10. Gonzales A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? Ann Rheum Dis. 2008; 67: 64-9.
11. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2009; 11 (2): 217.
12. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340: 115-26.
13. Reilly MP, Rader DJ. Metabolic syndrome: more than the sums of its parts? Circulation 2003; 108: 1546-51.
14. Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining

how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation. 2003; 108: 2957-63.
15. Boers, M Nurmohamed, C Doelman, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003; 62 (9): 842-5.
16. Chodick G, Amital H, Shalem Y, et al. Persistence with statins and onset of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. 2010: PLoS Med 7(9): e1000336. doi:10.1371/journal.pmed.1000336
17. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. J Am Coll Cardiol. 2007; 50 (9): 852-8.
18. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. Circulation. 2008; 117: 2262-9.
19. Sakuta T, Morita Y, Satoh M, et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis: effect of angiotensin receptor blockers. Arthritis Rheum. 2010; 62 (5): 1319-28.
20. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Pontremoli R. Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006; 8 (7): 510-8.
21. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (2): 170-80.
22. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. J Clin Epidemiol. 1988; 41: 237-42.
23. Lottmann K, Chen X, Schädlich PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. Curr Rheumatol Rep. 2012; 14: 195-203.
24. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. Heart. 2002; 87: 229-34.
25. Wei L, Fahey T, Struthers D, et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. Int J Clin Pract. 2009; 63 (9): 1327-33.
26. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? Curr Rheumatol Rep. 2010; 12: 118-24.
27. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. JAMA. 1897; 29: 261-2.
28. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, et al The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart study. Am Heart J. 1972; 84: 171-82.
29. Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. J Hypertens. 1999; 17: 869-72.
30. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. Hypertension. 2006; 48: 1031-6.
31. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. Hypertension. 2005; 45: 28-33.
32. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher H, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension. 2007; 49: 298-303.
33. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. J Hypertens. 2009; 27: 2458-64.
34. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Schreiner GF, et al. Hypertension: a microvascular and tubulointerstitial disease. J Hypertens. 2002; 20 [Suppl. 3]: S1-S7.
35. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, ad the pathogenesis of essential hypertension. Kidney Int. 2004; 66: 281-7.
36. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA. 2008; 27; 300 (8): 924-32.
37. Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis. 2006; 47: 51-9.

PROFILO LIPIDICO IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE E MODIFICAZIONI IN RELAZIONE ALLA TERAPIA DI FONDO

E. BARTOLONI, R. GERLI

Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia

I tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (CV) svolgono un ruolo di indubbia rilevanza nell'induzione e nella progressione del danno aterosclerotico e nel determinismo degli eventi vascolari, sia nella popolazione generale che nei soggetti affetti da patologie infiammatorie croniche, come l'artrite reumatoide (AR) (1). È stato chiaramente dimostrato, da studi caso-controllo condotti su ampie popolazioni, che alcuni fattori di rischio tradizionali, come il fumo, il diabete mellito (DM), la riduzione della frazione HDL del colesterolo (HDL-c) e, anche se con dati contrastanti, l'ipertensione, sono più frequenti in soggetti affetti da AR che nella popolazione generale (1-3). Peraltro, alcuni di questi fattori di rischio, come il DM, il trattamento dell'ipertensione e l'ipertrigliceridemia, sono stati dimostrati come significativi predittori di nuovi eventi CV in soggetti con malattia all'esordio, ipotizzando pertanto un loro rilevante contributo non solo nella induzione del danno aterosclerotico ma anche nel determinismo dell'*outcome* CV di questi pazienti (4). In tale contesto, le recenti raccomandazioni dell'EULAR per la gestione del rischio CV dei pazienti affetti da malattie articolari infiammatorie croniche hanno ulteriormente sottolineato il peso svolto dalla presenza di questi fattori nel determinismo di tale rischio, raccomandando la loro corretta gestione, come la sospensione del fumo di sigaretta, e l'adeguato approccio farmacologico, come in caso di iperlipidemia o ipertensione arteriosa non controllata (5).

Tuttavia, dall'analisi dei dati della letteratura, appare evidente che nei pazienti affetti da malattie autoimmuni ed infiammatorie croniche, in particolare l'AR, l'interrelazione esistente tra rischio aterosclerotico subclinico, mortalità per cause CV e presenza di fattori di rischio tradizionali non ha un andamento propriamente lineare, come invece è comunemente osservabile nella popolazione generale non affetta da tali condizioni. La compartecipazione di altri complessi meccanismi eziopatogenetici che sottendono il danno aterosclerotico subclinico della parete vasale in corso di AR, quali quelli legati ai *markers* dell'infiammazione cronica ed alla disregolazione del sistema immune che caratterizzano la patogenesi della malattia, giustifica, almeno in parte, il ruolo, talvolta paradosso, che i fattori di rischio tradizionali svolgono nell'aterosclerosi accelerata in corso di AR (6, 7). A sostegno di ciò vi è la recente dimostrazione che, in una coorte di pazienti con AR all'esordio, la comparsa di un evento CV a 5 anni era predetta, non solo dalla presenza di alcuni fattori di rischio tradizionali all'insorgenza della malattia, ma anche dall'attività e dallo stato infiammatorio legato alla malattia stessa (4). Considerando ciò, ed alla luce dell'evidenza che i fattori di rischio tradizionali hanno un diverso impatto nei pazienti con AR, appare chiaro che l'impiego dei tradizionali *scores* che vengono utilizzati per la stima del rischio CV nella popolazione generale, come il *Framingham score*, non è applicabile nei pazienti con AR in quanto associato ad una sottostima, anche di cinque volte, del reale rischio CV di questa popolazione.

Tra i fattori di rischio tradizionali che sono stati oggetto degli studi volti a valutarne la prevalenza, il ruolo patogenetico e la rilevanza clinica in pazienti con AR, alcuni, come il fumo di sigaretta, sembrano avere un ruolo ben riconosciuto sia nella patogenesi che nell'*outcome* CV di malattia, mentre per altri i dati sono ancora piuttosto contrastanti. Di questi, la dislipidemia rappresenta sicuramente uno dei fattori al momento più studiati, anche in relazione all'effetto paradosso che tale alterazione sembra esercitare nel determinismo del rischio CV di questi pazienti. È inoltre interessante sottolineare che il peculiare *pattern* lipidico ed il ruolo patogenetico da questo svolto nei pazienti affetti da AR risulta differente da quello evidenziato in corso di altre malattie autoimmuni croniche, come la sindrome di Sjögren, nella quale la riduzione della frazione HDL-c, dimostrata nei pazienti rispetto a soggetti di controllo, non sembra avere un ruo-

lo nell'induzione del danno aterosclerotico subclinico, risultando invece correlata con specifici marcatori di disregolazione del sistema immune, come gli anticorpi anti-SSA (8-11).

Profilo lipidico in corso di AR

Numerosi studi, di cui alcuni recenti, hanno dimostrato la presenza di un alterato *pattern* lipidico in una elevata percentuale di pazienti con AR, oscillante tra il 55% ed il 65% (11). La maggiore problematica nell'interpretazione di tali dati, che limita fortemente la possibilità di confrontare i risultati emersi dai diversi studi, risiede nella non uniforme definizione di dislipidemia adottata negli stessi, variabile da maggiore concentrazione di colesterolo totale (CT) e/o di trigliceridi (TG) e/o minore concentrazione di HDL-c rispetto alla popolazione di controllo ad alterazione del rapporto LDL-c/HDL-c. Inoltre, la durata di malattia, la fase di attività della stessa, la non uniforme tipologia di pazienti e, soprattutto, l'effetto confondente della terapia farmacologica in atto sui livelli lipidici, sono tutti elementi che contribuiscono a giustificare la variabilità dei dati di prevalenza riportati nei diversi studi. Tuttavia, anche alla luce di dati derivanti da una recente meta-analisi (12), l'alterazione del profilo lipidico che sembra accumunare i pazienti affetti da AR è una riduzione significativa della concentrazione dell'HDL-c, già evidente, oltre che in corso di malattia di lunga durata, anche in pazienti non trattati con malattia all'esordio, come dimostrato sia in studi caso-controllo che in studi prospettici (4, 11, 13). In particolare, un recente studio caso-controllo condotto su una piccola coorte di pazienti con AR privi di comorbidità CV ha dimostrato, in particolare nelle pazienti di sesso femminile, una riduzione significativa di entrambe le frazioni HDL2-c, notoriamente associata all'effetto anti-aterogenico proprio dell'HDL-c, ed HDL3-c, risultandone peraltro una significativa riduzione del rapporto HDL2/HDL3-c, fattore che potrebbe avere un effetto negativo sul profilo di rischio CV di questi pazienti (14). Nonostante pazienti non trattati o con malattia all'esordio presentino, accanto alla riduzione della frazione HDL-c, anche una concomitante riduzione del CT, l'indice aterogenico, determinato dal rapporto CT/HDL-c, rimane comunque sfavorevole in questa popolazione a causa della rilevante riduzione della frazione HDL-c rispetto a quella totale (11). È ben noto inoltre che in corso di AR è più spesso riscontrabile, rispetto alla popolazione generale, una aumentata concentrazione di *pro-inflammatory HDL-c*, una molecola non in grado di prevenire, come la normale frazione HDL-c, l'ossidazione del colesterolo LDL e quindi potenzialmente associata ad un aumento del rischio CV (15). Accanto alla marcata riduzione della frazione HDL-c, soggetti con AR presentano spesso, sia in fase di malattia precoce che di lunga durata, una concomitante ipertrigliceridemia che contribuisce a determinare un indice aterogenico sfavorevole (11, 13, 14).

I dati sul comportamento delle altre frazioni lipidiche in pazienti affetti da AR, soprattutto nelle forme iniziali di malattia e senza l'effetto confondente della terapia farmacologica, sono più contrastanti. Alcuni studi hanno evidenziato un significativo incremento del CT e della frazione LDL-c, rispetto ai controlli (12, 16), mentre in altri studi tale alterazione non è emersa (3, 12, 17, 18); una significativa riduzione sia di CT che LDL-c rispetto alla popolazione di controllo è stata peraltro evidenziata in pazienti con malattia all'esordio che in soggetti con malattia stabilizzata in trattamento (13, 19). L'interpretazione di tale dato può essere fornita, oltre che dalla diversità delle popolazioni arruolate, dal differente disegno degli studi condotti e dalla talora non chiara valutazione dell'effetto esercitato da fattori confondenti sul profilo lipidico, anche alla luce dell'evidenza che pazienti affetti da AR in fase *early* sono caratterizzati, in analogia a pazienti con malattia di lunga durata, e quindi poli-trattata, dalla presenza nel sangue di una frazione LDL di ridotte dimensioni, legata in particolare ad una aumentata concentrazione di *small dense LDL* (LDL - IIIB e - IVB), frazioni di cui è ben noto l'effetto pro-aterogeno (18). In tali pazienti, soprattutto in corso di malattia in fase di attività, è stata anche dimostrata un'alterazione del *pattern* delle apolipoproteine (Apo) circolanti. In particolare si è osservata una significativa riduzione dei livelli della Apo-AI coniugata alla frazione HDL-c e, seppur in minor misura, della concentrazione della Apo-B100, che normalmente si trova in circolo coniugata alla frazione LDL-c. Tale alterazione, unitamente all'incremento del rapporto ApoB/ApoA1 documentato nei pazienti con malattia attiva, può rappresentare un ulteriore fattore di rischio per patologia CV nei pazienti con AR, anche alla luce di recenti evidenze dimostranti che le Apo sembrano avere un potere predittivo superiore, rispetto alla valutazione del tradizionale metabolismo lipidico, nella stima del rischio CV nella popolazione generale (20). Inoltre, concomita spesso in tali pazienti un significativo incremento della lipoproteina (a) (Lp(a)), una particella legata

alla Apo (a) ed alla ApoB100, la quale, per la sua peculiare struttura, ha un ruolo rilevante nella formazione della placca aterosclerotica (11, 21).
Un aspetto interessante da sottolineare è che tale complessa alterazione del *pattern* lipidico dimostrata in corso di AR sembra essere presente anche prima della comparsa dei sintomi propri della malattia (22, 23). Uno studio retrospettivo su oltre 1000 donatori sani ha dimostrato che i soggetti che in seguito avrebbero sviluppato la malattia presentavano, anche 10 anni prima della comparsa dei sintomi, un particolare profilo lipidico, caratterizzato da più elevati livelli di TC, TG, ApoB e più bassi livelli di HDL-c rispetto ai soggetti sani (23). Ciò induce ad ipotizzare o che tale disregolazione del profilo lipidico possa rappresentare, in soggetti geneticamente predisposti ed in concomitanza con altri fattori predisponenti, un fattore *trigger* per la comparsa della malattia, o che lo stato infiammatorio caratterizzante la malattia nelle fasi antecedenti la sua comparsa possa favorire tale alterato *pattern* metabolico, come peraltro ulteriormente sostenuto dall'evidenza che la concentrazione del CT e della frazione LDL-c si riducono in maniera significativa, indipendentemente dalla concomitanza di altri fattori di rischio, come l'obesità, o dall'uso di statine, nei 5 anni antecedenti l'esordio della malattia, ritornando quindi a livelli sovrapponibili alla popolazione generale nei 5 anni successivi (24). Un eccessivo catabolismo di tali frazioni lipidiche legato allo stato infiammatorio o un aumentato deposito delle stesse nello spazio subendoteliale sono stati considerati come plausibili meccanismi responsabili di tali alterazioni.
In questo contesto, numerosi sono i meccanismi patogenetici ipotizzati alla base della comparsa del peculiare *pattern* lipidico che caratterizza i pazienti con AR all'esordio della malattia e della sua modificazione durante il decorso della stessa. La predisposizione genetica è sicuramente annoverabile tra questi. Recenti studi hanno infatti dimostrato che soggetti portatori di specifici genotipi di geni notoriamente associati sia ad un maggior rischio di sviluppare la malattia che ad un aumentata incidenza di eventi CV, come *TRAF1/C5, STAT4 o HLA-DRB1-shared epitope*, presentano anche un profilo lipidico pro-aterogenico, caratterizzato in particolare da una maggiore concentrazione di Lp(a) o da un aumentato rapporto ApoB:ApoA e TC:HDL-c (25). Inoltre, soggetti affetti da AR portatori di particolari polimorfismi, come l'allele E4, del gene responsabile della sintesi della ApoE, una proteina implicata nel catabolismo dei TG legati alle lipoproteine, presentano un alterato profilo lipidico caratterizzato da più alti livelli di TC e LDL-c rispetto a soggetti di controllo (26). Alla luce di ciò, è quindi ipotizzabile che un particolare sfondo genetico può conferire un aumentato rischio CV in soggetti affetti da AR mediante un'azione, diretta o indiretta, sui fattori di rischio tradizionali, come la dislipidemia e che l'identificazione dei soggetti portatori di tale peculiare profilo genetico potrebbe essere di ausilio per impostare uno *screening* ed un trattamento più precoce dell'iperlipidemia in questi pazienti.
Oltre alla concomitanza di altri fattori strettamente connessi alla malattia stessa, come la maggiore sedentarietà legata al dolore articolare ed alla conseguente disabilità funzionale, anche lo stato infiammatorio cronico e l'attività di malattia sembrano avere un ruolo nella regolazione del metabolismo lipidico (27). Sebbene i risultati dei diversi studi non siano uniformemente concordi a causa delle differenze nei criteri di arruolamento dei pazienti, del basso numero di pazienti arruolati in alcuni studi, dell'ampia variabilità dei parametri di valutazione dell'attività e della cronicità di malattia utilizzati e dell'effetto confondente di alcuni fattori, come la terapia corticosteroidea, in generale è stata evidenziata una relazione inversa tra l'entità del processo infiammatorio (valutata mediante la velocità di eritrosedimentazione, la proteina C reattiva o l'interleuchina 6) o l'attività di malattia e la concentrazione del CT e dell'HDL-c (12-14, 27). La progressiva riduzione dei livelli di CT che è stata osservata nei pazienti all'esordio della malattia, quindi in coincidenza con una fase di alta attività della stessa, supporta ulteriormente tale ipotesi (24).
Infine, interessanti considerazioni emergono da un recente studio che ha dimostrato, in una coorte di pazienti affetti da AR non in terapia, l'esistenza di una correlazione inversa tra livelli di vitamina D e concentrazione di TG ed LDL-c, risultando la carenza di vitamina D elemento predittivo di maggior rischio di iperlipidemia e di sindrome metabolica, indipendentemente dalla presenza di fattori confondenti come l'obesità, il diabete, l'uso di corticosteroidi e l'attività di malattia (28).
Il significato clinico che tale alterato profilo lipidico esercita nei pazienti affetti da AR è alquanto incerto. Nonostante infatti pazienti con AR presentino più bassi livelli di CT e TG, tali parametri non sembrano avere valore predittivo nel rischio di infarto acuto del miocardio, come invece comunemente osservabile nella popolazione generale (29).

L'iperlipidemia sembra esercitare quindi un effetto paradosso sul rischio e sull'*outcome* CV di questi pazienti, evidenziandosi una associazione tra più bassi livelli di CT e LDL-c ed un maggior rischio CV. In particolare, in uno studio condotto su oltre 500 pazienti affetti da AR, è stata dimostrata una significativa associazione non lineare tra la concentrazione del CT ed il rischio di eventi CV clinicamente manifesti, risultando tale rischio aumentato di circa 3 volte nei pazienti con bassi livelli di CT (30). Peraltro, la concomitante evidenza di una significativa associazione tra l'entità dello stato infiammatorio ed il rischio CV supporta ulteriormente l'ipotesi che l'infiammazione sistemica svolge un ruolo importante nel modulare la relazione tra iperlipidemia e rischio CV in questi pazienti (30).

Effetto della terapia

Alla luce di quanto sopra riportato, ed in particolare considerando il ruolo importante svolto dallo stato infiammatorio cronico sulla regolazione del metabolismo lipidico in corso di AR, è plausibile supporre che la riduzione o la soppressione dell'infiammazione mediate dall'introduzione di una terapia specifica possa condurre ad una modifica di tale profilo lipidico.

Per quanto riguarda i farmaci tradizionali (DMARDs), sebbene i dati siano piuttosto limitati, è stato dimostrato un sostanziale effetto positivo di questa classe di farmaci sul profilo lipidico (12, 27). In particolare, un significativo miglioramento dei parametri del metabolismo lipidico, in particolare un incremento dell'HDL-c e dell'indice aterogenico, è stato osservato nei pazienti *responders* alla terapia con methotrexate, mentre la terapia con salazopirina non sembra determinare analoghi effetti positivi sul *pattern* lipidico (12). Infine, un recente studio retrospettivo condotto su un'ampia popolazione di pazienti con AR ha confermato il già noto ruolo protettivo sul rischio CV svolto dall'impiego dell'idrossiclorochina, evidenziando in particolare che l'impiego di tale farmaco si associava ad una significativa riduzione della concentrazione del CT, dei TG e del LDL-c, ad un incremento della frazione HDL-c, e ad una conseguente riduzione del rapporto LDL/HDL-c e CT/HDL-c, esercitando quindi un benefico effetto sul profilo lipidico che si manteneva stabile nel tempo (31).

Più complessa è invece l'interpretazione dei dati derivanti dall'analisi dell'effetto della terapia con farmaci biologici sul profilo lipidico di questi pazienti. Ciò può essere posto in relazione alle notevoli differenze nel meccanismo d'azione di tali farmaci, all'effetto confondente di concomitanti terapie, come il methotrexate, che vengono utilizzate in associazione ad alcuni di questi biologici, alla terapia corticosteroidea in atto, la quale sembra determinare effetti variabili sui fattori di rischio CV e sul rischio aterosclerotico in base alla dose media assunta ed alla durata della stessa (32), alla differente attività di malattia ed alla variabilità del periodo di follow-up con cui veniva valutato l'effetto del farmaco nel tempo. Al momento i dati più consistenti sono disponibili per i farmaci biologici *anti-tumor necrosis factor* (TNF)α, in particolare l'infliximab. Recenti meta-analisi condotte su numerosi studi hanno dimostrato, in maniera piuttosto concorde, che la terapia con infliximab si associa, in pazienti non in terapia con statine e soprattutto nei primi 6 mesi successivi all'introduzione della stessa, ad un incremento del CT legato soprattutto all'aumento della frazione HDL-c (12, 19, 27, 33). Tali valori si mantenevano sostanzialmente stabili nel periodo successivo, a testimoniare l'effetto indiretto esercitato dallo spegnimento della flogosi sistemica indotto dalla terapia in particolare nelle prime settimane. Non si osservava invece sostanziale modifica della concentrazione della frazione LDL-c né un significativo incremento dell'indice aterogenico, che rimaneva globalmente stabile nel tempo (34, 35), mentre, negli studi con più lungo follow-up, emergeva anche un significativo incremento della concentrazione dei TG (35). Seppure gli studi sono molto più scarsi, simili dati sull'effetto della terapia con farmaci anti-TNFα sul profilo lipidico è stata evidenziata anche nei pazienti trattati con etanercept ed adalimumab, soprattutto nei pazienti *responders*. La variazione del profilo lipidico correlava con la riduzione degli indici di flogosi e dei parametri di attività di malattia (12, 36).

Analogamente, la terapia infusionale con tocilizumab si associa ad un moderato incremento del CT e dei TG e ad una riduzione, peraltro fluttuante e reversibile, della frazione HDL-c, benché i dati derivino da popolazioni meno numerose e con follow-up più breve a causa della recente introduzione del farmaco. Non si osservava invece una modifica significativa dell'indice aterogenico nelle prime settimane di terapia, riportando alcuni studi con follow-up a 20 settimane una successiva riduzione di tale parametro. È importante comunque sottolineare che tale modifica si osservava principalmente nelle prime settimane successive all'inizio della

terapia stabilizzandosi poi nel tempo. Inoltre, al momento non è riportato alcun incremento significativo degli eventi CV associato a tale modifica del profilo lipidico, benchè siano necessari studi con più lungo follow-up, (12, 27, 37). Un effetto benefico sull'indice aterogenico è stato invece dimostrato in un recente studio prospettico su 49 pazienti con AR a 6 mesi dall'introduzione di terapia infusionale con rituximab, evidenziandosi inoltre una significativa riduzione del rapporto ApoB/ApoA-I nei pazienti responders (38).

In conclusione, i dati al momento disponibili suggeriscono che tali farmaci, determinando una rilevante soppressione dello stato infiammatorio, sono in grado di indurre una modifica del profilo lipidico soprattutto nelle fasi iniziali della terapia quando l'entità della riduzione dell'infiammazione è più evidente. Sicuramente, sono necessari studi di maggiore durata non solo per capire i meccanismi patogenetici alla base di tali variazioni del pattern lipidico in relazione allo stato infiammatorio ed all'effetto della terapia ma anche per valutare l'effetto di tali variazioni sull'*outcome* CV a lungo termine di questi pazienti. Sicuramente, è indubbia l'importanza di effettuare uno *screening* lipidico in tutti i pazienti affetti da AR, sia per la prevenzione del rischio CV sia in considerazione dell'effetto benefico svolto dall'introduzione di una terapia con statine sul profilo lipidico e sulla mortalità e morbidità CV in questa popolazione (39, 40).

BIBLIOGRAFIA

1. Gabriel S, Crowson C. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2012; 24: 171-6.
2. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Joint Bone Spine. 2011; 78: 179-83.
3. Chung C, Giles J, Petri M, et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Semin Arthritis Rheum. 2012; 41: 535-44.
4. Innala L, Möller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R131.
5. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 325-31.
6. Bartoloni E, Shoenfeld Y, Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. Arthritis Care Res. 2011; 2: 178-83.
7. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? Ann Rheum Dis. 2008; 67: 64-9.
8. Gerli R, Bartoloni E, Vaudo G, Marchesi S, Vitali C, Shoenfeld Y. Traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome - role of dyslipidaemia. Rheumatology. 2006; 45: 1580-1.
9. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. Rheumatology. 2006; 45: 481-4.
10. Vaudo G, Bartoloni E, Shoenfeld Y, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3890-7.
11. Toms T, Panoulas V, Kitas G. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune disorders. Open Cardiovasc Med J. 2011; 5: 64-75.
12. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. Semin Arthritis Rheum. 2009; 38: 372-81.
13. Boyer JF, Bongard V, Cantagrel A, et al. Link between traditional cardiovascular risk factors and inflammation in patients with early arthritis: results from a French multicenter cohort. Arthritis Care Res. 2012; 64: 872-80.
14. Arts E, Fransen J, Lemmers H, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: a cross-sectional study. Arthritis Res Ther. 2012; [Epub ahead of print].
15. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006; 54: 2541-9.
16. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment - a prospective, controlled study. Arthritis Res Ther. 2006; 8: R82.
17. Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. Rheumatol Int. 2005; 25: 241-5.
18. Rizzo M, Spinas G, Cesurc M, Ozbalkand Z, Rini GB, Berneisb K. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naïve patients with early rheumatoid arthritis. Atherosclerosis. 2009; 207: 502-6.
19. Curtis JJohn A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-TNF therapy. Arthritis Care Res. 2012 [Epub ahead of print].

20. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group. Best Practices. Clin Chem. 2009; 55: 407-19.
21. Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B, et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. Rheumatol Int. 2005; 25: 241-5.
22. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? Autoimmun Rev. 2010; 9: 701-7.
23. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 184-88.
24. Myasoedova E, Crowson C, Maradit Kremers H, Fitz-Gibbon P, Therneau T, Gabriel S. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1310-4.
25. Toms T, Panoulas V, Smith J, et al. Rheumatoid arthritis susceptibility genes associate with lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011, 70: 1025-32.
26. Toms T, Smith J, Panoulas V, Blackmore H, Douglas K, Kitas G. Apolipoprotein E gene polymorphisms are strong predictors of inflammation and dyslipidemia in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2012; 39: 218-25.
27. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 460-9.
28. Baker J, Mehta N, Baker D, et al. Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. Am J Med. 2012 [Epub ahead of print].
29. Semb A, Kvien T, Aastveit AA, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISk (AMORIS) Study. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1996-2001.
30. Myasoedova E, Crowson C, Maradit-Kremers H, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 482-7.
31. Morris S, Wasko M, Antohe J, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res. 2011; 4: 530-4.
32. Bartoloni E, Alunno A, Santoboni G, Gerli R. Beneficial cardiovascular effects of low-dose glucocorticoid therapy in inflammatory rheumatic diseases. J Rheumatol. 2012; 39: 1758-60.
33. van Sijl A, Peters MJ, Knol D, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2011; 41: 393-400.
34. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27: 446-51.
35. Daïen C, Duny Y, Barnetche T, Daurès JP, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 862-68.
36. Jamnitski A, Visman M, Peters MJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE, Nurmohamed MT. Beneficial effect of 1-year etanercept treatment on the lipid profile in responding patients with rheumatoid arthritis: the ETRA study. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1929-33.
37. Kawashiri S, Kawakami A, Yamasaki S, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2011; 31: 451-6.
38. Raterman H, Levels H, Voskuyl A, Lems W, Dijkmans B, Nurmohamed MT. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. Ann Rheum Dis. 2012 [epub ahead of print].
39. El-Barbary A, Hussein M, Rageh E, Hamouda H, Wagih A, Ismail R. Effect of atorvastatin on inflammation and modification of vascular risk factors in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2011; 38: 229-35.
40. Sheng X, Murphy M, Macdonald T, Wei L. Effectiveness of statins on total cholesterol and cardiovascular disease and all-cause mortality in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2012; 39: 32-40.

BASIC SCIENCE IN REUMATOLOGIA

Moderatori: R. Giacomelli (L'Aquila), *F. Perosa* (Bari)

- Lettura introduttiva
  F. Annunziato (Firenze)

- Ruolo della sirtuina 1 nella modulazione dell'infiammazione indotta da microcristalli di pirofosfato di calcio
  F. Oliviero, A. Scanu, G. Ceolotto, P. Sfriso, P. Spinella, L. Punzi (Padova)

- Studio delle cellule mesenchimali stromali in un modello murino di lupus eritematoso sistemico
  C. Tani, S. Vagnani, F. Querci, S. Pacini, R. Fazzi, L. Carli, S. Bombardieri, M. Petrini, M. Mosca (Pisa)

- Funzione immunoregolatoria delle cellule dendritiche follicolari in un modello di risposta autoimmune
  M.E.M. El Shikh[1], *M. Biggioggero*[2], *E.G. Favalli*[2], *P.L. Meroni*[2], *C. Pitzalis*[1]
  ([1]London - UK, [2]Milano)

- Neuropeptides activate TRPV 1 in RA synoviocytes and foster IL-8 production
  R. Terenzi, S. Guiducci, E. Romano, M. Manetti, F. Bandinelli, F. Nacci, M. Matucci Cerinic (Firenze)

- Polymorphic alleles in exon 1 of the CTLA4 gene predict the response to abatacept
  R. Talotta[1], *G. Bagnato*[1], *F. Atzeni*[2], *M.C. Ditto*[2], *A. Bitto*[1], *F. Squadrito*[1], *A. Lo Gullo*[1], *P. Sarzi Puttini*[2], *G.F. Bagnato*[1] ([1]Messina, [2]Milano)

- CD3+CD4-CD8- double negative (DN) T cells represent an in vivo activated TH17-cell subset strongly resistant to corticosteroids in patients with Sjögren's syndrome
  A. Alunno, S. Caterbi, O. Bistoni, E. Bartoloni, P. Montanucci, G. Santoboni, G. Mirabelli, F. Cannarile, V. Valentini, D. Beghelli, R. Gerli (Perugia)

LETTURA INTRODUTTIVA

F. ANNUNZIATO

Dipartimento di Medicina Interna e Centro di ricerca DENOTHE dell'Università degli Studi di Firenze

I linfociti T CD4+ rappresentano una famiglia estremamente eterogenea di cellule che giocano un ruolo importante sia nella protezione dell'organismo contro le invasioni microbiche, sia nell'innesco e mantenimento di alcune patologie immunomediate. Le cellule T CD4+ vengono classificate da un punto di vista funzionale in linfociti effettori (Teff) e linfociti regolatori (Treg); i primi forniscono protezione al nostro organismo nei confronti degli agenti estranei, i secondi, oltre a spengere la risposta dei linfociti Teff nei confronti degli agenti estranei, quando questa rischia di diventare dannosa per l'organismo stesso, bloccano, o al limite controllano, le reazioni autoimmuni.

La risposta immunitaria mediata dai linfociti CD4+ Teff è altamente eterogenea e basata sullo sviluppo di differenti sottopopolazioni cellulari caratterizzate sia da uno specifico profilo di citochine secrete che da una diversa funzione effettrice.

Nel 1986 R.L. Coffman e T.R. Mosmann dimostrarono l'esistenza nel topo di due subset linfocitari Teff caratterizzati dalla capacità di produrre particolari citochine. Questi due ricercatori definirono Th1, i linfociti T CD4+ in grado di produrre la citochina IFN-γ, mentre Th2, i linfociti T CD4+ producenti la IL-4. Dopo pochi anni, nel 1991, S. Romagnani dimostrò l'esistenza di questi due subset linfocitari anche nell'uomo. A distanza di più di venti anni dalla scoperta dei linfociti Th1 e Th2, una terza popolazione cellulare Th è stata descritta sia nel topo che nell'uomo ed è stata denominata Th17 perchè questi linfociti sono in grado di produrre IL-17.

La scoperta di questa nuova popolazione linfocitaria ha aperto un nuovo scenario per la comprensione dei meccanismi adottati dal nostro organismo nella difesa contro gli agenti microbici, ma ha anche fornito nuove informazioni per la definizione dei meccanismi patogenetici di alcune malattie infiammatorie croniche.

RUOLO DELLA SIRTUINA 1 NELLA MODULAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE INDOTTA DA MICROCRISTALLI DI PIROFOSFATO DI CALCIO

F. OLIVIERO, A. SCANU, G. CEOLOTTO, P. SFRISO, P. SPINELLA, L. PUNZI

Padova

STUDIO DELLE CELLULE MESENCHIMALI STROMALI IN UN MODELLO MURINO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

C. TANI, S. VAGNANI, F. QUERCI, S. PACINI, R. FAZZI, L. CARLI, S. BOMBARDIERI, M. PETRINI, M. MOSCA

Pisa

FUNZIONE IMMUNOREGOLATORIA DELLE CELLULE DENDRITICHE FOLLICOLARI IN UN MODELLO DI RISPOSTA AUTOIMMUNE

M.E.M. EL SHIKH[1], M. BIGGIOGGERO[2], E.G. FAVALLI[2], P.L. MERONI[2], C. PITZALIS[1]

[1]*London - UK;*
[2]*Milano*

NEUROPEPTIDES ACTIVATE TRPV 1 IN RA SYNOVIOCYTES AND FOSTER IL-8 PRODUCTION

R. TERENZI, S. GUIDUCCI, E. ROMANO, M. MANETTI, F. BANDINELLI, F. NACCI, M. MATUCCI CERINIC

Firenze

POLYMORPHIC ALLELES IN EXON 1 OF THE CTLA4 GENE PREDICT THE RESPONSE TO ABATACEPT

R. TALOTTA[1], G. BAGNATO[1], F. ATZENI[2], M.C. DITTO[2], A. BITTO[1], F. SQUADRITO[1], A. LO GULLO[1], P. SARZI PUTTINI[2], G.F. BAGNATO[1]

[1]*Messina;*
[2]*Milano*

CD3+CD4-CD8- DOUBLE NEGATIVE (DN) T CELLS REPRESENT AN IN VIVO ACTIVATED TH17-CELL SUBSET STRONGLY RESISTANT TO CORTICOSTEROIDS IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME

A. ALUNNO, S. CATERBI, O. BISTONI, E. BARTOLONI, P. MONTANUCCI, G. SANTOBONI, G. MIRABELLI, F. CANNARILE, V. VALENTINI, D. BEGHELLI, R. GERLI

Perugia

COMUNICAZIONI ORALI
VERSO EULAR 2013 (2)

Moderatori: M.A. Cimmino (Genova)*, A.M. Iagnocco* (Roma)

CTLA4-IG INFLUENCE ON INTRACELLULAR SIGNALING (NF-KB PATWAY) IN HUMAN MACROPHAGES

R. Brizzolara[1], P. Montagna[1], S. Soldano[1], A. Sulli[1], B. Seriolo[1], B. Villaggio[1], P.F. Triolo[2], L. Felli[1], M. Cutolo[1]
[1]Genova, [2]Torino

DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF THE 2010 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS

G. Sakellariou[1], C.A. Scirè[1,2], C. Montecucco[1]
[1]Pavia, [2]Milano

ANALYSIS OF SYNOVIAL BIOMARKERS, CLINICAL, IMAGING OUTCOMES MEASURES OF THE SYNOVITIS RESPONSE TO INTRA-ARTICULAR TNF BLOCKADE IN PERIPHERAL SPONDYLOARTHRITIS

K. Gazzola[1], P. Sfriso[1], F. Oliviero[1], F. Lunardi[1], F. Calabrese[1], L. Cozzi[1], M. Vezzù[1], R. Nardacchione[2], R. Stramare[1], L. Rubaltelli[1], J.M. Dayer[3], L. Punzi[1], U. Fiocco[1]
[1]Padova, [2]Abano Terme, PD, [3]Geneva - CH

LOCAL EXPRESSION OF THE ATYPICAL CHEMOKINE RECEPTOR D6 IN SYSTEMIC SCLEROSIS

V. Codullo[1], M. Singh[2], H. Baldwin[2], C. Fusetti[1], R. Caporali[1], I.B. Mcinnes[2], C. Montecucco[1], G.J. Graham[2]
[1]Pavia, [2]Glasgow - UK

LOW FREQUENCY OF MRI REMISSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS IN CLINICAL REMISSION

C. Cosso, F. Barbieri, G. Zampogna, C. Pizzorni, F. Paparo, R. Piccazzo, G. Garlaschi, M. Cutolo, M.A. Cimmino
Genova

SYNOVIAL B CELL INFILTRATION IN RELATIONSHIP TO DIAGNOSIS AND OUTCOME IN EARLY ARTHRITIS ACCORDING TO THE 2010 ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA

S. Bugatti, A. Manzo, F. Benaglio, B. Vitolo, M.E. Romano, R. Caporali, C. Montecucco
Pavia

SHOULD PARATHORMONE LEVELS BE CONSIDERED AS A PREDICTOR OF CLINICAL DISEASE ACTIVITY IN A GROUP OF RHEUMATOID ARTHRITIS AFFECTED PATIENTS?

M. Meroni, S. Paolino, G. Botticella, A. Casabella, E. Alessandri, B. Seriolo, M. Cutolo
Genova

CRITICAL REVIEW ON SIGNS AND SYMPTOMS IN THE UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE (UCTD)

L. Pascoli, S. Antonelli, G. Minisola
Roma

COMUNICAZIONI ORALI
ARTRITE REUMATOIDE (2)

Moderatori: E. Fusaro (Torino)*, R. La Corte* (Ferrara)

FENOTIPO B CELLULARE E ARTRITE REUMATOIDE EARLY: PLASMABLASTI E CELLULE B ZAP-70+ CARATTERIZZANO I PAZIENTI SIEROPOSITIVI

A.L. Fedele, B. Tolusso, E. Gremese, S. Canestri, S.L. Bosello, A. Carbonella, G. Ferraccioli
Roma

PLATELETS ARE ACTIVELY INVOLVED IN RHEUMATOID SYNOVITIS AS THEY REPRESENT THE MAIN SOURCE OF MATRIX METALLOPROTEINASE 2 IN THE SYNOVIAL FLUID OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A. Alunno, F. Luccioli, E. Falcinelli, G. Santoboni, S. Momi, G. Mirabelli, E. Petito, E. Bartoloni, O. Bistoni, S. Caterbi, P. Gresele, R. Gerli
Perugia

GLI EFFETTI A 6 MESI DEL BLOCCO DELLA COSTIMOLAZIONE SULLE SOTTOPOPOLAZIONI T DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON ABATACEPT: RIDUZIONE DELLE CELLULE T CD28NEGATIVE (CD28NEG) SECERNENTI IFN-GAMMA E T CD4+ PRODUCENTI IL17 DOPO STIMOLO IN VITRO

M. Scarsi, C. Zanotti, L. Imberti, S. Piantoni, A. Tincani, P. Airò
Brescia

LIGHT (TNFSF14), CATEPSINA K, DKK-1 E SCLEROSTINA NELL'ARTRITE REUMATOIDE: EFFETTI DEL TRATTAMENTO ANTI-TNF ALFA SULLA VIA DI SEGNALAZIONE WNT/BETA CATENINA

A. Cauli, G. Dessole, G. Porru, M. Piga, A. Vacca, V. Ibba, P. Garau, A. Mathieu
Cagliari

REMISSIONE CLINICA ED ECOGRAFICA A 6 MESI IN UNA COORTE CONSECUTIVA DI PAZIENTI CON EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

I. Farina, E. Galuppi, C. De Giorgio, S. Giacuzzo, M. Bruschi, G. Ciancio, M. Govoni
Ferrara

ANALISI DELLE DIFFERENZE TRA FUMATORI E NON FUMATORI IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A. Consensi, A. Parma, M. Doveri, M. Cazzato, M. Mazzantini, L. Bazzichi, P. Pepe, S. Bombardieri
Pisa

ANALISI DELLE CARATTERISTICHE DELLA RECIDIVA DI MALATTIA DOPO SOSPENSIONE DI ETANERCEPT IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

M.S. Chimenti, G. Di Muzio, D. Graceffa, E. Ballanti, M. Rinaldi, B. Kroegler, R. Perricone
Roma

RITUXIMAB NELLA PRATICA CLINICA ITALIANA: RISULTATI A 24 MESI DELLO STUDIO RUBINO

L. Bazzichi[1], D. Biasi[2], L. Quarta[3], R. Vitetta[4], C. Lunardi[5], R. Russo[6], B. Kroegler[7], C. Meschini[8], F. Sernissi[1], E. Fracassi[2], S. Bombardieri[1], S. Adami[2], M. Muratore[3], R. Pellerito[4]
[1]Pisa, [2]Verona, [3]S.Cesario, LE, [4]Torino, [5]Verona, [6]Napoli, [7]Roma, [8]Viterbo

COMUNICAZIONI ORALI
SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: M. Benucci (Firenze)*, R. Foti* (Catania)

PREVALENZA E VALORE PREDITTIVO DEI FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI CARDIOVASCOLARI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

E. Bartoloni[1], A. Alunno[1], C. Baldini[2], R. Priori[3], L. Quartuccio[4], F. Carubbi[5], S. Colafrancesco[3], M. Maset[4], S. Bombardieri[2], G. Valesini[3], S. De Vita[4], R. Giacomelli[5], R. Gerli[1]
[1]Perugia, [2]Pisa, [3]Roma, [4]Udine, [5]L'Aquila

RUOLO DEL PATHWAY IL-33/ST2 NELLA SINDROME DI SJÖGREN

L. Navarini, D. Margiotta, M. Vadacca, B. Maresca, A. Vernuccio, A. Taccone, P. Alemanno, A. Afeltra
Roma

ESPRESSIONE TISSUTALE DELL'AUTOANTIGENE RO-52 NEL MUSCOLO SCHELETRICO DI PAZIENTI CON MIOSITE E DIVERSO QUADRO AUTOANTICORPALE

L. Cantarini, M.G. Brizi, D. Franci, P. Lorenzoni, A. Vitale, M. Galeazzi, E. Frati, R. De Stefano, B. Frediani, M. Volpi
Siena

COMPLICANZE LINFOPROLIFERATIVE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: PREVALENZA E ASPETTI COMUNI IN UN'AMPIA CASISTICA DI PAZIENTI

L. Quartuccio[1], M. Maset[1], C. Baldini[2], R. Priori[3], E. Bartoloni[4], F. Carubbi[5], M. Isola[1], N. Luciano[2], G. Picarelli[3], A. Alunno[4], R. Giacomelli[5], R. Gerli[4], G. Valesini[3], S. Bombardieri[2], S. De Vita[1]
[1]Udine, [2]Pisa, [3]Roma, [4]Perugia, [5]L'Aquila

QUANTIFICAZIONE DELLE MICROPARTICELLE ENDOTELIALI CIRCOLANTI E DELLE CELLULE PROGENITRICI ENDOTELIALI IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: POTENZIALE CORRELAZIONE CON CARATTERISTICHE CLINICHE E MARKERS IMMUNOLOGICI

E. Bartoloni, A. Alunno, M. Pirro, O. Bistoni, F. Bagaglia, F. Luccioli, G. Santoboni, G. Mirabelli, F. Cannarile, R. Gerli
Perugia

SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA (PSS) COME MALATTIA SISTEMICA: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA DI 1115 PAZIENTI

C. Baldini[1], P. Pepe[1], L. Quartuccio[2], R. Priori[3], E. Bartoloni[4], A. Alunno[4], S. Colafrancesco[3], A. Gattamelata[3], M. Maset[2], M. Modesti[3], A. Tavoni[1], S. De Vita[2], R. Gerli[4], G. Valesini[3], S. Bombardieri[1]
[1]Pisa, [2]Udine, [3]Roma, [4]Perugia

STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO SULL'OUTCOME GRAVIDICO E FETALE NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

A. Gattamelata[1], R. Priori[1], A. Minniti[1], M. Modesti[1], S. Colafrancesco[1], S. Frisenda[1], M. Framarino Dei Malatesta[1], M. Maset[2], L. Quartuccio[2], S. De Vita[2], E. Bartoloni[3], A. Alunno[3], R. Gerli[3], F. Strigini[4], C. Baldini[4], C. Tani[4], M. Mosca[4], S. Bombardieri[4], G. Valesini[1]
[1]Roma, [2]Udine, [3]Perugia, [4]Pisa

L'INTERLEUCHINA 34 (IL-34) È IPER-ESPRESSA NELLE GHIANDOLE SALIVARI DEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN ED È ASSOCIATA CON L'ESPANSIONE LOCALE DEI MONOCITI CD14(BRIGHT) CD16+

F. Ciccia, G. Guggino, V. Rodolico, A. Giardina, S. Raimondo, R. Alessandro, G. Triolo
Palermo

COMUNICAZIONI ORALI
LUPUS (2)

Moderatori: P.G. Delvino (Vercelli)*, M. Mosca* (Pisa)

BETAMETASONE, PLASMAFERESI E IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA NEL TRATTAMENTO DEL BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE CONGENITO AUTOIMMUNE

A. Hoxha, A. Ruffatti, P. Marson, A. Calligaro, M. Favaro, E. Salvan, E. Mattia, L. Punzi
Padova

AUTOANTICORPI ANTI-DOMINIO I DI B2 GLICOPROTEINA I NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

F. Pregnolato[1], C. Grossi[1], M. Gerosa[1], C. Chighizola[1], G. Norman[2], M. Mahler[2], M.O. Borghi[1], P.L. Meroni[1]
[1]Milano, [2]San Diego - CA

INTERAZIONE TRA BETA2GLICOPROTEINA I E TOLL-LIKE RECEPTOR 4: UN PONTE TRA IMMUNITÀ INNATA ED ADATTATIVA

E. Raschi[1], C. Chighizola[1], C. Grossi[1], N. Ronda[2], R. Gatti[2], M.O. Borghi[1], P.L. Meroni[1]
[1]Milano, [2]Parma

POLIMORFISMI DEL GENE TRAF3IP2 E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ASSOCIAZIONE CON LA MALATTIA E CON LO SVILUPPO DI PERICARDITE

C. Perricone, C. Ciccacci, F. Ceccarelli, D. Di Fusco, E. Cipriano, F.R. Spinelli, G. Novelli, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti
Roma

STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE MEDIANTE "PATIENT ACCEPTABLE SYMPTOM STATE" (PASS) IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONE GLI INDICI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA

L. Massaro, F. Ceccarelli, C. Perricone, F.R. Spinelli, C. Alessandri, S. Truglia, F. Miranda, V. Conti, M. Bove, I. Leccese, V.A. Pacucci, G. Valesini, F. Conti
Roma

SOPRAVVIVENZA DI LUPUS ERITEMATOSI SISTEMICI IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA

E. Mansutti, L. Quartuccio, G. De Marchi, S. Sacco, L. Corazza, S. De Vita
Udine

LA SINDROME METABOLICA INFLUENZA IL RISCHIO DI EVENTI TROMBOTICI ARTERIOS NEI PAZIENTI DI LUPUS SISTEMICO CON E SENZA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

L. Gabriele Falcone, I. Orlando, I. Puca, G. La Montagna
Napoli

NUOVE PROSPETTIVE DI INTERPRETAZIONE DEI PARAMETRI DI STIFFNESS ARTERIOSA: RISULTATI DELL'ANALISI DI UNA SOTTO-POPOLAZIONE DI DONNE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DI LUNGA DURATA SEGUITE PRESSO UN UNICO CENTRO

L. Carli, C. Tani, R. Bruno, S. Armenia, G. Cartoni, A. Della Rossa, S. Taddei, S. Bombardieri, M. Mosca
Pisa

COMUNICAZIONI ORALI
SCLEROSI SISTEMICA (2)

Moderatori: E. Battaglia (Catania)*, M.T. Mascia* (Modena)

L'INCREMENTO DELLA PRESSIONE POLMONARE STIMATA ALL'ECOCARDIOGRAMMA AL PICCO DELL'ESERCIZIO FISICO PUÒ ESSERE UN SEGNO PRECOCE DI IPERTENSIONE POLMONARE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA?

R. Carignola, V. Data, M. Bianco, P. Destefanis, A. Gambino, E. Montabone, R. Pozzi, C. Albera
Orbassano, TO

VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA E DEI MARKERS DEL METABOLISMO MINERALE NELLA SCLEROSI SISTEMICA. STUDIO SU UNA CASISTICA DI 84 PAZIENTI

G. Barausse, P. Caramaschi, S. Pieropan, C. Caimmi, S. Tonetta, M. Rossini, D. Gatti, D. Biasi, S. Adami
Verona

SCLEROSI SISTEMICA E FRATTURE DA FRAGILITÀ

M. Manara, N. Del Papa, E. Zaccara, F. Zucchi, M. Varenna, L. Sinigaglia
Milano

IL POSSIBILE RUOLO DEL CD46 NELLA SCLERODERMIA

C. Scambi, V. Ravagnani, G. Martignoni, C. Colato, P. Guarini, F. Benedetti, M. Sorio, P. Caramaschi, V. La Verde, O. Botolami, L. De Franceschi, S. Pedron, F. Poli, D. Biasi
Verona

LA MANO SCLERODERMICA: EFFETTO DELLA TERAPIA OCCUPAZIONALE SULLO STATO DI SALUTE E SULLA QUALITÀ DELLA VITA

K. Stefanantoni, M. Vasile, I. Sciarra, N. Iannace, D. D'Aluisio, L. Maset, L. Passi, A. Scarno, A. Spadaro, G. Valesini, V. Riccieri
Roma

TRATTAMENTO RIABILITATIVO-OCCUPAZIONALE DELLA MANO SCLERODERMICA IN FASE EDEMATOSA

M. Cazzato, E. Pereira, S. Bombardieri
Pisa

GUARIGIONE DELLE ULCERE DIGITALI SCLERODERMICHE: RUOLO DETERMINANTE DEL BOSENTAN E OPPONENTE DELLA FIBROSI CUTANEA DIGITALE

A. De Cata[1], F. Molinaro[1], M. Berna[1], G. Mazzoccoli[1], M. Inglese[1], S. Stisi[2], G. Vendemiale[1]
[1]S. Giovanni Rotondo, FG, [2]Benevento

DIGITAL ULCERS IN VERY EARLY SYSTEMIC SCLEROSIS (VEDOSS) CORRELATE WITH ESOPHAGEAL INVOLVEMENT: EVIDENCE FROM A SINGLE EUSTAR CENTRE

C. Bruni, S. Guiducci, S. Bellando Randone, G. Lepri, M. Matucci Cerinic
Firenze

COMUNICAZIONI ORALI
SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: V. Bruzzese (Roma)*, F. Versace* (Albissola Marina, SV)

SOPRAVVIVENZA IN TRATTAMENTO AL PRIMO ANTI-TNF IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E SPONDILOARTOPATIE. ANALISI DAL REGISTRO MONITORNET

R. Caporali[1], C.A. Scirè[2], M. Todoerti[1], M. Galeazzi[3], G. Valesini[4], P. Sfriso[5], R. Tirri[6], M. Filippini[7], P. Sarzi-Puttini[2], R. Pellerito[8], G. Delsante[9], A. Mathieu[10], L. Sinigaglia[2], F. Salaffi[11], G. Minisola[4], C. Montecucco[1], S. Todesco[5], Monitornet Co-autori
[1]Pavia, [2]Milano, [3]Siena, [4]Roma, [5]Padova, [6]Napoli, [7]Brescia, [8]Torino, [9]Parma, [10]Cagliari, [11]Jesi, AN

FREQUENCY OF SPONDYLOARTHRITIS IN ITALIAN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE

P. Leccese, S. D'Angelo, M. Gilio, A. Nigro, C. Palazzi, A. Padula, I. Olivieri
Potenza

VALIDAZIONE DI UNA PIATTAFORMA COMPUTERIZZATA (TOUCH SCREEN COMPUTER SYSTEM) PER LA VALUTAZIONE ED IL MONITORAGGIO INTENSIVO "TIGHT CONTROL" DELLE SPONDILOENTESOARTRITI ASSIALI (AXIAL-SPA)

F. Salaffi, S. Gasparini, A. Ciapetti, W. Grassi
Jesi, AN

TASSO DI PERSISTENZA IN TERAPIA BIOLOGICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE: DATI REAL-LIFE A 8 ANNI

E.G. Favalli, M. Biggioggero, A.E. Penatti, A. Marchesoni, P.L. Meroni
Milano

SACROILEITE OCCULTA IN PAZIENTI ASINTOMATICI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI), EVIDENTE ALLA RADIOGRAFIA TRADIZIONALE

F. Bandinelli, R. Terenzi, L. Giovannini, M. Milla, S. Genise, S. Bagnoli, S. Biagini, M. Matucci Cerinic
Firenze

ENTESOPATIA IN PAZIENTI CON DIAGNOSI DI MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE: RISULTATI DI UNO STUDIO ECOGRAFICO

A. Batticciotto, F. Atzeni, M. Antivalle, M. Battellino, S. Ardizzone, P. Sarzi-Puttini
Milano

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF LATE-ONSET PSORIATIC ARTHRITIS IN COMPARISON WITH YOUNGER-ONSET DISEASE: DATA FROM AN EARLY ARTHRITIS COHORT

M. Gilio, S. D'Angelo, C. Palazzi, P. Leccese, A. Nigro, A. Padula, I. Olivieri
Potenza

VALUTAZIONE DELL'ATEROSCLEROSI SUBCLINICA E CORRELAZIONE CON I PRINCIPALI PARAMETRI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE

F. Perrotta, A. Carboni, V. Bernardo, M. Montepaone, A. Scarno, A. Spadaro
Roma

COMUNICAZIONI ORALI
REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Moderatori: I. Pontikaki (Milano)*, A. Vacca* (Cagliari)

ESPRESSIONE DEI GENI TNF-ALFA E HMGB1 IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF ALFA

G. Conti, A. Frisina, A. Vitale, A. Bitto, C. Fede, D. Altavilla, C. Fede
Messina

DRUG SURVIVAL AND REASONS FOR DISCONTINUATION OF THE FIRST COURSE OF BIOLOGICAL THERAPY IN 301 JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS PATIENTS

M. Romano, I. Pontikaki, M. Gattinara, I. Ardoino, C. Donati, P. Boracchi, P.L. Meroni, V. Gerloni
Milano

REMISSIONE CLINICA IN 291 PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI

M. Romano, I. Pontikaki, M. Gattinara, I. Ardoino, P. Boracchi, P.L. Meroni, V. Gerloni
Milano

ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE ALL'ESORDIO: RILIEVI CLINICI ED ECOGRAFICI A CONFRONTO

V. Ravagnani[1], S. Pieropan[2], G. Barausse[2], C. Caimmi[2], A. Volpe[3], P. Caramaschi[2], D. Biasi[2], S. Adami[2]
[1]Mantova, [2]Verona, [3]Trento

PREDITTORI DI OUTCOME IN UNA COORTE DI BAMBINI/ADOLESCENTI ITALIANI CON FENOMENO DI RAYNAUD PRIMARIO: UNO STUDIO MULTICENTRICO

F. Falcini[1], V. Denaro[1], F. Cuoco[2], G. Martini[3], S. Cappelli[1], A. Petaccia[2], F. Corona[2], G. Carnesecchi[1], F. La Torre[4], M. Matucci Cerinic[1], D. Rigante[5]
[1]Firenze, [2]Milano, [3]Padova, [4]Bari, [5]Roma

ATTIVAZIONE DELL'IMMUNITÀ INNATA NEI BAMBINI AFFETTI DA PORPORA DI SHOENLEIN -HENOCH: TOLL-LIKE RECEPTORS NELLE CELLULE MONONUCLATE CIRCOLANTI

G. Conti[1], R. Camilla[2], A. Frisina[1], E. Loiacono[2], M. Donadio[2], M. Conrieri[2], L. Peruzzi[2], A. Bitto[1], L. Vergano[2], C. Fede[1], A. Amore[2], C. Fede[1], R. Coppo[2]
[1]Messina, [2]Torino

LIVELLI DI VITAMINA D IN ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD ESORDIO GIOVANILE

F. Falcini[1], S. Stagi[2], L. Cavalli[1], G. Carnesecchi[1], F. Bertini[1], L. Masi[1], M. Matucci Cerinic[1], M.L. Brandi[1]
[1]Firenze, [2]Borgo S. Lorenzo, FI

CONFRONTO TRASVERSALE E LONGITUDINALE DELLA MASSA OSSEA, USANDO PQCT, IN PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

F. Falcini[1], S. Stagi[2], L. Cavalli[1], G. Carnesecchi[1], F. Bertini[1], L. Masi[1], M. Matucci Cerinic[1], M.L. Brandi[1]
[1]Firenze, [2]Borgo S. Lorenzo, FI

COMUNICAZIONI ORALI
IMAGING

Moderatori: O.M. Epis (Milano)*, M. Granata* (Roma)

B-LINES FOR THE SCREENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH VERY EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS (VEDOSS): EXPERIENCE FROM A SINGLE EUSTAR VEDOSS CENTER

L. Gargani[1], T. Barskova[2], S. Guiducci[2], S. Bellando Randone[2], C. Bruni[2], G. Carnesecchi[2], M. Conforti[2], F. Porta[2], A. Pignone[2], D. Caramella[1], E. Picano[1], M. Matucci Cerinic[2]
[1]Pisa, [2]Firenze

VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO DELLE ARTICOLAZIONI METATARSOFALANGEE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UNO STUDIO ULTRASONOGRAFICO

F. Ceccarelli, A.M. Iagnocco, S. Truglia, C. Perricone, C. Rizzo, I. Leccese, E. Cipriano, V.A. Pacucci, L. Massaro, F.R. Spinelli, F. Conti, G. Valesini
Roma

EFFICACIA DELLE INFILTRAZIONI LOCALI DI CORTISONE IN ECO-GUIDA IN PAZIENTI CON SINDROME DEL TUNNEL CARPALE E UTILITÀ DELL'ECOGRAFIA NEL FOLLOW-UP: CONFRONTO CON I DATI CLINICI ED ELETTROMIOGRAFICI

G. Filippou, F. Ginanneschi, I. Bertoldi, A. Adinolfi, A. Rossi, M. Galeazzi, B. Frediani
Siena

L'ECOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

C. Cogliati, M. Antivalle, S. Birocchi, D. Columpsi, M.C. Ditto, M. Battellino, P. Sarzi-Puttini, A. Norsa
Milano

ULTRASONOGRAFIA TRANSTORACICA NELLA FIBROSI POLMONARE EARLY DELLA SCLEROSI SISTEMICA (SSC): UN NUOVO POTENZIALE ALGORITMO DIAGNOSTICO

A. De Cata, F. Molinaro, M. Bernal, G. Mazzoccoli, M. Inglese, M. Dagostino, M. Coppetti, F. Pellegrini, M. Sperandeo, G. Vendemiale
San Giovanni Rotondo, FG

RELATIVE CONTRIBUTION OF TENOSYNOVITIS AND JOINT SYNOVITIS IN RHEUMATOID AND PSORIATIC ARTHRITIS REVEALED BY CONTRAST-ENHANCED, DYNAMIC MRI: DAS 28 CORRELATES WITH THE EXTENSION OF SYNOVITIS BUT NOT WITH ITS SEVERITY

G. Zampogna[1], F. Barbieri[1], M. Boesen[2], F. Paparo[1], O. Kubassova[3], M. Parodi[1], M. Cutolo[1], M.A. Cimmino[1]
[1]Genova, [2]Copenhagen - DK, [3]Leeds - UK

ASSESSING MRI EROSIONS IN THE RHEUMATOID WRIST: A COMPARISON BETWEEN RAMRIS AND A SEMIAUTOMATED SEGMENTATION SOFTWARE

F. Barbieri, P. Parascandolo, L. Vosilla, L. Cesario, G. Viano, M.A. Cimmino
Genova

CURVA DI APPRENDIMENTO DI UN INFERMIERE DI REUMATOLOGIA NELLA ACQUISIZIONE DI IMMAGINI ECOGRAFICHE A LIVELLO DELLE METACARPOFALANGEE IN PAZIENTI CON ARTRITE CRONICA

A. Moretti, G. Gubinelli, M. Gutierrez, W. Grassi
Jesi, AN

COMUNICAZIONI ORALI
OSTEOPOROSI

Moderatori: A. Del Puente (Napoli)*, F. Silveri* (Jesi, AN)

SCLEROSTIN AND DKK1 IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATED WITH DENOSUMAB

L. Idolazzi, C. Caimmi, C. Dartizio, S. Tonetta, S. Tamanini, E. Vantaggiato, G. Tripi, A. Giollo, D. Gatti, S. Adami
Verona

LIGHT (TNFSF14), CATEPSINA K, DKK-1 E SCLEROSTINA NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE: ALTERATO EQUILIBRIO OSTEOCLASTICO/OSTEOBLASTICO DISGIUNTO DALLA ATTIVITÀ DI MALATTIA E INFLUENZA DEL TRATTAMENTO ANTI-TNF ALFA SULLA VIA WNT/BETA CATENINA

A. Cauli, G. Dessole, G. Porru, M. Piga, A. Vacca, V. Ibba, P. Garau, A. Mathieu
Cagliari

VARIAZIONE SIERICA DEI LIVELLI DI IL-23, IL-17, IL-6, TNFALFA, OSTEOPROTEGERINA E BETA-CROSSLAPS IN PRESENZA DI VITAMINA D IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ED ARTRITE PSORIASICA TRATTATI CON ANTI-TNFALPHA

M.S. Chimenti, M. Morello, R. Zenobi, M. Rinaldi, E. Ballanti, S. Bernardini, R. Perricone
Roma

DENSITÀ MINERALE OSSEA E FRATTURE DA FRAGILITÀ IN DONNE AFFETTE DA SCLEROSI SISTEMICA

M. Atteritano, S. Sorbara, G. Bagnato, A. Tamburello, G. Miceli, D. Sangari, A. Russo, E. Visalli, S. Morgante, N. Marino, G. Corallo, R. Lo Gullo, G. Bagnato
Messina

BISPHOSPHONATE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS IS ASSOCIATED WITH A DOSE DEPENDENT INCREASE IN SERUM SCLEROSTIN

S. Tamanini, L. Idolazzi, C. Dartizio, C. Benini, E. Vantaggiato, A. Giollo, G. Tripi, A. Fassio, D. Gatti, S. Adami
Verona

LONG-TERM EFFECTS OF AMINO-BISPHOSPHONATES ON CIRCULATING GAMMA-DELTA T CELLS

G. Orsolini, G. Tripi, S. Troplini, S. Liuzza, M.R. Povino, C. Zambarda, E. Vantaggiato, A. Giollo, M. Rossini, S. Adami
Verona

PREVALENZA DI OSTEOPOROSI E FRATTURE DA FRAGILITÀ IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LES IN TERAPIA CRONICA CON GLUCOCORTICOIDI

L. Carli, C. Tani, C. Baldini, A. Della Rossa, A. D'Ascanio, M. Mazzantini, R. Neri, M. Cagnoni, S. Bombardieri, M. Mosca
Pisa

INDAGINE OSSERVAZIONALE SU PREVALENZA ED INCIDENZA DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE IN CORSO DI TERAPIA CRONICA CON GLUCOCORTICOIDI. GLUCOCORTICOID INDUCED OSTEOPOROSIS TOOL, GIOTTO STUDY

M. Rossini, N. Malavolta, G. La Montagna, C. Montecucco, S. Maddali Bongi, O. Di Munno, C. Ferri, A. Mathieu, A. Del Puente, G. Minisola, M. Muratore, W. Grassi, B. Frediani, F. Versace, G. Bagnato, M. Caminiti, G. Saviola, L. Sinigaglia, G. Ferraccioli, G. D'Avola
Gruppo di Studio SIR per lo Studio dell'Osteoporosi
Verona

INCONTRO SIR-FIRMA (FORUM INTERDISCIPLINARE PER LA RICERCA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI) NUOVE LINEE GUIDA SULL'UTILIZZO DEI MARCATORI AUTOANTICORPALI IN CORSO DI MALATTIE REUMATICHE

Moderatori: A. Afeltra (Roma), *A. Mathieu* (Cagliari)

- Tecniche di immunofluorescenza nella diagnostica delle malattie autoimmuni
  R.A. Sinico (Milano)

- Il ruolo degli anticorpi anti-fosfatidilserina/protrombina come marker diagnostico nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi
  F. Pregnolato[1], C. Chighizola[1], M.T. Bertero[2], V. De Michelli[3], V. Chantarangkul[1], M.O. Borghi[1], P.L. Meroni[1] ([1]Milano, [2]Torino, [3]Merate, LC)

- I metodi immunometrici quantitativi nella diagnostica delle malattie autoimmuni
  R. Tozzoli (Udine)

- Gli anticorpi versus il D1 della B2GPI come possibili markers di autoimmunità sistemica
  C. Nalli[1], L. Andreoli[1], G. Norman[2], Z. Shums[2], W. Binder[2], S. Encabo[2], P.L. Meroni[3], A. Tincani[1] ([1]Brescia, [2]San Diego - CA, [3]Milano)

- Diagnostica degli anticorpi antifosfolipidi
  A. Tincani (Brescia)

TECNICHE DI IMMUNOFLUORESCENZA NELLA DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

R.A. SINICO
Milano

Non pervenuto

IL RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI-FOSFATIDILSERINA/ PROTROMBINA COME MARKER DIAGNOSTICO NELLA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

F. PREGNOLATO[1], C. CHIGHIZOLA[1], M.T. BERTERO[2], V. DE MICHELI[3], V. CHANTARANGKUL[1], M.O. BORGHI[1], P.L. MERONI[1]

[1]Milano;
[2]Torino;
[3]Merate, LC

I METODI IMMUNOMETRICI QUANTITATIVI NELLA DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

R. TOZZOLI

Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera 'S. Maria degli Angeli', Pordenone

INTRODUZIONE

Autoanticorpi diretti contro numerose molecole, strutturali o funzionali, di cellule ubiquitarie o specifiche di numerosi organi e apparati, rappresentano i marcatori principali delle reazioni e delle patologie autoimmuni reumatiche.
L'identificazione di autoanticorpi circolanti e l'introduzione di metodi di laboratorio per la loro rilevazione e misura costituiscono pietre miliari della storia dell'immunologia degli ultimi sessant'anni: in questo campo sono state messe a punto e impiegate due categorie di metodi (microscopici e immunochimici) che grande rilievo hanno avuto grande rilievo in medicina di laboratorio. Tutte le varianti tecnologiche dei metodi immunologici hanno trovato applicazione nella diagnostica delle malattie autoimmuni, lungo generazioni di sistemi di dosaggio, che si sono susseguite con cadenza ventennale nel corso degli ultimi 50 anni del secolo scorso. Una sintetica classificazione di queste tecnologie si basa sul principio della molteplicità di rilevazione e distingue tra metodi convenzionali (*monoplex* o *singleplex*) e metodi multipli (*multiplex*), a seconda della capacità di dosare contemporaneamente uno o più autoanticorpi (1). La tabella I ne esemplifica un elenco, probabilmente incompleto per difetto.

Tabella I - Classificazione dei metodi immunologici per il dosaggio di autoanticorpi.

Metodi	*Sigla*
Convenzionali (monoplex) di prima generazione	
Immunodiffusione doppia	ID
Fissazione del complemento	CF
Immunofluorescenza indiretta	IIF
Agglutinazione passiva di eritrociti e di particelle di lattice	PHA, LPA
Radio-immunoprecipitazione	RIPA
Westernblot	WB
Convenzionali (monoplex) di seconda e terza generazione	
Radioimmunologico-Immunoradiometrico	RIA-IRMA
Radiorecettoriale	RRA
Immunoenzimatico-Immunoenzimometrico	ELISA-IEMA
Immunoblot	IB
Immunodot	DB
Immunochemiluminometrico	CLIA-ILMA
Immunofluorimetrico	FIA-IFMA
Multipli (multiplex)	
Immunometrico (a microsfere indirizzate)	MBA

CENNI STORICI

La saga della diagnostica autoimmune ha inizio tra la fine degli anni '40 e i primi anni '50, con l'evidenziazione di fenomeni dimostrabili 'in vitro' con l'impiego di metodi morfologici. Il primo fenomeno connesso con la presenza di autoanticorpi (fenomeno LE o LE test: reazione di opsonizzazione da anticorpi anti-nucleosomi) è stato messo in evidenza mediante le comuni tecniche di indagine microscopica a luce bianca (2); successivamente, a seguito delle prime applicazioni del metodo di identificazione di antigeni batterici con l'utilizzo di anticorpi coniugati con traccianti fluorescenti, per la prima volta anticorpi anti-nucleo (ANA) furono rilevati nel siero mediante la tecnica di immunofluorescenza indiretta (IFI) su microspot antigenici adesi su vetrini e successivamente su substrati cellulari costituiti da tessuti umani e da cellule isolate (3).
Accanto all'IFI, appartengono alla prima generazione altri metodi immunochimici qualitativi (immunodiffusione doppia, fissazione del complemento, emoagglutinazione passiva, radio-immunoprecipitazione), introdotti a partire dal 1957 (l'anno d'oro della diagnostica immunologica). Nel corso degli anni '70-'80 questi metodi sono stati ulteriormente evoluti i metodi qualitativi, con l'introduzione dell'immunoblot e dell'immunodot o dot blot e introdotti i metodi immunometrici (IMA) di se-

conda generazione, quantitativi (metodo radioimmunologico e sue varianti, metodo immunoenzimatico e sue varianti, metodo fluoroimmunologico e metodo immunochemiluminescente) (4).
A partire dai primi anni del terzo millennio la ricerca ha prodotto un ulteriore rapido avanzamento delle tecnologie diagnostiche dirette alla evidenziazione e quantificazione degli autoanticorpi. Le ragioni di questa rivoluzione tecnologica sono costituite dal progressivo aumento di conoscenze sul ruolo fisiopatogenetico e diagnostico degli autoanticorpi nelle malattie autoimmuni sistemiche e organo-specifiche (autoanticorpi come criteri diagnostici), dall'affinamento delle procedure per l'identificazione e la purificazione degli autoantigeni bersaglio della reazione autoimmune, con particolare riferimento alla tecnologia del DNA ricombinante, dall'applicazione della determinazione quantitativa degli autoanticorpi a sistemi analitici completamente automatici e dall'introduzione della tecnologie della proteomica, con possibilità di determinazione simultanea di più autoanticorpi nello stesso ambiente di reazione (*multiplexing*).
La concorrenza di questi processi ha determinato nel laboratorio di autoimmunologia l'avvento di una nuova era nella misurazione degli autoanticorpi, con possibilità di misurazione quantitativa, diminuzione dei tempi di risposta e incremento della domanda di test diagnostici per le malattie autoimmuni: ne è derivata la rapida dismissione di metodi di dosaggio tradizionali o di prima generazione a vantaggio di tecnologie automatizzate di terza generazione (1, 5).

I metodi monoplex automatizzati: quali vantaggi per la diagnosi delle malattie autoimmuni?

Negli ultimi anni sempre più diffusamente metodi convenzionali per il dosaggio dei più comuni autoanticorpi sono stati implementati su analizzatori immunometrici automatici capaci di dosare varie specie di analiti, tra cui ormoni, proteine specifiche, citochine, anticorpi, etc. Questi analizzatori presentano caratteristiche di affidabilità analitica sempre più elevate, in particolare per quanto attiene alla sensibilità (capacità di dosare concentrazioni di molecole tendenti allo zero) e alla precisione (differenze nei replicati): ne è derivata un'estensione dell'intervallo di misura degli autoanticorpi da centinaia a migliaia di volte tra il valore minimo e valore massimo misurabile. Tale prerogativa ha consentito un notevole miglioramento dell'accuratezza diagnostica, con aumento del potere discriminante dei test autoanticorpali tra soggetti sani e affetti da patologie autoimmuni.

I metodi immunometrici come sostituti del metodo IFI per ANA

I metodi IMA *monoplex* manuali o implementati su analizzatori automatici sono stati proposti come sostituti della tecnica IFI per la rilevazione di ANA. E stato tuttavia dimostrato che l'impiego di fasi solide contenenti miscele di autoantigeni nucleari ricombinanti o estrattivi in sistemi manuali o automatici non è in grado di fornire la stessa accuratezza analitica dell'IFI, in particolare per la presenza di falsi risultati negativi (fino al 35% dei casi) in caso di autoanticorpi rari (6): si è quindi concluso che i metodi IMA *monoplex* non possono rappresentare un sostituto dell'IFI, nemmeno in condizioni analitiche particolari, ovvero quando sia presente un elevato volume di test richiesti, condizione che si realizza ormai comunemente nei laboratori di auto immunologia in Italia.
L'introduzione di metodi *multiplex*, a diverso livello di automazione, in grado di dosare quantitativamente e simultaneamente fino a 15 diversi autoanticorpi ENA o ANA-correlati ha nuovamente riproposto il dilemma della possibile sostituzione del metodo IFI con le tecniche a determinazione multipla (*multiplex immunoassay*: MIA); tuttavia, sebbene le nuove tecnologie consentano di definire le singole specificità autoanticorpali nello screening e presentino la teorica possibilità di testare fino a circa 100 autoanticorpi contemporaneamente, le applicazioni commerciali non sono ancora in grado di rilevare una gamma adeguata di autoanticorpi sistemici, tra cui quelli del compartimento nucleolare. La sensibilità del test di screening ANA con metodi MIA non è ancora adeguata e la presenza di risultati falsi negativi rispetto all'IFI non è dissimile rispetto ai metodi di screening ANA ELISA, variando da 0,2% a 40,5% a seconda delle casistiche. Una nostra recente esperienza condotta con un sistema *multiplex* di ultima generazione (BioPlex 2200) ha sostanzialmente confermato queste osservazioni: in una casistica di 106 pazienti affetti da malattie reumatiche autoimuni, il tasso di falsi negativi si è assestato attorno al 30%. Nella maggior parte dei casi si è trattato di pazienti con autoanticorpi nucleolari o rari (7).

I metodi proteomici multiplex: un reale miglioramento del potere diagnostico dei test autoanticorpali?

A partire dai primi anni del terzo millennio, sulla

Tabella II - Array autoantigenici per la rilevazione di autoanticorpi.

Supporto	*Formato*	*Sistema di rilevazione*	*Autoanticorpi rilevabili (n.)*	*Produttività stimata (test/ora)*	*Prodotto commerciale*
Membrane di nitrocellulosa	Array planare: Blot lineare	C	15	~50	Inno-LIA
Membrane di nitrocellulosa	Array planare: Blot lineare	C	13	~50	RecomLine
Membrane di nitrocellulosa	Array planare: Blot lineare	C	11	~50	ANA-LIA
Microsfere	Array non planare: Pozzetti di polistirene	LF	9	~1.000	FIDIS
Microsfere	Array non planare: Pozzetti di polistirene	LF	5	~1.000	AtheNA
Microsfere	Array non planare: Pozzetti di polistirene	LF	5	~500	QuantaPlex
Microsfere	Automazione completa	LF	15	~2200	BioPlex 2200

C, Colorimetria; L, Luminometria; LF, Fluorimetria Laser.

base dei progressi nelle sviluppo della genomica, la misurazione multipla di prodotti genici è diventata una caratteristica attuale dei metodi di laboratorio, definita con il suffisso 'omica' (trascrittomica: ribonomica, proteomica, metabolomica, ecc.). Analogamente alle altre componenti della trascrittomica, la proteomica, intesa come scienza che studia su larga scala l'espressione, la funzione e l'interazione di proteine, consente l'analisi parallela di centinaia di differenti antigeni/anticorpi in quantità minime di fluidi biologici: in questo senso la disciplina sembra rappresentare la chiave di volta per indagare compiutamente alcune patologie umane acquisite, in campo oncologico, infettivologico, immunologico, ecc.

Data la complessità, lo studio delle molecole coinvolte nell'attività del sistema immunitario è apparso fin dall'inizio uno dei campi ideali di applicazione delle tecniche della proteo mica (8, 9), con l'obiettivo di poter studiare l'intero processo autoimmune, anziché le sue singole componenti (10). Tra i numerosi sistemi ideati, alcuni *microarray* hanno trovato applicazione per lo studio dei profili autoanticorpali delle malattie autoimmuni: si tratta degli *array* autoantigenici planari e non-planari (11-13).

Tra gli *array* planari (Tab. II) va ricordato il sistema di immunoblot lineare su membrane di nitrocellulosa (*line immunoblot*); il metodo ha trovato numerose applicazioni commerciali e sono disponibili esperienze di validazione clinica dei sistemi condotte su vaste casistiche, anche provenienti da studi multicentrici (14). In generale il *line immunoblot* presenta accuratezza diagnostica e clinica paragonabile, se non superiore, ai metodi immunometrici convenzionali.

Tra gli *array* nonplanari (Tab. II) sono stati messi a punto sistemi in sospensione che utilizzano microparticelle riconosciute mediante fluorimetria laser in citometri a flusso; quest'ultima tecnologia presenta numerose applicazioni commerciali ed è stata ampiamente validata da numerosi studi clinici, condotti in tutto il mondo.

In questa categoria, il principale sistema ad automazione multipla disponibile in Italia è il sistema BioPlex 2200. Il sistema BioPlex 2200 è un sistema di introduzione recente, a totale automazione e ad elevata produttività analitica, e consente di eseguire un profilo autoanticorpale per le malattie reumatiche, la sindrome da antifosfolipidi, le vasculiti e la celiachia; esperienze di validazione clinica sono disponibili su vaste casistiche (15-17). Tra queste anche quelle condotte nel laboratorio dell'autore confermano l'elevata produttività e affidabilità analitica nel dosaggio di autoanticorpi e anticorpi.

Accolto in modo entusiastico al suo apparire nel laboratorio clinico, il *multiplexing* avrebbe dovuto consentire il superamento di alcune limitazioni dei metodi convenzionali, di tipo analitico (riduzione dei volumi di campioni e reagenti e contenimento dei costi), logistico-gestionale (dosaggio simultaneo nella stessa seduta e nello stesso ambiente di reazione di analiti attualmente misurati con metodologie differenti) e fisiopatologico [associazione di marker in profili (*profiling*) patologia-orientati od organo-orientati] e avrebbe dovuto trovare un largo impiego nell'attività routinaria del laboratorio di autoimmunologia. Tuttavia queste tecnologie non hanno ancora espresso tutto il loro grande potenziale, non essendo ancora disponibile un profilo autoanticorpale flessibile, al-

largato ai 30-50 autoanticorpi più comuni e importanti, da utilizzare per il *profiling* autoanticorpale del paziente a fini predittivi, di monitoraggio e terapeutici (4).

BIBLIOGRAFIA

1. Tozzoli R. Recent advances in diagnostic technologies and their impact in autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2007; 6: 334-40.
2. Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the tart cell and the L.E. cell. Mayo Clin Proc. 1948; 23: 25-8.
3. Friou GJ. Clinical application of lupus serum-nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. J Clin Invest. 1957; 86: 890-6.
4. Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, Antico A, Bassetti D, Bizzaro N. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. Clin Chem Lab Med. 2012; 51 (doi 10.1515.cclm-2012-0191).
5. Tozzoli R. L'evoluzione della tecnologia e le ricadute sui percorsi diagnostici nelle malattie autoimmuni. RIMeL/IJLaM 2006; 2: 141-50.
6. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1420-22.
7. Tozzoli R, Bizzaro N, Tonutti E, et al. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. Am J Clin Pathol. 2002; 117: 316-24.
8. Robinson WH, Steinman L, Utz PJ. Proteomic technologies for the study of autoimmune disease. Arthritis Rheum. 2002; 46: 885-93.
9. Wu T, Mohan C. Proteomic toolbox for autoimmunity research. Autoimmun Rev. 2009; 8: 595-8.
10. Robinson WH, DiGennaro C, Hueber W, et al. Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses. Nat Med. 2002; 8: 295-301.
11. Fritzler MJ. Advances and applications of multiplexed diagnostic technologies in autoimmune diseases. Lupus. 2006; 15: 422-7.
12. Tozzoli R, Bizzaro N. Novel diagnostic methods for autoantibody detection. In: Shonfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL eds. Autoantibodies. Elsevier, Amsterdam. 2006; 77-82.
13. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? Arthritis Rheum. 2007; 56: 1736-44.
14. Almeida Gonzalez D, Cabrera de Leon A, Rodriguez Perez Mdel C, et al. Efficiency of different strategies to detect autoantibodies to extractable nuclear antigens. J Immunol Methods. 2010; 360: 89-95.
15. Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, et al. Infections and autoimmune thyroid diseases: Parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. Autoimmun Rev. 2008; 8: 112-5.
16. Hanly JG, Thompson K, McCurdy G, et al. Measurement of autoantibodies using multiplex methodology in patients with systemic lupus erythematosus. J Immunol Methods. 2010; 352: 147-52.
17. Shapira Y, Poratkatz BS, Gilburf B, et al. Geographical differences in autoantibodies and anti-infectious agents antibodies among healthy adults. Clin Rev Allergy Immunol. 2012; 42: 154-63.

GLI ANTICORPI VERSUS IL D1 DELLA B2GPI COME POSSIBILI MARKERS DI AUTOIMMUNITÀ SISTEMICA

C. NALLI[1], L. ANDREOLI[1], G. NORMAN[2], Z. SHUMS[2], W. BINDER[2], S. ENCABO[2], P.L. MERONI[3], A. TINCANI[1]

[1]*Brescia;*
[2]*San Diego - CA;*
[3]*Milano*

DIAGNOSTICA DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

A. TINCANI[1], L. ANDREOLI[1], F. FRANCESCHINI[1], P.L. MERONI[2]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia;
[2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Divisione di Reumatologia, Istituto G Pini e IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

Mentre lo studio del potenziale patogeno degli anticorpi antifosfolipidi è stato significativamente approfondito fino a chiarire la dinamica dei processi biologici che portano alla trombosi e alla patologia ostetrica, nella vita reale l'approccio del reumatologo alla diagnostica degli anticorpi antifosfolipidi, benché mutato nel corso degli anni, è ancora scarsamente condiviso.
Obiettivo di questo breve scritto è quello di proporre, sulla base dei dati disponibili, alcune raccomandazioni per rendere più omogenea la diagnostica di questi autoanticorpi.

Quando indagare gli anticorpi antifosfolipidi (aPL)

Naturalmente la risposta più ovvia, che deriva direttamente dai criteri di classificazione della Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS) (1), è di eseguire i tests in pazienti con trombosi arteriose e/o venose e/o con problemi della gravidanza. Nella pratica clinica del reumatologo, questi problemi saranno usualmente associati a patologia reumatica, più raramente idiopatici, in questo ultimo caso inviati da colleghi nel sospetto di una forma di APS primaria (che a tutti gli effetti è ora una patologia di pertinenza reumatologica). È a questo proposito necessario sottolineare che anche se i sintomi classici (trombosi e aborti) si presentano nell'ambito di malattie reumatiche(con un loro protocollo diagnostico-terapeutico) è comunque necessario ricercare gli anticorpi che, se positivi, condizionano uno specifico trattamento, a complemento di quello già in atto per la patologia di base.
Ma anche in assenza di una clinica suggestiva, gli aPL, che sono autoanticorpi, devono essere inseriti nell'inquadramento diagnostico di tutte le malattie autoimmuni sistemiche, cioè della maggior parte delle malattie reumatiche. Se questa affermazione è mandatoria per il lupus eritematoso sistemico (LES), in cui la presenza di aPL costituisce un criterio classificativo (2), è evidente che anche nelle altre malattie autoimmuni, dove vengono identificati diversi autoanticorpi, è importante ricercare la presenza di questi, che sappiamo associati ad un elevato rischio trombotico.
Ci sono infine nel decorso clinico dei nostri pazienti dei momenti critici in cui è necessario studiare gli aPL. Per esempio, nei pazienti con artrite reumatoide è necessario valutare la presenza di aPL (come di altri autoanticorpi) prima di iniziare farmaci biologici, a causa della segnalata positivizzazione degli stessi durante il trattamento. Un altro momento critico esemplificativo è quello della pianificazione della gravidanza: in questo caso qualunque sia la diagnosi di malattia, è obbligatorio studiare gli aPL al fine di poter valutare la prognosi materna e della gravidanza stessa ed eventualmente apportare le dovute modifiche al trattamento.

Come indagare gli anticorpi antifosfolipidi

Per classificare un paziente come APS viene richiesto in criterio clinico e un criterio di laboratorio. In accordo con la revisione nel 2006, i test formalmente riconosciuti come criteri di laboratorio sono: il lupus anticoagulat (LA), gli anticorpi anticardiolipina (aCL) di isotipo IgG e IgM e gli anticorpi antibeta2glicoproteina I (anti-B2GPI) di isotipo IgG e IgM. Il risultato positivo a un test in 2 occasioni a 12 settimane di distanza è considerato sufficiente per classificare un paziente come sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS). In altre parole ciascun test è considerato fattore di rischio indipendente. Questo potrebbe far pensare che nella pratica clinica, trovare un test positivo possa validare la diagnosi in un paziente sintomatico e possa farci evitare di eseguire gli altri 2 test. Tuttavia è necessario riflettere su alcuni problemi derivati dalla natura stessa di questi test.
È noto infatti che i risultati di questi tests sono molto variabili tra laboratorio e laboratorio (3). Negli anni scorsi sono stati fatti significativi per standardizzare queste metodiche nell'ambito di gruppi collaborativi nazionali ed internazionali e anche in

collaborazione con le industrie produttrici (4). Durante l'ultimo simposio internazionale sugli anticorpi antifosfolipidi (Galvestone, US, 2010), sono state redatte delle linee guida condivise che tuttavia sottolineano quanto ancora non sia risolto (5). Tra i principali problemi la necessità di stabilire delle unità internazionali per riportare i risultati degli anticorpi anti-B2GPI.

In questa situazione è intuitivo che il significato clinico di ciascuno di questi tests, presi singolarmente, è solo in parte affidabile. La revisione dei criteri di classificazione ha tenuto conto del problema ed ha suggerito di classificare i pazienti a seconda delle positività mostrate ai 3 test: positività multipla (categoria 1), positività singola (categoria 2; 2a: solo LA; 2b: solo aCL; 2c: solo anti-B2GPI). È in effetti esperienza comune vedere pazienti con manifestazioni cliniche simili ma con diversi risultati dei test. A questo proposito sono da segnalare varie possibili combinazioni: i pazienti possono avere positività di uno, di 2 o di 3 test, possono inoltre avere anticorpi di un solo isotipo o di più isotipi (solo IgG, solo IgM o combinazioni di questi), e le positività dei test immunometrici possono risultare a titolo basso o medio/alto. Mettendo insieme tutte queste informazioni possiamo dire che i reumatologi hanno a che fare tutti i giorni con varietà di diversi "profili" di positività degli anticorpi antifosfolipidi (6).

Diretta conseguenza di quanto sopra descritto è che per l'inquadramento di ciascun paziente sia necessario richiedere tutti e tre i test riconosciuti formale "criterio"classificativo. È anche necessario, nei test immunometrici, studiare gli isotipi IgG e IgM. Controversa è la necessità di studiare l'isotipo IgA, che si è dimostrato patogenetico nei modelli sperimentali, ma che difficilmente è stato riscontrato in assenza di IgG e IgM. La recente introduzione nei criteri classificativi per lupus eritematoso sistemico degli aPL di tutte e tre le classi (2) condizionerà verosimilmente una più frequente determinazione dell'isotipo IgA.

I test per aPL considerati "non criterio" aiutano, in modo indiretto, la classificazione di pazienti "difficili" ma il loro impiego è consigliato soprattutto all'interno di studi clinici.

Come interpretare i risultati

Vista la eterogeneità dei quadri di positività che emerge dallo studio dei pazienti, nasce un problema interpretativo: c'è una corrispondenza tra un certo profilo di positività per aPL e un quadro clinico particolare? La osservazione del profilo anticorpale ci può orientare nella prognosi e nel trattamento dei pazienti?

A questo proposito aiuta considerare gli aPL non come un test diagnostico ma come un fattore di rischio (7). Infatti un test diagnostico positivo si associa alla presenza del corrispondente dato patologico. Ma questo non si può dire per gli aPL. Infatti ci sono soggetti positivi che non hanno mai avuto trombosi o perdite della gravidanza ma che non possono essere considerati falsi positivi in quanto potrebbero sviluppare la clinica della APS in futuro, dal momento che sono portatori di anticorpi patogenetici.

D'altra parte è comunque vero che soggetti senza aPL possono avere trombosi e aborti (8). Pertanto l'attuale orientamento è considerare gli aPL non tanto marcatori di diagnosi, ma fattori di rischio, dal momento che possono essere responsabili delle manifestazioni trombotiche ed ostetriche e delle loro recidive nel tempo (9). Tuttavia, come tutti i fattori di rischio, gli aPL non bastano da soli a causare la patologia: infatti è stata riconosciuta la necessità di un secondo stimolo per innescare i meccanismi pro trombotici degli aPL. La teoria che prevede questo doppio meccanismo, chiamata "two hits hypotheses" (9), descrive il rapporto tra gli aPL e gli altri fattori di rischio come i conntraccetivi orali, la gravidanza, l'ipertensione, il fumo etc. che sono stati descritti in molti pazienti con APS al momento dell'evento (10).

Dovrebbe risultare chiaro che tracciare il "profilo" degli aPL non è uno sterile esercizio di classificazione ma fornisce un dato utile nella stratificazione della prognosi dei pazienti. In effetti studi epidemiologici supportano la ipotesi che differenti profili siano legati ad un diverso potenziale patogeno. Per esempio i pazienti con tre test positivi (la così detta triplice positività), se non hanno avuto eventi, sono quelli con maggior rischio di primo evento trombotico (11), se hanno già avuto eventi, sono quelli a maggior rischio di ricorrenza trombotica (12) o ostetrica (13) nonostante il trattamento.

Le caratteristiche del profilo ad alto rischio sono state recentemente definite da un gruppo collaborativo internazionale (14) come:

1. positività del LA considerato il maggior predittore indipendente delle manifestazioni cliniche di APS;
2. nell'ambito del test immunometrici (aCL e anti-B2GPI), titoli elevati e isotipo IgG sono associati a un rischio maggiore rispetto a bassi titoli e a isotipo IgM;

3. la triplice positività è associata ad un rischio maggiore rispetto alla positività singola o a quella di due test soltanto;
4. la persistenza è una caratteristica fondamentale degli aPL "autoimmuni" legati allo sviluppo di patologia, mentre valori positivi transitori sono comuni durante le infezioni.

Il profilo di rischio può condizionare la condotta terapeutica. In effetti per esempio una paziente con profilo a basso rischio e una trombosi venosa profonda in presenza di una causa reversibile (per esempio contraccettivi orali) potrebbe essere candidata ad una terapia di 3-6 mesi anziché ad una terapia anticoagulante per tutta la vita.

CONCLUSIONI

Il reumatologo dovrebbe cercare gli aPL in tutti i casi di trombosi e patologia ostetrica compatibile, in pazienti con e senza altre patologie associate e durante l'inquadramento di tutti i pazienti con LES o altra malattia autoimmune sistemica. Inoltre dovrebbe valutare o rivalutare gli aPL in momenti particolari del follow-up come la programmazione di una gravidanza, di un trattamento estro progestinico, di una terapia con farmaci biologici etc.
Le indagini da eseguire sono il lupus anticoagulant, gli anticorpi anticardiolipina e gli anticorpi anti beta2glicoproteina I; nei test immunometrici è necessario analizzare le IgG e le IgM.
La positività degli aPL non è da considerarsi come un marcatore di malattia, ma piuttosto come un fattore di rischio. Come tale è necessario caratterizzarlo al meglio in tutte le componenti del suo profilo per poter avere delle indicazioni anche sul management dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006; 4: 295-306.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012; 64 (8): 2677-86.
3. Pierangeli SS, de Groot PG, Dlott J, Favaloro E, Harris EN, Lakos G, et al. 'Criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, Texas. 2010. Lupus. 2011; 20: 182-90.
4. Tincani A, Filippini M, Scarsi M, Galli M, Meroni P. European attempts for the standardisation of the antiphosholipid antibodies. Lupus. 2009; 18 (10): 913-9.
5. Lakos G, Favaloro EJ, Harris NE, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Arthritis Rheum. 2012; 64: 1-10.
6. Tincani A, Andreoli L, Casu C, Cattaneo R, Meroni P. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. Lupus. 2010; 19 (4): 432-5.
7. Andreoli L, Tincani A. Beyond the "Syndrome": antiphospholipid antibodies as risk factors. Arthritis Rheum. 2012; 64: 342-5.
8. Roubey RAS. Risky business: the interpretation, use, and abuse of antiphospholipid antibody tests in clinical practice. Lupus. 2010; 19: 440-5.
9. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 330-9.
10. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Lupus. 2011; 20: 206-18.
11. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood. 2011; 118: 4714-8.
12. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost. 2010; 8: 237-42.
13. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. Rheumatology (Oxford). 2011; 50: 1684-9.
14. Erkan D, Derksen R, Levy R, Machin S, Ortel T, Pierangeli S, et al. Antiphospholipid syndrome clinical research task force report. Lupus. 2011; 20: 219-24.

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL DOLORE CRONICO

Moderatori: L. Bazzichi (Pisa), *S. Stisi* (Benevento)

- Approccio farmacologico al dolore cronico: cosa scegliere e quando
  G. Bono (Varese)

- Meccanismi d'azione delle terapie fisiche utilizzabili nel dolore cronico
  R. Casale (Montescano, PV)

- Come si programma l'esercizio fisico nel dolore cronico
  M. Di Franco (Roma)

- La terapia cognitivo-comportamentale nel dolore cronico: utilità e limiti
  R. Torta (Torino)

APPROCCIO FARMACOLOGICO AL DOLORE CRONICO: COSA SCEGLIERE E QUANDO

G. BONO

Varese

Non pervenuto

MECCANISMI D'AZIONE DELLE TERAPIE FISICHE UTILIZZABILI NEL DOLORE CRONICO

R. CASALE

Department of Clinical Neurophysiology and Pain Rehabilitation Unit, Rehabilitation Institute of Montescano, IRCCS, Foundation Salvatore Maugeri, Pavia, Montescano

INTRODUZIONE: LA MODULAZIONE SENSORIALE

Quando si parla di terapie fische ovverosia di terapie basate sull'utilizzo di una stimolazione estero si dovrebbe avere sempre in mente il concetto di modulazione sensoriale.
Ogni stimolo fisico è inevitabilmente trasformato in impulsi nervosi che, viaggiando lungo i nervi periferici fino al nevrasse, daranno origine a tutta una serie di eventi elettrici, che saranno decodificati dal sistema nervoso centrale in funzione di tipo, frequenza, durata ed intensità dello stimolo. I sistemi di controllo del dolore sono essenzialmente tre: il gating spinale (1), i sistemi discendenti di controllo (DINC) (2), ed il sistema degli oppiati endogeni (3).
In generale, qualsivoglia terapia fisica che produca una stimolo percepibile dal soggetto, può essere classificata in due grandi gruppi: terapie fisiche che producono sensazioni non dolorose, e terapie che inducono sensazioni dolorose o quasi dolorose. Il primo gruppo di tecniche, attivando afferenze mielinizzate di grosso calibro A-β, avrebbe nel controllo midollare il meccanismo di azione antalgica più importante. Il secondo gruppo, in cui il paziente è sottoposto ad energie fisiche che producono sensazioni dolorose o comunque vivaci, attiverebbero prevalentemente i sistemi discendenti di controllo quali il DINC ed il sistema degli oppiati. La prevalenza dell'uno rispetto all'altro è sottoposta a fattori genetici (4) ed individuali (5).

La terapia con mezzi fisici

La terapia fisica è l'utilizzo di fonti di energia fisica a scopo terapeutico. Le fonti utilizzate sono le più svariate: termiche, elettriche, meccaniche ecc. In letteratura, benché sia innegabile una certa percentuale di successi clinici, non esistono evidenze inconfutabili che supportino l'uso di specifiche terapie fisiche o di specifici agenti fisici, nel trattamento del dolore.
Fatto critico generale di tutte le terapie fisiche, è il concetto di dose terapeutica erogata. Tutte le revisioni condotte sulla letteratura, evidenziano la difficoltà estrema a confrontare i risultati dei vari lavori a causa della mancanza di informazioni sulla metodologia utilizzata ed in particolare sulle caratteristiche fisiche dello stimolo utilizzato (intensità, frequenza, durata, tempo e sede di applicazione). Un'altra critica generale nell'utilizzo delle terapie fisiche, è la mancanza di un loro razionale abbinamento con i farmaci. Esistono documentazioni solide della influenza sia negativa che positiva dei farmaci nei confronti di alcune terapie fisiche. È nota ad esempio l'influenza indotta dalle benzodizepine sul sistema agopunturale (6), così come è noto l'effetto potenziante della serotonina e quindi degli antidepressivi serotoninergici, (7).
In questo contesto un approccio terapeutico basato sui meccanismi del dolore appare l'unico in grado di permettere una corretta gestione clinica di tutte le possibili modalità di terapia fisica del dolore (8). Non è quindi tanto il tipo di energia utilizzata che conta, quanto il target neurofisiologico di tale stimolazione, e l'eventuale utilizzo di una adeguata farmacologia di supporto.
Esistono varie classificazioni delle terapie fisiche. Una di queste classificazioni è quella di suddividere le terapie fisiche per tipo di energia utilizzata: meccanica, termica, elettrica (ivi comprendendo la magnetoterapia ed elettromagnetoterapia), e luminosa (LASER).

Energia meccanica

In questo ambito, comprenderemo la terapia manuale (manipolazioni articolari, osteopatia, mobilizzazioni), il massaggio, gli ultrasuoni, le onde d'urto e la vibrazione. Questa scelta è motivata dalla condivisione da parte di queste tecniche degli stessi meccanismi neurofisiologici di controllo del dolore. Qualsiasi tipo di manipolazione o mobilizzazione di capi articolari, è in grado ,attraverso la ricca innervazione estero e propriocet-

tiva delle articolazioni, di inviare un breve, ma assai potente, input meccanorecettoriale al midollo spinale. Tale input viaggia su fibre sensitive di grosso calibro (A-β) e di elevata velocità. Metameria e rapidità di insorgenza sono caratteristiche del gating midollare. Le mani ed il massaggio manuale, sono sicuramente il più antico strumento terapeutico mai usato dall'uomo. Una delle più conosciute ed accreditate forme di massaggio è il così detto "massaggio connettivale riflessogeno" o "Bindegewebsmassage" (9). Essa prevede, in modo semeiologicamente accurato, la verifica del tipo e della intensità dello stimolo erogato. La tecnica è distinta in due parti, una stimolazione superficiale che genera sensazione di flutter, legata ai meccanorecettori a lento adattamento e veicolata dalle fibre A-β,e una profonda, che genera una sensazione di taglio, quasi dolorosa, è veicolata dalle fibre A-δ collegate a teminazioni libere. Altri tipi di massaggio, basati solo sulla sensibilità della mano dell'operatore, non permettono nessuna standardizzazione ed omogeneizzazione della quantità di energia/terapia erogata.

Vibrazione e massaggio sono stimoli meccano recettoriale e condividono afferenze mediate dai corpuscoli del Pacini: indipendentemente che la fonte sia un vibratore meccanico, pneumatico o "manuale". L'attivazione del gating da parte della vibrazione è correlato alla frequenza utilizzata. Essa e' stata utilizzata con risultati positivi nel dolore (10) . La vibrazione è anche in grado di ridurre le manifestazioni mioelettriche di fatica e quindi potrebbe trovare un utilizzo sul dolore e fatica del fibromialgico (11). Con la TENS, la vibrazione condivide anche una diffusa confusione nell'utilizzo delle frequenze e della ampiezza dello stimolo.

Gli ultrasuoni sono vibrazioni sonore ad alta frequenza (16.000 Hz). Dovrebbero perciò essere trattate nell'ambito dello stimolo vibratorio in generale. Tuttavia la loro azione è essenzialmente quella di aumentare la temperatura profonda dei tessuti.

Le onde d'urto sono onde acustiche ad alta energia e generate in vario modo (strumentazioni elettrodinamiche elettromagnetiche o piezoelettriche) in grado di stimolare i meccanorecettori ad alta soglia, e percepite dal soggetto come di notevole intensità se non francamente dolorose. Esse fanno parte delle terapie di contro-irritazione il cui effetto antalgico passa quindi attraverso l'attivazione dei meccanismi discendenti di controllo del dolore (DNIC) e degli oppiati endogeni.

Energia termica

La termoterapia utilizza l'applicazione del caldo e del freddo con finalità terapeutiche. Le basi fisiopatologiche sono contraddittorie poiché il calore moderato abbassa la soglia di eccitabilità dei meccano recettori, rendendoli quindi più sensibili e paradossalmente dovrebbe essere pro-nocicettiva (12). Nonostante queste limitazioni, la terapia con calore continua ad avere un grande utilizzo nelle patologie dolorose osteoarticolari.Vi sono metodi di generazione del calore che, sfruttando l'effetto Joule, producono un aumento della temperatura all'interno dei tessuti. Questi metodi sono produttori di calore endogeno, grazie ad apparecchi che generano onde corte (Marconiterapia) microonde (Radarterapia e Ipertermia) e diatermia. Un caso particolare di produzione del calore endogeno è dato dalla diatermia prodotta con la così detta terapia combinata capacitiva/resistiva. Benché sia stata dimostrata una spiccata attività antiinfiammatoria delle terapie con calore nell'artrite reumatoide, non vi sono lavori che le correlino direttamente ad una riduzione del dolore ne in questa ne in altre patologie comuni come il low back pain (13). In particolare non vi sono dati sugli specifici aspetti terapeutici determinati dalle varie frequenze e su quali tessuti e patologie. Sia il caldo che il freddo sono poi in grado di aumentare o ridurre con una relazione gaussiana la velocità di conduzione dei nervi periferici (14) e quindi potrebbero avere una azione diretta sul bilanciamento di afferenze dirette al gate midollare e in ultima analisi concorrere ad una qualche forma di potenziamento del gate. Il freddo può indurre una vasodilatazione reattiva e la produzione di mediatori della infiammazione che quindi possono aggravare la patologia infiammatoria di base. Inoltre l'esposizione non congrua al freddo genera la formazione di cristalli di ghiaccio, aumenta l'osmolarità dei liquidi extracellulari e provoca una disidratazione intracellulare con danno cellulare. Il freddo ha comunque una sua nicchia di applicazione nel controllo del dolore acuto a breve termine.

Energia elettrica

Per elettroterapia si intende quella innumerevole coorte di tecniche basate sugli effetti terapeutici del passaggio della corrente elettrica attraverso il corpo umano. Benché in commercio vi siano apparecchiature che generano le più differenti forme d'onda e frequenze, sostanzialmente possiamo distinguere le correnti in dirette e alternate. Tra queste ultime la TENS (Trans Cutaneous Electrical

Nerve Stimulation) è quella più usata e con i migliori risultati clinici anche se analisi sistematiche condotte sui dati presenti in letteratura ne rilevano la inconclusività a causa della carenza di informazioni sulle frequenze di stimolazione utilizzate (15). Estensioni della TENS sono l'impianto di stimolatori perinervosi, assai costosi, e l'uso di tecniche in cui l'elettrodo invece di esser piazzato sulla cute o attraverso di essa, viene inserito nello spazio perdurale.
Nella pratica clinica vi sono essenzialmente due tipi di TENS differenti per meccanismo d'azione antalgico. La TENS ad alta frequenza (100-200 Hz) (TENS-HF) e bassa intensità, sotto livello di contrazione muscolare, agisce prevalentemente attraverso la messa in gioco delle afferente altamente mielinizzate A-β legate al gating midollare, con una azione rapida ma di durata limitata nel tempo e distribuzione metamerica. Essa produce nel soggetto una sensazione di formicolio intenso ma non doloroso. Per contro la TENS a bassa frequenza (2-10 Hz) ma ad alta intensità, con stimolo francamente doloroso, sempre accompagnato da un intensa contrazione muscolare, e perciò definita anche come agopuntura-simile (TENS-Acupuncture like - TENS-A), induce una analgesia, di lenta induzione ma di maggior durata ad effetto extrametamerico (16).
Le correnti interferenziali hanno sostanzialmente lo stesso effetto antalgico della TENS-HF, ed agiscono sugli stessi meccanismi neurofisiologici.
Per quanto riguarda l'utilizzo delle correnti dirette l'unica applicazione ragionevole è il suo utilizzo per veicolare molecole terapeutiche nei tessuti profondi. Questa tecnica è stata lungamente utilizzata con il nome di ionoforesi.

Energia luminosa - LASER
LASER è l'acronimo di "amplificazione di luce mediante emissione stimolata di radiazioni". Prima caratteristica è la lunghezza d'onda a cui sono legate le capacità di attraversamento e di assorbimento della radiazione da parte dei tessuti. Queste, condizionano il tipo di tessuto che la radiazione raggiunge e di conseguenza le patologie che possono essere trattate. Altro parametro importante è la potenza: più è elevata, maggiore è l' energia trasferita in profondità. In questo senso una possibile classificazione dei vari tipi di LASER deve tenere conto non tanto del tipo di tecnologia utilizzata (stato solido, a gas, a semiconduttore) quanto della lunghezza d'onda in funzione dei tessuti da irradiare e della potenza. Le migliori lunghezze d'onda, di utilizzo clinico, sono comprese nella così detta "finestra terapeutica". Essa comprende lunghezze d'onda che vanno dai 600 nm (nanometri) a 1.100 nm. Nelle più moderne apparecchiature si usa abbinare emissioni a 810 nm con emissioni a 980 nm o 1064 nm (17). La loro combinazione offrirebbe la minor interferenza sullo scattering da parte di acqua, emoglobina e pigmenti. È noto infatti che queste componenti funzionano da accettori della luce LASER, impedendone la irradiazione nei tessuti da trattare.
Recentemente, è stato dimostrato che il LASER è in grado di ridurre il dolore e di incrementare i parametri neurofisiologici quando viene usata una combinazione di intensità elevate con differenti lunghezze d'onda, ad esempio 830-1064 (17).

Controindicazioni ed effetti collaterali
In letteratura, sembra esservi una certa concordanza nell'indicazione delle controindicazioni ad esempio nella termoterapia superficiale e profonda (ultrasuoni). Tuttavia, i dati sulle controindicazioni sono sempre riferiti a lavori precedenti e queste fonti bibliografiche sono assai differenti e non univoche (18). Ciò suggerisce come la presenza di controindicazioni sia "tramandata", di lavoro in lavoro, con una certa aneddoticità, e senza una effettiva stima del problema. Vi sono poi da considerare condizioni iatrogene, causate dalla erronea scelta e/o applicazione di una tecnica. Questo, va da se, può malauguratamente sempre accadere, ed è stato spesso riferito alle tecniche di osteopatia e alle manipolazioni vertebrali (19).
In questo contesto di riduzione degli errori, vanno considerate alcune controindicazioni "effettive", ma spesso ignorate. La terapia fisica, per funzionare, deve portare al sistema nervoso centrale segnali utili, decifrabili in termini di frequenza, durata e intensità della stimolazione. Qualsiasi lesione delle vie afferenti sensitive, sia centrali che periferiche, costituisce quindi una controindicazione da valutare attentamente, poiché in assenza della via afferente o in presenza di una sua alterazione, lo stimolo non raggiunge il target, o se lo raggiunge, può veicolare informazioni distorte e quindi non utili, se non addirittura dannose. Questo pericolo è presente anche quando si trattano bambini, anziani o persone con deficit cognitivo, non in grado di riferire correttamente la sensazione evocata dall'applicazione dello stimolo fisico. Anche per quanto riguarda gli effetti collaterali non vi sono dati certi in letteratura né statistiche su cui far riferimento. Gli effetti collaterali più conosciuti in

clinica sono quelli dipendenti da una attivazione del neurovegetativo (20).

BIBLIOGRAFIA

1. Wall PD. The gate control theory of pain mechanisms. A re-examination and re-statement. Brain. 1978; 101 (1): 1-18.
2. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. Brain Res Rev. 2009; 60 (1): 214-25.
3. Dacher M, Nugent FS. Opiates and plasticity. Neuropharmacology. 2011; 61 (7): 1088-96.
4. Buskila D. Genetics of chronic pain states. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007; 21 (3): 535-47.
5. Gaumond I, Spooner MF, Marchand S. Sex differences in opioid-mediated pain inhibitory mechanisms during the interphase in the formalin test. Neuroscience. 2007; 146 (1): 366-74.
6. Ceccherelli F, Altafini L, Varotto E, Stefecius A. The effect of benzodiazepines administration on auricular acupuncture symptomatological evidence. Acupunct Electrother Res. 1990; 15 (2): 95-106.
7. Ceccherelli F, Gagliardi G, Visentin R, Sandona F, Casale R, Giron G. The effects of parachlorophenylalanine and naloxone on acupuncture and electroacupuncture modulation of capsaicin-induced neurogenic edema in the rat hind paw. A controlled blind study. Clin Exp Rheumatol.1999; 17 (6): 655-62.
8. Allen RJ. Physical agents used in the management of chronic pain by physical therapists. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2006; 17 (2): 315-45.
9. Teirich-Leube H Dicke E. Massage reflektorischen Zonen im Bindegewebe bei Rheumatischen und inneren Erkangkungen. Stutgart, Gustav Fisher verlag, 1942.
10. Casale R, Giordano A, Tiengo M. Spinal nociceptive reflex response: changes in the RaIII nociceptive reflex response and in LBP induced by transcutaneous electric nerve stimulation and vibrations. Minerva Anestesiol. 1985; 51 (5): 217-23.
11. Casale R, Ring H, Rainoldi A. High frequency vibration conditioning stimulation centrally reduces myoelectrical manifestation of fatigue in healthy subjects. J Electromyogr Kinesiol. 2009; 19 (5): 998-1004.
12. LaMotte RH, Campbell JN. Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. J Neurophysiol. 1978; 41 (2): 509-28.
13. French SD, Cameron M, Walker BF, Reggars JW, Esterman AJ. A Cochrane review of superficial heat or cold for low back pain. Spine. 2006; 31 (9): 998-1006.
14. Rutkove SB. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. Muscle Nerve. 2001; 24 (7): 867-82.
15. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, Fairman F, Tramèr M, Leijon G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (3): CD003222.
16. Melzack R. Acupuncture and related forms of folk medicine. In: Textbook of pain. In Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain, Edinburgh, Churchill Livingstone. 1984; 691-700.
17. Casale R, Damiani C, Maestri R, Wells CD. Pain and electrophysiological parameters are improved by combined 830-1064 high-intensity LASER in symptomatic carpal tunnel syndrome versus Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation A randomized controlled study. Eur J Phys Rehabil Med. 2012 Jul 23. [Epub ahead of print].
18. Batavia M. Contraindications for superficial heat and therapeutic ultrasound: do sources agree? Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85 (6): 1006-12.
19. Mann T, Refshauge KM. Causes of complications from cervical spine manipulation. Aust J Physiother. 2001; 47 (4): 255-66.
20. Casale R, Gibellini R, Bozzi M, Bonelli S. Changes in sympathetic activity during high frequency T.E.N.S. Acupunct Electrother Res. 1985; 10 (3): 169-75.

COME SI PROGRAMMA L'ESERCIZIO FISICO NEL DOLORE CRONICO

M. DI FRANCO[1], T. PAOLUCCI[2]

[1]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Cattedra di Reumatologia, Sapienza Università di Roma;
[2]Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore, U.O.C. Medicina Fisica e della Riabilitazione, A. Sapienza Università di Roma

Il dolore cronico muscolo-scheletrico può essere classificato in base alla sua distribuzione come localizzato, regionale e diffuso. Il dolore cronico diffuso ha un'elevata prevalenza nella popolazione generale del 5-10%. Il dolore cronico, la cui comparsa è spesso legata a traumi, eventi stressanti o a problemi psico-affettivi, è più frequente nelle donne (F/M 3:1) raggiungendo una differenza di genere ancora più marcata (F/M 9:1) nella fibromialgia (FM) (1). Quest'ultima condizione, classificata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1990 (2) dalla presenza di dolore diffuso da più di 3 mesi e da dolorabiltà alla palpazione di almeno 11 su 18 tender points, è caratterizzata, come meglio evidenziato dai criteri diagnostici ACR 2010 (3) anche dall'associazione di altri sintomi quali astenia, sonno non ristoratore, alterazioni cognitive e da un'ampia varietà di altri sintomi funzionali in overlap con diverse sindromi disfunzionali somatiche come l'intestino irritabile, la cistite interstiziale, la sindrome da stanchezza cronica, configurando quindi, una sindrome dolorosa cronica a sé stante.

Il trattamento delle sindromi dolorose croniche è complesso e richiede l'individuazione della possibile causa, la valutazione degli eventuali sintomi associati ed un approccio personalizzato avvalendosi di competenze multidisciplinari. Nel dolore cronico l'esercizio fisico, associato o meno alla terapia farmacologica, assume un ruolo di primo piano e la sua corretta prescrizione richiede la conoscenza della genesi del dolore stesso. Nei soggetti con dolore cronico diffuso muscolo-scheletrico al di là della localizzazione iniziale del dolore, che per altro non riconosce in genere cause di danno organico, si verifica una condizione di ipersensibilità periferica combinata con modificazioni della neuroplasticità a livello del Sistema nervoso Centrale (SNC) che porta ad un aumento della trasmissione dolorifica e ad un'alterata soglia percettiva responsabile di fenomeni quali l'iperalgesia e l'allodinia (4, 5). A questo fenomeno, nel paziente fibromialgico, sembra contribuisca anche la vasocostrizione periferica determinata dalla disfunzione autonomica legata allo stress che determina un'ischemia muscolare con sensibilizzazione ulteriore dei nocicettori (6, 7).

Inoltre il dolore cronico può essere considerato un'entità a sé stante rispetto a quello acuto per la complessità e la diversità dei meccanismi coinvolti come descritto da Melzack nella Teoria della Neuromatrix (8). Il dolore cronico, secondo Melzack, è determinato dagli output provenienti dal cervello piuttosto che dagli input sensoriali ed i fattori che contribuiscono alla definizione degli "output" sono quelli che definiscono le dimensioni sensoriale (S), affettiva (A) e cognitivo-valutativa (E) dell'esperienza dolorosa stessa. Un ruolo importante, quindi, nella cronicizzazione del dolore spetta alla consapevolezza ed alla coscientizzazione della nostra immagine interna, attraverso meccanismi molto complessi. Recenti esperimenti hanno riportato che l'intensità del dolore può essere dissociata dalla intensità delle risposte nella "matrice (causa) del dolore", che le risposte della "matrice del dolore" sono fortemente influenzate dal contesto entro il quale gli stimoli nocicettivi vengono percepiti e che ci sono stimoli non nocicettivi in grado di suscitare risposte corticali con una configurazione spaziale simile a quella del "dolore matrice" (8). La FM che riconosce nel dolore cronico diffuso il sintomo cardine, si avvale di un approccio terapeutico a più livelli, sia farmacologico e sia non farmacologico; quest'ultimo riconosce nell'esercizio fisico una valida risorsa. L'esercizio acquista significato "terapeutico" all'interno di una condotta, intesa come una serie ordinata di compiti sia in senso longitudinale, cioè da eseguire nell'intero processo di recupero, sia in senso trasversale, cioè da eseguire nella singola seduta. L'esercizio viene inteso come una "situazione programmata" in cui vengono fatte richieste al

SNC del paziente di elaborare sequenze che permettano di acquisire informazioni. In generale l'esercizio fisico terapeutico, definito come "movimenti del corpo pianificati, strutturati e ripetuti che sono eseguiti per mantenere una o più componenti della forma fisica" (9), viene raggruppato in quattro tipologie a seconda dell'effetto generale sul corpo umano:

- esercizi aerobici, come il ciclismo, la camminata, la corsa, l'escursionismo, e il tennis si focalizzano sull'aumento della resistenza cardiovascolare;
- esercizi anaerobici, come il sollevamento pesi, aumentano la forza muscolare a breve termine;
- esercizi di flessibilità come lo stretching, migliorano la "stiffness "muscolare ed il grado di mobilità articolare;
- esercizio neuro cognitivo, interpreta l'organizzazione del movimento come una proprietà che emerge da un sistema complesso. La qualità del recupero, sia di tipo spontaneo sia guidato dal riabilitatore, dipende in maniera strettissima dal tipo dei processi cognitivi attivati e della loro modalità di attivazione.

L'esercizio aerobico può essere ad alto impatto (High Impact) con esercizi di aerobica saltati; impatto moderato (Moderate Impact) con esercizi molleggiati ma senza fase di volo; a basso impatto (Low Impact), dove un piede è sempre poggiato per terra; senza impatto (Non Impact), dove il piede non viene a contatto col suolo (acqua-fitness in acqua alta) o dove non c'è un appoggio del peso corporeo sull'arto in contatto con il suolo (ciclismo stazionario); impatto combinato (Combi Impact) esercizi che combinano movimenti ad alto e basso impatto. Durante l'esercizio aerobico (come la corsa) si producono elevati livelli di β-endorfine nel plasma indicando il coinvolgimento del sistema oppioide, che media anche la percezione del dolore durante l'attività fisica (10). Secondo quando riportato in letteratura l'esercizio aerobico ha dimostrato avere una buona risposta rispetto al dolore ed al sintomo fatica, nel paziente fibromialgico (11) ma la combinazione con la terapia cognitivo comportamentale è fortemente raccomandata da linee guida internazionali (12). È stato inoltre evidenziato come nella FM i benefici derivati dal solo trattamento farmacologico siano di dubbia rilevanza clinica e studi controllati randomizzati (RCT) con interventi *non farmacologici* sono limitati sia per numero di soggetti inclusi che per diverse metodologie utilizzate. Vi sono alcune evidenze che il trainig aerobico produca significativi benefici sul dolore e sullo stato di salute generale dei soggetti con FM. Per quanto riguarda gli esercizi di forza e di flessibilità le evidenze sono limitate o insufficienti (13).

Da una recente metanalisi è emerso come la combinazione di farmaci come il pregabalin o SNRI associata a ginnastica aerobica e a terapia cognitivo-comportamentale sembri avere migliori risultati (14). In ogni caso, sebbene l'esercizio fisico sia comunque fondamentale nel trattamento della FM è importante individuare il tipo di esercizio (aerobico, di potenza, di flessibilità o altro), l'intensità, la durata e la frequenza, tenendo conto di possibili eventi avversi come l'aumento del dolore e dell'affaticabilità o altri problemi muscolo-scheletrici al fine di ridurre il più possibile il "drop out". Un recente studio (15) ha infatti documentato un drop out più elevato ($p<0.05$) tra i partecipanti assegnati ad un programma esercizio aerobico di rispetto al gruppo di controllo non trattato. In realtà nella FM sembra esserci una stretta finestra terapeutica in quanto un esercizio con impatto troppo basso fallisce nel beneficio, e con impatto troppo alto può esacerbare i sintomi (16). La prescrizione dell'esercizio fisico nella FM deve considerare oltre al dolore anche gli altri sintomi associati, in primo luogo la stanchezza, anche se un recente lavoro riporta che il 2% degli sportivi che praticano attività agonistica soffrono di FM, suggerendo che i soggetti affetti da questa condizione possono essere anche molto attivi (17). Nello specifico l'esercizio aerobico come training allenante si dovrebbe sviluppare per un periodo di 4-5 mesi, con un incremento della durata dell'allenamento partendo da un minimo di 30 min. a sessione, con un input rieducativo nella ripetizione degli esercizi in autonomia a domicilio almeno cinque volte a settimana (18, 19), così come avviene nei corsi di Back School e di ginnastica posturale di gruppo. Nella maggior parte degli studi basati sull'attività fisica aerobica a terra o in acqua, in pazienti fibromialgici, il trainig veniva svolto 2-3 volte la settimana per 30-60 minuti per un periodo totale di trattamento di 12-32 settimane. Il carico di lavoro veniva generalmente misurato sulla base della Frequenza Cardiaca Massima (FCM) secondo la formula classica (220 - età (anni)) con lo scopo di raggiungere il 40% della FCM attesa. In molti casi l'esercizio era di intensità lieve-moderata raggiungendo il 50-80% della FCM attesa (20).

Recentemente sono stati riportati gli effetti di una serie di esercizi fisici "non convenzionali" che coniugano training aerobico a basso impatto e trai-

ning anaerobico e/o flessibilità. Alcuni di questi appartengono alla tradizione orientale (yoga, tai chi, chi gong), altri a quella nordica (Nordic walking) e più in generale attività che incidono non solo sul sintomo dolore, ma anche sulla condizione psico-fisica più in generale e sullo stile di vita. Un recente RCT (21) ha valutato su pazienti fibromialgici gli effetti del tai chi, considerato come un intervento complesso e multicomponente che integra l'attività fisica, psicosociale, emozionale, spirituale e comportamentale. Nel gruppo sottoposto al tai chi per una durata di 12 settimane è stato evidenziato un significativo miglioramento del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) e degli score fisici e mentali del Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Al follow di 24 settimane gli effetti venivano mantenuti. Un altro RCT (22) ha recentemente valutato l'efficacia su pazienti fibromialgici del Chaoyi Fanhuan Qigong (CFQ) praticato, dopo traing iniziale, al proprio domicilio per 45-60 minui al giorno per 8 settimane. Sia l'outcome primario identificato nella riduzione del dolore misurato mediante numerical rating scale for pain intensity (NRS-PI), sia che quelli secondari misurati mediante FIQ, Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), and SF-36 Health Survey mostravano un significativo miglioramento persistente a sei mesi. Una recente metanalisi (23) che ha valutato l'efficacia e la sicurezza delle terapie meditative e di movimento (Qigong, Tai Chi and Yoga) nella FM, rileva un miglioramento dei disturbi del sonno, dell'astenia e del tono dell'umore a 3-6 mesi, ma soltanto lo Yoga sembra produrre significativi effetti sul dolore l'astenia e la depressione.

Queste ultime tecniche, basate sull'ascolto e sulla presa di coscienza del corpo ed esercizi di allungamento che interrompono il circuito stress-ansia-dolore, potrebbero costituire un approccio efficace nell'autogestione del controllo dei sintomi nella FM. La combinazione di programmi di esercizio aerobico e tecniche di rilassamento progressivo (come Yoga o ginnastica posturale) possono contribuire a migliorare il riposo notturno, l'ansia e la qualità della vita nei pazienti con fibromialgia (24). Nei diversi approcci riabilitativi proposti, molta importanza è rivestita dalla costituzione del setting. Il setting riabilitativo rappresenta quel sistema terapeutico definito da regole condivise ed accettate, definito come sistema triadico composto da operatore-paziente-contesto, dove si svolge l'esercizio, cioè l'attività terapeutica riabilitativa. L'aspetto motivazionale ed educazionale del paziente è parte integrante dell'intero processo. Anche l'utilizzo nella pratica quotidiana di diari e di contapassi per monitorare l'attività fisica possono costituire uno stimolo e favorire l'aderenza a lungo termine del paziente all'esercizio fisico che dovrebbe comunque essere effettuato anche al proprio domicilio sempre iniziando con bassa intensità e gradualmente incrementando (24).

Tra le nuove proposte riabilitative la Back School (BS) e rieducazione posturale di gruppo (SEP), nate come tecniche specifiche per il dolore lombare cronico, così come le superfici percettive (SUPER) (25), devono ancora essere valutate nella FM. Le sedute di terapia di gruppo rappresentano un percorso di insegnamento e di preparazione che portano il paziente a comprendere ed a effettuare autonomamente gli esercizi appresi, in modo da poterli riprodurre negli ambienti della propria vita quotidiana variando le abitudini posturali scorrette con altre più vantaggiose rispetto all'ergonomia del sistema. L'aspetto fondamentale è quello educativo e di condivisione con il gruppo della sintomatologia algica. Il paziente è protagonista del percorso riabilitativo rieducativo proposto e non semplice esecutore degli esercizi svolti.

Il trattamento della FM, come di altre condizioni di dolore cronico diffuso è multimodale e la maggiore efficacia si ottiene integrando la terapia farmacologia con l'esercizio fisico e la terapia cognitivo comportamentale. È necessario però sviluppare nuove strategie, che avvalendosi di competenze multidisciplinari possano rendere ottimale il trattamento, intervenendo sulla complessità dei sintomi nel suo insieme per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Sarzi Puttini P, Atzeni F, Mease P. Chronic widespread pain or fybromialgia? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25: 131-2.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C,Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990; 33: 160-72.
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg Dl, Robert S. Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care & Research. 2010; 62: 600-10.
4. Sarzi Puttini P, Atzeni F, Mease P. Chronic widespread pain. From peripheral to central evolution. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25: 133-9.

5. Staud R. Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25: 155-64.
6. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. Pain Research and Treatment. 2012; 12.
7. Elvin A, Siösteen AK, Nilsson A, Kosek E. Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. Eur J Pain. 2006; 10: 137-44.
8. Melzack RJ. Pain and the neuromatrix in the brain. Dent Educ. 2001; 65: 1378-82.
9. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. Med Sci Sports Exerc. 2001; 33: 364-9.
10. Scheef L, Jankowski J, Daamen M, Weyer G, Klingenberg M, Renner J, et al. fMRI study on the acute effects of exercise on pain processing in trained athletes. Pain. 2012; 153 (8): 1702-14.
11. Westcott WL. Resistance training is medicine: effects of strength training on health. Curr Sports Med Rep. 2012; 11: 209-16.
12. Köllner V, Häuser W, Klimczyk K, Kühn-Becker H, Settan M, Weigl M, et al. Psychotherapy for patients with fibromyalgia syndrome: systematic review, meta-analysis and guideline. Schmerz. 2012; 26: 291-6.
13. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. J Rheumatol. 2008; 35: 1130-44.
14. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2012; 27 (Epub ahead of print).
15. Busch AJ, Overend TJ, Schachter CL. Fibromyalgia treatment: the role of exercise and physical activity. Int J Clin Rheumtol. 2009; 4: 343-50.
16. Jones KD, Liptan GL. Exercise interventions in fibromyalgia: clinical applications from the evidence. Rheum Dis Clin North Am. 2009; 35: 373-9.
17. Inanıcı F, Ozdemir O, Aydoğ T, Sendil A, Kutsal YG, Hasçelik Z. The frequency offibromyalgia in sport professionals. Rheumatol Int. 2010 Rheumatol Int. 2011; 31: 1121-2.
18. Van Cauwenbergh D, De Kooning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines Eur J Clin Invest. 2012 May 25.
19. Plattner K, Lambert MI, Tam N, Baumeister J. The response of cortical alpha activity to pain and neuromuscular changes caused by exercise-induced muscle damage. Scand J Med Sci Sports. 2012 Jun 27.
20. Cazzola M, Atzeni F, Salaffi F, Stisi S, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Which kind of exercise is best in fibromyalgia therapeutic programmes? A practical review. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28: S117-24.
21. Wang C, Schmid CH, Rones R, Kalish R, Yinh J, Goldenberg DL, et al. Randomized trial of tai chi for fibromyalgia. N Engl J Med. 2010; 363: 743-54.
22. Lynch M, Sawynok J, Chok Hiew C, Marcon D. A randomized controlled trial of qigong for fibromyalgia. Arthritis Research & Therapy. 2012; Epub ahead of print.
23. Langhorst J, Klose P, Gustav J, Dobos GJ, Bernardy K, Hauser W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysi sof randomized controlled trials Rheumatol Int. 2012 Feb 15. Epub ahead of print.
24. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia Curr Pain Headache Rep. 2011; 15: 358-67.
25. Paolucci T, Fusco A, Iosa M, Grasso MR, Spadini E, Paolucci S, et al. The efficacy of a perceptive rehabilitation on postural control in patients with chronic non-specific low back pain. Int J Rehabil Res. 2012 Jul 26. Epub ahead of print.

LA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE NEL DOLORE CRONICO: UTILITA E LIMITI

R. TORTA, V. IERACI

S.C.D.U. Psicologia Clinica e Oncologica, Città della Salute e della Scienza, Università di Torino

Nel modello bio-psico-sociale del dolore, impiegato dalla Psicologia Clinica, l'approccio alla patologia dolorosa si basa sulla rilevazione diagnostica e sulla presa in carico terapeutica contestuale delle tre dimensioni cardine del dolore, cioè quella sensoriale discriminativa, quella affettiva emozionale e quella cognitiva. Tale differenziazione si fonda sulle conoscenze neurofisiologiche che dividono la processazione del dolore in somatosensoriale (a cui è deputata la corteccia somatosensoriale ed il talamo laterale), affettivo-emozionale (in cui sono coinvolte le aree limbiche, in particolare l'amigdala ed il cingolato anteriore) ed in quella cognitiva (principalmente regolata dalla corteccia prefrontale) (1).

In particolare, a riguardo di tale approccio, va enfatizzata la modulazione cognitiva del sistema algico, che prevede un controllo discendente a cui fanno riferimento aspetti quali l'attenzione, il significato attribuito al dolore e l'aspettativa (2).

Il noto concetto di "central sensitization", che compare trasversalmente in molte forme di dolore cronico, tra cui la fibromialgia, è stato correlato al concetto di "long term potentiation": la sensibilizzazione centrale che riguarda la soglia del dolore risulta assimilabile, per potenziamento di attività sinaptica, al potenziamento di lungo termine che, analogamente, riguarda i meccanismi della memoria e dell'apprendimento (3). Recentemente è stata proposta un'ipotesi che correla il dolore cronico, l'emotività e la memoria in un triangolo di reciproco influenzamento per il quale la stimolazione di uno dei sistemi si riverbera sugli altri due e, nel caso di uno stimolo doloroso perdurante o ricorrente, tale interrelazione può risultare responsabile della cronicizzazione del dolore. In tale ottica le memorie antiche sono più resilienti al danno rispetto a quelle recenti, quindi il dolore cronico dovrebbe essere prevenuto quanto più precocemente possibile per evitare che la memoria del dolore si stabilizzi (4).

Un altro fattore fondamentale per la strutturazione della persistenza del dolore é rappresentato dall'attivazione cronica dei circuiti dello stress, abitualmente osservata nel dolore cronico. In tale contesto la percezione di uno stress risulta in grado di scatenare una serie di attivazioni metaboliche, ormonali e citochiniche che inducono una risposta "infiammatoria" sottesa sia al disturbo doloroso che a quello emozionale (5).

Di estrema importanza, per valutare la sensibilità individuale allo stress risulta essere il concetto di resilienza, con il quale ci si riferisce alla capacità di un individuo ad adattarsi, con successo, a varie forme di eventi avversi stressogeni: un individuo resiliente risulta in grado di far fronte alle avversità mantenendo un buon livello di "allostasi psicobiologica", cioè dimostrandosi capace di mettere in atto risposte adattive, sia in ambito psicobiologico che psicosociale (6). Nelle condizioni di stress cronico, analogamente a quelle di dolore cronico, l'attività emozionale sottocorticale, a livello del lobo limbico, ed in particolare dell'amigdala, risulta incrementata mentre la corteccia prefrontale, modulatore emozionale cognitivo risulta ipoattiva, con un conseguente deficit del controllo corticale sui meccanismi sottocorticali (7). Lo stabilire, attraverso interventi farmacologici e non farmacologici, una differente rivalutazione cognitiva (*cognitive reappraisal*) di un evento stressogeno consente un contenimento delle risposta emozionale e somatica favorenti la persistenza del dolore.

L'esperienza dolorosa è quindi il risultato dell'intersecarsi delle molteplici variabili nell'unicità del singolo paziente, non solo nell'estrinsecazione clinica della sintomatologia, ma anche nella risposta alle terapie proposte. Tra le variabili considerate nel modello bio-psico-sociale l'aspetto cognitivo-comportamentale gioca un ruolo centrale nella cronicizzazione di una condizione dolorosa, in particolare rispetto alle credenze ed all'attribuzione di significati peculiari all'esperienza del dolore ed alle strategie di coping, attive e passive, messe in atto dal paziente (8).

Considerando le strette correlazioni esistenti tra circuiti emozionali e circuiti del dolore non stupisce che da un lato gli antidepressivi siano in grado di svolgere un'efficace azione antalgica, così come molti dei farmaci analgesici risultano capaci di esercitare un'azione di miglioramento sul tono dell'umore, che non risulta semplicemente essere secondaria alla riduzione della sintomatologia dolorosa. È inoltre interessante considerare come la somministrazione di un farmaco antidepressivo a scopo antalgico non solamente risulti in grado di migliorare la componente somatica ed emozionale del dolore, ma si mostri inoltre capace di agire sulla trasformazione degli stili di coping disadattivi in stili adattivi (9).

È tuttavia evidente come la massima efficacia della gestione del dolore in tutte le sue componenti cognitive, emotive e biologiche, possa risultare una pratica clinica complessa ma clinicamente vantaggiosa (10).

La terapia cognitivo-comportamentale (CBT), nasce negli anni 60 con gli studi di A. Beck e si diffonde presto anche in Italia. Si tratta di una forma di terapia breve, centrata sul paziente, basata sul qui ed ora. Si basa sul presupposto che tra pensieri - emozioni - comportamenti vi sia uno stretto legame di corrispondenza reciproca (11).

La terapia si fonda sulla presa in carico dinamica del paziente e dei suoi problemi che viene espressa in termini cognitivi. La finalità è creare una solida alleanza tra terapeuta e paziente: il principio di questa tecnica è creare un clima di collaborazione e di partecipazione attiva del paziente, orientata al raggiungimento degli obiettivi per garantire un' elevata aderenza alla terapia. Il terapeuta ha come scopo quello di rendere la persona autonoma ed in grado di poter affrontare da sola le difficoltà di gestione della patologia e dei sintomi invalidanti che la caratterizzano. Durante il percorso terapeutico vengono utilizzate numerose tecniche finalizzate a modificare comportamenti, emozioni e cognizioni non funzionali derivate da un'errata lettura della percezione sintomatologica (12). Rilevante è la conferma, attraverso studi di neuroimaging funzionale, che la CBT agisca sul dolore attraverso il potenziamento di meccanismi di controllo corticale (13).

L'affiancamento alle terapie farmacologiche antalgiche di una psicoterapia cognitivo-comportamentale (14) consente di agire non solamente sulla componente biologica del dolore, ma attraverso un incremento della consapevolezza di quelle che sono le difficoltà e i potenziali stati di tensione che il paziente si troverà ad affrontare, di prendere in carico tutte le componenti psico-emozionali e cognitive del dolore, con un notevole impatto migliorativo sulla qualità di vita del paziente, come confermato dagli studi sull'applicazione di tale tecnica in varie tipologie di pazienti con dolore cronico (15-17).

BIBLIOGRAFIA

1. Klossika I, Flor H, Kamping S, Bleichhardt G, Trautmann N, Treede RD, Bohus M, Schmahl C. Emotional modulation of pain: a clinical perspective. Pain. 2006; 124 (3): 264-8.
2. Torta RG, Munari J. Symptom cluster: depression and pain. Surg Oncol. 2010; 19 (3): 155-9.
3. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? Trends Neurosci. 2003; 26 (12): 696-705.
4. Prakash S, Golwala P. Phantom headache: pain-memory-emotion hypothesis for chronic daily headache? J Headache Pain. 2011; 12 (3): 281.
5. Ellegaard H, Pedersen BD. Stress is dominant in patients with depression and chronic low back pain. A qualitative study of psychotherapeutic interventions for patients with non-specific low back pain of 3-12 months' duration. BMC Musculoskelet Disord. 2012; 13 (1): 166.
6. Torta R, Torta DME. Psicobiologia dell'esperienza traumatica: integrazione fra fattori biologici e psicosociali. Atti del Congresso "Quando l'imprevisto entra nella nostra vita: il trauma". Brescia, Maggio 2010; 1-7.
7. Falconer E, Bryant R, Felmingham KL, Kemp AH, Gordon E, Peduto A, Olivieri G, Williams LM. The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder. J Psychiatry Neurosci. 2008; 33 (5): 413-22.
8. Lambert MJ, Ogles BM. In: Handbook of psychotherapy and behavior change. Lambert MJ, ed. New York: Wiley. The efficacy and effectiveness of psychotherapy. 2004; 139-93.
9. Torta R, Bovero A, Castelli L Approcci cognitivi ed emozionali nel dolore oncologico. Giornale Italiano di Psicopatologia. 2010; 16 (S1): 87-8.
10. Van Houdenhove B, Luyten P. Customizing treatment of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: the role of perpetuating factors. Psychosomatics. 2008; 49: 470-7.
11. Beck AT. The past and future of cognitive therapy. J Psychother Pract Res. 1997; 6 (4): 276-84.
12. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol. 2010; 37: 1991-2005.
13. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, Kadetoff D, Ingvar M. Cognitive behavioral therapy increases pain-evoked activation of the

prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. Pain. 2012; 153 (7): 1495-503.
14. Ostelo RW, van Tulder MW, Vlaeyen JW, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005; (1): CD002014.
15. Dysvik E, Kvaløy JT, Furnes B. Evaluating physical functioning as part of a cognitive behavioural therapy approach in treatment of people suffering from chronic pain. J Clin Nurs. 2012; 30. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 2264-2679.
16. Alda M, Luciano-Devis JV, Andrés E, Serrano-Blanco A, Rodero B, López del Hoyo Y, et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. Arthritis Res Ther. 2011; 13: R173.
17. Gatchel RJ, Rollings KH. Evidence-informed management of chronic low back pain with cognitive behavioral therapy. Spine J. 2008; 8 (1): 40-4.

24 NOVEMBRE

LETTURA "VINCENZO PIPITONE"

Moderatore: G. Minisola (Roma)

– La diagnosi precoce delle vasculiti dei grossi vasi
N. Pipitone (Reggio Emilia)

LA DIAGNOSI PRECOCE DELLE VASCULITI DEI GROSSI VASI

N. PIPITONE, C. SALVARANI

Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna,
Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia, Italy

INTRODUZIONE

Le principali vasculiti primarie dei grandi vasi sono l'arterite temporale detta anche arterite a cellule giganti (GCA) e l'arterite di Takayasu (TAK). Sia la GCA che la TAK sono più frequenti nelle donne: il rapporto F:M è di circa 2-3:1 nella GCA (1) e fino a 9:1 nella TAK (2). La caratteristica principale che distingue le due patologie è l'età; infatti l'insorgenza della TAK è in genere <40 anni e quella della GCA >50 anni. Entrambe le forme interessano l'aorta e/o i suoi rami principali; nella GCA è caratteristico il frequente interessamento delle arterie temporali (da cui il nome di arterite temporale), mentre nella TAK non è infrequente l'interessamento delle arterie renali.
La diagnosi precoce si basa sul riconoscimento della sintomatologia e dei segni clinici nonché sulla frequente positività degli indici di flogosi, ma richiede esami di conferma, di tipo iconografico in entrambi le patologie e, nel caso della GCA, anche bioptico (biopsia dell'arteria temporale, TAB).

Manifestazioni cliniche

La sintomatologia delle vasculiti dei grandi vasi può essere aspecifica, in particolare nelle fasi iniziali, con sintomi sistemici e artralgie e/o può essere secondaria a interessamento vascolare. In uno studio italiano su 104 pazienti con TAK, all'esordio il 71% dei pazienti aveva almeno un sintomo sistemico o muscolo-scheletrico (2). Sintomi sistemici, come febbre, anoressia, perdita di peso e astenia sono presenti in circa 1/3 fino a metà dei pazienti con GCA e possono essere l'unica manifestazione clinica della GCA (1). In una serie di casi, il 16% di anziani (>65 anni) con febbre di origine sconosciuta (FUO) avevano una sottostante GCA (3).
Nella GCA, una cefalea di nuova insorgenza, o un mutato pattern di una preesistente cefalea, è il sintomo più frequente, in 2/3 dei casi (1). La cefalea di solito è avvertita nelle zone temporali o occipitali, ma può interessare qualsiasi parte del capo. Il dolore è solitamente continuo, in particolare durante la notte, e risponde in modo incompleto agli antidolorifici. Quasi la metà dei pazienti riferiscono claudicatio della mandibola, a causa di ischemia dei muscoli masseteri. Una dolorabilità e/o disestesie del cuoio capelluto si osserva in circa la metà dei pazienti, e di solito è peggiorata dal pettinarsi i capelli. Talora può aversi una carotidodinia (4).
Complicanze oculari, quali la amaurosi fugace o la perdita del visus permanente, si verificano nel 20-30% dei pazienti con GCA, spesso all'esordio della malattia (5). I glucocorticoidi (GC) sono in grado di prevenire, ma non di far regredire i deficit visivi correlati alla GCA. Nella maggior parte dei casi, la perdita del visus nella GCA è dovuta a una neuropatia ottica ischemica anteriore (AION) causata più comunemente da restringimento o occlusione delle arterie ciliari posteriori. L'esame del fundus mostra un edema pallido della papilla dovuto a infarto arteritico del nervo ottico, mentre la fluorangiografia dimostra di solito una ipoperfusione coroidale (6).
Attacchi ischemici transitori e ictus causati da una grave ostruzione o l'occlusione delle arterie carotidi interne o vertebrale sono piuttosto rari, e sono stati segnalati nel 3-4% dei pazienti (7, 8). L'infiammazione delle arterie intracraniche o intradurali è eccezionale (9).
Circa un quarto di tutti casi di GCA sono caratterizzati da vasculite dei grandi vasi, che può essere complicata da stenosi vascolari e aneurismi. In particolare, aneurismi dell'aorta toracica, aneurismi dell'aorta addominale e dei grandi vasi (stenosi che colpiscono prevalentemente gli arti superiori) sono stati riportati nel 9.3%, 6.5% e 13.5% dei pazienti con GCA, rispettivamente (10). Queste complicazioni si verificavano in media 4, 4.5, e 3 anni, rispettivamente, dopo l'inizio della GCA.
La TAK è tradizionalmente considerata una malattia trifasica, anche se può aversi una sovrapposizione tra le varie fasi (11). La fase 1, o di malattia "pre-senza polso", è caratterizzata da manifesta-

zioni costituzionali e muscolo-scheletriche (12). Anomalie vascolari sono assenti in questa fase. La fase 2 presenta manifestazioni legate all'infiammazione vascolare ("malattia senza polso") compresa la carotidodinia e manifestazioni cliniche dovute a insufficiente apporto vascolare agli arti e organi, come il fenomeno di Raynaud, claudicatio degli arti, vertigini e ipertensione. Infine, la fase III si riferisce allo stadio finale, quando l'infiammazione è spenta, ma i sintomi e segni di insufficienza vascolare persistono.

Le manifestazioni neurologiche sono riportate da circa un terzo dei pazienti e sono legate al coinvolgimento delle arterie carotidi o vertebrali (2). Le manifestazioni neurologiche includono cefalea, vertigini e talora eventi ischemici, sincope e convulsioni (2, 13). L'interessamento oculare nella TAK può essere dovuto a ipoperfusione ad esempio da stenosi carotidee, ma può anche essere dovuto a ipertensione. La manifestazione più comune è un offuscamento del visus, mentre una franca retinopatia è più rara (12). L'ipertensione è associata tipicamente a una stenosi dell'arteria renale e viene osservata in circa metà dei pazienti (2, 13).

Un coinvolgimento cardiaco si osserva nel 8-40% dei pazienti (14). L'interessamento delle arterie coronarie può causare angina, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca (11). Un interessamento intestinale nella TAK si osserva in circa il 10% dei pazienti ed è legato non di rado a una IBD (patologia infiammatoria intestinale) (15, 16).

L'esame fisico può rivelare nella GCA dolenzia alla palpazione, ispessimento, noduli, e, occasionalmente, arrossamento delle arterie temporali superficiali (1). Il polsi delle arterie temporali possono essere ridotti o assenti, mentre nei pazienti con interessamento dei grandi vasi possono essere auscultati soffi vascolari in particolare sui rami sovraaortici (17). L'esame fisico può rivelare nella TAK differenza dei valori pressori tra gli arti, iposfigmia in particolare dell'arteria radiale e ulnare e soffi vascolari.

L'esame obiettivo nelle vasculiti dei grandi vasi è importante, ma rispetto alla valutazione effettuata con metodi di diagnostica per immagini è meno preciso e sensibile, per cui un esame obiettivo normale non esclude la possibilità di una vasculite dei grandi vasi (18).

Criteri classificativi

Criteri ACR per la classificazione della arterite di Takayasu sono stati sviluppati dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1990 (19).

I criteri comprendono le seguenti voci:

- Età del paziente, all'esordio, <40 anni.
- Claudicatio degli arti: comparsa e aggravamento di senso di fatica e/o di fastidio nei muscoli di una o più estremità durante l'uso, specialmente quelle degli arti superiori.
- Iposfigmia di una o di entrambe le arterie brachiali.
- Pressione arteriosa differenziale tra gli arti >10 mmHg.
- Soffio a livello delle arterie succlavie o dell'aorta.
- Anomalie arteriografiche: stenosi od occlusione arteriografica dell'intera aorta, dei suoi primi rami collaterali o delle grandi arterie prossimali degli arti superiori o inferiori non dovuti ad aterosclerosi, displasia fibromuscolare o cause simili; di solito le alterazioni sono focali o segmentali.

Per fini classificativi per definire un paziente affetto da malattia di Takayasu devono essere presenti almeno tre dei sei criteri classificativi. Sensibilità del 90.5% e specificità del 97.8%.

Criteri per la classificazione delle GCA sono stati sviluppati dall'ACR nel 1990 (20).

I criteri comprendono le seguenti voci:

- Età del paziente pari o superiore a 50 anni.
- Cefalea: insorgenza di cefalea o nuove caratteristiche di una cefalea preesistente.
- Anomalie dell'arteria temporale: iperestesia alla palpazione o iposfigmia dell'arteria temporale, non correlata a processi aterosclerotici.
- VES elevata >50 mm/h.
- Alterazioni istologiche caratteristiche: biopsia della arteria temporale (TAB) caratterizzata dalla predominanza di cellule mononucleate o da un infiltrato granulomatoso, di solito con cellule giganti multinucleate.

È possibile formulare la diagnosi di arterite a cellule giganti se sono presenti almeno tre dei 5 criteri classificativi. Sensibilità del 93.5% e specificità del 91.2%.

È da notare che questi criteri differenziano la TAK e rispettivamente la GCA da altre vasculiti ma non da altre patologie, e non sono pertanto utili per la diagnosi nel singolo paziente.

Esami di laboratorio

Un aumento degli indici infiammatori quali la VES e PCR supporta la diagnosi di TAK e GCA anche se né VES né PCR sono specifici per una vasculite. Tuttavia, in alcuni casi gli esami possono essere nei limiti anche in presenza di malattia attiva (1, 2, 21).

Biopsia dell'arteria temporale

La biopsia dell'arteria temporale (TAB) rimane il gold standard per la diagnosi di GCA, anche se circa il 10-20% dei pazienti con GCA ha una TAB negativo (22). Per ridurre al minimo i falsi negativi dovuti a "skip lesions" le lunghezze dei campioni devono essere almeno di 1.5 cm.

Risultati realmente negativi si osservano in casi in cui le arterie temporali non sono interessate; ad esempio, nei pazienti con coinvolgimento dei grandi vasi le TAB sono negative nel 42% dei pazienti (23). Quando possibile, la TAB dovrebbe essere eseguita prima di iniziare il trattamento con GC. In uno studio su pazienti con recente diagnosi di GCA trattati con alte dosi di GC, la TAB era positiva nel 78% dei pazienti trattati per meno di 2 settimane, nel 65% dei pazienti trattati da 2 a 4 settimane, ma solo nel 40% dei quelli trattati per più di 4 settimane (24).

Metodiche di diagnostica per immagini

Ecografia Color-Doppler

L'ecografia Color-Doppler (ECD) ha guadagnato accettazione diffusa come strumento diagnostico nelle vasculiti dei grandi vasi. I trasduttori attualmente disponibili hanno una risoluzione superiore a quella della risonanza magnetica (25, 26). L'ECD è in grado di visualizzare sia la parete del vaso che il lume, e può quindi dimostrare alterazioni precoci della parete dei vasi, quando la parete presenta segni di flogosi ma il lume è ancora risparmiato (26, 27). Altri vantaggi dell'ECD includono il suo costo limitato, il tempo relativamente breve necessario per l'indagine, e l'assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti (26).

L'uso dell'ECD in GCA è stato introdotto da Schmidt et al, che hanno dimostrato che le arterie infiammate nella GCA hanno un ispessimento concentrico murale ipoecogeno, soprannominato "alone", espressione di edema infiammatorio parete del vaso (28). Gli autori hanno riportato una specificità del 100% una sensibilità del 73% del segno dell'alone per la diagnosi di GCA, mentre stenosi ed occlusioni, sebbene comuni (80% dei casi), erano meno sensibili e specifici per GCA. Da allora, l'ECD è stato sempre più utilizzato per lo screening dei pazienti con sospetta GCA. Il segno dell'alone nelle arterie temporali ha una sensibilità del 75% e una specificità del 83% per la diagnosi della GCA utilizzando i criteri istologici come gold standard (29) e una sensibilità complessiva del 68% e specificità del 91% per la GCA diagnosticata secondo i criteri clinici dell'ACR (30). La specificità del segno dell'alone aumenta a quasi il 100% quando il segno è bilaterale (30).

Il segno tipico del Takayasu è il "macaroni sign", un ispessimento omogeneo, medio-ecoico, circonferenziale, più bright dell'alone ipoecogeno della GCA (31).

Angiografia digitale

L'angiografia digitale dimostra bene alterazioni del lume dei vasi, ma non può dimostrare lesioni vasculitiche precoci come le alterazioni della parete dei vasi, e quindi utile non è utile per la diagnosi precoce (32).

Angio-TAC

La TAC può evidenziare le alterazioni patologiche dell'aorta e dei grandi vasi profondi. Può valutare sia la parete del vaso che il lume vascolare (33) e può quindi mostrare alterazioni della parete dei vasi (ispessimento della parete arteriosa con enhancement murale) quando il lume non è ancora interessato. Tuttavia, l'angio-TAC non può visualizzare i vasi relativamente piccoli (34) ed espone a una dose significativa di radiazioni. La angio-TAC è anche in grado di evidenziare stenosi vasali, occlusioni e aneurismi (35).

Angio-RMN

La angio-RMN, analogamente all'angio-TAC, si presta bene a studiare l'aorta e i grandi vasi, e può essere utile in particolare per studiare i vasi profondi (quali l'aorta toracica e addominale) poco o punto accessibili all'ECD. L'edema della parete vasale in sequenze T2 e l'enhancement in sequenze T1 sono segni precoci di vasculite (36). Un aumento dello spessore della parete vasale in sequenze T1 pesate, di solito con un pattern diffuso è un altro segno di vasculite precoce (37). La RMN è spesso combinata con l'angio-RMN per visualizzare il lume vascolare (33). Come la TAC, anche la RMN ha difficoltà a visualizzare i vasi piccoli; inoltre, talora, alla angio-RMN le stenosi possono essere falsamente accentuate (33, 38). Nella GCA (criteri ACR), la RMN a bassa risoluzione (1 T) ha mostrato ottima specificità (100%) ma scarsa sensibilità (27.5%) per evidenziare flogosi delle arterie temporali (39). Studi con la RMN ad alta risoluzione (3 T) hanno invece mostrato una sensibilità superiore fino all'80% (40).

Tomografia ad emissioni di positroni con radiofarmaco ^{18}Fluorodesossiglucosio (PET)

La PET è una metodica di medicina nucleare che è

in grado di evidenziare il grado di captazione di un analogo del glucosio (FDG, fluorodeoxyglucose) radiomarcato da parte di cellule attivate nelle infezioni (41), neoplasie (42) e processi infiammatori (43). Nei grandi vasi, l'intensità della captazione dello FDG è solitamente classificata su un scala a quattro punti: nessuna (grado 0), inferiore alla captazione del fegato (grado 1), simile alla captazione del fegato (grado 2), e superiore alla captazione del fegato (grado 3) (44). I gradi 2-3 sono relativamente specifici per vasculite (45). Una meta-analisi della performance della PET nella GCA ha mostrato una sensibilità del 80% e una specificità del 89%. In particolare, un pattern vascolare lineare con intensità di captazione dello FDG superiore a quella epatica si rilevava altamente specifico per vasculite (46). La PET si è rivelata molto utile anche nella diagnosi precoce della TAK. In cinque pazienti affetti da TAK precoce clinicamente attiva, una elevata captazione di FDG è stata osservata in tutti i pazienti e nel 76% dei segmenti vascolari (47).
Un vantaggio della PET è la sua capacità di evidenziare quasi tutti i grandi vasi tranne le arterie renali e temporali. Limiti della PET sono i costi elevati e la incapacità di fornire dettagli anatomici sulle strutture vascolari (48, 49).

CONCLUSIONI

La sfida per il clinico è quella di diagnosticare le vasculiti dei grandi vasi in fase precoce. Una diagnosi precoce non di rado è più difficile da porre, giacché la sintomatologia e i segni clinici possono essere meno specifici nelle fasi iniziali delle vasculiti, in particolare nella TAK (50) ma talora anche nella GCA non caratterizzata dalle "classiche" manifestazioni craniche (3, 51). D'altronde, una diagnosi precoce, consentendo un tempestivo trattamento, può essere in grado di prevenire complicanze vascolari. La disponibilità di metodiche di diagnostiche per immagini sempre più raffinate è in grado di facilitare notevolmente una diagnosi precoce di vasculite dei grandi vasi.

BIBLIOGRAFIA

1. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Lancet. 2008; 372: 234-45.
2. Vano li M, Daina E, Salvarani C, et al. Takayasu's arteritis: a study of 104 italian patients. Arthritis Rheum. 2005; 53: 100-7.
3. Calamia KT, Hunder GG. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. Arthritis Rheum. 1981; 24: 1414-8.
4. Chambers BR, Donnan GA, Riddell RJ, Bladin PF. Carotidynia: aetiology, diagnosis and treatment. Clin Exp Neurol. 1981; 17: 113-23.
5. Mohan N, Kerr G. Spectrum of giant cell vasculitis. Curr Rheumatol Rep. 2000; 2: 390-5.
6. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. Am J Ophthalmol. 1998; 125: 509-20.
7. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. Arthritis Rheum. 1998; 41: 1497-504.
8. Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. Neurology. 1988; 38: 352-9.
9. Salvarani C, Brown RD Jr., Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. Ann Neurol. 2007; 62: 442-51.
10. Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. Curr Opin Rheumatol. 2006; 18: 10-7.
11. Kerr GS. Takayasu's arteritis. Rheum Dis Clin North Am. 1995; 21: 1041-58.
12. Hall S, Buchbinder R. Takayasu's arteritis. Rheum Dis Clin North Am. 1990; 16: 411-22.
13. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. J Clin Pathol. 2002; 55: 481-6.
14. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med. 1994; 120: 919-29.
15. Reny JL, Paul JF, Lefebvre C, et al. Association of Takayasu's arteritis and Crohn's disease. Results of a study on 44 Takayasu patients and review of the literature. Ann Med Interne. (Paris) 2003; 154: 85-90.
16. Sharma BK, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. Int J Cardiol. 1996; 54 (Suppl.): S149-54.
17. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. Arthritis Rheum. 2003; 48: 3522-31.
18. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. J Rheumatol. 2012; 39: 303-9.
19. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1129-34.
20. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1122-8.
21. Eshaghian J, Goeken JA. C-reactive protein in giant cell (cranial, temporal) arteritis. Ophthalmology. 1980; 87: 1160-6.

22. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurence in a population-based study. Arthritis Rheum. 2001; 45: 140-5.
23. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1999; 42: 311-7.
24. Narvaez J, Bernad B, Roig-Vilaseca D, et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2007; 37: 13-9.
25. Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. Curr Opin Rheumatol. 2005; 17: 9-15.
26. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. Curr Opin Rheumatol. 2004; 16: 31-7.
27. Romera-Villegas A, Vila-Coll R, Poca-Dias V, Cairols-Castellote MA. The role of color duplex sonography in the diagnosis of giant cell arteritis. J Ultrasound Med. 2004; 23: 1493-8.
28. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. N Engl J Med. 1997; 337: 1336-42.
29. Ball EL, Walsh SR, Tang TY, Gohil R, Clarke JM. Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. Br J Surg. 2010; 97: 1765-71.
30. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, Sfikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cell arteritis: a second meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2010; 11: 44.
31. Nicoletti G, Mannarella C, Nigro A, Sacco A, Olivieri I. The "Macaroni Sign" of Takayasu's arteritis. J Rheumatol. 2009; 36: 2042-3.
32. Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 403-8.
33. Gotway MB, Araoz PA, Macedo TA, et al. Imaging findings in Takayasu's arteritis. AJR Am J Roentgenol. 2005; 184: 1945-50.
34. Schmidt WA, Both M, Reinhold-Keller E. Imaging in vasculitis. Z Rheumatol. 2006; 65: 652-61.
35. Yoshida S, Akiba H, Tamakawa M, et al. The spectrum of findings in supra-aortic Takayasu's arteritis as seen on spiral CT. angiography and digital subtraction angiography. Cardiovasc Intervent Radiol. 2001; 24: 117-21.
36. Choe YH, Kim DK, Koh EM, Do YS, Lee WR. Takayasu arteritis: diagnosis with MR imaging and MR angiography in acute and chronic active stages. J Magn Reson Imaging. 1999; 10: 751-7.
37. Choe YH, Lee WR. Magnetic resonance imaging diagnosis of Takayasu arteritis. Int J Cardiol. 1998; 66 Suppl 1: S175-S179.
38. Angeli E, Vanzulli A, Venturini M, Zoccai GB, Del Maschio A. The role of radiology in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. J Nephrol. 2001; 14: 514-24.
39. Salvarani C, Ghinoi A, Macchioni P, et al. Is magnetic resonance imaging useful for the diagnosis of giant cell arteritis? Arthritis Rheum. 2006; 54: S488.
40. Bley TA, Weiben O, Uhl M, et al. Assessment of the cranial involvement pattern of giant cell arteritis with 3T magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2470-7.
41. Zhuang H, Yu JQ, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders. Radiol Clin North Am. 2005; 43: 121-34.
42. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. J Nucl Med. 2001; 42: 1412-7.
43. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action - implications for insulin resistance and diabetes mellitus. N Engl J Med. 1999; 341: 248-57.
44. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with ((18)F)FDG PET and MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30: 730-6.
45. Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L. Imaging of large vessel vasculitis with (18)FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30: 1305-13.
46. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, et al. Diagnostic performance of (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011; 38: 1764-72.
47. Meller J, Grabbe E, Becker W, Vosshenrich R. Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early takayasu aortitis. Eur Radiol. 2003; 13: 400-5.
48. Bley TA, Brink I, Reinhard M. Imaging procedures for giant cell arteritis (Horton's disease). Ophthalmologe. 2006; 103: 308-16.
49. Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. Rheumatology (Oxford). 2004; 43: 241-2.
50. Forsey J, Dhandayuthapani G, Hamilton M, Martin R, Tizard E, Ramanan A. Takayasu arteritis: key clinical factors for early diagnosis. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011; 96: 176-82.
51. Wilke WS. Large vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis). Baillieres Clin Rheumatol. 1997; 11: 285-313.

TAVOLA ROTONDA
PROBLEMATICHE ASSICURATIVE E MEDICO-LEGALI IN REUMATOLOGIA

Moderatori: G. D'Avola (Catania), *G. Minisola* (Roma)

- Le criticità medico-legali nella pratica reumatologica quotidiana
  V. Azzolini (Ivrea, TO)

- Responsabilità medica e consenso in Reumatologia
  G. Arcudi (Roma)

- Medicina difensiva e aspetti giuridico-assicurativi: l'opinione del Giureconsulto
  L. Giusti (Roma)

- La responsabilità penale del medico: il punto di vista del magistrato
  N. Fragliasso (Napoli)

LE CRITICITÀ MEDICO-LEGALI NELLA PRATICA REUMATOLOGICA QUOTIDIANA

V. AZZOLINI

Reumatologia Ambulatoriale, ASL TO1, Torino e ASL TO4, Ivrea (TO)

È noto che i mezzi di informazione stanno dedicando sempre maggiore attenzione alla cosiddetta malasanità, vera o presunta. L'enfasi mediatica rispecchia, a sua volta amplificandola, la notevole crescita della frequenza di denunce verso medici, ospedali, case di cura, ASL che si sta verificando negli ultimi anni in Italia.
Come conseguenza, il nostro paese si sta avvicinando, per questo aspetto, ai paesi di origine anglosassone nonostante la profonda diversità esistente tra i due sistemi medico legali: quello italiano, della *civil law*, basato sul diritto Romano con norme di carattere generale da interpretare e adattare perché spesso inadeguate al singolo caso, l'altro, quello della *common law*, in vigore in Gran Bretagna e negli USA, che deriva la norma dall'analisi dei singoli casi, risultando così più flessibile benché gravato da maggiori difficoltà di consultazione (1).
Si stima che un medico che esercita in Italia da 20 anni abbia l'80% di probabilità di essere chiamato a difendersi dall'accusa di negligenza, imprudenza o imperizia e, per contro, l'80% di probabilità di essere assolto da queste imputazioni (1): quest'ultimo dato è solo in apparenza confortante per il professionista che, anche se prosciolto da ogni addebito, paga comunque un prezzo di stress, depressione e discriminazione per mancato rinnovo o rescissione della polizza assicurativa, con un disagio che può culminare nel suicidio (2).

Contratto per la salute

Il medico è conscio della tutela costituzionale (Articolo 32) del diritto alla salute per ogni individuo che nell'interesse della collettività deve essere curato, anche se indigente, sempre entro i limiti del rispetto della persona e senza alcun obbligo di cura, se non per disposizione di legge in casi particolari. Il riconoscimento del diritto alla salute come diritto fondamentale del cittadino italiano nobilita le professioni sanitarie e attribuisce a coloro che si dedicano alla cura dei malati un ruolo di grande valore sociale ed etico ma anche profondamente umano.
Non è altrettanto noto il concetto che, di fronte alla legge, il rapporto tra medico e paziente è di natura aridamente contrattuale: il medico assume l'impegno di adempiere a un obbligo contrattuale che comprende la diagnosi, l'esposizione delle possibilità terapeutiche mediche o chirurgiche ritenute più appropriate e l'acquisizione del consenso necessario all'esecuzione della prestazione terapeutica. E in una disciplina come la medicina (imprecisa per definizione dato il suo campo di applicazione) in cui il concetto stesso di salute è ampiamente soggettivo e influenzato dai mezzi di comunicazione, e a cui si attribuiscono guarigioni e possibilità terapeutiche amplificate che collidono con l'evidenza di un pesante bagaglio di cronicità, vero problema della sanità moderna, l'errore è sempre in agguato e facilmente anche l'insorgenza di eventi avversi per fatalità o per cause indipendenti dall'atto medico può essere considerata un errore tecnico.
Ne consegue che la responsabilità professionale del medico sempre meno si identifica con il dovere di agire per il meglio nell'esclusivo interesse del paziente, unendo la consapevolezza della propria utilità con quella dei propri limiti oggettivi, e sempre più acquista la connotazione negativa di colpa professionale: il medico, allora, è spinto a salvaguardarsi praticando la medicina difensiva e cercando di condividere la responsabilità con il paziente cui viene chiesto di dare un consenso scritto alla prestazione terapeutica o compilare, a volte frettolosamente, pretenziosi questionari che attribuiscono un punteggio, e magari un costo, a dolore, disabilità o qualità di vita.

Reumatologia e aspetti medico-legali

La Reumatologia è una branca "cognitiva, deduttiva e induttiva" che richiede esperienza e capacità di analisi e di sintesi data la varietà di manifestazioni e il potenziale coinvolgimento nelle malattie

reumatiche di molteplici organi ed apparati. È relativamente infrequente il ricorso a procedure invasive a scopo diagnostico o terapeutico, se non in centri di alta specializzazione o presso gli specialisti con maggiore esperienza. L'inquadramento del malato reumatico è di conseguenza assimilabile alla visione internistica, con aspetti peculiari collegati alla frequenza di interessamento dell'apparato muscolo-scheletrico tipico di molte malattie reumatiche, che portano la reumatologia al confine, non raramente oltrepassato, con la chirurgia ortopedica.

Essendo ben noto che la chirurgia ortopedica è afflitta da una quota elevata di denunce per risarcimento di danni, è quindi evidente che le criticità medico-legali del ramo della reumatologia che si occupa di chirurgia sono equiparabili a quelle dell'ortopedia.

La pratica reumatologica quotidiana è costituita in gran parte di attività ambulatoriale, ordinaria o a elevata complessità a seconda della natura della patologia trattata, e di assistenza a pazienti ricoverati in day-hospital o in reparto di degenza ordinaria, a scopo principalmente diagnostico e terapeutico ma anche riabilitativo.

Operare in una struttura ospedaliera significa lavorare in équipe e, quindi, usufruire dello scudo medico-legale costituito dalla condivisione della responsabilità con gli altri componenti del gruppo e con la struttura sanitaria in senso lato; questa difesa non esclude l'obbligo per chi si trova in posizione di vertice di controllare l'operato dei subalterni, i quali, a loro volta, non sono esentati dalla legge da un generico ma critico controllo delle azioni degli altri membri dell'equipe, anche se in posizione gerarchicamente superiore (4).

Le criticità medico legali in reumatologia sono avvertite maggiormente da coloro che operano in modo individuale in ambulatori specialistici territoriali esterni agli ospedali, in particolare se abilitati alla prescrizione di farmaci innovativi, strumenti terapeutici preziosi ma non privi di tossicità e ad alto costo, e per questa ragione sottoposti a monitoraggio dalle istituzioni nazionali e regionali. La mancanza di riferimenti reumatologici ospedalieri può inoltre condurre lo specialista del territorio a prestare la propria opera di consulenza per pazienti ricoverati, spesso complessi e in condizioni di maggiore gravità se paragonati alla casistica dell'ambulatorio ordinario, con un rischio medico-legale equiparabile a quello dello specialista ospedaliero, ma non condivisibile con altri.

Le criticità medico-legali nella pratica reumatologica quotidiana

Non sono disponibili dati italiani sull'entità di contenziosi legali a carico di reumatologi.

In Colorado, uno degli Stati dell'Unione Americana, la COPIC (compagnia assicurativa per medici che assicura l'80% dei "private practitioners" dello stato) riferisce una percentuale di richieste di indennizzo verso i reumatologi del 5,6% all'anno, un dato molto simile a quello relativo agli internisti (6,26%). Di queste rivendicazioni il 60% riguardano mancate diagnosi di malattia (es. cecità da arterite temporale senza alterazione della VES) o complicazioni di patologie già note (con prevalenza delle manifestazioni cardiocircolatorie, tromboemboliche e neurologiche del Lupus Eritematoso Sistemico o LES); il restante 40%, invece, concernono eventi avversi come infezioni da farmaci anti-TNF e complicazioni da trattamento corticosteroideo locale o sistemico (atrofia in sede di iniezione, osteonecrosi avascolare, osteoporosi, psicosi) (3).

Da questi dati parrebbe dunque ad alto rischio di denuncia ogni reumatologo impegnato nelle fondamentali attività di diagnosi e cura in qualunque contesto lavorativo, ed è opinione di chi scrive che, fermi restando per ogni medico, reumatologo e non, gli obblighi di onestà, correttezza, impegno, dedizione al bene sacro della salute e di aggiornamento costante e indipendente da condizionamenti più o meno subliminali, spesso sia il caso o la buona o la cattiva sorte a decidere se un professionista dovrà affrontare o meno una citazione in giudizio per "malpractice".

Il termine anglosassone "malpractice" esprime sinteticamente i concetti della legge italiana (*civil law*) di negligenza, imprudenza, imperizia (1); nella *common law* britannica e statunitense, affinché un paziente possa vincere una causa contro un medico per malpratice e quindi ottenere un risarcimento, deve essere dimostrata la sussistenza di quattro componenti: *duty of care*, *breach of duty*, *injury/harm*, *proximate cause/causation* (5).

Se per le discipline chirurgiche gli errori del medico sono facilmente deducibili dai termini italiani di negligenza (dimenticanza di garze o strumenti nella ferita, operazioni nella sede sbagliata), imprudenza (operare in situazioni di inadeguatezza delle proprie condizioni di salute, o senza la disponibilità dell'equipaggiamento necessario) e imperizia (sbagliare un intervento che richiede modeste ed elementari capacità tecniche, imprescindibili per il ruolo ricoperto), per le discipline me-

diche e quindi anche per la reumatologia, che si occupa di patologie croniche e di processi di cura spesso complicati e sviluppati per anni attraverso le successive fasi di vita del paziente, conviene riflettere sui quattro elementi che per la *common law* costituiscono il percorso obbligato per l'accertamento della malpractice.

Duty of care

Il "dovere di cura" equivale al contratto che per la legge italiana viene stipulato implicitamente tra il medico e il paziente che lo ha scelto o incontrato per casualità di prenotazione o ricovero, e che cerca una soluzione per la malattia o una diagnosi per i sintomi da cui è afflitto. L'insieme degli atti che ciascun medico compie nella cura del paziente, ovvero la metodologia di cura, è il risultato degli insegnamenti universitari filtrati e integrati con elementi di esperienza e di studio personali; di conseguenza il procedimento decisionale è individuale, poco standardizzabile e sempre esposto a critiche. Ecco perchè in un contenzioso medico legale può assumere grande importanza la documentazione scritta che testimonia i vari momenti del rapporto medico-paziente: se carente o addirittura assente, illeggibile o disordinata, può impedire una difesa efficace e rendere più credibili le accuse. In particolare nel contesto dell'attività specialistica ambulatoriale, la descrizione sintetica ma completa dei momenti salienti (anamnesi, visita, valutazione di esami di laboratorio o strumentali eccetera) di ogni incontro tra medico e paziente, l'indicazione scritta della motivazione che conduce a prescrivere accertamenti strumentali e/o terapie complesse gravati da rischi generici o specifici per il paziente, e la dimostrazione della consapevolezza del medico di tali rischi, possono costituire evidenza della volontà di una corretta comunicazione dello specialista al paziente e al medico di medicina generale, o testimonianza della mancata accettazione del paziente di sottoporsi ad accertamenti e terapie. È appena il caso di sottolineare l'importanza nella pratica ambulatoriale quotidiana della refertazione informatizzata, che può sostituire degnamente la prassi del consenso informato, molto spesso firmato dal paziente con insufficiente consapevolezza.

Breach of duty

Quando un reumatologo viene meno al proprio dovere di cura? Genericamente si può affermare che l'errore diagnostico, in caso di patologia conclamata ad alta prevalenza e per la quale sono disponibili criteri diagnostici noti e condivisi, per esempio l' artrite reumatoide, può definirsi imperizia, cioè mancanza di strumenti culturali che il reumatologo deve necessariamente possedere. La casistica reumatologica, tuttavia, abbonda di artriti iniziali, atipiche, indifferenziate, secondarie, reattive e altre ancora che rendono problematica una diagnosi apparentemente banale e aumentano la frequenza di errori per eccesso o per difetto (8), con importanti conseguenze terapeutiche e prognostiche. L'errore diagnostico in reumatologia è ancora più comprensibile quando vengono trattate malattie rare o multidimensionali come connettiviti o vasculiti o altre affezioni proteiformi che simulano una malattia reumatica; per la legge, però, (rappresentata da un magistrato che probabilmente si sente più vicino al paziente che non al medico) di errore comunque si tratta. E sempre più spesso il medico ricorre a strategie di difesa preventiva che consiste nel richiedere innumerevoli accertamenti, nel prescrivere trattamenti sovradimensionati a scopo puramente cautelativo oppure, al contrario, nell'evitare terapie di riconosciuta efficacia ma con dichiarata frequente tossicità che scoraggia i reumatologi meno esperti o coloro che per vari motivi scelgono un atteggiamento prudenziale. A causa dell'enorme impatto economico della medicina difensiva, da più parti i medici vengono richiamati ad una maggiore appropriatezza nella prescrizione di indagini strumentali o di laboratorio e di terapie; manca, però, un corretto piano di sensibilizzazione dell'utenza e della magistratura sulle pesanti difficoltà che i professionisti di qualunque branca medica o chirurgica incontrano quotidianamente nell'esercizio della loro professione in questo momento storico. L'avvento dello standard di cura, strategia volta a contrastare l'inappropriatezza e a ridimensionare il fenomeno della medicina difensiva in parallelo a quella del costo standard, è solo apparentemente appetibile: nella prospettiva più ottimistica identificherebbe e definirebbe gli atti e i requisiti minimi che ogni sanitario deve compiere e possedere per non essere accusato o condannato per malpractice, ma per contro potrebbe anche essere sfruttato per vincolare il medico ad un comportamento professionale di basso profilo, a fini esclusivamente economici, sottraendo autonomia decisionale e valore all'esperienza personale (livello IV di evidenza) (6) con ovvie implicazioni medico legali.

La diligenza del medico (reumatologo e non) che conosce e studia la Evidence Based Medicine e desidera applicare rigorosamente nella sua attività

quotidiana linee guida e raccomandazioni delle società scientifiche nazionali e internazionali, si scontra spesso con l'inadeguatezza di queste regole di fronte al singolo caso, alle comorbilità, alla variabilità dell'utenza reale per caratteristiche ambientali, familiari, sociali, economiche, religiose e, in ultima analisi, con il proprio bagaglio culturale professionale eccessivamente dogmatico: la rigidità del dogma in medicina porta al comportamento nefasto (ma a volte anche obbligatorio per rispettare l'appropriatezza prescrittiva) di dovere necessariamente inquadrare il paziente sia esso uomo, donna, bambino, giovane o anziano, nella diagnosi codificata, anche se inadeguata al caso specifico. E sempre più spesso il paziente, oggi bene informato sulle possibilità della medicina e sui propri diritti di malato e paziente, stenta a riconoscersi nella cruda diagnosi e tende a metterla in discussione, rifiutando un percorso non personalizzato e il trattamento proposto dal medico, con l'aspirazione di partecipare più attivamente alle scelte che lo riguardano.

Harm/injury e causation/proximate cause

Danno e nesso di causalità devono essere strettamente collegati. Un comportamento negligente o omissivo del medico può non provocare alcun danno e, per contro, si può verificare un danno senza che al professionista sia imputabile negligenza, imprudenza o imperizia. È quindi necessario che venga dimostrato in sede giudiziale il collegamento causale tra condotta del medico e danno sofferto dal paziente.

Quali danni il reumatologo può causare nella sua pratica clinica quotidiana? Le più recenti evoluzioni delle possibilità diagnostiche e terapeutiche a disposizione del reumatologo hanno incrementato la visibilità della Reumatologia e delle patologie di cui si occupa, inducendo maggiore attenzione dei mezzi di informazione, una proliferazione di studi farmacoeconomici e di costo delle malattie trattate e anche crescenti aspettative dell'utenza che possono facilmente generare delusione quando non vengono soddisfatte. Qualsiasi atto diagnostico o terapeutico può portare un danno e, anche senza considerare casi estremi come il decesso del paziente, può costituire spunto per richieste di indennizzo. Ogni reumatologo conosce il rischio collegato alla prescrizione di farmaci potenzialmente teratogeni a donne in età fertile, di immunosoppressori o corticosteroidi a pazienti diabetici o anziani o immunodepressi, ma è anche consapevole dei rischi legati alla gestione di pazienti inaffidabili o psichiatrici, o di stranieri con difficoltà linguistiche: elencare tutti i possibili danni nella pratica reumatologica è operazione complicata e probabilmente superflua.

Merita piuttosto affrontare alcuni aspetti del problema "malpractice" riguardanti la qualità del rapporto con i pazienti cronici, che rappresentano la quota prevalente dell'utenza negli ambulatori di reumatologia, e le condizioni di lavoro nelle quali il medico reumatologo esercita la sua professione. Solo una modesta percentuale di processi per malpractice si conclude con il riconoscimento di un errore medico. Da più fonti si apprende che i principali fattori che inducono il paziente a citare in giudizio un medico sono l'insoddisfazione e le ridotte capacità di relazione e di comunicazione del professionista. Se il paziente ha scelto di denunciare un medico, diventa invece fondamentale il ruolo dell'avvocato interpellato (7) che deve decidere se procedere, se affrontare il caso in sede extragiudiziaria o se dare avvio a un processo civile o penale. Il primo e più importante strumento di gestione del rischio è quindi l'attitudine del medico a instaurare un buon rapporto con il paziente, che comprende un altro fondamentale strumento: la capacità del sanitario di comunicare al paziente il rischio della malattia, della terapia, e degli accertamenti a scopo diagnostico. Comunicare il rischio significa trasmettere al paziente incertezza e la consapevolezza della possibilità di subire un danno; d'altra parte, adottare l'approccio ippocratico di ignorare il problema omettendo l'informazione sgradevole è anacronistico e controproducente, ed è anche consigliabile evitare atteggiamenti persuasivi o paternalistici o nascondersi dietro un freddo elenco di dati e percentuali. L'atteggiamento più opportuno da adottare è quello di stimolare uno scambio interattivo di informazioni, di opinioni e di strategie personali, istituzionali e professionali volte a minimizzare il rischio (9).

Un altro aspetto meritevole di attenzione è che nel sistema sanitario l'incompetenza professionale è solo in minima parte responsabile dei disagi per i pazienti, afflitti come sono in misura molto maggiore da deficit strutturali per incompetenza o insufficienza del sistema stesso: la Reumatologia in particolare può rispondere solo in parte alle esigenze assistenziali e la carenza di centri ambulatoriali e ospedalieri reumatologici sul territorio nazionale italiano amplifica il fenomeno delle liste d'attesa e l'esasperazione dei pazienti. Per contro non si può ignorare la frustrazione dei medici che spesso devono lavorare senza i mezzi idonei a ga-

rantire prestazioni di qualità e sempre più sono esposti a facili accuse di malpractice che riflettono il malessere di un Servizio Sanitario Nazionale inadeguato.

Il compito di ovviare all'incompetenza delle strutture appartiene alla sfera di azione della politica che deve selezionare i mezzi e gli strumenti per la tutela della salute e stabilire le priorità; al medico probabilmente spetta immaginare una diversa interpretazione del rapporto con il paziente, ripensando la clinica da un punto di vista meno razionale (scientifico) e più relazionale. La *clinica relazionale* (10) "non deriva la conoscenza del malato solo dalla sua razionalità, ma anche dalla conoscenza che si crea con la relazione all'interno delle reti assistenziali… verifica e confronta la procedura con le necessità e le caratteristiche della relazione". Nella *clinica relazionale* (10) "non esistono privilegi conoscitivi, ma il medico e il malato… accettano il fatto che esistono conoscenze sia scientifiche che personali… opinione del malato e credenze scientifiche del medico devono cooperare". E i vantaggi della clinica relazionale sono: "meno contenzioso legale, meno medicina difensiva, più appropriatezza, meno incongruità terapeutiche, più capacità e abilità professionali, più corresponsabilizzazione e condivisione da parte dei cittadini, più tolleranza nei confronti della fallibilità medica: insomma, più beni morali e beni materiali, con un rapporto costi/benefici di gran lunga più qualificato"(10).

BIBLIOGRAFIA

1. Traina F. Medical malpractice. The experience in Italy. Clin Orthop Relat Res. 2009; 467: 434-42.
2. Andrew LB. Medscape reference: physician suicide; updated: Mar 8, 2012.
3. http://www.the- rheumatologist.org/details/article/1303629/What_Gets_a_Good_Rheumatologist_Sued
4. D.P.R. n. 761/1979, art 63.
5. Moffett P, Moore G. The standard of care: legal history and definitions. Western J Emerg Med. 2011; 12 (1): 109-12.
6. Stuebe AM. Adverse anecdote and clinical practice. N Engl J Med. 2011; 1: 8-9.
7. Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Medical malpractice. N Engl J Med. 2004; 350 (3): 283-92.
8. http://boards.medscape.com/forums?128@391.zplpabDZhgJ@.2a02a14d!comment=1B. Oliveira: Type I and II Rheumatologists; 08:51PM Sep 9, 2010.
9. US National Research Council: Committee on risk perception and communication. Improving risk communication. Washington D.C: NAS Press. 1989; 332.
10. I. Cavicchi. Una filosofia per la medicina. Edizioni Dedalo. 2011; 216-7.

RESPONSABILITÀ MEDICA E CONSENSO IN REUMATOLOGIA

G. ARCUDI

Istituto di Medicina Legale, Università di Roma "Tor Vergata"

Nell'affrontare oggi il tema sin troppo dibattuto della responsabilità professionale del medico e quello ad esso correlato del consenso del paziente, possiamo dire, con una immagine suggestiva presa in prestito dal Presidente della Corte di Appello di Roma, dott. Giorgio Santacroce, che «nei listini della "borsa del diritto" il titolo "responsabilità medico-sanitaria" viene segnalato in continuo e forte rialzo».

Io non voglio intrattenervi sui temi squisitamente giuridici della responsabilità medica e del consenso dell'avente diritto poiché ritengo che altri, in questa sessione, lo sapranno fare meglio di me; io non voglio ricordare a voi, perché questo è sotto gli occhi di tutti, la crescita esponenziale del contenzioso sanitario, a cui solo una auspicata, sapiente normativa che bilanci i reciproci interessi, solo apparentemente opposti, dei medici e dei pazienti, potrà forse ricondurre entro i confini di una civile dialettica sociale; e neppure voglio sottolineare quanto, oggi, sia sbilanciato il rapporto dei diritti del medico e del paziente, sicuramente a favore di quest'ultimo.

Io voglio, invece, parlarvi da medico che vive ogni giorno all'interno delle strutture assistenziali le problematiche della responsabilità medica e del consenso, per condurre insieme a voi un'analisi dello stato attuale dell'arte con esclusivo riferimento alle condotte mediche che la società oggi esige ed alla valutazione che di esse fa una giurisprudenza che non sbagliamo, credo, a definire "normativa" specie, come appresso vedremo, in ambito civilistico.

La responsabilità medica, intesa come condotta erronea causativa di un danno ingiusto al paziente, non può, oggi, essere affrontata disgiuntamente da una approfondita analisi del ruolo sempre più importante che svolge l'istituto del consenso nell'assai particolare rapporto tra medico e paziente.

È questo un rapporto che viene definito, e lo è, contrattuale e riconosce quale finalità essenziale ed esclusiva quella di produrre salute; ma è un rapporto che l'evoluzione dei tempi ad uno con la evoluzione, non sempre equilibrata in questo campo, della coscienza sociale, ha reso anomalo e pieno di contraddizioni; esso, infatti, da una parte è un rapporto fondato sulla fiducia che riconosce nel medico lo strumento, non solo materiale ma soprattutto umano, per raggiungere la guarigione della malattia, dall'altra, di fronte ad un anche parziale insuccesso dell'assistenza, censura con ingiustificata asprezza l'errore medico come fonte di danno colposamente prodotto per il quale la coscienza del medico è coinvolta tra i banchi degli imputati nelle aule di Giustizia; e, per altri versi, assimila l'operare del medico a quello di un qualsiasi produttore di beni materiali la cui inadempienza contrattuale fa sorgere l'obbligo di risarcire un danno anche prodotto senza errore e quindi senza colpa.

Su questi temi è opportuno fare delle considerazioni tenendo separati i due comparti della responsabilità del medico, quello penale e quello civile. Questa distinzione è utile premessa al dibattito sui temi che qui interessano poiché, ancorché la responsabilità sia penale che civile discenda da identici principi del diritto, diverse sono le ricadute pratiche in ambito valutativo delle condotte e dei conseguenti obblighi cui il medico deve sottostare; medico che ha la necessità, quindi, di modulare, anche con occhio attento alle finalità del consenso, la propria condotta professionale attenta a mettere in atto tutti quegli adempimenti che garantiscano sia la incensurabilità della condotta sotto il profilo della colpa, sia la capacità di fornire la prova del corretto adempimento dell'obbligazione contrattuale.

Come dicevo non voglio affrontare la dottrina giuridica della responsabilità e del consenso ma mi sembra più produttivo, parlando a medici che avvertono sempre più gravoso il peso di affrontare il quotidiano e che tentano di evitare il coinvolgimento del contenzioso penalistico e le richieste risarcitorie, cercare di delineare modelli comporta-

mentali che, pur non perdendo di vista la finalità essenziale e prioritaria della professione che è la produzione del bene, siano attenti alle indicazioni che derivano non tanto dall'impianto normativo che regola il settore ma soprattutto dalla giurisprudenza in costante evoluzione.
Sappiamo tutti quali sono gli elementi costitutivi della responsabilità penale medica e cioè la condotta colposa, il danno ingiusto, il rapporto di causalità tra condotta e danno. Ma prima di discutere di questi è opportuno ricordare la natura del rapporto medico paziente che vede i due protagonisti, il paziente ed il medico, fare un patto di cura nel quale il medico si impegna a prestare le proprie cure nel migliore dei modi e secondo la migliore scienza, in ossequio ed aderenza alla posizione di garanzia che gli deriva dal dettato costituzionale. L'attuazione di questa specie di rapporto contrattuale presuppone necessariamente la disponibilità del paziente a consentire che il medico faccia sul proprio corpo e sulla propria psiche atti medici e/o chirurgici che per loro natura non possono non rappresentare una invasione della sfera dei diritti personalissimi del paziente inviolabili in quanto protetti da una norma di rango costituzionale; è per questo che nessun contratto di natura assistenziale può essere messo in atto senza l'assenso del titolare di questi diritti; nessun atto medico, quindi, può aver luogo legittimamente senza il consenso di chi, di essi, può validamente disporne.
Si raccoglie dunque il consenso e si può iniziare in piena legalità l'opera assistenziale la quale, tuttavia, come tutte le attività che svolgono gli uomini, compresi i medici, è soggetta ad errore e se l'errore è giuridicamente rilevante si risponderà penalmente per il danno arrecato al paziente sempre che vi sia un qualche nesso etiologico tra l'errore ed il danno.
Ma allora chi si approcciasse superficialmente alle problematiche della responsabilità penale del medico potrebbe chiedere che rapporto vi possa essere tra consenso e responsabilità, posto che anche in presenza di valido consenso si deve rispondere di eventi avversi, ove configurabili come errori, ancorché siano stati previsti ed accettati dal paziente come possibili e talvolta prevedibili complicanze.
La risposta è molto semplice e deve essere ben compresa dal medico se vuole attuare un comportamento professionale esente da censure penali: il consenso del paziente ancorché validamente prestato ha solo la capacità di legittimare l'atto medico ma certamente non giustifica e non copre l'errore ove questo abbia connotati di rilevanza penale tale da sustanziare una condotta colposa. In altri termini deve intendersi nitidamente che tra consenso e responsabilità medica penale non vi è alcun rapporto funzionale se non quello che l'uno è propedeutico all'attività medica che deve sempre essere improntata a perizia, a prudenza, a diligenza nonché ad osservanza di leggi, regolamenti, ordini e discipline.
Del consenso all'atto medico si è a lungo dibattuto e credo siano a tutti noti i suoi requisiti di validità che qui non è tempo di richiamare analiticamente. La maggior parte delle società scientifiche si è dotata di specifiche formule di consenso raccolte in modulistica che prevede, per quanto possibile, le varie peculiari esigenze operative della disciplina specialistica, seguendo un logico percorso di approccio al paziente con il quale si va ad instaurare, in questa occasione, un patto di alleanza terapeutica che rappresenta la migliore garanzia per un percorso assistenziale condiviso nel quale non si avverte, da parte del paziente, la necessità di muovere censure all'assistenza medica anche quando, può succedere, questa non sia del tutto priva di carenze.
Abbiamo detto sin qui della necessità inderogabile di un consenso valido che legittimi l'atto medico; su questo vi è stata nel passato una particolare attenzione della giurisprudenza che, in ossequio ad una applicazione dei combinati disposti delle norme ordinarie e di quelle della Costituzione, ha sempre stigmatizzato la mancanza del consenso, così detto informato, quale fonte di insanabile illegittimità dell'atto medico. Da qui sono discese importanti pronunce del giudice di merito che hanno visto il medico subire anche pesanti condanne che, per vero, sono apparse un po' sopra le righe per una attività medica che, se anche non formalmente corretta, era pur sempre opera soggettivamente rivolta, in ultima analisi, ad ottenere la guarigione del paziente.
Si badi, tengo ben presente i principi costituzionali dell'inviolabile diritto del paziente all'autodeterminazione e mi guardo bene dallo sminuire l'importanza del consenso all'atto medico; ma devo anche annotare che nella complessa dialettica assistenziale, così come ogni giorno la vive il medico in tutte le situazioni di oramai costante emergenza, non possono essere richiamati principi rigidi che non abbiano cura di intravedere e valorizzare la finalistica sostanza del rapporto medico paziente privilegiando invece l'aspetto squisitamente formale del consenso.

Fermo restando la indiscutibile insuperabilità del diniego alle cure che dovesse opporre il paziente, e, per converso, dato per scontato che, nelle situazioni di urgenza/emergenza nelle quali vige lo stato di necessità ed in quelle in cui lo stato di incapacità impedisce al paziente di esprimere un valido atto di volontà, il medico deve assumere la posizione di dominio nel prendere decisioni autonome in ossequio alla posizione di garanzia che egli riveste, vi sono situazioni in cui può succedere che l'atto medico assistenziale avvenga senza aver ottenuto un preventivo consenso da parte del paziente.

Su questa materia, assistenza senza consenso, che è stata oggetto principale del dibattito dottrinale, dobbiamo annotare, con favore, una apertura della recente giurisprudenza, tanto più autorevole in quanto deriva dalle Sezioni Unite della Suprema Corte di Cassazione, che sembra avvertire quelle esigenze di valutazioni sostanziali e non formali del rapporto medico paziente. La sentenza n. 2437 del 21.1.2009 pur affermando, in premessa, che l'attività medico chirurgica per essere considerata legittima necessita dell'acquisizione del consenso informato rilasciato dal paziente, sostiene, però, che non ricorre alcuna fattispecie penale nel caso in cui il medico, pur in assenza di un valido consenso del paziente, abbia agito secondo la *lex artis* e l'intervento si sia concluso con esito benefico per la salute del paziente, da intendersi come miglioramento della patologia da cui lo stesso era affetto.

La lettura di questa sentenza che indubbiamente segna una inversione di tendenza della giurisprudenza di legittimità, tendenza che mi auguro si consolidi definitivamente, ci consente di aprire una finestra su una delle questioni più dibattute in dottrina e giurisprudenza nell'ambito della generale responsabilità penale medica: la rilevanza penale della condotta del sanitario che abbia agito arbitrariamente. A tal proposito le questioni che hanno prestato il fianco a diverse interpretazioni riguardano il fondamento giuridico e la legittimazione dell'attività medica, il valore del consenso informato, il concetto di malattia.

Io credo che sia opportuno privilegiare, in questa sede, anche per l'esigenza di apportare un contributo in termini pratici, come mi ero ripromesso sin dall'inizio, soltanto la questione relativa al significato da attribuire al concetto di condotta arbitraria del sanitario. Al riguardo si deve sottolineare un distinguo tra il caso in cui il medico abbia agito in assenza di consenso del paziente e il diverso caso in cui quest'ultimo abbia manifestato in modo espresso, libero e consapevole, il dissenso al trattamento.

Per poter comprendere al meglio la tesi che di seguito voglio sostenere, è imprescindibile prendere le mosse da un assunto incontestabile: colui che per ragioni di salute ha necessità di essere sottoposto ad un trattamento terapeutico indicato, pur godendo della piena libertà di sottoporsi o meno alle cure in virtù del suo diritto costituzionalmente garantito all'autodeterminazione, al momento in cui si rivolge ad un medico o ad una struttura ospedaliera, evidentemente sarà motivato dalla esigenza di ottenere una guarigione o comunque di veder migliorato il suo stato di salute, come è naturale desiderio di chiunque sia affetto da una malattia che mini la sua salute.

Se questo assunto è vero ci si deve chiedere come si concilia la scelta del paziente di ricorrere alle cure mediche per la salvaguardia della sua salute con la assunzione, qualora manchi l'atto formale del consenso, che non si voleva essere sottoposto al trattamento, specie quando quest'ultimo era assolutamente indicato ut valitudinem se non anche ut vitam.

Ecco, la partita della autentica interpretazione della funzione dell'attività medica si gioca tra il privilegio della rigidità formale e la valorizzazione della natura sostanziale: la giurisprudenza ha scelto sicuramente quest'ultima riconoscendo all'esercizio della medicina l'autentico ruolo che la stessa norma costituzionale gli aveva conferito, ovvero produrre salute senza prevaricare la volontà del malato che, per questo, deve essere interpretata dal medico in forma autentica.

Su questo tema della responsabilità professionale del medico a titolo di colpa e sull'altro del consenso si può andare a concludere richiamando quanto enunciato all'inizio, quando ho delineato gli elementi costitutivi della responsabilità e cioè la condotta erronea colposa, il danno ingiusto ed il rapporto di causalità tra l'una e l'altro. Il medico che cura legittimamente un malato perché ha avuto esplicitamente il suo consenso, o perché vi è una indifferibile indicazione e non c'è stato esplicito, valido, dissenso, può tranquillamente rassicurarsi di aver messo in atto una condotta penalmente incensurabile se avrà agito mettendo al servizio della cura del malato con perizia tutte le migliori acquisizioni della scienza che egli conosce, ma soprattutto agendo con estrema prudenza e con molta diligente attenzione nella coscienza che la posta in giuoco giustifichi il particolare rigore, tutt'affatto

diverso dagli altri campi dell'agire umano, che la Giustizia riserva all'esame del suo operato. Se il medico farà così, come peraltro fanno la quasi totalità dei medici, si potrà avere la tranquilla coscienza che nessuno riuscirà a provare, perché in campo penale l'onere della prova è ancora di chi accusa, una sua condotta erronea causativa del danno al paziente.

Di tutt'altro tenore è la situazione della responsabilità civile del medico che lo obbliga a risarcire il danno che è derivato al paziente a seguito della sua opera professionale; obbligo di risarcimento del danno che fa capo alla struttura pubblica o privata nel caso il medico operi con rapporto di dipendenza in queste strutture, con facoltà di queste ultime di rivalersi sul medico in caso di dimostrata colpa grave.

Non voglio entrare nella discussione della qualificazione giuridica della colpa grave e della concreta riscontrabilità nell'opera del medico, dico solo che questo è argomento complesso sul quale stiamo lavorando per definire i suoi risvolti pratici al fine di dare al medico un parametro certo, e pratico, di riferimento cui orientare il suo comportamento assistenziale. Sicuramente avremo modo in altra occasione di dedicare a questo importantissimo tema una discussione ampia ed approfondita, nella coscienza che trattasi di materia che coinvolge, in un ambito delicato, non solo la professionalità del medico ma anche la sua posizione assicurativa.

Dalle originarie posizioni dottrinarie e giurisprudenziali che riconoscevano la responsabilità civile del medico in presenza dei presupposti propri dell'impianto generale del diritto, e cioè colpa, danno, connessione causale tra colpa e danno, si è passati alle odierne posizioni giurisprudenziali, non a caso definite all'inizio, *normative*, per le quali si è giunti sostanzialmente all'accoglimento per la responsabilità medica civilistica, del concetto di responsabilità oggettiva. In altri termini, senza voler approfondire le connesse concettualità dottrinarie, se un medico assiste un paziente ed a seguito del suo intervento il paziente non guarisce o addirittura peggiora, il medico risponde del danno anche senza la necessità che si dimostri un suo errore.

Si diceva una volta, e mi auguro che in altri campi e per altri versi si dica tutt'ora, che il medico è un prestatore di opera con obbligazione di mezzi e senza obbligazione di risultati. Il medico, come è naturale, si deve impegnare al meglio delle sue capacità per curare il malato ma certamente non può garantire la guarigione che, come quasi tutti sanno, mai dipende esclusivamente dal medico. Ma è accaduto che una giurisprudenza sempre più orientata ad individuare la fonte dell'esercizio della medicina in un contratto ha fatto sì che ad essa si applicassero le norme civilistiche del contratto, con riferimento all'oggetto, alla validità, alle nullità, al regime probatorio, all'obbligo di adempimento; e ciò ha fatto si, nella pratica, che all'opera del medico si chiede il risultato.

Ora, per quanto attiene all'oggetto del contratto assistenziale, al suo contenuto, ai suoi limiti, non mi pare possano prospettarsi soverchie difficoltà poiché il rapporto medico paziente, sia pure nella sua particolarità, vede sempre due contraenti i quali, con reciproci interessi convergenti, individuano il motivo e le finalità per le quali stipulano questo contratto, discutono sul contenuto ed i limiti e con la accettazione di entrambi si perfeziona la stipula del contratto.

A questo proposito poiché stiamo qui parlando sul tema di responsabilità e consenso, si deve sottolineare il fatto che l'oggetto ed i limiti del contratto sono richiamati e sanciti dal consenso che il paziente presta all'atto medico. Diversamente che per il penale, qui il consenso non ha solo la funzione legittimante dell'atto medico ma è parte essenziale del contratto in quanto esprime la volontà di uno dei due contraenti e, come tutti sanno, la volontà dei contraenti incide sulla validità del contratto.

Tutto ciò si può tradurre in un indirizzo operativo da dare ai medici: l'opportunità di un consenso scritto, dove vi sia ampio spazio non solo ad una corretta informazione ma soprattutto alla espressione di volontà del paziente che indichi espressamente ampiezza e limiti dell'atto medico che si richiede.

Tornando ora agli effetti applicativi all'attività medica delle norme di legge che regolano il contratto possiamo dire che è stata ritenuta, in ambito probatorio, una impossibilità del paziente di provare l'errore medico causativo dell'asserito danno; quasi una prova diabolica, si è ritenuto, che ha generato, in ambito applicativo delle regole contrattuali, l'inversione dell'onere della prova. Come dire: se un malato è curato da un medico per una patologia ed a seguito della cura questa patologia non migliora, o peggiora, si deve ritenere, in via presuntiva, il non corretto adempimento dell'obbligazione contrattuale, con conseguente obbligo per il medico di risarcire il danno derivante da questo inadempimento, anche se non c'è stato alcun errore del medico costituente colpa giuridicamente rilevante; basta cioè, che il malato dimostri di

essere stato curato dal medico e di non essere guarito o addirittura peggiorato: e tanto basta per ottenere un risarcimento. Siamo giunti, cioè, in sede interpretativa ed applicativa delle norme, alla vigenza di un regime di responsabilità senza colpa, con buona pace dei vecchi principi generali del diritto.

Come si vede la situazione non è rosea e la facilità con la quale si può ottenere un risarcimento a seguito di una prestazione medica che non garantisca la guarigione del malato, sta producendo, in ambito risarcitorio, una rivoluzione dei rapporti assicurativi tra i medici, le strutture sanitarie e le compagnie di assicurazioni che coprono i danni sanitari. E ciò è sotto gli occhi di tutti.

Tuttavia non si deve dare spazio al pessimismo e non si deve pensare alla ineluttabilità di dover risarcire un danno, asserito iatrogeno, verificatosi senza colpa del medico. Si deve e si può reagire per tentare da parte nostra di ristabilire un corretto equilibrio nei rapporti medico paziente.

Come si diceva l'attività assistenziale è oramai ritenuta di natura contrattuale ed in questo contratto è richiesto l'adempimento dell'obbligazione assunta la cui dimostrazione si basa sulla presunzione della riconducibilità dell'eventuale inadempimento e quindi del danno, all'errore medico. Ma questa non è una presunzione assoluta, come dicono i giuristi, *iuris et de iure*, ma si tratta di mera presunzione *iuris tantum*, di quelle che ammettono la prova contraria. Questo vuol dire che il medico cui viene richiesto di risarcire un danno da lui causato nell'esercizio della sua attività assistenziale può ben dimostrare di aver fatto tutto il possibile per evitare il danno; che tradotto in termini pratici per il medico significa che si deve essere in grado di dimostrare di aver messo in atto tutto ciò che andava fatto per quel caso, di aver adottato le migliori procedure diagnostiche e terapeutiche con costante riferimento alle più accreditate e comunemente riconosciute linee guida, in una parola di aver applicato la *migliore medicina* come da impegno contrattuale.

Si pone quindi il problema di individuare di quali strumenti può disporre il medico per provare il corretto adempimento dell'obbligazione assistenziale. Questo è l'ultimo tema su cui, avviandomi a concludere, vorrei intrattenervi richiamando un argomento sin troppo trascurato nel passato ma che ora, alla luce delle nuove acquisizioni giurisprudenziali in tema di risarcimento del danno in ambito sanitario, deve tornare prepotentemente alla ribalta: la cartella clinica.

Io non vedo, e vi parlo sulla base della mia lunga esperienza nella cura del contenzioso di una grande struttura assistenziale, quale altro modo o quale altro strumento possa esservi per provare di aver ben curato un malato, se non il documento clinico per eccellenza che è la cartella clinica. Essa è un atto pubblico e tutto ciò che in essa è annotato fa fede sino a querela di falso e può essere utilizzato quale elemento di prova privilegiata; la qualifica di atto pubblico le deriva, secondo giurisprudenza costante della Suprema Corte dal fatto che essa è redatta con il criterio della verbalizzazione poiché i subentranti momenti diagnostici e terapeutici che connotano la storia clinica del paziente, sono annotati, per così dire, in tempo reale.

Ed allora deve ben comprendere il medico che una cartella clinica ben fatta, puntuale e privilegiato testimone del suo operato, che noi vogliamo sempre ritenere, e non solo per mero spirito di colleganza, diligente e partecipato, è l'unico strumento che possa documentare che di fronte a quel malato egli ha fatto quello che la migliore scienza medica indicava e poiché altro di più e di meglio non poteva fare, l'evento avverso, o il mancato successo della cura è dipeso da un forza maggiore che sfuggiva al dominio del medico.

Solo così si può evitare di essere sempre soccombenti a fronte di una richiesta di risarcimento per un asserito danno iatrogeno da non corretto adempimento; e sarebbe ora che tutti i medici abbandonassero il vecchio insegnamento di cattivi maestri per il quale *meno si scrive in cartella meglio è,* e prendessero coscienza di un ritrovato, formidabile alleato per vincere una battaglia che non appartiene al medico, nei termini contraddittori in cui la società la pone, ma che il medico ha l'obbligo di vincere se vuole riappropriarsi del nobile ruolo che non solo la Carta Costituzionale ma lo stesso, Diritto Naturale gli attribuisce.

BIBLIOGRAFIA

1. Eusebi L. Sul mancato consenso al trattamento terapeutico: profili giuridico-penali. Riv It Med Leg. 1995; 729.
2. Fiandaca G. Luci ed ombre della pronuncia a sezioni unite sul trattamento medico-chirurgico arbitrario. Foro It. 2009; II: c. 313.
3. Iadecola G. Violazione consapevole della regola del consenso del paziente e responsabilità penale. Dir Pen Proc. 2010; 1321.
4. Leoncini I. Obbligo di curare e liceità dell'atto medico. Medicina e Diritto Penale. A cura di S. Canestrari, F. Giunta, R. Guerrini, T. Padovani, Pisa. 2009; 4.

5. Mariotti P, Serpetti A. La medicina difensiva nello statuto della responsabilità civile. La Medicina Difensiva. Rimini. 2011; 53.
6. Nappi A. Il medico tra responsabilità professionale e involuzione burocratica. La responsabilità penale. Cass Pen. 2001; 1351.
7. Palazzo FC. Responsabilità medica, "disagio" professionale e riforme penali. Dir Pen Proc. 2009; 1062.
8. Pelissero M. Intervento del medico e libertà di autodeterminazione del paziente. Dir Pen Proc. 2009; 455.
9. Riondato S. Consenso e responsabilità penale in ambito medico-sanitario. Note critiche su recenti sviluppi giurisprudenziali. Scritti in onore di Giuliano Marini. A cura di S. Vinciguerra, F. Dassano, Napoli. 2010; 735.
10. Viganò F. Problemi vecchi e nuovi in tema di responsabilità penale per medical malpractice. Corr Mer. 2006; 975.

Giurisprudenza

Corte di Cassazione, Sez. V penale, 13 maggio 1992 n. 5639.
Corte di Cassazione, Sez. IV penale, 9 marzo-12 luglio 2001 n. 585.
Corte di Cassazione, Sez. Unite, 30 ottobre 2001 n. 13533.
Corte di Cassazione, Sez. I penale, 29 maggio-11 luglio 2002 n. 26446.
Corte di Cassazione, Sez. III civile, 28 maggio 2004 n. 10297.
Corte di Cassazione, Sez. III civile, 13 aprile 2007 n. 8826.
Corte di Cassazione Sez. Unite Penali, 21 gennaio 2009 n. 2437.
Corte di Cassazione, Sez. III civile, 30 settembre 2009 n. 20954.
Corte di Cassazione, Sez. III civile, 01 febbraio 2011 n. 2334.
Corte di Cassazione, Sez. III civile, 30 giugno 2011 n. 14405.
Corte di Cassazione, Sez. III civile, 15 dicembre 2011 n. 27000.

MEDICINA DIFENSIVA E ASPETTI GIURIDICO-ASSICURATIVI: L'OPINIONE DEL GIURECONSULTO

L. GIUSTI

Avvocato, Roma

Il problema di base: il contenzioso esasperato

In Italia più del 60% dei medici ha problemi di presunta - ed in alcuni casi sarebbe meglio parlare di "pretesa" - responsabilità professionale con il proprio paziente, il quale si sente vittima di fatti di "malasanità".

Spesso questi problemi di responsabilità coinvolgono anche la struttura sanitaria dove il medico svolge attività professionale.

È da sottolineare che molti pazienti presunte vittime, credendo di ovviare con facilità al problema, si rivolgono direttamente all'Autorità Giudiziaria Penale perché è più comoda, meno costosa, le indagini le svolge il Pubblico Ministero, e, nel caso in cui il procedimento a carico del medico si concluda con un'assoluzione - il che accade spesso -, i rischi sono minimi per chi ha denunciato improvvidamente o in mala fede.

D'altra parte le statistiche dell'Istituto Centrale di Statistica e del Ministero della Giustizia evidenziano, dati ufficiali alla mano, che detti contenziosi si risolvono con una percentuale di assoluzioni che supera il 90% per quelli penali, e che i processi civili al 73% e più si concludono favorevolmente per il medico. Vi è quindi una enorme discrasia tra quanto viene denunciato di fronte all'Autorità Giudiziaria e quanto la stessa trova vero e fondato.

Ma allora perché il medico ha in genere tanto timore del contenzioso con il paziente?

La risposta è semplice: perché il processo è esso stesso una *pena* per il medico, anche in caso di esito vittorioso.

Le cause del contenzioso

Senza entrare qui nel merito del problema specifico, sappiamo ormai tutti che in Italia il processo, civile e penale, è cronicamente lungo, e pertanto, nell'ambito del problema qui esaminato, fonte di gravi conseguenze per il medico e per il suo lavoro, a prescindere dalla sentenza finale.

A causa dell'assetto "culturale" diffusissimo in Italia, alimentato dal ben noto odio di certa classe politica e di alcuni poteri forti verso le professioni liberali, spesso coadiuvati in questo da parte della stampa, molti confondono, o fanno in modo che sia confuso, spesso in mala fede, un avviso di garanzia, che è quasi sempre un semplice atto dovuto anche in caso di una mera necessità di approfondimenti, con una sentenza di condanna passata in giudicato, dimenticando la Costituzione e le leggi in materia di presunzione di innocenza, *habeas corpus* e garanzia del giusto processo.

Alcuni organi di stampa, soprattutto di parte o scandalistici, pubblicano a grandi titoli la messa in stato d'accusa di un personaggio medico, per poi, dopo anni, descrivere la sua assoluzione in un invisibile trafiletto nelle ultime pagine.

Le assicurazioni, poi… spessissimo abbandonano il professionista medico appena sentono odore di problemi con i pazienti. Diviene estremamente difficile per il medico che ha un contenzioso, trovare un'assicurazione in grado di manlevarlo dalla responsabilità civile. In alcuni casi è estremamente difficile anche per il medico "immacolato".

Siti web molto scorretti, che sciorinano "equipès" di avvocati e medici legali, nonché "periti", approfittando del dolore e dello sconforto altrui, invitano - sarebbe meglio dire istigano - i propri lettori a fare cause e/o denuncie penali ogni volta che un soggetto si ritenga - a ragione od a torto - vittima della ormai desueta "malasanità", incoraggiandolo con una promessa di "zero anticipi e pagamento di onorari solo a risultato ottenuto", e risolvendo le ultime resistenze di carattere morale del povero paziente con un secco "tanto c'è l'assicurazione". Alcuni esempi:

http://www.risarcimentimedici.it
http://www.malasanitaerisarcimento.it
http://www.risarcimentomalasanita.net/

Ricapitolando le cause del contenzioso:

- una diffusa cultura secondo cui la medicina oggi può "tutto";
- fatti speculativi personali di pazienti "furbi" o istigati;

- testate giornalistiche poco serie;
- avvocati e associazioni "d'assalto";
- pazienti che non interpretano bene e/o che pretendono di interpretare tutto;
- solo nel 20% dei casi, da malpractice.

Conseguenze del contenzioso

Che cosa succede al medico indagato o comunque sotto processo penale o civile con il proprio paziente?

Il medico viene messo alla gogna, linciato da parte di alcuni organi di informazione, sia a mezzo stampa che - il che ormai è peggio, vista la sostanziale incontrollabilità - via web, abbandonato dalle assicurazioni e dalla clientela, e viene facilmente rovinato nella sua professione.

Quando arriva l'assoluzione penale o la vittoria nella causa civile, spesso tutto è compiuto, la gente non ci fa caso o non ci crede, magari distratta dalla notizia di qualche altro medico sotto accusa.

Ciò accade soprattutto quando il pathos delle circostanze è particolarmente elevato, come nei reparti di ostetricia, di neonatologia, di ortopedia, di pronto soccorso ecc.

Il contenzioso con il proprio paziente inoltre ha un effetto e ripercussioni negative sullo stato d'animo del medico stesso, che, soprattutto se innocente - il che, come si è visto, avviene nella stragrande maggioranza dei casi sottoposti con leggerezza al Giudice -, si sente "tradito" dal paziente stesso, a volte persino dalla Struttura in cui opera e può, a lungo andare, perdere fiducia nella professione.

E così anche un processo vittorioso fa paura al medico, il che lo porta spesso a transigere, versando molto denaro al paziente "presunto" danneggiato, piuttosto che affrontare un processo.

Questo atteggiamento deforma le statistiche sulle sentenze favorevoli ai medici, ne amplia a dismisura la responsabilità, e premia ingiustamente chi ha agito in giudizio spesso con mala fede.

Conseguenza finale e prima conclusione: la medicina difensiva

La logica conseguenza è un'atteggiamento di difesa, da parte della classe medica, in relazione a questi abusi: nasce di qui la "Medicina Difensiva".

Sono sempre più numerosi i medici che adottano la strategia della cosiddetta "Medicina difensiva" *a causa del timore di esporsi a procedimenti giudiziari per presunta malpractice.*

Reazione difensiva dunque, e che sembrerebbe del tutto giustificata solo scorrendo i dati dell'Istituto Centrale di Statistica e del Ministero della Giustizia. Ed a questo punto occorre porsi una domanda fondamentale: la medicina difensiva, per lo meno in linea generale, è proprio così negativa e dannosa e fuori dall'etica?

Per rispondere a questa domanda occorre definire il concetto.

Definizione di medicina difensiva

Secondo una definizione molto diffusa, ma da rivedere, la *medicina difensiva* consisterebbe nella pratica, da parte del medico interpellato per un intervento, di formalità, diagnostiche o di misure terapeutiche condotte principalmente, non tanto per assicurare la salute del paziente, ma per garantirsi da eventuali responsabilità derivanti dalle cure mediche prestate.

Risulta chiaro sin dalla definizione che stabilire quando dette *formalità, diagnostiche o misure terapeutiche* siano effettivamente eccessive, e quando siano usate principalmente allo scopo di *garantirsi da eventuali responsabilità derivanti dalle cure mediche prestate,* risulta molto difficile, particolarmente per i non addetti ai lavori, e di sicuro è un'indagine che andrebbe condotta caso per caso.

Pertanto ci troviamo in presenza di un concetto astratto, e stabilire la effettiva sua presenza in determinate situazioni può essere solo il frutto di un'analisi empirica.

Ambito di diffusione del fenomeno genericamente inteso

Comunque, volendo rimanere nel concetto che è stato molto generalizzato, le cause sopra descritte hanno portato ad una pratica molto diffusa negli Stati Uniti, con un'incidenza variabile tra il 79% e il 93%. Negli altri paesi ed in Italia si sta enormemente diffondendo.

Se la medicina difensiva veniva praticata inizialmente specialmente nella c.d. medicina di emergenza, nei reparti di *ostetricia* e in altri interventi specialistici ad alto rischio, ora viene praticata in tutti i settori dell'attività medica.

Naturalmente, l'incidenza si verifica in misura molto maggiore laddove il rischio per il medico è maggiore.

1° Key point

Eppure la legge e la giurisprudenza della Corte Suprema osservano che, là dove il rischio è maggiore, è maggiore anche la tutela della legge per l'operatore, la cui responsabilità si attenua in misura direttamente proporzionale alla difficoltà dell'operazione, alle condizioni in cui si svolge, ecc.

La legge e la Corte di Cassazione, il Giudice supremo che, oltre a giudicare in punto di diritto, ha anche la delicata funzione di stabilire un'interpretazione uniforme della legge, sanno bene che la professione del medico è difficile e rischiosa, frutto di scelte continue, spesso di portata decisiva, ed operate sovente in condizioni di emergenza o di pathos elevato.
Per questo limitano la sua responsabilità.

Modalità di esplicazione
Anche qui la definizione, molto radicata ed astratta, è nel senso che la medicina difensiva possa essere:
1. positiva o attiva;
2. negativa o passiva.

1) La *medicina difensiva positiva o attiva* si attua con un comportamento cautelativo di tipo preventivo (*assurance behaviour*); in tal caso il comportamento cautelativo si esplicherebbe nel ricorso a servizi aggiuntivi *presuntivamente* non necessari (formalità, analisi, visite o trattamenti) atti a:
- diminuire la possibilità che si verifichino risultati negativi;
- dissuadere i pazienti dalla possibilità di instaurare contenziosi;
- redigere documentazione che attesti che il medico ha operato secondo gli standards di cura previsti, in modo da cautelarsi da eventuali future azioni legali.

2° Key point
Anche qui l'astrazione del concetto ci porta ad una definizione generica e non chiara. Infatti:
- Chi è in grado di giudicare l'importanza di un test, di un'analisi, di una biopsia, di un ricovero, se non il medico stesso? Potrebbe trattarsi solo di un medico scrupoloso.
- Ed inoltre, la redazione di documentazione di assenso (quanto meno del c.d. consenso informato) è assolutamente necessaria, e persino imposta dalla legge, in quanto senza di essa il trattamento sanitario costituisce reato, e comunque non esime il medico in molti casi.
- Vediamo dunque che in molti casi alcune pratiche di c.d. "medicina difensiva" sono ormai entrate nella prassi medica, ed in alcuni casi sono persino imposti dalla legge.

2) La *medicina difensiva negativa o passiva* si pratica con l'astensione dall'intervento di cura (*avoidance behaviour*), che si manifesta nel caso in cui il medico eviti di occuparsi di determinati pazienti o dall'eseguire interventi ritenuti ad alto rischio. La conseguenza è la proposta di un percorso più tranquillo ma… inefficace.

3° Key point
Qui ci troviamo in presenza di una vera e propria attività omissiva.
Il (tentativo di) rimedio è peggiore del male e (questa sì) fonte di potenziale responsabilità per il medico.
Possiamo aggiungere che la "assurance behaviour" può, con alcune eccezioni, essere accusata al più di eccesso di zelo, mentre la "avoidance behaviour", l'evitamento, può portare facilmente ad accuse di omissione per il medico, il cui primo compito è di curare il paziente.

Prime conclusioni
Una prima conclusione pratica può essere tratta nel senso che la c.d. medicina difensiva, in particolare quella negativa o passiva, non mette completamente al riparo il medico dal paziente aggressivo od in mala fede, ed anzi può costituire essa stessa un motivo (od un pretesto) per un'azione legale.

Tentativi di rimedio e arginazione parziali
La medicina difensiva è ritenuta un fenomeno da arginare nell'interesse del medico, del paziente e anche delle casse dello Stato: in Italia, infatti, "la medicina difensiva peserebbe per oltre il 10% sulla spesa sanitaria". Ma quel +10% è sicuramente un eccesso di spesa o può essere in tutto od in parte dovuto allo scrupolo del medico coscienzioso? Noi propendiamo per la seconda ipotesi, e quindi, prima di formulare giudizi apodittici, chi decide in merito alla spesa sanitaria dovrebbe conoscere il problema in concreto e non in astratto e leggere le statistiche sulla casistica medica.
Tra i rimedi suggeriti, si parla di migliorare la formazione degli studenti in medicina con maggiore attenzione al rapporto medico-paziente, di rendere gli orari di lavoro meno stressanti, di favorire il ricorso alla conciliazione in caso di errori medici.
Il ricorso a strumenti stragiudiziali per la risoluzione delle controversie è divenuto importante anche allo scopo di evitare l'immediato ricorso al tribunale. Non a caso, il risarcimento del danno derivante da responsabilità medica rientra per legge tra le materie per le quali, a partire da marzo 2011, è obbligatorio tentare preventivamente la mediazione civile.
Ma finora la c.d. mediazione civile, in vigore da circa un anno e mezzo, ha risolto ben poco, circa il 7% dei casi.

4° Key point

Inoltre ancora una volta, il fenomeno viene esaminato solo da un lato: perché parlare solo - con le riserve espresse sopra - di aumento di spesa sanitaria, e non degli incredibili aumenti dei costi di Giustizia prodotti dall'enorme ampliamento di un contenzioso chiaramente strumentale nella stragrande maggioranza dei casi?

LA SOLUZIONE DELL'ETICA

Allora la soluzione principale sta nello stesso oggetto di questo Congresso: un ritorno all'etica.
Ma non solo dal punto di vista del medico, bensì anche da quello del paziente.
Anche il paziente deve capire la grande difficoltà della professione medica.
Anche il paziente deve sapere che non tutto può comprendere di determinate scelte, e non può avere tutto.
Anche il paziente va punito, se agisce in mala fede o colpa grave contro il medico o la struttura sanitaria, così come vanno puniti associazioni, siti e strutture che mirano a favorire, a scopo esclusivamente speculativo, il contenzioso contro il medico.
Anche le leggi in materia assicurativa vanno modificate nel senso che l'obbligatorietà per il medico di avere una assicurazione per i rischi professionali non può andare disgiunta dall'obbligatorietà per l'assicurazione di stipulare il contratto con il medico a condizioni eque, stabilite dalla legge.

CONCLUSIONI

1. Il concetto stesso di medicina difensiva, soprattutto attiva, va riformulato e ridefinito in concreto, togliendo dal concetto una buona parte di valenza negativa ed attribuendo alla definizione stessa - nella maggior parte dei casi - un valore di maggior cura del paziente e di maggiore scrupolo da parte del medico.
2. La ragione principale dello spaventoso aumento delle cause contro i medici risiede nella maleducazione culturale ed etica e nell'istigazione da parte di ben orchestrate campagne di stampa e da parte di poco serie pseudo associazioni, per lo meno nella maggior parte dei casi.
3. La medicina difensiva, soprattutto passiva, non serve a scongiurare il pericolo di un'azione legale da parte del paziente, e quindi non mette al riparo nessuno dei due.
4. Le camere di conciliazione, i Consigli dell'Ordine in sede conciliativa e per ultima, l'inutile "mediaconciliazione" non servono a molto se non per una serie limitatissima di casi.
5. La stragrande maggioranza dei contenziosi si basa su formulazioni del tutto infondate.
6. Questo è dimostrato dalla grande percentuale delle sentenze di assoluzione in sede penale (90%) e dalle sentenze favorevoli in sede civile (73%).
7. L'etica può essere ristabilita solo con l'applicazione rigorosa della legge, ma non solo contro il medico, ma anche a suo favore e contro chi agisce in mala fede.
8. Le leggi in materia assicurativa vanno modificate nel senso che l'obbligatorietà per il medico di avere una assicurazione per i rischi professionali non può andare disgiunta dall'obbligatorietà per l'assicurazione di stipulare il contratto con il medico a condizioni eque, stabilite dalla legge.

SPECIFICAZIONI

L'etica deve tornare a permeare le nostre azioni, ma questo è un assioma che riguarda tutti.
Qual è, infatti, eticamente parlando, nella stragrande maggioranza dei casi, lo scopo del paziente che, ben istigato o meno, attacca il medico o la struttura sanitaria per presunta malpractice?
Lo scopo è guadagnare denaro senza sforzo, "tanto c'è l'assicurazione". Che invece, attualmente latita molto.
Questa maleducazione culturale ed etica è assecondata ed accarezzata da avvocati senza scrupoli e determinate "associazioni professionali", alcune delle quali già sotto denuncia, specializzate nella caccia alle streghe, a scopo speculativo ("fagli causa, tanto ha l'assicurazione, non paghi niente, poi facciamo a metà").
Esistono in materia dei ben noti siti internet, alcuni dei quali sotto inchiesta.
Naturalmente esistono anche i casi di malasanità e di malpractice, ma le statistiche del Ministero della Giustizia e dell'Istituto centrale di statistica, che abbiamo menzionato, sulle decisioni dei giudici, dimostrano scientificamente che sono un'enorme minoranza rispetto al contenzioso che viene attivato.
Quanto alle tecniche, l'etica si impone con il dialogo, ma anche con la legge.
Legislativamente infatti, occorre non tanto alzare l'argine di responsabilità del professionista medi-

co (anche se una depenalizzazione è auspicabile, visto l'abuso del ricorso al comodo processo penale - senza spese e con le indagini che le fa il P.M. - con gravi conseguenze per il medico anche nel caso in cui questi venga assolto con formula piena), quanto *punire gli abusi* e chi se ne rende complice o li favorisce.
Per attuare questo scopo la legge - contrariamente a quella, auspicabile, in merito all'obbligo a contrarre per le assicurazioni - già esiste, e da tempo. Basta applicarla con rigore, cosa che finora non è stato fatto nella circostanza che ci riguarda.
Finora chi perde una causa penale non e esposto a grandi rischi, chi perde una causa civile al più paga le spese processuali, ma è arrivato il momento di attivare (non introdurre, perché è già vigente nel nostro Codice Civile) la norma che prescrive il risarcimento dei danni per lite temeraria, previsto dal nostro ordinamento all'art. 96 codice di procedura civile, ma finora non applicato.

C.p.c. art. 96. Responsabilità aggravata
Se risulta che la parte soccombente ha agito o resistito in giudizio con mala fede o colpa grave, il giudice, su istanza dell'altra parte, la condanna, oltre che alle spese, al risarcimento dei danni, che liquida, anche d'ufficio, nella sentenza.
Il giudice che accerta l'inesistenza del diritto per cui è stato eseguito un provvedimento cautelare, o trascritta domanda giudiziale, o iscritta ipoteca giudiziale, oppure iniziata o compiuta l'esecuzione forzata, su istanza della parte danneggiata condanna al risarcimento dei danni l'attore o il creditore procedente, che ha agito senza la normale prudenza. La liquidazione dei danni è fatta a norma del comma precedente.
In ogni caso, quando pronuncia sulle spese ai sensi dell'articolo 91, il giudice, anche d'ufficio, può altresì condannare la parte soccombente al pagamento, a favore della controparte, di una somma equitativamente determinata.

C.p. art. 368. Calunnia
Chiunque, con denunzia, querela, richiesta o istanza, anche se anonima o sotto falso nome, diretta all'autorità giudiziaria o ad un'altra autorità che a quella abbia obbligo di riferirne, incolpa di un reato taluno che egli sa innocente, ovvero simula a carico di lui le tracce di un reato, è punito con la reclusione da due a sei anni.
La pena è aumentata se s'incolpa taluno di un reato pel quale la legge stabilisce la pena della reclusione superiore nel massimo a dieci anni, o un'altra pena più grave.
La reclusione è da quattro a dodici anni, se dal fatto deriva una condanna alla reclusione superiore a cinque anni; è da sei a venti anni, se dal fatto deriva una condanna all'ergastolo; e si applica la pena dell'ergastolo, se dal fatto deriva una condanna alla pena di morte.
Dunque, chi ha accusato penalmente qualcuno in mala fede, venga processato e condannato per calunnia e danni.
La legge imponga alle assicurazioni professionali, visto che ora la legge stessa le ha rese obbligatorie, l'obbligo a stipulare le polizze alle condizioni previste dalla legge stessa, in base a tabelle (barèmes) previste alla stregua di eque condizioni generali di contratto.
La legge imponga alle assicurazioni di non abbandonare il medico in caso di denuncia o di sinistro comunque verificatosi, e di assisterlo fino alla chiusura del sinistro, adempiendo al suo compito essenziale di manleva.
Se il medico deve certamente riprendere un miglior dialogo con il paziente, anche alla luce dei tempi attuali, la legge deve sempre sorvegliare ed assistere questo dialogo.
Sembra che parte di queste proposizioni normative siano contenute nel c.d. "Decreto Sanità" o c.d. "Decreto Balduzzi" in corso di approvazione nel momento in cui viene stesa questa relazione. L'auspicio, anche se si tratta di un documento ancora in struttura essenziale, è che venga approvato al più presto, e che non contenga soltanto tagli alla spesa sanitaria.
Solo così sarà possibile un ritorno all'etica. Per tutti.

LA RESPONSABILITÀ PENALE DEL MEDICO: IL PUNTO DI VISTA DEL MAGISTRATO

N. FRAGLIASSO

Procuratore della Repubblica Aggiunto di Napoli

PREMESSA

In materia di responsabilità professionale medica negli ultimi anni si è registrato un forte incremento dell'azione penale rispetto a quella civile, in quanto, da un lato, il processo penale è comunque più celere di quello civile e, dall'altro, l'instaurazione di un processo penale per colpa professionale nei confronti di un medico determina nei confronti di quest'ultimo una "pressione" maggiore ai fini risarcitori ed assicurativi.

Possibili rimedi

Non esistono formule magiche che possano garantire sempre e comunque il medico dal rischio di incorrere in una denuncia per colpa professionale.
È possibile peraltro enucleare proprio dai principi affermati dalla Suprema Corte in materia di colpa medica alcune regole di condotta alle quali il medico può uniformare la propria opera professionale quanto meno per ridurre il rischio di cui trattasi.
In ogni caso va ricordata la seguente regola aurea: una buona relazione tra il medico ed il paziente è il primo e più efficace deterrente rispetto ad una denuncia penale.
Una corretta, costante ed effettiva informazione del paziente e dei suoi familiari (che sono poi quelli che sporgono la denuncia nel caso di decesso del malato) sulla patologia diagnosticata, sui rischi conseguenti sia alla sottoposizione, che alla mancata sottoposizione a trattamento terapeutico, sull'andamento di quest'ultimo e sul decorso postoperatorio, oltre ad essere presupposto indefettibile di un valido ed efficace consenso informato, spesso può prevenire ed evitare una denuncia penale, qualora quest'ultima non sia strumentale a fini esclusivamente speculativi.
Invero, la comune esperienza giudiziaria insegna che, nella maggior parte dei casi, nelle denunce per fatti relativi a presunte responsabilità per colpa medica ci si duole, oltre che ovviamente del mancato ottenimento del risultato sperato (la guarigione o il mantenimento in vita del malato), della cattiva o inesistente informazione sui rischi e sulle conseguenze dell'intervento chirurgico o terapeutico, che, a ben vedere, è quella che legittima delle aspettative eventualmente ingiustificate che, una volta disattese, inducono a sporgere la denuncia.
Al contrario, proprio la preventiva "preparazione" del paziente e dei suoi congiunti ai rischi ed alle conseguenze dell'intervento terapeutico può evitare o ridurre il rischio di una denuncia penale successiva.
In altre parole, il paziente (o il congiunto di quest'ultimo) che "sente" il medico a sé vicino nella malattia, ben più difficilmente è portato a sporgere denuncia nei confronti di quello stesso medico.
D'altra parte è pur vero che, allo stato attuale della normativa, salvi i casi rarissimi e scolastici di calunnia, chi sporge una denuncia, anche infondata, nei confronti di un medico, avendo consapevolezza della sua infondatezza, non rischia praticamente nulla.
Al contrario, di regola, di fronte ad una denuncia per colpa medica, stante, da un lato l'obbligatorietà dell'azione penale, e, dall'altro, la necessità di cognizioni tecnico-scientifiche altamente specializzate, di cui il magistrato normalmente non dispone, per risolvere le questioni tecniche sottese alla denuncia, viene comunque instaurato un procedimento penale, il quale normalmente postula l'espletamento di una consulenza tecnica medico-legale con conseguente necessità, imposta dal codice di procedura penale nei casi di irripetibilità della stessa, di inviare un'informazione di garanzia al medico denunciato (anche per consentirgli di difendersi adeguatamente dal punto di vista tecnico) con intuitive conseguenze negative sia sotto il profilo morale, che sotto il profilo economico.
De iure condendo sarebbe auspicabile una riforma normativa che prevedesse l'obbligo di risarcimento dei danni morali in favore della persona ingiustamente denunciata o una sanzione pecuniaria nei confronti degli autori della denuncia nell'ipotesi di denuncia temeraria o manifestamente infondata.

La genesi della posizione di garanzia del medico
È indirizzo giurisprudenziale consolidato quello secondo cui l'instaurazione della relazione terapeutica tra medico e paziente è la fonte della posizione di garanzia che il primo assume nei confronti del secondo e da cui deriva l'obbligo di agire a tutela della salute e della vita del paziente.
(Cass. Sez. 4ª sentenza n. 10819/09 datata 4.3.09 imp. Ferlito).

La colpa medica in sede penale
Differenza con la colpa medica in sede civile
Nella valutazione in ambito penale della colpa medica non trova applicazione il principio civilistico della rilevanza soltanto della colpa grave, la quale assume rilievo solo ai fini della graduazione della pena. La giurisprudenza della Suprema Corte è consolidata nel senso che la colpa (medica) è valutata, nell'ambito penale, alla stregua dei principi enunciati dall'art. 43 cod. pen. e che non trovi applicazione il principio civilistico, espresso dall'art. 2236 codice civile, secondo cui rileva la sola colpa grave. Pertanto, anche una colpa lieve può essere fonte di responsabilità penale.
(Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 46412 del 28.10.08 imp. Calò).
L'ordinamento penale distingue tra i vari gradi di colpa soltanto ai fini della misura della pena e l'art. 43 cod. pen. non ammette restrizioni nell'accertamento dell'elemento psicologico, sicché la valutazione giudiziaria della colpa professionale, a differenza del giudizio civile in tema di risarcimento del danno, non è limitata all'ipotesi di colpa grave. Pertanto, il diverso grado della colpa rileva solo ai fini della quantificazione della pena ai sensi dell'art. 133 cp.
(Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 21473 del 21.4.2006 imp. Maccarone ed altri).

La cooperazione medica multidisciplinare
I limiti del principio di affidamento
L'equipe medica
In tema di colpa medica nell'attività di "equipe", ciascuno dei soggetti che si dividono il lavoro risponde dell'evento illecito, non solo per non aver osservato le regole di diligenza, prudenza e perizia connesse alle specifiche ed effettive mansioni (dallo stesso) svolte, ma altresì per non essersi fatto carico dei rischi connessi agli errori riconoscibili commessi nelle fasi antecedenti o contestuali al suo specifico intervento.
Nell'attività medico-chirurgica in equipe, la divisione del lavoro costituisce un fattore di sicurezza (perché ciascuno dei sanitari è chiamato a svolgere il lavoro in relazione al quale possiede una specifica competenza e perché, in rapporto ad esso, è posto nelle condizioni di profondere tutta la diligenza, prudenza e perizia richieste, senza essere tenuto a controllare continuamente l'operato dei colleghi), ma rappresenta anche un fattore di rischio.
Pertanto, quando si appalesino circostanze tali da rendere evidente la negligenza altrui, quali ad esempio, un'attività colposa già in atto, oppure un errore commesso nella fase preparatoria, ciascuno dei soggetti che si dividono il lavoro deve farsi carico di questi rischi peculiari.
(Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 41317 dell'11.10.2007 imp. Raso ed altri).

In tema di colpa professionale, nel caso di equipe chirurgica e più in generale in quello in cui ci si trovi di fronte ad ipotesi di cooperazione multidisciplinare nell'attività medico-chirurgica, sia pure svolta non contestualmente, ogni sanitario, oltre che al rispetto dei canoni di diligenza e prudenza connessi alle specifiche mansioni svolte, è tenuto ad osservare gli obblighi ad ognuno derivanti dalla convergenza di tutte le attività verso il fine comune ed unico.
Ne consegue che ogni sanitario non può esimersi dal conoscere e valutare l'attività precedente o contestuale svolta da altro collega, sia pure specialista in altra disciplina, e dal controllarne la correttezza, se del caso ponendo rimedio o facendo in modo che si ponga opportunamente rimedio ad errori altrui che siano evidenti e non settoriali e, come tali, rilevabili ed emendabili con l'ausilio delle comuni conoscenze scientifiche del professionista medio.
(Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 18548 del 24.1.05 imp. Miranda ed altri).
(Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 24036 del 2.3.04 imp. Sarteani - conforme).

Pertanto, nell'ipotesi di attività medica multidisciplinare o in equipe, il medico che non si renda conto di un errore, precedente o coevo, oppure, essendosi reso conto di tale errore, non si attivi adeguatamente per porvi rimedio, sempre che si tratti di un errore conoscibile ed emendabile sulla scorta della diligenza e della competenza ordinarie, può incorrere in una responsabilità penale colposa per fatto proprio e non altrui.
Pertanto, nelle ipotesi su indicate di attività medica multidisciplinare o in equipe, al fine di non incorrere in una responsabilità penale per colpa, è

buona norma, da un lato, verificare adeguatamente l'attività posta in essere dagli altri medici che hanno operato in precedenza, e dall'altro, attivarsi tempestivamente ed efficacemente per porre rimedio ad eventuali errori posti in essere da altri.
La responsabilità penale di ciascun componente di una "equipe" medica per il decesso del paziente sottoposto ad intervento chirurgico non può essere affermata sulla base dell'accertamento di un errore diagnostico genericamente attribuito alla "equipe" nel suo complesso, ma va legata alla valutazione delle concrete mansioni di ciascun componente, nella prospettiva di verifica, in concreto, dei limiti oltre che del suo operato, anche di quello degli altri.
(Peraltro occorre procedere alla) verifica della sussistenza del nesso causale tra le singole condotte poste in essere da ciascun sanitario, in violazione delle regole cautelare che si assumono inosservate e la morte della paziente.
Tale verifica da parte del giudice deve essere particolarmente attenta nella ipotesi di lavoro in equipe e, più in generale, di cooperazione multidisciplinare nell'attività medico-chirurgica, anche se svolta non contestualmente, cioè in tutti i casi in cui alla cura del paziente concorrono, con interventi non necessariamente contestuali (si pensi, per esempio, ai trapianti), sanitari diversi, magari ciascuno di questi specializzato in un determinato settore.
La delicatezza del tema discende dalla necessità di contemperare il *principio di affidamento* - in forza del quale il titolare di una posizione di garanzia, come tale tenuto giuridicamente ad impedire la verificazione di un evento dannoso, può andare esente da responsabilità quando questo possa ricondursi alla condotta esclusiva di altri, contitolare di una posizione di garanzia, sulla correttezza del cui operato il primo abbia fatto legittimo affidamento - con l'*obbligo di garanzia* verso il paziente che è a carico del sanitario (di tutti i sanitari che partecipano contestualmente o successivamente all'intervento terapeutico).
Nell'ambito dell'attività medica, proprio il principio di affidamento consente all'evidenza di confinare l'obbligo di diligenza del singolo sanitario entro limiti compatibili con l'esigenza del carattere personale della responsabilità penale, sancito dall'art. 27 Cost.
Il riconoscimento della responsabilità per l'errore altrui non è, conseguentemente, illimitato e richiede la verifica del ruolo svolto da ciascun medico dell'equipe, essendo aberrante ritenere sul piano giuridico una responsabilità penale di gruppo.
(Cass. sez. 4ª sent. n. 19755 del 9.4.09 imp. Filizzolo ed altri)

La cooperazione medica multidisciplinare
Il consulto specialistico

In tema di colpa professionale, il medico, che all'interno di una struttura sanitaria ospedaliera, venga chiamato per consulto specialistico, ha gli stessi doveri professionali del medico che ha in carico il paziente presso un determinato reparto, non potendo esimersi da responsabilità adducendo di essere stato chiamato solo per valutare la specifica situazione.
Nell'attività medico-chirurgica, qualora ricorra l'ipotesi di cooperazione multidisciplinare, anche se svolta non contestualmente, è affermazione comune quella secondo cui ogni sanitario, oltre che al rispetto dei canoni di diligenza e prudenza connessi alle specifiche mansioni svolte, è tenuto ad osservare gli obblighi ad ognuno derivanti dalla convergenza di tutte le attività verso il fine comune.
Ne consegue che ogni sanitario non può esimersi dal conoscere e valutare l'attività precedente o contestuale svolta da altro collega, sia pure specialista in altra disciplina, e dal controllarne la correttezza, se del caso ponendo rimedio ad errori altrui che siano evidenti e non settoriali, rilevabili ed emendabili con l'ausilio delle comuni conoscenze scientifiche del professionista medio (Sez. IV, 22 maggio 2009, Riva ed altro).
Il mancato rispetto di tale obbligo cautelare può fondare la responsabilità concorsuale.
In tema di responsabilità colposa nella attività di equipe, implicante la partecipazione di più soggetti, deve operare il fondamentale "principio di affidamento", finalizzato a contemperare il principio di responsabilità personale con la specializzazione e la divisione dei compiti.
Alla base di questo secondo principio vi è la considerazione che ogni consociato può confidare che ciascuno si comporti adottando le regole precauzionali normalmente riferibili al modello di agente proprio dell'attività che viene in questione.
Pertanto, proprio invocando il principio dell'affidamento, il soggetto titolare di una posizione di garanzia, come tale tenuto giuridicamente ad impedire la verificazione di un evento dannoso, può andare esente da responsabilità quando questo possa ricondursi alla condotta esclusiva di altri, contitolare di una posizione di garanzia, sulla correttezza del cui operato il primo abbia fatto legittimo affidamento.

L'ipotesi tipica è quella della responsabilità professionale del medico, specialmente nel caso di interventi di equipe, laddove la divisione della responsabilità è dovuta alla necessità di consentire che ciascuno si concentri sul proprio lavoro, confidando sulla professionalità degli altri, della cui condotta colposa, poi, non può essere chiamato di norma a rispondere.
Il principio di affidamento non è invocabile sempre, dovendo contemperarsi con il concorrente *principio della salvaguardia degli interessi* del soggetto nei cui confronti opera la posizione di garanzia.
Non è certamente invocabile allorché l'altrui condotta colposa si innesti sull'inosservanza di una regola precauzionale proprio da parte di chi invoca il principio: ossia allorché l'altrui condotta colposa abbia la sua causa proprio nel non rispetto delle norme cautelari, o specifiche o comuni, da parte di chi vorrebbe che quel principio operasse.
Allorquando il garante precedente abbia posto in essere una condotta colposa che abbia avuto efficacia causale nella determinazione dell'evento, unitamente alla condotta colposa del garante successivo, persiste la responsabilità anche del primo in base al principio dell'equivalenza delle cause, a meno che possa affermarsi l'efficacia esclusiva della causa sopravvenuta, che deve avere avuto caratteristiche di eccezionalità ed imprevedibilità tali da far venire meno la situazione di pericolo originariamente provocata o da escludere la riconducibilità al precedente garante della scelta operata.
In altri termini, per escludere la "continuità" delle posizioni di garanzia, è necessario che il garante sopravvenuto abbia posto nel nulla le situazioni di pericolo create dal predecessore o eliminandole o modificandole in modo tale da non poter essere più attribuite al precedente garante.
Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 3365 del 18.2.09 imp. Leone e altro.
Pertanto, lo specialista chiamato per un consulto nei confronti di un paziente, anche se quest'ultimo è ricoverato in una struttura ospedaliera ed è in carico ad un reparto cui è preposto altro primario (dirigente medico), per essere esente da responsabilità penale colposa, non può limitarsi ad assolvere alla propria consulenza specialistica con diligenza e competenza tecnica, ma deve verificare eventuali errori (nella diagnosi, nella terapia) da altri commessi, se conoscibili con la diligenza ordinaria e con una competenza non specialistica, e porvi rimedio, se emendabili sulla base delle competenze di cui è in possesso il medico stesso.

Il decorso post-operatorio
In tema di responsabilità professionale del medico, il capo dell'equipe operatoria è titolare di un'ampia posizione di garanzia nei confronti del paziente che si estende alla fase dell'assistenza post-operatoria, che il chirurgo ha il dovere di controllare e seguire direttamente, anche attraverso interposta persona.
(Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 9739 dell'1.12.04 imp. Dilonardo ed altri)
Pertanto, il primario o dirigente medico, e, più in generale, il chirurgo che abbia sottoposto ad intervento chirurgico il paziente, anche se tecnicamente l'intervento abbia avuto sito positivo, non può e non deve disinteressarsi del decorso post-operatorio, ma deve controllarne l'andamento, in quanto egli è titolare di una posizione di garanzia nei confronti del paziente, che non viene meno a seguito dell'effettuazione dell'intervento chirurgico ma permane sino alla guarigione del malato affidato alle sue cure.

L'alternativa terapeutica
La colpa del medico, che è una delle cosiddette colpe speciali o professionali, proprie delle attività giuridicamente autorizzate perché socialmente utili anche se rischiose per loro natura, ha come caratteristica l'inosservanza di regole di condotta, le leges artis, che hanno per fine la prevenzione del rischio non consentito, vale a dire dell'aumento del rischio. La prevedibilità consiste nella possibilità di prevedere l'evento che conseguirebbe al rischio non consentito e deve essere commisurata al parametro del modello di agente arricchito dalle eventuali maggiori conoscenze dell'agente concreto.
In tema di responsabilità per delitto colposo posto in essere nell'esercizio della professione medica, la scelta compiuta dal sanitario il quale, tra due possibili decisioni, abbia adottato quella più agevole, ma poco sicura, invece dell'altra, più accurata e meno rischiosa per la salute del paziente, integra una condotta imprudente.
Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 37473 del 9.7.03 imp. Bruno
Pertanto, nell'ipotesi di alternativa terapeutica, il medico può incorrere in una responsabilità colposa qualora abbia adottato, la terapia più rischiosa senza una reale ed effettiva necessità, oppure senza osservare le dovute cautele.
Pertanto, per evitare di incorrere in una responsabilità colposa non è necessario scegliere la terapia meno rischiosa ma anche meno efficace, essendo sufficiente adottare le maggiori cautele imposte da

una terapia più rischiosa ma anche più efficace, sempre che ricorrano le condizioni legittimanti il ricorso a quella terapia.
In tema di lesioni colpose, la scelta degli interventi terapeutici, purché tecnicamente validi, è rimessa alla discrezionalità del medico, cosicché la colpa di quest'ultimo, nell'ipotesi di alternativa terapeutica, non può essere valutata con riguardo alla necessità della certezza del risultato, bensì in relazione all'osservanza delle regole di condotta proprie della professione che sono finalizzate alla prevenzione del rischio collegato all'opzione terapeutica eletta.
La valutazione della colpa in tema di responsabilità medica non può prescindere dalla considerazione che la scelta degli interventi terapeutici, purché tecnicamente validi, ricade nella discrezionalità del medico, mentre non può pretendersi l'assoluta certezza dei risultati, in quanto la colpa nell'attività medica, intrinsecamente rischiosa ma socialmente utile, è caratterizzata dalla inosservanza delle regole di condotta che hanno per finalità la prevenzione non del rischio consentito dall'ordinamento, ma di quell'ulteriore rischio prevenibile mediante la fedele osservanza delle regole tecniche.
Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 33384 dell'1.7.2008 imp. Collotti e altro.

Il consenso informato

Sulla problematica del consenso informato è intervenuta la Suprema Corte di Cassazione sia pure con riferimento al quesito specifico se abbia o meno rilevanza penale, e, nel caso di risposta affermativa, quale ipotesi delittuosa configuri, la condotta del sanitario che, in assenza di consenso informato del paziente, sottoponga il medesimo ad un determinato trattamento chirurgico nel rispetto delle "regole dell'arte" e con esito fausto.
In giurisprudenza si registravano due diversi orientamenti.
Secondo una parte della giurisprudenza il consenso del paziente fungerebbe da indefettibile presupposto di liceità del trattamento medico, con la conseguenza che la mancanza di un consenso "informato" del malato, o l'invalidità di tale consenso, determinerebbe l'arbitrarietà del trattamento medico e la sua rilevanza penale, salvo le ipotesi in cui ricorra lo stato di necessità ovvero specifiche previsioni di legge autorizzino il trattamento sanitario obbligatorio ai sensi dell'art. 32 Cost..
Secondo un altro orientamento, in ambito penalistico avrebbe rilevanza solo il dissenso espresso del paziente e non anche la mera mancanza del consenso, essendo il medico "legittimato" a sottoporre il paziente affidato alle sue cure al trattamento terapeutico che giudica necessario per la salvaguardia della salute dello stesso anche in assenza di un esplicito consenso, in quanto è da escludere "in radice" che la condotta del medico che intervenga in mancanza di consenso informato possa corrispondere alla fattispecie astratta di un reato.
Con riferimento al primo orientamento, quanto al reato eventualmente ipotizzabile, secondo una prima interpretazione il medico, intervenuto su un paziente in assenza del consenso, risponderebbe di lesioni volontarie, anche nell'ipotesi di esito favorevole dell'intervento, in quanto qualsiasi intervento chirurgico, anche se eseguito a scopo di cura e con esito fausto, implica necessariamente il compimento di atti che nella loro materialità integrano il concetto di malattia di cui all'art. 582 c.p.; di contro il sanitario risponderebbe a titolo di colpa nell'ipotesi in cui abbia agito nella convinzione erronea, per negligenza o imprudenza, della esistenza del consenso.
Secondo un altro indirizzo, invece, l'intervento medico effettuato in assenza del consenso del paziente - che non potrebbe mai realizzare il delitto di lesioni, essendo il trattamento medico chirurgico per definizione volto a rimuovere e non a cagionare una malattia - potrebbe assumere rilevanza penale solo come attentato alla libertà individuale del paziente e rendere perciò configurabile esclusivamente il delitto di violenza privata.
La Suprema Corte (Cass. SS.UU. sentenza n. 2437/09 del 18.12.08 Giulini) ha recepito in sede penale la tesi civilistica della cosiddetta autolegittimazione dell'attività medica, la quale trae il proprio fondamento, non tanto dalla scriminante tipizzata del consenso dell'avente diritto, prevista dall'art. 50 c.p., quanto dalla stessa finalità, che le è propria, di tutela della salute, come bene costituzionalmente garantito.
Al riguardo, la Corte Costituzionale ha affermato che il bene della salute è tutelato dall'art. 32 Cost., comma 1, "non solo come interesse della collettività, ma anche e soprattutto come diritto fondamentale dell'individuo" (sentenza n. 356 del 1991), che impone piena ed esaustiva tutela (sentenze n. 307 e 455 del 1990), in quanto "diritto primario e assoluto, pienamente operante anche nei rapporti tra privati" (sentenze n. 202 del 1991, n. 559 del 1987, n. 184 del 1986, n. 88 del 1979).
Il diritto ai trattamenti sanitari è dunque tutelato dalla Costituzione come corollario del diritto fon-

damentale dell'individuo alla salute garantito dalla Costituzione come ambito inviolabile della dignità umana.
L'attività sanitaria, pertanto, proprio perché destinata a realizzare in concreto il diritto fondamentale di ciascun individuo alla salute, ha base di legittimazione direttamente nelle norme costituzionali, che tratteggiano il bene della salute come diritto fondamentale dell'individuo.
Pertanto, l'attività sanitaria è un'attività di rilevanza costituzionale in quanto destinata a salvaguardare beni (la vita e la salute) garantiti direttamente dalla Costituzione.
La conferma di ciò è data dall'art. 359 c.p. che inquadra fra le persone esercenti un servizio di pubblica necessità proprio i privati che esercitano la professione sanitaria, rendendo dunque incoerente l'ipotesi che una professione ritenuta, in sé, "di pubblica necessità", abbisogni, per legittimarsi, di una scriminante tipizzata, quale il consenso dell'avente diritto, che escluda l'antigiuridicità di condotte strumentali al trattamento medico, ancorché attuate secondo le regole dell'arte e con esito favorevole per il paziente.
Pertanto, come l'attività del giudice che adotti, secondo legge, una misura cautelare personale non potrà integrare il delitto di sequestro di persona, e ciò non perché la sua condotta è "scriminata" "semplicemente" dall'art. 51 c.p. (adempimento di un dovere), ma in quanto direttamente "coperta" dall'art. 13 Cost., allo stesso modo può dirsi "garantita" dalla stessa Carta Costituzionale, ai sensi dell'art. 32, l'attività sanitaria, sempre che ne siano rispettati le regole ed i presupposti.
Peraltro, il principio statuito dal primo comma dell'art. 32 Cost., secondo cui "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo" va contemperato con l'altro principio enunciato dal secondo comma dello stesso articolo, secondo cui "Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge".
Dal divieto di trattamenti sanitari obbligatori, fatta eccezione per i casi previsti dalla legge, discende che il presupposto indefettibile che "giustifica" il trattamento sanitario va rinvenuto nella scelta, libera e consapevole - salvo i casi di necessità e di incapacità di manifestare il proprio volere - della persona che a quel trattamento si sottopone.
Sul punto è intervenuta una recente sentenza della Corte Costituzionale (sentenza n. 438 del 2008), la quale ha puntualizzato che il "consenso informato, inteso quale espressione della consapevole adesione al trattamento sanitario proposto dal medico, si configura quale vero e proprio diritto della persona e trova fondamento nei principi espressi nell'art. 2 Cost., che ne tutela e promuove i diritti fondamentali, e negli artt. 13 e 32 Cost., i quali stabiliscono, rispettivamente, che "la libertà personale è inviolabile", e che "nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge".
Ove manchi o sia viziato il consenso "informato" del paziente, e non si versi in situazione di incapacità di manifestazione del volere ed in un quadro riconducibile allo stato di necessità, il trattamento sanitario risulterebbe invasivo rispetto al diritto della persona di scegliere se, come, dove e da chi farsi curare.
Tale impostazione trova conferma nel codice deontologico, approvato dalla Federazione Italiana degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri il 16 dicembre 2006 il cui art. 35 conferma che il "medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente", aggiungendo - quale ulteriore conferma del principio della rilevanza della volontà del paziente come limite ultimo dell'esercizio della attività medica - che "in presenza di un documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona".
Pertanto, la condotta del medico che abbia operato senza il consenso, anche tacito, o addirittura nonostante il dissenso espresso del paziente è sicuramente illegittima.
Ciò però non si traduce necessariamente in un illecito penale.
In particolare, la Suprema Corte ha esaminato l'ipotesi in cui, anche se "in assenza" di un consenso espresso dal paziente, il trattamento sanitario praticato abbia prodotto un beneficio per la salute del paziente.
In proposito le SSUU della Corte di Cassazione hanno stabilito che:
a) nell'ipotesi in cui l'intervento sanitario sia stato eseguito correttamente alla stregua delle leges artis ed abbia raggiunto un effetto positivo, il sanitario non risponderà del reato di lesioni volontarie (art. 582 cp) proprio per difetto del relativo "evento" (cioè la malattia); in tale ipotesi l'eventuale mancato consenso del paziente all'intervento praticato dal sanitario potrà rilevare su altri piani, quali quello civilistico, ma non su quello penale; è evidente, comunque, che per esito fausto dovrà inten-

dersi soltanto quello rapportato alle regole proprie della scienza medica, tenuto conto delle alternative possibili, nelle quali devono necessariamente confluire le manifestazioni di volontà positivamente o indirettamente espresse dal paziente, mentre la valutazione della positività dell'esito non può essere rimessa esclusivamente alla scelta del medico operante;
b) nell'ipotesi in cui l'esito dell'intervento non sia stato fausto, la condotta del sanitario, avendo cagionato una "malattia" (o il decesso), avrà rilevanza penale avendo realizzato una condotta conforme alla fattispecie penale;
b1) in tale seconda ipotesi, avuto riguardo all'elemento soggettivo, trattandosi pur sempre di una condotta volta a fini terapeutici e quindi, in quanto tale, inconciliabile con il dolo delle lesioni di cui all'art. 582 c.p. o con il dolo di cui all'art. 584 cp (omicidio preterintenzionale), di regola il sanitario potrà risponderne a titolo di colpa impropria, nel caso in cui sia configurabile un errore colpevole sull'esistenza di un consenso informato oppure nel caso in cui colposamente siano stati travalicati i limiti del consenso già prestato (art. 55 c.p. e art. 59 c.p., comma 4).
(Cass. SS.UU. sentenza n. 2437/09 del 18.12.08 Giulini)

Pertanto, la preventiva acquisizione di un valido e consapevole consenso "informato" è senz'altro un valido strumento per evitare di incorrere in una responsabilità per colpa.
Ma affinché ciò avvenga deve trattarsi di un effettivo consenso consapevolmente espresso da un paziente che sia stato efficacemente ed adeguatamente reso edotto della necessità, dei rischi e delle probabilità di successo della terapia alla quale sarà sottoposto.
A tal fine è senz'altro necessario che detto consenso sia adeguatamente documentato.
Ma ciò non è affatto sufficiente.
In altre parole il consenso informato non può e non deve risolversi in un formale adempimento burocratico cui non corrisponda una reale, completa ed effettiva informazione del paziente che quel consenso è chiamato a prestare.
Un consenso siffatto, che si risolva nella mera apposizione di una firma in calce ad un modulo prestampato, del quale magari non sia stata data alcuna spiegazione, se non addirittura alcuna lettura, non porrebbe il medico, che abbia acquisito quel tipo di consenso, al riparo da un'eventuale responsabilità a titolo di colpa nell'ipotesi di esito infausto della terapia, medica o chirurgica, adottata sulla base di detto consenso.
Ciò che rileva, e che può costituire un efficace strumento di prevenzione della responsabilità per colpa del medico, è, al di là del dato formale, una sostanziale, adeguata ed efficace informazione preventiva del paziente e dei suoi familiari sui rischi e sulle conseguenze cui va incontro il paziente sia nell'ipotesi in cui si sottoponga alla terapia medico-chirurgica proposta, sia nell'ipotesi in cui decida di non sottoporsi alla stessa.
Spesso le denunce dei privati contro i medici per colpa professionale, quando non siano il frutto di preordinate manovre speculative, sono il portato di un mancato consenso informato validamente espresso, cioè della mancanza di una preventiva ed efficace informazione del paziente e dei suoi familiari.
Peraltro, la mancanza di un valido consenso informato può esporre il medico ad una responsabilità per colpa anche sotto il profilo di una diagnosi o di una terapia errata, per effetto di una mancata o incompleta anamnesi.
Infatti, la mancata sollecitazione di un consenso informato può determinare, in via mediata, l'impossibilità per il medico di conoscere le reali condizioni del paziente e di acquisire un'anamnesi completa con intuitive conseguenze negative in punto di diagnosi corretta e di terapia adeguata.
Al contrario, attraverso il consenso informato, che presuppone una completa reciproca informazione tra il paziente ed il medico, quest'ultimo può acquisire un'anamnesi del paziente tale da indirizzarlo verso una diagnosi ed una terapia corrette.
Il "consenso", per legittimare il trattamento terapeutico, deve essere "informato", cioè espresso a seguito di una informazione completa, da parte del medico, dei possibili effetti negativi della terapia o dell'intervento chirurgico, con le possibili controindicazioni e l'indicazione della gravità degli effetti del trattamento. Va precisato quali conseguenze derivino per la valutazione dell'attività medico-chirurgica in caso di esito infausto quando questa sia stata prestata in assenza di un consenso informato nei termini di cui sopra.
Ebbene, pur se l'attività medico-chirurgica, per essere legittima, presuppone il "consenso informato" del paziente, è da escludere che dall'intervento effettuato in assenza di consenso o con un consenso prestato in modo invalido possa di norma farsi discendere la responsabilità del medico a titolo di lesioni volontarie ovvero, in caso di esito letale, a titolo di omicidio preterintenzionale.

In questa prospettiva la valutazione del comportamento del medico, sotto il profilo penale, quando si sia in ipotesi sostanziato in una condotta vuoi omissiva, vuoi commissiva dannosa per il paziente, non ammette un diverso apprezzamento a seconda che l'attività sia stata prestata con o in assenza di consenso.
In altri termini, il giudizio sulla sussistenza della colpa e quello sulla causalità tra la condotta colposa e l'evento dannoso non presenta differenze di sorta a seconda che vi sia stato o no il consenso informato del paziente.
Non è, infatti, possibile ipotizzare la mancanza di consenso quale elemento della colpa, perché l'obbligo di acquisire il consenso informato non integra una regola cautelare la cui inosservanza influisce sulla colpevolezza.
Ciò in quanto l'acquisizione del consenso non è preordinata in linea generale ad evitare fatti dannosi prevedibili (ed evitabili), ma a tutelare il diritto alla salute e, soprattutto, il diritto alla scelta consapevole in relazione agli eventuali danni che possano derivare dalla scelta terapeutica in attuazione di una norma costituzionale (art. 32, comma 2).
In un unico caso la mancata acquisizione del consenso potrebbe avere rilevanza come elemento della colpa: allorquando, la mancata sollecitazione di un consenso informato abbia finito con il determinare, mediatamente, l'impossibilità per il medico di conoscere le reali condizioni del paziente e di acquisire un'anamnesi completa (si pensi, alla mancata conoscenza di un'allergia ad un determinato trattamento farmacologico o alla mancata conoscenza di altre specifiche situazioni del paziente che la sollecitazione al consenso avrebbe portato alla attenzione del medico).
(Cass. sez. 4ª sent. n. 37077 del 24.6.08 imp. Ruocco ed altro)

Il consenso espresso da parte del paziente a seguito di un'informazione completa sugli effetti e le possibili controindicazioni di un intervento chirurgico, è vero e proprio presupposto di liceità dell'attività del medico che somministra il trattamento, al quale non è attribuibile un generale diritto di curare a prescindere dalla volontà dell'ammalato
Il medico chirurgo, il quale, in assenza di necessità ed urgenze terapeutiche, abbia sottoposto il paziente ad un intervento operatorio di più grande entità, rispetto a quello meno cruento e comunque di lieve entità del quale lo abbia informato preventivamente e che solo sia stato da questi consentito, non commette il reato di lesioni volontarie
Il delitto può essere ritenuto colposo, ove ne sussistano i presupposti.
Il consenso, per legittimare il trattamento terapeutico, deve essere "informato", cioè espresso a seguito di un'informazione completa, da parte del medico, dei possibili effetti negativi della terapia o intervento chirurgico, con le possibili controindicazioni e l'indicazione della gravità degli effetti del trattamento.
Dalla "autolegittimazione" dell'attività medica non può trarsi la convinzione che il medico possa, di regola ed al di fuori di taluni casi eccezionali (allorché il paziente non sia in grado per le sue condizioni di prestare un qualsiasi consenso o dissenso, ovvero, più in generale, ove sussistano le condizioni dello stato di necessità di cui all'art. 54 c.p.) intervenire senza il consenso o malgrado il dissenso del paziente.
(Cass. sez. 4ª sent. n. 11335 del 16.1.08 imp. PC in proc. Huscer ed altri)

L'errore diagnostico
In tema di colpa professionale medica, l'errore diagnostico si configura non solo quando, in presenza di uno o più sintomi di una malattia, non si riesca ad inquadrare il caso clinico in una patologia nota alla scienza o si addivenga ad un inquadramento erroneo, ma anche quando si ometta di eseguire o disporre controlli ed accertamenti doverosi ai fini di una corretta formulazione della diagnosi.
Non rileva la considerazione che il medico curante non era un specialista, giacché la colpa va commisurata alla stregua del consolidato criterio dell'agente modello, ravvisando riprovevole trascuratezza non tanto nel non diagnosticare la patologia quanto nel non ispirarsi a criteri di doverosa prudenza nel prescrivere gli approfondimenti diagnostici.
(Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 46412 del 28.10.08 imp. Calò)
Pertanto, il medico, qualora sia in presenza di sintomi che non gli consentano di formulare una diagnosi corretta per la necessità di ulteriori accertamenti diagnostici specialistici esulanti dalla sua competenza, per non incorrere in una responsabilità colposa conseguente ad una diagnosi mancata o errata, dovrà prescrivere gli ulteriori accertamenti o avvalersi della consulenza di uno specialista.

In tema di colpa professionale, il medico ha l'obbligo di assumere dal paziente ovvero, se ciò non è possibile, da altre fonti affidabili, tutte le infor-

mazioni necessarie al fine di garantire la correttezza del trattamento chirurgico praticato allo stesso paziente.
(Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 19527 del 13.3.2008 imp. Aloia)

Le linee guida

Nell'esercizio dell'attività medico-chirurgica non può dirsi esclusa la responsabilità colposa del medico con riguardo all'evento lesivo occorso al paziente per il solo fatto che abbia rispettato le linee guida, avendo il medico il dovere di curare utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui al tempo la scienza medica dispone, senza farsi condizionare da esigenze di diversa natura o da disposizioni, considerazioni, valutazioni, direttive non pertinenti rispetto al predetto compito che gli è affidato dalla legge.
(Cass. Sez. 4ª Sent. n. 8254 del 23.11.10 PG in proc. Grassini)

Il rispetto delle "linee guida" non esenta il medico da responsabilità una volta che si dimostri la loro incompatibilità rispetto ai canoni di diligenza, prudenza e perizia che si richiedono in chi esercita la professione medica.
Invero, le "linee guida" non costituiscono unica regola di condotta del medico, sufficiente ad escludere qualsiasi ipotesi di colpa professionale. Fermo restando il valore di tali regole o protocolli come indicazioni generali riferibili ad un caso astratto, permane comunque per il medico la necessità di valutare specificamente il caso affidato al suo giudizio, di rilevarne ogni particolarità, di adottare le decisioni più opportune, anche discostandosi da quelle regole.
La piena autonomia del sanitario nella scelta dei più opportuni presidi diagnostici e terapeutici è, peraltro, prevista nello stesso codice deontologico.
I principi fondamentali che regolano l'esercizio della professione medica, richiamano, da un lato, il diritto fondamentale dell'ammalato di essere curato ed anche rispettato come persona, dall'altro, i principi dell'autonomia e della responsabilità del medico, che di quel diritto si pone quale garante, nelle sue scelte professionali.
Il richiamo al rispetto di quel diritto e di quei principi è assoluto, nella legge, sotto tutti i punti di vista, avendo, peraltro, il primo, rilievo costituzionale.
Nel praticare la professione medica, dunque, il medico deve, con scienza e coscienza, perseguire un unico fine: la cura del malato utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui al tempo dispone la scienza medica, senza farsi condizionare da esigenze di diversa natura, da disposizioni, considerazioni, valutazioni, direttive che non siano pertinenti rispetto ai compiti affidatigli dalla legge ed alle conseguenti relative responsabilità.
Il rispetto delle "linee guida", quindi, nulla può aggiungere o togliere al diritto del malato di ottenere le prestazioni mediche più appropriate all'autonomia ed alla responsabilità del medico nella cura del paziente.
D'altra parte, lo stesso sistema sanitario, nella sua complessiva organizzazione, è chiamato a garantire il rispetto dei richiamati principi, di guisa che a nessuno è consentito anteporre la logica economica alla logica della tutela della salute, né diramare direttive che, nel rispetto della prima, pongano in secondo piano le esigenze dell'ammalato. Mentre il medico, che risponde anche ad un preciso codice deontologico, che ha in maniera più diretta e personale il dovere di anteporre la salute del malato a qualsiasi altra diversa esigenza e che si pone, rispetto a questo, in una chiara posizione di garanzia, non è tenuto al rispetto di quelle direttive, laddove esse siano in contrasto con le esigenze di cura del paziente, e non può andare esente da colpa ove se ne lasci condizionare, rinunciando al proprio compito e degradando la propria professionalità e la propria missione a livello ragionieristico. Se le "linee guida" dovessero rispondere solo a logiche mercantili, il rispetto delle stesse a scapito dell'ammalato non potrebbe costituire per il medico una sorta di salvacondotto, capace di metterlo al riparo da qualsiasi responsabilità, penale e civile, o anche solo morale, poiché sul rispetto di quelle logiche non può non innestarsi un comportamento virtuoso del medico che, secondo scienza e coscienza, assuma le decisioni più opportune a tutela della salute del paziente. Non basta, dunque, a rendere (esente da responsabilità il medico) il generico riferimento alle "linee guida" ed al rispetto delle stesse da parte dell'imputato.
(Cass. Sez. 4ª Sent. n. 8254 del 23.11.10 PG in proc. Grassini)

Pertanto, il mero pedissequo rispetto delle linee guida da parte del medico può non essere sufficiente ad esonerarlo da responsabilità a titolo di colpa nel caso in cui il rispetto delle stesse non tenga conto delle peculiari condizioni del paziente o addirittura si ponga in contrasto con queste ultime.
Invero, il medico, quale titolare di una posizione di garanzia nei confronti del paziente, è tenuto ad

adottare tutti i presidi diagnostici e terapeutici previsti dalla scienza medica, idonei a salvaguardare la vita e la salute del paziente, per cui, agendo in piena autonomia, non solo può, ma addirittura deve discostarsi dalle linee guida, qualora queste ultime si appalesino inadeguate rispetto alle condizioni del paziente, tenuto conto di tutte le circostanze del caso concreto, e pertanto può incorrere in una responsabilità professionale a titolo di colpa nell'ipotesi in cui, potendo e dovendo discostarsene, non lo abbia fatto.

I protocolli

In applicazione del principio della esigibilità, nell'opera professionale del medico, della media diligenza e perizia, il mero pedissequo rispetto dei protocolli medici non può di per sé solo avere efficacia esimente rispetto ad un'eventuale responsabilità per colpa, posto che i protocolli danno al medico un'indicazione di base sulla quale deve innestarsi un comportamento del medico che sia corretto secondo scienza e coscienza, di tal che, in presenza di situazioni di fatto legittimanti ulteriori approfondimenti diagnostici, è doveroso ed esigibile che il medico effettui accertamenti clinici ulteriori rispetto a quelli previsti dai protocolli per prevenire eventi nefasti.

In altre parole il mero rispetto dei protocolli non esclude senz'altro la responsabilità per colpa del medico, mentre, al contrario, il mancato rispetto di detti protocolli di regola si traduce in una responsabilità per colpa (sempre che vi sia un nesso eziologico tra detto mancato rispetto e l'evento verificatosi).

(cfr. Cass. sez. 4ª sentenza n. 38154 del 5.6.09 RC in proc. Ronzoni)

La cartella clinica

Altra circostanza che può garantire il medico dal rischio di incorrere in una responsabilità penale è rappresentata, per i medici ospedalieri od operanti in case di cura private, dalla dettagliata, puntuale e completa documentazione in cartella clinica della degenza del paziente.

È di tutta evidenza, infatti, che una redazione incompleta e lacunosa della cartella clinica non garantisce il medico, in quanto può prestarsi ad illazioni, censure, critiche e rende più difficoltosa la prova a discarico, mentre, al contrario, una cartella clinica che documenti in modo dettagliato, puntuale e completo tutte le fasi del ricovero del paziente è la prima e migliore garanzia per il medico che abbia operato correttamente.

Il rapporto di causalità nella colpa medica per omissione

La "teoria condizionalistica" o della "equivalenza delle cause" basata sugli artt. 40 e 41 del codice penale stabilisce che è causa penalmente rilevante di un evento integrante un reato la condotta umana, attiva od omissiva, che si pone come condizione "necessaria" - *conditio sine qua non* - nella catena degli antecedenti causali che hanno concorso a produrre il risultato, senza la quale l'evento da cui dipende l'esistenza del reato non si sarebbe verificato.

La verifica della causalità postula il ricorso al cd. "giudizio controfattuale" costruito secondo la tradizionale "doppia formula", secondo cui:

a) la condotta umana "è" condizione necessaria dell'evento se, eliminata mentalmente dal novero dei fatti realmente accaduti, l'evento non si sarebbe verificato;
b) la condotta umana "non è" condizione necessaria dell'evento se, eliminata mentalmente mediante il medesimo procedimento, l'evento si sarebbe egualmente verificato.

Ma in tanto può affermarsi che, eliminato mentalmente l'antecedente costituito dalla condotta umana, il risultato non si sarebbe o si sarebbe comunque prodotto, in quanto si sappia, "già da prima", che da una determinata condotta scaturisca, o meno, un determinato evento.

E la spiegazione causale dell'evento verificatosi può essere dettata da regole di esperienza generalizzata dettate dal senso comune, ovvero facendo ricorso a "leggi scientifiche" esplicative dei fenomeni.

Di talché, un antecedente può essere configurato come condizione necessaria solo se esso rientri nel novero di quelli che, sulla base di una generalizzata regola di esperienza o di una legge dotata di validità scientifica - cd. "legge di copertura" -, conducano ad eventi "del tipo" di quello verificatosi in concreto.

Il sapere scientifico accessibile al giudice è costituito, a sua volta, sia da leggi "universali", secondo le quali determinati eventi invariabili si verificano con regolarità senza eccezioni, sia da leggi "statistiche" secondo le quali, in presenza di determinati presupposti, un evento si verifica in una certa percentuale di casi e con una frequenza relativa, con la conseguenza che queste ultime sono tanto più dotate di "alto grado di credibilità razionale" o di "probabilità logica", quanto più trovano applicazione in un numero sufficientemente elevato di casi.

I reati relativi alla colpa medica sono di regola reati omissivi impropri od omissivi di evento o commissivi mediante omissione, in quanto per la loro consumazione si richiede il verificarsi di un evento (morte o lesioni del paziente) che è il frutto della condotta omissiva del medico, titolare di un posizione di garanzia nei confronti del paziente.
Il "reato omissivo improprio" o "commissivo mediante omissione", che è realizzato da chi viola gli speciali doveri collegati ad una posizione di garanzia non impedendo il verificarsi dell'evento, presenta una spiccata autonomia dogmatica, scaturendo dall'innesto della clausola generale di equivalenza causale stabilita dall'art. 40, comma 2, cod. pen. sulle disposizioni di parte speciale che prevedono le ipotesi-base di reato commissivo orientate verso la produzione di un evento lesivo, suscettive così di essere convertite in corrispondenti ipotesi omissive.
L'art. 40 cpv. cp infatti prevede che non impedire un evento, che si ha l'obbligo giuridico di evitare, equivale a cagionarlo.
La presenza nei reati omissivi impropri, accanto all'equivalente normativo della causalità, di un ulteriore, forte, nucleo normativo, relativo sia alla posizione di garanzia dell'agente, che agli specifici doveri di diligenza, la cui inosservanza fonda la colpa dell'agente, tende di regola ad agevolare una prevaricazione di questi elementi rispetto all'ordinaria sequenza causale esplicativa del nesso eziologico.
In altre parole, nella prassi giudiziaria, nell'accertamento della responsabilità del medico nei reati omissivi per colpa medica, per effetto di presunte difficoltà di prova collegate a cognizioni di carattere tecnico-scientifico e di un concorrente giudizio di riprovazione etica nei confronti del medico che sia venuto meno ai doveri sullo stesso incombenti correlati alla posizione di garanzia di cui è titolare nei confronti del paziente, si finisce per privilegiare l'accertamento della colpa del medico (che attiene all'elemento soggettivo) a scapito dell'accertamento del nesso eziologico tra la condotta colposa del medico e l'evento (che attiene all'elemento oggettivo).
Di talché, con riferimento ai settori delle attività medico-chirurgiche, dall'erosione del paradigma causale dell'omissione, motivata con l'incertezza costitutiva e con i profili altamente ipotetici della condizionalità, trae alimento la teoria della "imputazione oggettiva dell'evento" per effetto della quale l'evento viene attribuito all'agente, anche in assenza di un rigoroso accertamento eziologico, sulla scorta della mera possibilità che, qualora si fosse tenuta da parte dell'agente la condotta doverosa e diligente, il singolo evento di danno non si sarebbe verificato o si sarebbe comunque verificato, ma in epoca significativamente posteriore o con minore intensità lesiva.
Ciò comporta che, nell'accertamento della responsabilità nei reati omissivi impropri per colpa medica, si accentua il disvalore della condotta, rispetto alla quale l'evento degrada a mera condizione obiettiva di punibilità, di tal che il reato di danno si risolve in mero reato di pericolo con grave violazione dei principi di legalità, tassatività e tipicità della fattispecie criminosa e della garanzia di responsabilità personale in quanto si finisce per attribuire al medico come fatto proprio un evento "forse", ma non "certamente", cagionato dal suo comportamento.

La più recente giurisprudenza di legittimità, a partire dalla nota sentenza Franzese delle SS.UU. della Corte di Cassazione (Cass. SSUU sentenza n. 30328 del 10.7.2002 imp. Franzese) ha ritenuto che anche per i reati omissivi impropri resta valido il paradigma unitario di imputazione dell'evento basato sul "condizionale controfattuale", la cui formula dovrà rispondere al quesito se, mentalmente eliminato il mancato compimento dell'azione doverosa e sostituito alla componente statica l'ipotetico comportamento doveroso, supposto come realizzato, il singolo evento lesivo, verificatosi, sarebbe, o non, venuto meno, mediante un enunciato esplicativo "coperto" dal sapere scientifico del tempo.
È stata sottoposta all'esame delle Sezioni Unite la controversa questione se "in tema di reato colposo omissivo improprio, la sussistenza del nesso di causalità fra condotta omissiva ed evento, con particolare riguardo alla materia della responsabilità professionale del medico-chirurgo, debba essere ricondotta all'accertamento che con il comportamento dovuto ed omesso l'evento sarebbe stato impedito con elevato grado di probabilità "vicino alla certezza", e cioè in una percentuale di casi "quasi prossima a cento", ovvero siano sufficienti, a tal fine, soltanto "serie ed apprezzabili probabilità di successo" della condotta che avrebbe potuto impedire l'evento".
Sul tema si erano delineati due diversi indirizzi interpretativi della Corte di Cassazione:
Il primo orientamento, tradizionale e maggioritario riteneva sufficienti "serie ed apprezzabili probabilità di successo" per l'azione impeditiva

dell'evento, anche se limitate e con ridotti coefficienti di probabilità, anche in misura al 50%.
Un secondo e più recente orientamento richiedeva la prova che il comportamento alternativo dell'agente avrebbe impedito l'evento lesivo con un elevato grado di probabilità "prossimo alla certezza", e cioè in una percentuale di casi "quasi prossima a cento".
Con particolare riferimento ai delitti omissivi impropri nell'esercizio dell'attività medico-chirurgica la questione era stabilire quale fosse il grado di probabilità richiesto quanto all'efficacia impeditiva e salvifica del comportamento alternativo, omesso ma supposto come realizzato, rispetto al singolo evento lesivo.
Secondo un primo indirizzo interpretativo, le accentuate difficoltà probatorie ed il valore meramente probabilistico della spiegazione avrebbero legittimato un affievolimento dell'obbligo del giudice di pervenire ad un accertamento rigoroso della causalità. In considerazione del valore primario del bene giuridico protetto in materia di trattamenti terapeutici e chirurgici, si sarebbe dovuto riconoscere appagante valenza persuasiva a "serie ed apprezzabili probabilità di successo" dell'ipotetico comportamento doveroso, omesso ma supposto mentalmente come realizzato, sull'assunto che "quando è in gioco la vita umana anche poche probabilità di sopravvivenza rendono necessario l'intervento del medico".
Le Sezioni Unite non hanno condiviso questa soluzione, poiché, con la tralaticia formula delle "serie ed apprezzabili probabilità di successo" dell'ipotetico intervento salvifico del medico si finisce per esprimere coefficienti di "probabilità" indeterminati, sovrapponendosi aspetti deontologici e di colpa professionale per violazione del principio di precauzione al problema, strutturalmente distinto, dell'accertamento degli elementi costitutivi della fattispecie criminosa tipica.
La giurisprudenza spesso confonde la componente omissiva dell'inosservanza delle regole cautelari, attinente ai profili di "colpa" del garante, rispetto all'ambito - prioritario - della spiegazione e dell'imputazione causale.
Ma pretese difficoltà di prova, ad avviso delle Sezioni Unite, non avrebbero mai potuto legittimare un'attenuazione del rigore nell'accertamento del nesso di condizionamento necessario e, con essa, una nozione "debole" della causalità che finirebbe per comportare un'abnorme espansione della responsabilità per omesso impedimento dell'evento, in violazione dei principi di legalità e tassatività della fattispecie e della garanzia di responsabilità per fatto proprio.
D'altra parte non era nemmeno sostenibile elevare a schemi di spiegazione del condizionamento necessario solo le leggi scientifiche universali e quelle statistiche che esprimano un coefficiente probabilistico "prossimo ad 100", cioè alla "certezza", quanto all'efficacia impeditiva della prestazione doverosa e omessa rispetto al singolo evento.
Mentre la "probabilità statistica" attiene alla verifica empirica circa la misura della frequenza relativa nella successione degli eventi, la "probabilità logica", contiene la verifica aggiuntiva dell'attendibilità dell'impiego della legge statistica per il singolo evento.
Il procedimento logico deve condurre alla conclusione caratterizzata da un "alto grado di credibilità razionale", quindi alla "certezza processuale", che, esclusa l'interferenza di decorsi alternativi, la condotta omissiva dell'imputato è stata condizione "necessaria" dell'evento, attribuibile per ciò all'agente come fatto proprio.
Ex adverso, l'insufficienza, la contraddittorietà e l'incertezza probatoria, quindi il plausibile e ragionevole dubbio sulla reale efficacia condizionante della singola condotta omissiva all'interno della rete di causazione, non può non comportare la neutralizzazione dell'ipotesi prospettata dall'accusa e l'esito assolutorio stabilito dall'art. 530 co. 2 c.p.p., secondo il canone di garanzia "in dubio pro reo".
Pertanto, in ordine al problema dell'accertamento del rapporto di causalità, con particolare riguardo alla categoria dei reati omissivi impropri ed allo specifico settore dell'attività medico-chirurgica, le SS.UU della Corte di Cassazione hanno enunciato i seguenti principi di diritto:
a) il nesso causale può essere ravvisato quando, alla stregua del giudizio controfattuale condotto sulla base di una generalizzata regola di esperienza o di una legge scientifica - universale o statistica -, si accerti che, ipotizzandosi come realizzata dal medico la condotta doverosa impeditiva dell'evento, questo non si sarebbe verificato, ovvero si sarebbe verificato ma in epoca significativamente posteriore o con minore intensità lesiva;
b) non é consentito dedurre automaticamente dal coefficiente di probabilità espresso dalla legge statistica la conferma, o meno, dell'esistenza del nesso causale, poiché il giudice deve verificarne l'esistenza nel caso concreto, sulla base delle circostanze del fatto e dell'evidenza disponibile, così che, all'esito del ragionamento probatorio che ab-

bia altresì escluso l'interferenza di fattori alternativi, risulti processualmente certa la conclusione che la condotta omissiva del medico è stata condizione necessaria dell'evento lesivo con "alto o elevato grado di credibilità razionale" o "probabilità logica";
c) l'insufficienza, la contraddittorietà e l'incertezza del riscontro probatorio sulla ricostruzione del nesso causale, quindi il ragionevole dubbio, in base all'evidenza disponibile, sulla reale efficacia condizionante della condotta omissiva del medico rispetto ad altri fattori interagenti nella produzione dell'evento lesivo, comportano la neutralizzazione dell'ipotesi prospettata dall'accusa e l'esito assolutorio del giudizio.
È stata pertanto elaborata la seguente massima:
Nel reato colposo omissivo improprio il rapporto di causalità tra omissione ed evento non può ritenersi sussistente sulla base del solo coefficiente di probabilità statistica, ma deve essere verificato alla stregua di un giudizio di alta probabilità logica, sicché esso è configurabile solo se si accerti che, ipotizzandosi come avvenuta l'azione che sarebbe stata doverosa ed esclusa l'interferenza di fattori causali alternativi, l'evento, con elevato grado di credibilità razionale, non avrebbe avuto luogo ovvero avrebbe avuto luogo in epoca significativamente posteriore o con minore intensità lesiva.
Cass. SSUU sentenza n. 30328 del 10.7.2002 imp. Franzese
Cass. Sez. 4ª sentenza n. 10819/09 datata 4.3.09 imp. Ferlito
Conforme
Cass. Sez. 4ª Sentenza n. 17523 del 26.3.2008 imp. Franchi
Conforme

POSTERS

1 • CASI CLINICI (1)

P1:01
COMPARSA E PROGRESSIONE DI NODULOSI POLMONARE REUMATOIDE MA NON RIATTIVAZIONE DI TUBERCOLOSI LATENTE IN CORSO DI TERAPIA ANTI-TNF ALFA: DISSOCIAZIONE TRA LE MANIFESTAZIONI ARTICOLARI ED EXTRA ARTICOLARI IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE
G. Porru, A. Cauli, M. Piga, A. Vacca, P. Garau, A. Gabba, V. Ibba, A. Mathieu
Cagliari

P1:02
ARTRITE REUMATOIDE IN SOGGETTO CON ORTICARIA CRONICA E PREGRESSA INFEZIONE DA EPATITE B: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO IN TRATTAMENTO CON CERTOLIZUMAB-PEGOL
M. De Andres[1], P. Santonocito[1], A. Rapisarda[1], A. Russo[2], S. Tropea[1], E. Battaglia[1]
[1]Catania, [2]Messina

P1:03
UN PANNO SINOVIALE ORFANO COME UNICA O INIZIALE MANIFESTAZIONE IN UN CASO DI ARTRITE REUMATOIDE MASCHILE
P. Amato[1], E. Amoroso[2], P. Sabatini[1]
[1]Cava Dei Tirreni, SA, [2]Nocera Inferiore, SA

P1:04
NODULO REUMATOIDE MENINGEO IN POLIMIALGIA REUMATICA
E. Allevi, G. Erba, M. Riva, M.R. Pozzi
Monza

P1:05
UN CASO DI TUMEFAZIONE SOVRASCAPOLARE IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE AGGRESSIVA E REFRATTARIA
A. Soldi, O. De Lucia, M. Biggioggero, E.G. Favalli
Milano

P1:06
ABATACEPT IN MONOTERAPIA IN PAZIENTE NEUTROPENICO E CON ANAMNESI DI PATOLOGIA ONCOLOGICA
S. Parisi, M. Scarati, F. Ambrogio, M. Bruzzone, C. Centanaro Di Vittorio, R. De Giovanni, A. Laganà, C.L. Peroni, E. Fusaro
Torino

P1:07
DISTRIBUZIONE ASIMMETRICA CLINICA ED ECOGRAFICA DELL'ARTRITE REUMATOIDE IN UN CASO DI EMIPLEGIA POST EVENTO CEREBROVASCOLARE
M. Ricci, M. Biggioggero, A. Soldi, E.G. Favalli
Milano

P1:08
EFFICACIA DI ABATACEPT NELL'INDURRE LA REMISSIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE CON CARATTERI DI AGGRESSIVITÀ
M. Fabbroni, C. Giannitti, S. Manganelli, M. Galeazzi
Siena

P1:09
VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ED IN TRATTAMENTO CON ABATACEPT
S. Bello, C. Rotondo, C. Bonali, L. Serafino, N. Terlizzi, O. Maiorano, G. Guarno, G. Lapadula
Bari

P1:10
UN CASO DI RECIDIVA DI PNEUMOPATIA INTERSTIZIALE NON INFETTIVA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON DUE DIFFERENTI FARMACI BIOLOGICI
G. Santoboni, F. Cannarile, G. Mirabelli, A. Alunno, E. Bartoloni, F. Luccioli, D. Biscontini, V. Valentini, C. Pazzi, S. Croci, R. Gerli
Perugia

P1:11
COXALGIA PERSISTENTE IN PAZIENTE CON PREGRESSA DAIGNOSI DI EPATITE AUTOIMMUNE
V. Ramazzotti, E. Bracci, G.P. Martino, G. Pomponio, G. Moroncini, A. Gabrielli
Ancona

P1:12
ANEMIA MEGALOBLASTICA IN CORSO DI TERAPIA CON LEFLUNOMIDE. DISCUSSIONE DI UN CASO CLINICO
A. Parisi, R. Buono, R. Russo, G. Uomo
Napoli

P1:13
ARTRITE PSORIASICA ED INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO TRATTATO CON ETANERCEPT
C. Naclerio[1], R. Tirri[2], G. Valentini[2]
[1]Salerno, [2]Napoli

P1:14
HERPES ZOSTER IN UN PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA IN TRATTAMENTO CON ETANERCEPT
N. Maruotti, F. D'Onofrio, A. Gaudio, N. Santoro, F.P. Cantatore
Foggia

P1:15
SINDROME DI MELKERSSON-ROSENTHAL IN UN PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA IN TRATTAMENTO CON ANTI-TNF ALFA
A. Gaudio, A. Corrado, N. Maruotti, F.P. Cantatore
Foggia

P1:16
EFFETTI COLLATERALI DA USO CRONICO DI COLCHICINA: UN CASO CLINICO SOSPETTO
A. Belotti Masserini, P. Colombelli, S. Panza, G. Dognini, F. Cagnoni, M. Destro
Treviglio, BG

P1:17
TRATTAMENTO PODOLOGICO DELL'AVAMPIEDE CON SOLETTE PLANTARI E ORTESI DI SILICONE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E OSTEOARTROSI
A. Del Rosso, S. Maddali Bongi, E. Cavigli, B. Ferretti, M. Matucci Cerinic
Firenze

P1:18
EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DELLE INFILTRAZIONI INTRA-ARTICOLARI CON ACIDO IALURONICO (SINOVIAL MINI) NELLA RIZOARTROSI DEL POLLICE
E. Battisti, A. Albanese, C. Corallo, A. Montella, N. Giordano
Siena

P1:19
UN INUSUALE LIQUIDO SINOVIALE DI COLORE NERO
C. Baldi, M. Bardelli, E. Selvi, S. Lorenzini, I. Fineschi, L. Menza, M. Galeazzi
Siena

2 • CASI CLINICI (2)

P2:20
SICUREZZA DI METHOTREXATE ED ETANERCEPT IN UN PAZIENTE CON FAVISMO
L. Santo[1], I.B. Santo[2]
[1]Barletta, [2]Roma

P2:21
EFFICACIA DI AZATIOPRINA E BASSE DOSI DI STEROIDI IN PAZIENTE AFFETTO DA POLI-PATOLOGIA IMMUNOMEDIATA
L. Navarini, E.M. Zardi, F. Buzzulini, D. Margiotta, P. Piccinni, A. Afeltra
Roma

P2:22
ETANERCEPT NEL TRATTAMENTO DI UNA SPONDILITE ANCHILOSANTE B27 POSITIVA ASSOCIATA A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
G. Ciancio, S. Bonazza, M. Govoni
Ferrara

P2:23
SINDROME EMOFAGOCITICA IN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
A. Kuzenko, F. Crema, I. Castagno, E. Napolitano, L. Sosso, G. De Rosa, M.T. Bertero
Torino

P2:24
FORMA CATASTROFICA DI SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI. CASO CLINICO
F. Giorgetti, M. Mirabile, M.L. Minnucci, A. Tassetti, M. Del Papa, C. Quattrini, P.M. Squadroni, R. Centurioni
Civitanova Marche, MC

P2:25
BRADICARDIA SINUSALE ED IPERECOGENICITÀ DEI MUSCOLI PAPILLARI DELLE VALVOLE ATRIO-VENTRICOLARI IN UN FETO DI MADRE POSITIVA PER ANTICORPI ANTI-SSA/RO, TRATTATO CON UNA TERAPIA DI COMBINAZIONE
M. Facchinetti, T. Del Ross, M. Tonello, A. Hoxha, S. Cuffaro, T. Tison, A. Ruffatti, L. Punzi
Padova

P2:26
RETTO COLITE ULCEROSA IN PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
R. Colia, F. D'Onofrio, N. Melillo, F.P. Cantatore
Foggia

P2:27
DIAGNOSI DI LEISHMANIOSI VISCERALE IN PAZIENTE CON SOSPETTO LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
G. Gigliucci, E. Ballanti, B. Kroegler, M.S. Chimenti, E. Greco, M. Rinaldi, R. Perricone
Roma

P2:28
UN CASO DI LES PARANEOPLASTICO ASSOCIATO A CARCINOMA PAPILLIFERO DELLA TIROIDE
M. Bellan, P.P. Sainaghi, R. Molinari, D. Sola, C. Cerutti, C. Ferrari, E. Mossio, A. Nerviani, M. Steffanini, M. Pirisi
Novara

P2:29
OSTEONECROSI MULTIPLE A GENESI STEROIDEA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA POLINEVRITE CRONICA
M. Ricci, A. Hila, A. Murgo, P.L. Meroni
Milano

P2:30
IPPOCRATISMO DIGITALE, PACHIDERMIA E PERIOSTOSI: LA SINDROME DI TOURAINE-SOLENTE-GOLE
A. Lo Gullo, R. Lo Gullo, G. Bagnato, A. Saitta
Messina

P2:31
OSTEOGENESI IMPERFETTA: DESCRIZIONE DI UN CASO TRATTATO CON PARATORMONE
A. Gaudio, A. Trotta, A. Neve, F.P. Cantatore
Foggia

P2:32
PAPILLEDEMA NELLA SINDROME DI SCHNITZLER: UNA MANIFESTAZIONE CLINICA NON NOTA
I. Orlando, L. Gabriele Falcone, G. La Montagna
Napoli

P2:33
SINDROME OVERLAP TRA SPONDILITE ANCHILOSANTE E SCLEROSI SISTEMICA CON INTERSTIZIOPATIA POLMONARE
L. Navarini, D. Margiotta, E.M. Zardi, L. Arcarese, A. Soriano, M.E. Pipita, A. Afeltra
Roma

P2:34
UN INSOLITO CASO DI ACROOSTEOLISI
M. Morgante, L.G. De Filippis, L. Bertero, M.G. Nallino
Mondovì, CN

P2:35
CARDIOMIOPATIA DILATATIVA IN CORSO DI POLIMIOSITE
R. Moretti, S. Gambini, L. Paolini, G. Nicoletti, M.G. Danieli
Ancona

P2:36
REMISSIONE CLINICA IN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE IN OVERLAP CON CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA IN TERAPIA CON ABATACEPT
S. Montalbano, D. Lubrano, E. Tirri, S.M. Corsaro
Napoli

P2:37
POLIARTRITE AD ETIOPATOGENESI RARA
C. Pintaudi, S. Giancotti, R. Cimino, V. Nesticò, D. Frontera, S. Riccio, G. Gallo, A. Cimellaro, A. Costantino, M. Conte, S. Mazzuca
Catanzaro

P2:38
SARCOMA DI KAPOSI E POLIMIALGIA REUMATICA IN TERAPIA CORTICOSTEROIDEA: CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA
M. Biggioggero, E.G. Favalli, P.L. Meroni
Milano

3 • CASI CLINICI (3)

P3:39
SPONDILITE ANCHILOSANTE OVERLAP ARTRITE REUMATOIDE: UN CASO CLINICO
M. Di Penta, P. Volpe, E. Celletti, R. Paganelli
Chieti

P3:40
L'ETERNO DUBBIO SARCOIDOSI O LINFOMA RISPECCHIATO IN UNA LOCALIZZAZIONE MUSCOLARE ATIPICA DI SARCOIDOSI
G. Ciboddo, A. Zanoni
Milano

P3:41
UN RARO CASO DI LINFOMA INTRAVASCOLARE: DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON STILL DELL'ADULTO E VASCULITE ANCA POSITIVA
G. Di Colo, E. Catarsi, M. Carbone, G.M.L. Rizzelli, E. Caltran, A. Tavoni
Pisa

P3:42
ASSOCIAZIONE DI METHOTREXATE E CICLOSPORINA NEL TRATTAMENTO DELLO SCLEROMIXEDEMA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO
E. Caltran, G. Di Colo, E. Catarsi, G.M.L. Rizzelli, P. Migliorini, A. Tavoni
Pisa

P3:43
MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONALITÀ EPATICA DOPO TRATTAMENTO CON IDROSSICLOROCHINA IN CORSO DI CONNETTIVITE MISTA
M. Calabria, C. Bruno, F. Ursini, A. Grembiale, S. Naty, R.D. Grembiale
Catanzaro

P3:44
COME POTER CAMMINARE NONOSTANTE UNA SEVERA MIOSITE A CORPI INCLUSI: DESCRIZIONE DI UN CASO CURIOSO
L. Bettoni[1], M. Chiappini[2]
[1]Manerbio, BS, [2]Leno, BS

P3:45
SINDROME MIELODISPLASTICA ASSOCIATA A MORBO DI BEHÇET: EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON RITUXIMAB
F. Benaglio, S. Balduzzi, B. Xoxi, L. Cavagna, C. Montecucco, R. Caporali
Pavia

P3:46
SINDROME DI SCHNITZLER, DESCRIZIONE DI DUE CASI CLINICI
S. Barsotti[1], R. Neri[1], V. Iacopetti[2], I. Del Corso[1], S. Bombardieri[1]
[1]Pisa, [2]Lucca

P3:47
SINDROME DI SJÖGREN E COINVOLGIMENTO EPATICO IN ETÀ PEDIATRICA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO
E. Del Giudice, F. Ferrari, E. Marocchi, F. Conti, A. Dilillo, G. Valesini, S. Cucchiara
Roma

P3:48
EFFICACIA DELL'ANTICORPO MONOCLONALE ANTI-RECETTORE DELL'IL6 (AB ANTI-IL6R) NELLA SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA (SSC)
M. Saracco, E. Bellis, G. Rovera, R. Pellerito
Torino

P3:49
MODULAZIONE ANTI CD20 NEL CONTROLLO DELL'ATTIVITÀ RESIDUA MINIMA POST TRAPIANTOLOGICA NELLA SCLEROSI SISTEMICA: UN CASO PARADIGMATICO
A. De Cata, F. Molinaro, M. Bernal, G. Mazzoccoli, M. Inglese, M. Dagostino, P. Scalzulli, N. Cascavilla, G. Vendemiale
San Giovanni Rotondo, FG

P3:50
EFFICACIA DI BOSENTAN A BASSE DOSI NELLA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI ULCERE DIGITALI IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA SCLEROSISISTEMICA
N. Bertolini, C. Esposito, A. Parisi, G. Tramontano, G. Loi, A. Spanò, R. Scarpa
Napoli

P3:51
NEUROFIBROMATOSI DI TIPO I IN PAZIENTE CON SCLEROSI SISTEMICA
C. Esposito, N. Bertolini, A. Parisi, V. Bruner, S. Padula, A. Spanò, R. Scarpa
Napoli

P3:52
MALATTIA DA IGG4 CARATERIZZATA DA FIBORSI RETROPERITONEALE E NODULI POLMONARI: FOLLOW-UP DI 9 ANNI
L. Picco, L. Quartuccio, G. De Maglio, S. Pizzolitto, F. Silvestri, S. De Vita
Udine

P3:53
POLMONITE DA CANDIDA ALBICANS IN PAZIENTE CON SINDROME DI SJÖGREN COMPLICATA DA INTERSTIZIOPATIA POLMONARE E BRONCHIECTASIE
G. Sambataro, E.M. Zardi, B. Marigliano, F. Pignataro, A. Rigon, M. Lo Vullo, A. Vernuccio, A. Afeltra
Roma

P3:54
ACIDOSI TUBULARE RENALE SINTOMATICA COME PRIMA MANIFESTAZIONE DI UNA SINDROME DI SJÖGREN: QUANDO IL REUMATOLOGO FA LA DIFFERENZA
L.G. De Filippis[1], M. Morgante[1], D. Falconi[2], M.G. Nallino[1]
[1]Mondovì, CN, [2]Ceva, CN

P3:55
SINDROME ATTIVAZIONE MACROFAGICA E MALATTIE AUTOIMMUNI
A. Marucci, V. Di Bello, N. Melillo, F.P. Cantatore
Foggia

P3:56
DISSECAZIONE CORONARICA E POSITIVITÀ DEGLI RNP: MANIFESTAZIONE INIZIALE DI MALATTIA MISTA DEL TESSUTO CONNETTIVO?
D. Astorri, A. Salzmann, M.G. Taddeo, A. Musto, F. Versaci, N. Ferrara, E. Lubrano Di Scorpaniello
Campobasso

P3:57
UN INSOLITO CASO DI ENTEROARTRITE IN DUE GEMELLE MONOCORIALI HLA B27 NEGATIVE
L. Santo[1], I.B. Santo[2]
[1]Barletta, BT, [2]Roma

4 • CASI CLINICI (4)

P4:58
UNA REAZIONE PARADOSSA ALL'INFLIXIMAB: DA SAPHO A PSORIASI ECZEMATO-PUSTOLOSA GENERALIZZATA
G.P. Martino, P. Fraticelli, M. Giannoni, A. Campanati, A. Kafyeke, M. Lucci, I. Paglione, A. Offidani, A. Gabrielli
Ancona

P4:59
EFFICACIA DI ETANERCEPT IN UN CASO DI SPONDILITE ANCHILOSANTE E FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE
G. Amato, M. Di Giangi, R. Foti
Catania

P4:60
GRANULOMATOSI DI WEGENER ESORDITA CON UVEITE
E. Valcamonica[1], R. Andracco[1], O. De Lucia[1], A. Murgo[1], E. Paresce[1], D. Comi[1], L. Pisoni[1], D. Menta[2], P.L. Meroni[1]
[1]Milano, [2]Vizzolo Predabissi, MI

P4:61
INTERESSAMENTO AUTOIMMUNE DELLE GHIANDOLE SALIVARI: SIALOADENITE EOSINOFILA QUALE ESORDIO DI SINDROME DI CHURG-STRAUSS
F. Tovoli, C. Lalanne, R. Menichella, A. Vannini, M. Frisoni, L. Bolondi
Bologna

P4:62
GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE AD ESORDIO POST-VACCINICO: 'ASIA SYNDROME'? ESPERIENZA DI UN CASO
A. Soriano, A. Rigon, M. Lo Vullo, G. Sambataro, L. Navarini, M. Callea, A. Onetti-Muda, A. Afeltra
Roma

P4:63
COESISTENZA DI ARTERITE TAKAYASU E MALATTIA CELIACA
A. Mele, R. Colia, A. Corrado, F.P. Cantatore
Foggia

P4:64
VASCULITE DEI PICCOLI VASI IN COSO DI ENDOCARDITE BATTERICA
A. Floris, P. Garau, A. Cauli, M. Dessì, S. Sanna, D. Perra, A. Mathieu
Cagliari

P4:65
TRATTAMENTO CON IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA IN CORSO DI SINDROME DI CHURG-STRAUSS CON COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO: DESCRIZIONE DI UN CASO
E. Ballanti, G. Di Muzio, L. Novelli, M.S. Chimenti, G. Gigliucci, M.D. Guarino, R. Perricone
Roma

P4:66
SUCCESSO DELLA TERAPIA CON RITUXIMAB NEL TRATTAMENTO DI UN RARO CASO DI ARTERITE DI TAKAYASU CON NASO A SELLA
E. Catarsi, E. Caltran, G. Di Colo, G.M.L. Rizzelli, P. Migliorini, A. Tavoni
Pisa

P4:67
TOSSE STIZZOSA: PRESENTAZIONE ATIPICA DI UNA VASCULITE DEI GRANDI VASI
D. Prisco, A. Balloni, W. Capeci, M.M. Luchetti, A. Gabrielli
Ancona

P4:68
TWO CONSECUTIVE PREGNANCIES IN A RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENT AFTER PRE-CONCEPTIONAL EXPOSURE TO RITUXIMAB
R. Gualtierotti, F. Ingegnoli, A. Soldi, P.L. Meroni
Milano

P4:69
USO DI ABATACEPT IN DUE PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME OVERLAP, ARTRITE REUMATOIDE E FORMA LIMITATA DI SCLEROSI SISTEMICA, NON RISPONDENTE AI FARMACI ANTI-TNF. PROFILI DI EFFICACIA E SICUREZZA

U. Massafra[1], E. Bizzi[1], F. Vacca[1], F. Giovannangeli[1], M. Fabbroni[2], F. Bellisai[2], S. Manganelli[2], M. Galeazzi[2], M. Cassol[1], A. Migliore[1]
[1]Roma, [2]Siena

P4:70
CONFRONTO RADIOGRAFICO, GONIOMETRICO E STRUMENTALE NELLA VALUTAZIONE STATICA E DINAMICA DEL RACHIDE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA SPONDILITE ANCHILOSANTE: CASE REPORT

E. Giannotti, S. Del Din, S. Peharec, Z. Sawacha, M. Sambini, A. Frizziero, C. Cobelli, S. Masiero
Padova

P4:71
EFFICACIA DI TOCILIZUMAB IN 2 PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET NON RESPONSIVA AL TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TNF

S. D'Angelo, P. Leccese, A. Padula, A. Nigro, M. Gilio, C. Palazzi, I. Olivieri
Potenza

P4:72
ARTERITE DI TAKAYASU REFRATTARIA ALLA TERAPIA STANDARD: REPORT DI DUE CASI TRATTATI CON SUCCESSO CON ANTI-TNF

I. Paglione[1], P. Fraticelli[1], A.M. Di Carlo[2], A. Kafyeke[1], M. Lucci[1], G.P. Martino[1], G. Frausini[2], A. Gabrielli[1]
[1]Ancona, [2]Fano, PU

P4:73
PERFORAZIONE DIVERTICOLARE E SARCOMA DI KAPOSI COMPLICANZE DELLA TERAPIA CON RITUXIMAB NELLA GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE (WEGENER)

M. Covelli, C. Rotondo, L. Coladonato, C. Scioscia, M.G. Anelli, L. Dinoia, F. Iannone, G. Lapadula
Bari

P4:74
ARTERITE GIGANTOCELLULARE LOCALIZZATA ALLE ARTERIE DEGLI ARTI IN ASSENZA DELL'INTERESSAMENTO TEMPORALE E/O AORTICO: PRESENTAZIONE CLINICA ED ESAMI STRUMENTALI UTILIZZATI PER PORRE DIAGNOSI

A. Berti, C. Campochiaro, G. Cavalli, M. Sabbadini, L. Dagna
Milano

P4:75
MANIFESTAZIONE CUTANEA DI POLIARTERITE NODOSA (CPAN): TRATTAMENTO CON BOSENTAN DI DUE CASI DI ULCERE DELLE ESTREMITÀ DISTALI

L. Castelnovo, F. Saccardo, P. Novati, G. Monti
Saronno, VA

P4:76
PETECCHIE E PORPORA AGLI ARTI INFERIORI: SOLO MALATTIA CUTANEA? CASE REPORT

S. Canazza, P. Rossini, M. Corradini, N. Farinato, M. Manfredini, G. Bernardi, G. Arioli
Secchia Pieve di Coriano, MN

5 • ARTRITE REUMATOIDE (1)

P5:77
IL TRATTAMENTO CON SECUKINUMAB NON HA EFFETTI SUL PROFILO LIPIDICO NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO DI FASE II, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, CONTROLLATO VERSO PLACEBO

S. Adami[1], P. Durez[2], M. Genovese[3], H. Kellner[4], C.E. Codding[5], G. Ligozio[6], H. Richards[7], C. Escrig[7], S. Mpofu[7]
[1]Verona, [2]Brussels - BE, [3]Stanford - CA, [4]Munich - DE, [5]Oklahoma - OK, [6]East Hanover - NJ, [7]Basel - CH

P5:78
SIGNIFICATO DELLA SORVEGLIANZA IMMUNOLOGICA MEDIANTE GENE EXPRESSION PROFILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE
M. Caminiti, G. Pagano Mariano, F. Calabrese, R. Caminiti, M. Cuzzola
Reggio Calabria

P5:79
RISCHIO INFETTIVO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE IN RELAZIONE AL TIPO DI TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA
M.I. Biondo, V. Germano, M.S. Cattaruzza, J. Osborn, R. Di Rosa, E. Podestà, A. Picchianti Diamanti, S. Salemi, R. D'Amelio
Roma

P5:80
GLI AGENTI BLOCCANTI IL TNFALFA MODULANO SELETTIVAMENTE L'ESPRESSIONE DI FATTORE TESSUTALE PIASTRINICO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE
N. Maugeri, M. Baldini, P. Rovere-Querini, G. Peretti, M.G. Sabbadini, E. Baldissera, A.A. Manfredi
Milano

P5:81
EARLY ARTHRITIS: STUDIO OSSERVAZIONALE IN 11 CENTRI REUMATOLOGICI REGIONALI
M. Bruschi[1], S. Giacuzzo[1], I. Farina[1], S. Bonazza[1], E. Galuppi[1], M. Trevisani[2], D. Chiarini[2], P. Macchioni[3], D. Concesi[4], L. Mancarella[2], F. Girelli[5], F. Mascella[6], L. Montaguti[7], G. Sandri[8], M. Govoni[1]
[1]Ferrara, [2]Bologna, [3]Reggio Emilia, [4]Piacenza, [5]Forlì, [6]Rimini, [7]Cesena, [8]Modena

P5:82
GALACTOXYLOMANNAN (GALXM) IS COMPARABLE TO METHOTREXATE IN THE MODULATION OF TREG/TH17 BALANCE IN RHEUMATOID ARTHRITIS
A. Alunno[1], E. Pericolini[1], O. Bistoni[1], E. Gabrielli[1], S. Caterbi[1], E. Bartoloni[1], E. Cenci[1], S. Chow[2], F. Cannarile[1], A. Casadevall[2], A. Vecchiarelli[1], R. Gerli[1]
[1]Perugia, [2]New York City - NY

P5:83
IL TRATTAMENTO CON ANTITNF-ALFA È ASSOCIATO CON UN AUMENTO DELLA STIFFNESS EPATICA NEI PAZIENTI HBV CARRIERS OCCULTI
R. Tirri, G. Stornaiuolo, P. Sessa, M. Orefice, I. Puca, G. Brancaccio, G. Valentini, G.B. Gaeta
Napoli

P5:84
PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON TOCILIZUMAB NELLA REALE PRATICA CLINICA: RISULTATI DELL'ANALISI AD INTERIM DELLO STUDIO TRUST
R. Caporali[1], P. Sarzi Puttini[2], S.M. Corsaro[3], M. Matucci Cerinic[4], L. De Riso[5], S. Bombardieri[6], A.L. Fedele[7], M. Govoni[8], A. Migliore[7], G. Bianchi[9], M. Caminiti[10], P. Clerico[11], N. Malavolta[12], A. Ricioppo[13], S. De Silva[14], M.G. Longu[15], N. Romeo[16], B. Marasini[17], D. Caputo[18], V. Rogai[19]
[1]Pavia, [2]Milano, [3]Napoli, [4]Firenze, [5]Gragnano, NA, [6]Pisa, [7]Roma, [8]Cona, FE, [9]Arenzano, GE, [10]Reggio Calabria, [11]Torino, [12]Bologna, [13]Vimercate, MB, [14]Avellino, [15]Sassari, [16]Cuneo, [17]Rozzano, MI, [18]Salerno, [19]Monza

P5:85
SICUREZZA ED EFFICACIA DI ABATACEPT IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE ED EPATITE CRONICA B
E. Celletti, E. Sabatini, P. Volpe, M. Di Penta, R. Paganelli
Chieti

P5:86
PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN MONOTERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA
V. Bruner, A. Spanò, G. Tramontano, N. Bertolini, S. Padula, G. Loi, R. Scarpa
Napoli

P5:87
PERSISTENZA IN TERAPIA E CAUSE DI FALLIMENTO IN UNA CASISTICA DI 345 PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI
I. Prevete, G.D. Sebastiani, M. Antonelli, S. Antonelli, M. Bracci, F. Ceralli, A. Iuliano, M. Marini, F. Sensi, G. Minisola
Roma

P5:88
COINVOLGIMENTO CARDIACO NELL'ARTRITE REUMATOIDE: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI
G. Pistone, S. Messina, S. Amico, L. Calvo, P. Vitale, M. Catanoso, R. Scaglione, G. Licata, S. Corrao
Palermo

P5:89
VALUTAZIONE ECONOMICA DI ADALIMUMAB PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE IN ITALIA
A. Marcellusi[1], L. Gitto[1,3], T. Kongnakorn[3], A. Benedict[3], J.W. Shaw[4], P. Giannantoni[1], M. Cifaldi[4], G. Attinà[5], F.S. Mennini[1,3]
[1]Roma, [2]Catania, [3]London - UK, [4]Chicago - IL, [5]Campoverde, LT

P5:90
FUNZIONE CARDIORESPIRATORIA, ARTERIAL STIFFNESS E LIVELLI DI NT-PRO BNP IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO
N. Galiano, A. Zoli, G. Comerci, S.L. Bosello, A.L. Fedele, F. Forni, F. Loperfido, G. Ferraccioli
Roma

P5:91
POSSIBILE RUOLO PREDITTIVO DEI LIVELLI SIERICI DI VITAMINA D NELL'EVOLUZIONE CLINICA DELL'ARTRITE REUMATOIDE DI RECENTE INSORGENZA: FOLLOW-UP DI 12 MESI
S. Frisenda, I. Barchetta, M.C. Gerardi, C. Iannuccelli, D. Di Renzi, M.G. Cavallo, G. Valesini, M. Di Franco
Roma

P5:92
TASSO DI PERSISTENZA IN TERAPIA DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON TERAPIA BIOLOGICA: DATI REAL-LIFE A 10 ANNI
E.G. Favalli, A.E. Penatti, M. Biggioggero, A. Marchesoni, P.L. Meroni
Milano

P5:93
EFFICACIA E SICUREZZA DI ABATACEPT NEL TRATTAMENTO DELL'AR NELLA PRATICA CLINICA: ANALISI AD INTERIM A 6 MESI DELLA COORTE ITALIANA DELLO STUDIO ACTION
M. Galeazzi[1], M. Fabbroni[1], M. Caminiti[2], G. Pagano Mariano[2], S.M. Corsaro[3], D. Lubrano[3], E. Fusaro[4], M. Bruzzone[4], M. Muratore[5], L. Quarta[5], H. Nüßlein[6], R. Alten[7], M. Le Bars[8], A. Bellatreccia[9]
[1]Siena, [2]Reggio Calabria, [3]Napoli, [4]Torino, [5]San Cesario di Lecce, LE, [6]Norimberga - DE, [7]Berlino - DE, [8]Rueil-Malmaison - FR, [9]Roma

P5:94
LA TECNOLOGIA TOUCH-SCREEN PUÒ FACILITARE LA RACCOLTA DEI DATI "PATIENT-REPORTED OUTCOMES" IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: LA NOSTRA ESPERIENZA QUOTIDIANA
A. Ciapetti, F. Salaffi, S. Gasparini, W. Grassi
Jesi, AN

P5:95
ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI: CAUSE DI SOSPENSIONE E MONITORAGGIO DELLA REMISSIONE (DATI PRELIMINARI)
G. Vukatana, M. Trevisani, A. Buffa, E. Rossi, S. Corvaglia, C. Bentivenga, R. Mulè, N. Malavolta
Bologna

P5:96
SICUREZZA A LUNGO TERMINE DEGLI ANTI TNFALFA IN PAZIENTI CON ARTRITI INFIAMMATORIE E INFEZIONE DA HBV: FOCUS SULLO STATO HBSAB
R. Tirri, G. Stornaiuolo, P. Sessa, I. Puca, G. Brancaccio, G.B. Gaeta, G. Valentini
Napoli

P5:97
TOCILIZUMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE: UN'ESPERIENZA DI REAL LIFE, MONOTERAPIA E TERAPIA DI COMBINAZIONE
G. Rovera, M. Saracco, C. Lomater, R. Pellerito
Torino

6 • ARTRITE REUMATOIDE (2)

P6:98
RIATTIVAZIONE DEL VIRUS DELL'EPATITE B DOPO TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE REUMATICHE
S. Salvatore[1], G. Serviddio[2], E. Lupi[3], P. Rossi[3], V. Rossi[3], L. Musaio[3], M. Limonta[3], A.L. Brucato[3], P. Marabelli[1], G. Menozzi[1], V. Bellia[1], P. Parravicini[1]
[1]Sondrio, [2]Foggia, [3]Bergamo

P6:99
INDUZIONE E MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE CLINICA E RADIOGRAFICA NELL'ARTRITE REUMATOIDE MODERATA CON ETANERCEPT 25 MG UNA VOLTA ALLA SETTIMANA
B. Raffeiner, F. Ometto, C. Botsios, M. Canova, L. Bernardi, C. Vezzari, S. Todesco, P. Sfriso, L. Punzi
Padova

P6:100
CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS IN A RA COHORT AND IN HEALTHY CONTROLS: USEFULNESS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE
C. Lauriti, A. Falco, L. Di Battista, L. Di Matteo
Pescara

P6:101
USE OF TNF-ALFA INHIBITORS FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: 10 YEARS OF EXPERIENCE IN TRENTINO
M. Felicetti[1], F. Dolzani[2], R. Bortolotti[2], P. Sfriso[1], U. Fiocco[1], G. Paolazzi[2], L. Punzi[1]
[1]Padova, [2]Trento

P6:102
INFLUENZA DEL TREAT-TO-TARGET SULLA RISPOSTA CLINICA AI FARMACI BIOLOGICI NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE INIZIALE
M. Todoerti, L. Cavagna, N. Boffini, V. Grosso, C. Montecucco, R. Caporali
Pavia

P6:103
CORRELAZIONI TRA LO SVILUPPO DI ANTICORPI IGA E IGM ANTI FARMACI BIOLOGICI ANTI TNFALPHA, ATTIVITÀ DI MALATTIA E REAZIONI DA IPERSENSIBILITÀ IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE
M. Benucci[1], M. Manfredi[1], M. Infantino[1], P. Sarzi Puttini[2], F. Atzeni[2]
[1]Firenze, [2]Milano

P6:104
EFFETTO DELLE TERAPIE PRECEDENTI SULL'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI ABATACEPT: ANALISI AD INTERIM A 6 MESI DELLA COORTE ITALIANA DELLO STUDIO ACTION
M. Galeazzi[1], M. Fabbroni[1], M. Caminiti[1], G. Pagano Mariano[2], S.M. Corsaro[3], D. Lubrano[3], E. Fusaro[4], S. Parisi[4], M. Muratore[5], L. Quarta[5], H. Nüßlein[6], R. Alten[7], M. Le Bars[8], A. Bellatreccia[9]
[1]Siena, [2]Reggio Calabria, [3]Napoli, [4]Torino, [5]San Cesario di Lecce, LE, [6]Norimberga - DE, [7]Berlino - DE, [8]Rueil-Malmaison - FR, [9]Roma

P6:105
TERAPIA BIOLOGICA NELLA ARTRITE REUMATOIDE: DRUG SURVIVAL DELLA TERAPIA CON ORENCIA VERSUS ALTRI BIOLOGICI
L. Quarta[1], E. Quarta[1], A. Grimaldi[1], F. Calcagnile[1], D. Costanza[1], L. Raho[1], S. Frisenda[2], M. Muratore[1]
[1]San Cesario di Lecce, LE, [2]Roma

P6:106
PROGETTO SUSTAIN: VANTAGGI E SODDISFAZIONE ESPRESSI DAI PAZIENTI
L. Quarta, M. Muratore
San Cesario di Lecce, LE

P6:107
CORRELATION OF CDAI, SDAI, RAPID3 AND DAS28-CRP IN A REAL-LIFE COHORT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH ETANERCEPT
A. Lurati, L. Bertani, D. Bompane, M.G. Marrazza, K.A. Re, M. Scarpellini
Magenta, MI

P6:108
CALCOLO DEL RATEO DI SOPRAVVIVENZA ALLA TERAPIA (RETENTION RATE) IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI ANTI TNF-ALFA
L. Di Battista, C. Lauriti, R. Zicolella, A. Di Matteo, M. Gabini, L. Di Matteo
Pescara

P6:109
TOCILIZUMAB IN MONOTERAPIA O IN ASSOCIAZIONE CON METHOTREXATE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: DUE GRUPPI A CONFRONTO
I. Fineschi, L. Menza, C. Baldi, J. Bonghi, M. Galeazzi
Siena

P6:110
EARLY ARTHRITIS CLINIC: ANALISI DEI MODELLI ORGANIZZATIVI E PROSPETTIVE DI MIGLIORAMENTO DEL PERCORSO ASSISTENZIALE NEL TERRITORIO DELL'EMILIA ROMAGNA, RISULTATI DI UNA SURVEY REGIONALE
S. Giacuzzo[1], M. Bruschi[1], E. Galuppi[1], I. Farina[1], S. Bonazza[1], N. Malavolta[1], M. Reta[1], P. Macchioni[1], G. Sandri[1], R. Meliconi[1], F. Girelli[1], F. Mascella[1], C. Concesi[1], L. Montaguti[1], S. Bosi[1], G. Delsante[1], C. Montecucco[2], G. Lapadula[3], G. Ferraccioli[4], M. Govoni[1]
[1]Gruppo Reumatologi Emilia Romagna, [2]Pavia, [3]Bari, [4]Roma

P6:111
ESPERIENZA IN UN SINGOLO CENTRO SUL TRATTAMENTO CON TOCILIZUMAB DEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE
C. Casu, E. Bruschi, E. Schito, L. Zahalkova, M. Muscarà, D. Filippini, E. Paresce, O.M. Epis
Milano

P6:112
ADALIMUMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE: AGGIORNAMENTO DELLE CAUSE DI SOSPENSIONE E CONSIDERAZIONI SULL'EFFICACIA
F. Ceralli, M. Antonelli, S. Antonelli, M. Bracci, M. Marini, G.D. Sebastiani, F. Sensi, G. Minisola
Roma

P6:113
CINQUE ANNI DI FOLLOW-UP IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON "EARLY INFLAMMATORY POLYARTHRITIS": L'ESPERIENZA DI BARI
M. Anelli, C. Scioscia, E. Lanciano, A. Notarnicola, G. Lopalco, E. Praino, L. Coladonato, S. Lopriore, N. Lascaro, A. Rinaldi, L. Serafino, F. Iannone, M. Covelli, G. Lapadula
Bari

P6:114
EVENTI AVVERSI IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE IN TRATTAMENTO CON BIOLOGICI: UNA FINESTRA SULLA REAL LIFE
I. Prevete, G.D. Sebastiani, M. Antonelli, S. Antonelli, M. Bracci, F. Ceralli, A. Iuliano, M. Marini, F. Sensi, G. Minisola
Roma

P6:115
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA TERAPEUTICA DI ABATACEPT IN 8 PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: REMISSIONE CLINICA IN 4 PAZIENTI CON EARLY ARTHRITIS
D. Lubrano, S. Montalbano, E. Tirri, S.M. Corsaro
Napoli

P6:116
ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE A BASSA SEVERITÀ DI COMORBILITÀ ED IN TERAPIA CON DMARDS E/O FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF
C. Bentivenga, F. Santi, E.R. Rinaldi, E.R. Cosentino, M. Trevisani, S. Corvaglia, N. Malavolta, C. Borghi
Bologna

P6:117
MIGLIORAMENTO DEL PROFILO HRQOL ASSOCIATO A RIDUZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA E DELL'INTENSITÀ DEL DOLORE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON SECUKINUMAB
A. Gnanasakthy[1], M. Kosinski[2], M. Genovese[3], U. Mallya[1], S. Mpofu[4], G. Ferraccioli[5]
[1]East Hanover - NJ, [2]Lincoln - NE, [3]Stanford - CA, [4]Basilea - CH, [5]Roma

P6:118
MODIFICAZIONI DELLA FUNZIONE ENDOTELIALE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON ABATACEPT
M. Benucci[1], M. Manfredi[1], M. Infantino[1], P. Sarzi Puttini[2], F. Atzeni[2]
[1]Firenze, [2]Milano

P6:119
ESPRESSIONE DEL MIR-223 NELLE CELLULE MONONUCLEATE CD3+ DEL SANGUE PERIFERICO E DEL LIQUIDO SINOVIALE, NEL SIERO E NEL TESSUTO SINOVIALE DELL'ARTRITE REUMATOIDE
C. Giannitti[1], I. Muscari[1], G.D. Sebastiani[2], I. Fineschi[1], I. Prevete[2], A. Iuliano[2], E. Balistreri[1], I. Gennai[1], S. Bugatti[3], R. Caporali[3], G. Minisola[2], C. Montecucco[3], M. Galeazzi[1]
[1]Siena, [2]Roma, [3]Pavia

7 • ARTROPATIE MICROCRISTALLINE, ARTROSI

P7:120
GESTIONE FARMACOLOGICA DELLA GOTTA IN ITALIA NEGLI ANNI 2005-2009: STUDIO NAZIONALE DI POPOLAZIONE
L. Cavagna[1], G. Trifirò[2], R. Caporali[1], P. Morabito[2], C. Ferrajolo[3], S. Pecchioli[4], M. Simonetti[4], G. Medea[4], C. Cricelli[4], A. Caputi[2], G. Mazzaglia[4], C. Montecucco[1]
[1]Pavia, [2]Messina, [3]Napoli, [4]Firenze

P7:121
INFLUENZA DELLA SINDROME METABOLICA SUGLI OUTCOME DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA GOTTA: ANALISI CROSS-SECTIONAL DELLO STUDIO KING
S. Parisi[1], E. Fusaro[1], M. Manara[2], E. Fracassi[3], G. Bagnato[4], M. Broggini[5], A. Calabrò[6], M. Caprioli[7], C. Montecucco[8], M. Matucci Cerinic[6], G. Minisola[9]
[1]Torino, [2]Milano, [3]Verona, [4]Messina, [5]Varese, [6]Firenze, [7]Vigevano, [8]Pavia, [9]Roma

P7:122
FATTORI ASSOCIATI A DISABILITÀ E QUALITÀ DELLA VITA IN PAZIENTI CON GOTTA: ANALISI RETROSPETTIVA DELLO STUDIO KING
F. Inverardi[1], C.A. Scirè[2], D. Galasso[3], F. Capsoni[2], G. D'Alessandro[4], G. D'Avola[5], C. Lauriti[6], G. Fabbriciani[7], C. Montecucco[1], M. Matucci Cerinic[8], G. Minisola[9]
[1]Pavia, [2]Milano, [3]Cotronei, KR, [4]Foggia, [5]Catania, [6]Pescara, [7]Rozzano, MI, [8]Firenze, [9]Roma

P7:123
LA FRAZIONE PROTEICA DEL LIQUIDO SINOVIALE È RESPONSABILE DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA INDOTTA DAI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO
A. Scanu[1], F. Oliviero[1], R. Luisetto[1], P. Sfriso[1], D. Burger[2], L. Punzi[1]
[1]Padova, [2]Geneva - CH

P7:124
IL LAVAGGIO ARTICOLARE DI SPALLA NELLA TENDINOPATIA CALCIFICA DEL SOVRASPINATO
M. Scapin, R. Frigo
Asiago, VI

P7:125
FATTORI ASSOCIATI AL RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET TERAPEUTICO IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON GOTTA: ANALISI RETROSPETTIVA DELLO STUDIO KING
G. Botticella[1], M.A. Cimmino[1], G. Carrara[2], E. Selvi[3], A. Galossi[4], L. Longato[5], S. Corvaglia[6], C. Montecucco[7], M. Matucci Cerinic[8], G. Minisola[9]
[1]Genova, [2]Milano, [3]Siena, [4]Marino, RM, [5]Biella, [6]Bologna, [7]Pavia, [8]Firenze, [9]Roma

P7:126
LIVELLI SERICI DI ADIPONECTINA E VISFATINA NELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO DOPO FANGOBALNEOTERAPIA
C. Giannitti[1], N.A. Pascarelli[1], A. Paglionico[1], B. Caciotti[2], M.R. Bacarelli[1], A. Simpatico[1], A. Lamboglia[1], E. Stortini[2], M. Galeazzi[1], A. Fioravanti[1]
[1]Siena, [2]Chianciano Terme, SI

P7:127
TERAPIA INFILTRATIVA NELLA MENISCOSI MEDIALE DEL GINOCCHIO
L. Wolenski
Cesena

P7:128
UN PROFILO SIEROIMMUNOLOGICO DELL'OSTEOARTRITE EROSIVA DI MANO
M. Fusconi[1], A. Vannini[1], A.C. Dall'Aglio[2], C. Lalanne[1], F. Tovoli[1], M. Frisoni[1], D. Zauli[1]
[1]Bologna, [2]Faenza

P7:129
EFFICACIA DELL'INFILTRAZIONE INTRARTICOLARE DI GEL PIASTRINICO AUTOLOGO SOTTO GUIDA ECOGRAFICA NELLA PATOLOGIA OSTEOARTROSICA SINTOMATICA D'ANCA
G. D'Avola, S. Tropea
Catania

P7:130
EVIDENZA DI UN'ELEVATA PREVALENZA DI SEGNI INFIAMMATORI E DI DANNO STRUTTURALE DELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO IN UNA COORTE DI SOGGETTI ARRUOLATI DA UNA POPOLAZIONE GENERALE DI ETÀ SUPERIORE AI 60 ANNI
C. Perricone[1], A. Kleyer[2], E. Sahinbegovic[2], P. Aegerter[3], J. Willeit[4], S. Kiechl[4], M.A. D'Agostino[3], G. Schett[2], G. Valesini[1], A.M. Iagnocco[1]
[1]Roma, [2]Erlangen-Nuremberg - DE, [3]Boulogne-Billancourt - FR, [4]Innsbruck - AT

P7:131
NUOVA TECNICA DI TRATTAMENTO ECOGUIDATO CON AC. IALURONICO NELLA RIZOARTROSI
G. D'Avola, S. Tropea
Catania

P7:132
CONFRONTO TRA DUE PRODOTTI A BASE DI ACIDO IALURONICO CON DIFFERENTE PESO MOLECOLARE PER IL TRATTAMENTO DELLA RIZOARTROSI
M. Massarotti, C. Crotti, N. Ughi, F. Uboldi, L. Belloli, B. Marasini
Rozzano, MI

P7:133
3D ECOGRAPHY FINDINGS AS PREDICTOR OF EFFICACY IN PATIENTS WITH HIP OSTEOARTHRITIS TREATED WITH INTRARTICULAR JALURONIC ACID
A. Lurati, L. Bertani, M.G. Marrazza, K.A. Re, D. Bompane, M. Scarpellini
Magenta, MI

P7:134
LA BRADICHININA NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI CON GONARTROSI
G. Guidelli[1], A. Lamboglia[1], N.A. Pascarelli[1], F. Bellucci[2], P. Cucchi[2], C. Catalani[2], P. Ferrata[1], A. Fioravanti[1], S. Meini[2], C.A. Maggi[2]
[1]Siena, [2]Firenze

P7:135
ACCURATEZZA DELLE INFILTRAZIONI INTRA-ARTICOLARI DEL GINOCCHIO IN PAZIENTI CON ARTROSI. CONTROLLO ECOGRAFICO DEL POSIZIONAMENTO DEL FARMACO IN UNA COORTE DI PAZIENTI
G. Filippou, A. Adinolfi, V. Di Sabatino, I. Bertoldi, M.G. Brizi, L. Cantarini, M. Galeazzi, B. Frediani
Siena

P7:136
RAPIDO ED EFFICACE MIGLIORAMENTO DELLA SINTOMATOLOGIA E SICUREZZA DI IMPIEGO CON UN NUOVO VISCO-ANTALGICO CHE UNISCE ACIDO IALURONICO E SORBITOLO (SYNOLIS V-A) IN PAZIENTE CON GONARTROSI SINTOMATICA
M. Bausani
Siena

8 • ASPETTI SOCIO-ECONOMICI, REUMATOLOGIA PEDIATRICA

P8:137
NURSING REUMATOLOGICO: ESPERIENZA ITALIANA DI FORMAZIONE A DISTANZA
A. Moretti, M. Gutierrez, W. Grassi
Jesi, AN

P8:139
RUOLO DELL' INFERMIERE NELLA GESTIONE DEI FARMACI BIOTECNOLOGICI A DOMICILIO - ESPERIENZA MATURATA NELL'AMBITO DI UN SERVIZIO TERRITORIALE DI REUMATOLOGIA
S. Dilillo
Barletta

P8:141
DECISION AID PER LA GRAVIDANZA NELLE PAZIENTI CON LES
S. Gambini, R. Moretti, R. Morariu, F. Lucadei, M.G. Danieli
Ancona

P8:142
IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI CON ARTRITE INIZIALE: ESPERIENZA DI UN TRIAGE TELEFONICO
E. Bruschi, C. Casu, L. Pisoni, E. Schito, L. Zahalkova, D. Filippini, M. Muscarà, E. Paresce, O.M. Epis
Milano

P8:143
CONTRIBUTO DELLA TERAPIA OCCUPAZIONALE E DELL'ECONOMIA ARTICOLARE AL MIGLIORAMENTO DELL'IMPATTO FUNZIONALE DELL'EARLY ARTHRITIS
S. Bonazza, I. Farina, C. De Giorgio, S. Giacuzzo, M. Bruschi, E. Galuppi, G. Ciancio, M. Govoni
Ferrara

P8:144
IL COUNSELING PER L'INFERTILITÀ E LE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA:ESPERIENZA DI UN AMBULATORIO MULTISPECIALISTICO DEDICATO ALLA GRAVIDANZA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI
R. Reggia, L. Andreoli, A. Lojacono, A. Tincani
Brescia

P8:145
L'ATTEGGIAMENTO DEI PAZIENTI REUMATOLOGICI NEI CONFRONTI DELLA TECNOLOGIA E DEI SOCIAL NETWORK: INDAGINE PILOTA
E. Bruschi[1], P. Perez[2], E. Oliveri[2], M. Sonnati[2], C. Casu[1], E. Schito[1], L. Zahalkova[1], D. Filippini[1], M. Muscarà[1], E. Paresce[1], M.G. Gentile[1], B. Cibin[1], R. Sorrentino[1], A. Tomei[1], V. Livio[1], O.M. Epis[1]
[1]Milano, [2]Genova

P8:146
ATTIVITÀ DI MALATTIA, DANNO E QUALITÀ DI VITA NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE IN ETÀ ADULTA
A. Salmaso[1], L. Ceri[2], S. Capannini[2], G. Fiore[2], F. La Torre[3], M. Gattinara[1], P.L. Meroni[1], F. Falcini[2], V. Gerloni[1]
[1]Milano, [2]Firenze, [3]Bari

P8:147
GOLIMUMAB IN 25 GIOVANI ADULTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) NON RESPONSIVI AD ALTRI AGENTI BIOLOGICI: DATI PRELIMINARI
I. Pontikaki, O. De Lucia, A. Salmaso, M. Gattinara, P.L. Meroni, V. Gerloni
Milano

P8:148
ANALISI DEL METABOLISMO OSSEO IN BAMBINI NATI DA MADRI CON MALATTIE AUTOIMMUNI TRATTATE DURANTE LA GRAVIDANZA CON EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE E/O PREDNISONE
I. Pagnini[1], G. Simonini[1], L. Cavalli[1], G. La Marca[1], S. Sollai[1], A. Iuliano[2], M.L. Brandi[1], F. Bellisai[2], M. Galeazzi[2], L. Cantarini[2], R. Cimaz[1]
[1]Firenze, [2]Siena

P8:149
VALUTAZIONE LONGITUDINALE DELLE ARTICOLAZIONI TEMPOROMANDIBOLARI IN GIOVANI ADULTI CON AIG DOPO TRATTAMENTO ORTOPEDICO-FUNZIONALE
F. Falcini[1], D. Melchiorre[1], G. Carnesecchi[1], S. Cappelli[1], K. Biondi[2], M. Bosco[2], M. Matucci Cerinic[1]
[1]Firenze, [2]Pavia

P8:150
INTERESSAMENTO MIOFASCIALE, MANIFESTAZIONE INFREQUENTE SUGGESTIVA PER SINDROMI AUTOINFIAMMATORIE SISTEMICHE: DESCRIZIONE DI TRE CASI CLINICI
E. Del Giudice, N. Ughi, M. Romano, C. Donati, M. Gattinara, I. Pontikaki, P.L. Meroni, V. Gerloni
Milano

P8:151
EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI ANTI-TNF NELLA SPONDILOARTRITE AD ESORDIO GIOVANILE
M.S. Cutro, S. D'Angelo, P. Leccese, M. Gilio, C. Palazzi, A. Padula, R. Abate, I. Olivieri
Potenza

P8:152
RISCONTRO DI INTERESSAMENTO SUBCLINICO DELLE ARTICOLAZIONI TEMPORO-MANDIBOLARI (ATM) NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) CON METODICHE DI SCREENING RADIOLOGICO
M. Gattinara[1], S. Failoni[1], F. Tramontana[1], C. Mastaglio[2], A. Salmaso[1], I. Pontikaki[1], V. Gerloni[1], P.L. Meroni[1]
[1]Milano, [2]Gravedona, CO

P8:153
ASPETTO RIABILITATIVO DEL BAMBINO CON PATOLOGIA REUMATICA CRONICA: LA RIABILITAZIONE EQUESTRE
B. Teruzzi, P. Sarzi Puttini
Milano

P8:154
SCELTE SCOLASTICHE IN SOGGETTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG): APPLICAZIONE DEL TEST MULTIDIMENSIONALE DI AUTOSTIMA DI BRACKEN
S. Pieropan, M. Facci, G. Barausse, G. Dosso, S. Tonetta, G. Sidoti, A. Boner, P. Caramaschi, D. Biasi, S. Adami
Verona

P8:155
EFFETTO DEL TRATTAMENTO CON METOTRESSATO SULLA VARIAZIONE DEL TITOLO DEGLI ANA IN PAZIENTI AFFETTI DA AIG OLIGOARTICOLARE ANA POSITIVI
G. Barausse, S. Pieropan, S. Tonetta, C. Mansoldo, C. Caimmi, G. Sidoti, A. Boner, P. Caramaschi, D. Biasi, S. Adami
Verona

9 • COMORBIDITÀ, EPIDEMIOLOGIA

P9:156
ASSOCIAZIONE TRA PROTEINA C-REATTIVA AD ALTA SENSIBILITÀ, VARIABILITÀ DELLA FREQUENZA CARDIACA ED INTERVALLO QT CORRETTO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATIE CRONICHE INFIAMMATORIE
P. Lazzerini, M. Acampa, P.L. Capecchi, M. Hammoud, S. Maffei, S. Bisogno, C. Barreca, M. Galeazzi, F. Laghi Pasini
Siena

P9:157
ARTROPATIE INFIAMMATORIE NEI PAZIENTI HCV: NON TUTTO QUEL CHE DUOLE È VIRUS-RELATO
F. Tovoli, M. Frisoni, M. Fusconi, C. Lalanne, L. Giampaolo, M. Lenzi, L. Bolondi
Bologna

P9:158
RISCHIO CARDIOVASCOLARE ED ARTRITE REUMATOIDE: VALUTAZIONE DI UNA COORTE DI PAZIENTI ALLA LUCE DELLE RACCOMANDAZIONI EULAR 2010
C. Valena[1], G. Erba[1], M. Ricci[2], E. Allevi[1], C. Donati[1], M. Riva[1], M.R. Pozzi[1]
[1]Monza, [2]Milano

P9:159
RISCHIO DI RIATTIVAZIONE DELL'EPATITE B IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON RITUXIMAB (ANTICD20)
M. Covelli, A. Notarnicola, E. Lanciano, G. Lopalco, L. Coladonato, M.G. Anelli, F. Iannone, G. Lapadula
Bari

P9:160
DIVERTICOLOSI E FARMACI BIOLOGICI
M. Covelli, C. Rotondo, G. Lopalco, E. Praino, R. Fanizzi, M.G. Anelli, F. Iannone, G. Lapadula
Bari

P9:161
VASCULITI SISTEMICHE ED EPATOPATIE AUTOIMMUNI: UNA NUOVA, RARA, ASSOCIAZIONE?
F. Tovoli, C. De Molo, A. Vannini, M. Frisoni, L. Bolondi, D. Zauli
Bologna

P9:162
GRANULOMA ANULARE IN CORSO DI POLIMIALGIA REUMATICA. APPROCCIO TERAPEUTICO COMBINATO: CRONOSOMMINISTRAZIONE CORTICOSTEROIDEA E SUPPLEMENTAZIONE CON VIT D
C. Marrese, V. Bruzzese
Roma

P9:163
SICUREZZA DEI FARMACI ANTI-TNF-ALFA IN PAZIENTI REUMATICI CON POTENZIALE EPATITE B OCCULTA
C. Giannitti, S. Manganelli, M. Fabbroni, F. Bellisai, C. Barreca, M. Galeazzi
Siena

P9:164
COMORBIDITÀ FRA DOLORE CRONICO MUSCOLO-SCHELETRICO E SINDROME VULVOVESTIBOLARE
V. Di Sabatino, G. Biasi, G. Carli, A. Ghizzani, M. Galeazzi
Siena

P9:165
SVILUPPO E VALIDAZIONE DI UN ALGORITMO PER L'IDENTIFICAZIONE DEI CASI DI ARTRITE REUMATOIDE NELLE BANCHE DATI SANITARIE REGIONALI (STUDIO RECORD)
C.A. Scirè[1], G. Carrara[1], M.A. Cimmino[2], C. Cerra[3], S. Migliazza[3], A. Zambon[1], P. Sarzi Puttini[1], G. Minisola[4], C. Montecucco[3]
[1]Milano, [2]Genova, [3]Pavia, [4]Roma

P9:166
THE PREVALENCE OF BEHÇET'S DISEASE IN BASILICATA (LUCANIA) REGION OF SOUTHERN ITALY: PRELIMINARY RESULTS
P. Leccese, S. D'Angelo, S. Di Bello, M. Gilio, A. Nigro, C. Palazzi, A. Padula, I. Olivieri
Potenza

P9:167
EARLY ARTHRITIS CLINICS (EAC): L'ESPERIENZA GISEA (GRUPPO ITALIANO STUDIO EARLY ARTHRITIS)
A.L. Fedele[1], A. Palloni[2], F. Iannone[3], N. Cino[4], S. Gasparini[5], V. Foschi[6], C. Bazzani[7], A. Carletto[8], F. Atzeni[9], F.P. Cantatore[10], L. Mancarella[11], E. Frati[12], A. Mathieu[4], R. Scarpa[13], G. Del Sante[14], R. Pellerito[15], G. Ferraccioli[1]
[1]Roma, [2]Prato, [3]Bari, [4]Cagliari, [5]Jesi, AN, [6]Ferrara, [7]Brescia, [8]Verona, [9]Milano, [10]Foggia, [11]Bologna, [12]Siena, [13]Napoli, [14]Parma, [15]Torino

P9:168
LA STAGIONALITÀ DEL DEFICIT DI VITAMINA D
F. Cacciapaglia[1], D. Rizzo[2]
[1]San Pietro V.co, BR, [2]Squinzano, LE

P9:169
L'EFFICACIA DEL "TIGHT CONTROL" NELLA GESTIONE IN SICUREZZA DI UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE TRATTATI CON ANTAGONISTI DEL TNF-ALFA
L. Di Battista, C. Lauriti, R. Zicolella, A. Di Matteo, M. Gabini, L. Di Matteo
Pescara

P9:170
PREVALENZA DI HBV PORTATORI NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI E RISCHIO DI RIATTIVAZIONE DOPO TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF-ALFA
M.I. Biondo[1], M. Canzoni[1], E. Celletti[2], V. Colonna[1], P. Conigliaro[1], S. Fazi[1], V. Germano[1], A.I. Lazzarino[4], M. Marignani[1], C. Marrese[1], I. Modesto[3], M.L. Sorgi[1], R. D'Amelio[1]
[1]Roma, [2]Chieti, [3]Palermo, [4]London - UK

P9:171
EFFICACIA DEI FARMACI BIOLOGICI NELLE ARTROPATIE INFIAMMATORIE CRONICHE
M. Pietrosanti, E. Podestà, S. Caporuscio, M.L. Sorgi, S. Salemi, M. Catoni, M. Markovic, R. Di Rosa, R. D'Amelio
Roma

P9:172
PROGETTO EPIDAURO (EPIDEMIOLOGIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE)
O. Viapiana[1], G. Faden[2], G. Cioffi[3], L. Tarantini[4], M. Rossini[1], P. Faggiano[2], D. Gatti[1], S. Adami[1], M. Filippini[2], I. Cavazzana[2], C. Benini[1], I. Dal Forno[1], S. Tamanini[1], A. Tincani[2]
[1]Verona, [2]Brescia, [3]Trento, [4]Belluno

10 • FIBROMIALGIA, MALATTIE DELLO SCHELETRO

P10:173
TRATTAMENTI COMPLEMENTARI NELLA FIBROMIALGIA: COMBINAZIONE DI AGOPUNTURA SOMATICA E ADDOMINALE
M.P. Guzzo, C. Iannuccelli, F. Mannocci, M. Pietropaolo, G. Valesini, M. Di Franco
Roma

P10:174
TRATTAMENTO CON AGOMELATINA IN SOGGETTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA: EFFETTI SULLA FENOMENICA DEPRESSIVA, ANSIOSA E ALGICA
G. Pagano Mariano[1], F. Calabrese[1], A. Bruno[2], N. Cogliandro[2], S. Lorusso[2], R.A. Zoccali[2], R. Caminiti[1], M. Caminiti[1]
[1]Reggio Calabria, [2]Messina

P10:175
LA CRIOTERAPIA SISTEMICA: UN APPROCCIO INNOVATIVO, EFFICACE E, SICURO NELLA TERAPIA DELLA FIBROMIALGIA
L. Bettoni[1], F.G. Bonomi[2], V. Zani[3], L. Manisco[1], A. Indelicato[4], G. Banfi[5]
[1]Manerbio, BS, [2]Bergamo, [3]Orzinuovi, BS, [4]Desenzano Del Garda, BS, [5]Milano

P10:176
LO STILE DI VITA IPERATTIVO IN PAZIENTI FIBROMIALGICI POTREBBE RAPPRESENTARE IL SINTOMO CHIAVE DI UN DISTURBO DI TIPO BIPOLARE?
A. Alciati[1], P. Sarzi-Puttini[1], A. Batticciotto[1], F. Atzeni[1], P. Sgiarovello[1], L. Boccassini[1], S. Santandrea[1], J. Angst[2]
[1]Milano, [2]Zurigo - CH

P10:177
CORRELAZIONE FRA SINTOMI SOGGETTIVI E SEGNI OBIETTIVI DI SECCHEZZA OCULARE NELLA FIBROMIALGIA
M. Antivalle, M. Chevallard, M. Battellino, A. Batticciotto, M. Ditto, A. Mutti, V. Varisco, F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini
Milano

P10:178
EFFETTI DEL TRATTAMENTO TERMALE SULLA TRASMISSIONE SEROTONINERGICA IN PAZIENTI FIBROMIALGICI
A. Rossi, F. Sernissi, A. Consensi, P. Scarpellini, D. Marazziti, C. Giacomelli, G. Giannaccini, L. Schmid, L. Betti, L. Dell'Osso, S. Bombardieri, A. Lucacchini, L. Bazzichi
Pisa

P10:179
VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI BETA AMILOIDE 40 E 42 NEI PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA
C. Giacomelli, F. Sernissi, A. Consensi, P. Scarpellini, A. Rossi, L. Giusti, A. Lucacchini, L. Dell'Osso, S. Bombardieri, L. Bazzichi
Pisa

P10:180
PREVALENZA DI NEUROPATIA DA INTRAPPOLAMENTO DELL'ARTO SUPERIORE IN PAZIENTI CON SINDROME FIBROMIALGICA: STUDIO CLINICO, ECOGRAFICO ED ELETTROMIOGRAFICO
G. Filippou, V. Di Sabatino, A. Adinolfi, F. Ginanneschi, I. Bertoldi, A. Rossi, M. Galeazzi, B. Frediani
Siena

P10:181
INFLUENZA DELLA COMORBIDITÀ PSICHIATRICA SULLA SODDISFAZIONE SESSUALE IN PAZIENTI FIBROMIALGICI
L. Bazzichi, A. Rossi, C. Giacomelli, P. Scarpellini, A. Consensi, C. Conversano, L. Dell'Osso, S. Bombardieri
Pisa

P10:182
OSSICODONE/NALOXONE A RILASCIO PROLUNGATO NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME FIBROMIALGICA: RISULTATI PRELIMINARI
V. Bruzzese, C. Marrese
Roma

P10:183
RUOLO DELLA CRENOTERAPIA NEL TRATTAMENTO INTEGRATO DELLA SINDROME FIBROMIALGICA
F. Pedrabissi[2], G. Vukatana[1], R. Mulè[1], M. Trevisani[1], A. Buffa[1], E. Rossi[1], S. Corvaglia[1], U. Solimene[2], N. Malavolta[1]
[1]Bologna, [2]Milano

P10:184
TAPENTADOLO NELLA SINDROME FIBROMIALGICA: DATI PRELIMINARI
M. Bruzzone, S. Parisi, F. Colonna, M. Scarati, P. Leombruni, F. Ambrogio, R. Torta, E. Fusaro
Torino

P10:185
DOSE-DEPENDENT SHORT-TERM EFFECTS OF SINGLE HIGH-DOSES OF ORAL VITAMIN D3 ON BONE TURNOVER MARKERS
C. Caimmi, S. Zanoni, M.R. Povino, I. Piazza, A. Giollo, G. Tripi, E. Vantaggiato, O. Viapiana, M. Rossini, S. Adami
Verona

P10:186
DOSE ABSORPTION IN LUMBAR AND FEMORAL DUAL ENERGY X-RAY (DXA) EXAMINATIONS USING THREE DIFFERENT SCAN MODALITIES: EXPERIENCE IN THE ANTHROPOMORPHIC PHANTOM
E. Lanza[1], M. Bandirali[1], D. Marchelli[1], A. Delnevo[2], L.M. Sconfienza[2], F.M. Ulivieri[1], F. Sardanelli[2]
[1]Milano, [2]San Donato Milanese, MI

P10:187
STUDIO RETROSPETTIVO SULL'EFFICACIA DI DIVERSI REGIMI TERAPEUTICI IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA OSSEA DI PAGET
A. Bortoluzzi, F. Furini, R. La Corte, M. Govoni
Ferrara

P10:188
IPOMAGNESIEMIA COME FATTORE DI RISCHIO PER FRAGILITÀ OSSEA: DATI PRELIMINARI DI UNA POPOLAZIONE FEMMINILE IN EPOCA POSTMENOPAUSALE CON RIDOTTA DENSITÀ OSSEA
A. Ragno, L.S. Martin, D. Pierangeli, A. Silvestri, A.E. Catucci
Albano Laziale, RM

P10:189
L'OSTEOPOROSI E L'IPOVITAMINOSI D SONO PROBLEMATICHE SOTTOVALUTATE DAI SANITARI?
L. Belletti[1], F. Pegreffi[2], F. Lumetti[1], M.T. Mascia[1]
[1]Modena, [2]Bologna

P10:190
INCIDENZA DEI CROLLI VERTEBRALI IN UNA COORTE PUGLIESE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE
G. Carlino[1], L. Santo[2], O. Casilli[3], A. Semeraro[4], C. Zuccaro[5], L. Serafino[6], G. Lapadula[6]
[1]Casarano, LE, [2]Barletta, [3]San Cesario di Lecce, LE, [4]Martina Franca, TA, [5]Brindisi, [6]Bari

P10:191
EFFETTI DEL TOCILIZUMAB SULLA DENSITÀ E SUL METABOLISMO DELL'OSSO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN FASE ATTIVA
I. Bertoldi, B. Frediani, S. Pierguidi, V. Picerno, A. Adinolfi, G. Filippou, M. Galeazzi
Siena

P10:192
INDAGINE SULL'EFFETTUAZIONE DI UN'OPPORTUNA TERAPIA NEI PAZIENTI CON OSTEOPOROSI RICOVERATI A CAUSA DI UN RECENTE EPISODIO FRATTURATIVO. PRIMI RISULTATI
A. Ciocci, L. Antonelli, G. Gabrielli, C. Menis, W. Silvestri, M.T. Stancati
Roma

P10:193
POSSIBILE RUOLO DELLA DENSITOMETRIA DELLA MANO NELLA VALUTAZIONE PROGNOSTICA E NEL MONITORAGGIO TERAPEUTICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE
I. Bertoldi, B. Frediani, G. Filippou, V. Picerno, S. Pierguidi, A. Adinolfi, M. Galeazzi
Siena

P10:194
ANALISI DELLA ADERENZA ALLE RACCOMANDAZIONI PER IL MONITORAGGIO DELLA OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI IN UNA POPOLAZIONE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
L. Carli, C. Tani, C. Baldini, A. Della Rossa, A. D'Ascanio, M. Mazzantini, R. Neri, M. Cagnoni, S. Bombardieri, M. Mosca
Pisa

P10:195
LA DENSITÀ MINERALE OSSEA ALL'ULTRASONOGRAFIA CORRELA CON LA SEVERITÀ DEL QUADRO CAPILLAROSCOPICO NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA
C. Pintaudi, S. Giancotti, R. Cimino, V. Nesticò, D. Frontera, S. Riccio, G. Gallo, A. Cimellaro, S. Mazzuca
Catanzaro

11 • IMAGING

P11:196
LA NEUROPATIA ULNARE AL GOMITO SECONDARIA AD ARTROSI, CARATTERISTICHE CLINICO-ECOGRAFICHE
A. Volpe[1], R. Bortolotti[1], F. Cavatorta[1], L. Leveghi[1], S. Peccatori[1], G. Rossato[2], A. Marchetta[2], G. Paolazzi[1]
[1]Trento, [2]Negrar, VR

P11:197
ECOGRAFIA DEL POLSO E DELLA MANO: CONFRONTO TRA ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA
A. Delle Sedie[1], E. Cioffi[1], C. Lodato[1], E. Sardano[2], S. Bombardieri[1], L. Riente[1]
[1]Pisa, [2]Livorno

P11:198
IMAGING: UTILITÀ NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE NELLE MALATTIE REUMATICHE
S. Caporuscio, M. Canzoni, M. Pietrosanti, M.L. Sorgi
Roma

P11:199
POLIMIALGIA REUMATICA: REMISSIONE CLINICA ED ECOGRAFICA A CONFRONTO
S. Salvin, L. Quartuccio, L. Corazza, S. De Vita
Udine

P11:200
NAILFOLD CAPILLARY PATTERN IN HEALTHY SUBJECTS: A TWO-CENTER STUDY
R. Gualtierotti[1], F. Ingegnoli[1], C. Lubatti[1], C. Bertolazzi[2], M. Gutierrez[2], P. Boracchi[1], M. Fornili[1], R. De Angelis[2]
[1]Milano, [2]Ancona

P11:201
L'ECOGRAFIA OSTEOARTICOLARE E LA BAROPODOMETRIA NELLA VALUTAZIONE DELLA METATARSALGIA MECCANICA ED INFIAMMATORIA: IPOTESI DI UNA INTEGRAZIONE TRA LE DUE METODICHE
G. Mirabelli, D. Biscontini, F. Luccioli, A. Alunno, E. Bartoloni, F. Cannarile, G. Santoboni, C. Pazzi, R. Gerli
Perugia

P11:202
IN VIVO DIFFERENCES AMONG SCAN MODES IN BONE MINERAL DENSITY MEASUREMENT AT DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY
M. Bandirali[1], L.M. Sconfienza[2], A. Aliprandi[2], F.M. Ulivieri[1], F. Sardanelli[1]
[1]Milano, [2]San Donato Milanese, MI

P11:203
ENTESITE DEGLI ARTI INFERIORI IN PAZIENTI CELIACI A DIETA AGLUTINATA, SENZA SEGNI CLINICI DI COINVOLGIMENTO ARTICOLARE: DATI PRELIMINARI
M. Atteno[1], C. Ciacci[2], L. Costa[1], A. Cozzolino[3], M. Vitiello[1], F. Caso[4], P. Sfriso[4], A. Del Puente[1], R. Scarpa[1]
[1]Napoli, [2]Salerno, [3]Avellino, [4]Padova

P11:204
IMPATTO DELL'ECOGRAFIA NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON ARTRITE
E. Bruschi[1], O.M. Epis[1], A. Locaputo[2], G. Bianchi[2], P. Stobbione[3], P.A. Rocchetta[3], A. Cappelli[4], P. Balzarini[4], A. Maier[5], C. Rigon[6], G. Leardini[6], P. Tomietto[7], F. Fischetti[7], A. Perin[8], R. Masutti[8], S. Salvin[8], S. De Vita[8], C. Scioscia[10], G. Lapadula[10]
[1]Milano, [2]Arenzano, GE, [3]Alessandria, [4]Varese, [5]Bolzano, [6]Venezia, [7]Trieste, [8]Sacile, [9]Udine, [10]Bari

P11:205
IL DANNO MICROVASCOLARE IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO VIDEOCAPILLAROSCOPICO SU ESTENSIONE E DISTRIBUZIONE DELLO SCLERODERMA PATTERN A LIVELLO DEL MARGINE PERIUNGUEALE
C. Bertolazzi, R. De Angelis, M. Gutierrez, M. Di Carlo, F. Salaffi, W. Grassi
Jesi, AN

P11:206
STUDIO DELLA DISFUNZIONE ARTICOLARE DI SPALLA NEI PALLANUOTISTI PROFESSIONISTI
E. Bellucci, F. Galluccio, F. Porta, M. Gulisano, M. Matucci Cerinic
Firenze

P11:207
VALIDITÀ DELL'ANALISI QUANTITATIVA COMPUTERIZZATA DEL DANNO EROSIVO A LIVELLO DEL POLSO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE MEDIANTE L'IMPIEGO DI OSIRIX: CORRELAZIONE CON LA VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA ALL'RX ED IN TC
M. Carotti, F. Salaffi, A. Ariani, S. Gasparini, M. Gutierrez, G. Giuseppetti
Ancona

P11:208
STUDIO ECOGRAFICO DELLE EROSIONI OSSEE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE ALL'ESORDIO
L. Di Geso[1], E. Filippucci[1], M. Gutierrez[1], M.M. Tamas[2], A. Becciolini[1], K. Bonfiglioli[3], P.V. Voulgari[4], F. Salaffi[1], W. Grassi[1]
[1]Jesi, AN, [2]Cluj-Napoca - RO, [3]Sao Paulo - BR, [4]Ioannina - GR

P11:209
IL RUOLO DEGLI AGENTI BIOLOGICI NELLA PROGRESSIONE DEL DANNO RADIOLOGICO IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE: COMPARAZIONE INDIRETTA DEI TRIAL CLINICI RANDOMIZZATI
E.G. Favalli, M. Biggioggero, F. Pregnolato, P.L. Meroni
Milano

P11:210
ECOGRAFIA AD ALTA RISOLUZIONE DEI LEGAMENTI ESTRINSECI DEL CARPO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE
S. Tropea, M.I. Andres, A. Rapisarda, A. Russo, E. Battaglia
Catania

P11:211
L'ECOGRAFIA È PIÙ SENSIBILE DELLA VALUTAZIONE CLINICA DELLA SINOVITE DI MANI E POLSI E DELLA DATTILITE NELL'ARTRITE PSORIASICA PRECOCE (EPSA)
F. Bandinelli[1], V. Denaro[1], F. Prignano[1], D. Bonciani[1], L. Collaku[2], M. Matucci Cerinic[1]
[1]Firenze, [2]Tirana - AL

12 • LABORATORIO E BIOMARKERS

P12:212
PRIMA CASISTICA DI PAZIENTI ITALIANI CON DERMATOMIOSITE E ANTICORPI ANTI-MDA5: CORRELAZIONI CLINICHE E SIEROLOGICHE
A. Ceribelli[1], M. Fredi[2], I. Cavazzana[2], M. Taraborelli[2], A. Tincani[2], E.K.L. Chan[1], M. Satoh[1], F. Franceschini[2]
[1]Gainesville - FL, [2]Brescia

P12:213
ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMO 196 M/R DEL TNFR2 E PERSISTENZA IN TRATTAMENTO COL PRIMO ANTI-TNFALFA NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE SIERONEGATIVA CON IMPEGNO ASSIALE

S. Lombardi[1], L. Quartuccio[1], S. Sacco[1], M. Fabris[1], C. Fabro[1], P. Masolini[1], R. Ramonda[2], A. Padula[3], A. Carletto[4], D. Biasi[4], S. Adami[4], L. Punzi[2], I. Olivieri[3], S. De Vita[1]
[1]Udine, [2]Padova, [3]Potenza, [4]Verona

P12:214
VALORE DIAGNOSTICO DEGLI ANTICORPI ANTI VIMENTINA IN CONFRONTO CON GLI ANTICORPI ANTI-PEPTIDE CICLICO CITRULLINATO ED ANTI- PEPTIDE 2 VIRALE CITRULLINATO NELL'ARTRITE REUMATOIDE: UNO STUDIO MULTICENTRICO DEL GRUPPO FIRMA

E. Bartoloni[1], A. Alunno[1], N. Bizzaro[2], O. Bistoni[1], G. Morozzi[3], A. Doria[4], A. Mathieu[5], M. Lotzniker[6], F. Allegri[7], V. Riccieri[8], C. Alpini[9], M. Tampoia[10], A. Gabrielli[11], R. Gerli[1]
[1]Perugia, [2]Tolmezzo, UD, [3]Siena, [4]Padova, [5]Cagliari, [6]Legnano, [7]Brescia, [8]Roma, [9]Pavia, [10]Bari, [11]Ancona

P12:215
DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN UN MODELLO ANIMALE DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: POSSIBILE RUOLO DEL TNF ALFA

C. Tani, S. Vagnani, A. Virdis, E. Duranti, S. Taddei, S. Bombardieri, M. Mosca
Pisa

P12:216
MANIFESTAZIONI CLINICHE E ASSOCIAZIONI SIEROLOGICHE IN 56 PAZIENTI CON ANTICORPI ANTI-KI

M. Fredi, I. Cavazzana, M. Taraborelli, M. Quinzanini, A. Tincani, F. Franceschini
Brescia

P12:217
THE USE OF AN INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAY AS A BIOMARKER OF RESPONSE TO ANTI-TNF-ALPHA TREATMENT

F. Cacciapaglia[1], F. Buzzulini[2], L. Arcarese[2], A. Afeltra[2]
[1]San Pietro Vernotico, BR, [2]Roma

P12:218
VALORE DEL TITOLO DEGLI ANTICORPI ANTI-PEPTIDE CICLICO CITRULLINATO NEL PREDIRE LA COMPARSA DI ARTRITE REUMATOIDE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE INDIFFERENZIATA: UNO STUDIO PROSPETTICO DEL GRUPPO FIRMA

E. Bartoloni[1], A. Alunno[1], O. Bistoni[1], A. Afeltra[2], C. Alpini[3], G. Morozzi[4], V. Riccieri[2], P. Sabatini[5], G.D. Sebastiani[1], M. Tampoia[6], M. Filippini[5], R. Gerli[1], N. Bizzaro[7]
[1]Perugia, [2]Roma, [3]Pavia, [4]Siena, [5]Brescia, [6]Bari, [7]Tolmezzo, UD

P12:219
L'ESPRESSIONE DI PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR-GAMMA NEI MONOCITI/MACROFAGI UMANI COME BIOMARKER DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE (AR): UNO STUDIO PILOTA

P. Sainaghi, A. Palma, A. Amoruso, L.G. Fresu, R. Molinari, A. Nerviani, D. Sola, M. Bellan, M. Pirisi, S. Brunelleschi
Novara

P12:220
ANTICORPI ANTI-DFS70 IN UN SUBSET DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE SISTEMICHE QUALI LA SINDROME DI SJÖGREN

M. Infantino[1], M. Manfredi[1], R. Francalanci[1], M. Benucci[1], P. Sarzi-Puttini[2], F. Atzeni[2]
[1]Firenze, [2]Milano

P12:221
EFFETTI DELLA TERAPIA CON INFLIXIMAB SUI MARKERS CITOGENETICI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO PILOTA

M. Atteritano, S. Sorbara, G. Bagnato, A. Tamburello, G. Miceli, D. Sangari, A. Russo, E. Visalli, S. Morgante, N. Marino, G. Corallo, R. Lo Gullo, G. Bagnato
Messina

P12:222
GLI ANTICORPI ANTI-CCP COME BIOMARKER DI OLIGOARTITRE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE SISTEMICHE DIVERSE DALL'AR
M. Infantino[1], M. Manfredi[1], R. Francalanci[1], M. Benucci[1], P. Sarzi-Puttini[2], F. Atzeni[2]
[1]Firenze, [2]Milano

P12:223
RICERCA DI MICROCRISTALLI DI CALCIO NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI CON GONARTROSI. CONFRONTO TRA MICROSCOPIA OTTICA E MICROSCOPIA ELETTRONICA A SCANSIONE
P. Frallonardo, R. Ramonda, C. Campana, V. Modesti, M. Lorenzin, L. Peruzzo, L. Punzi
Padova

P12:224
LA VALIDITÀ DEL TEST DI CONFERMA NEI DIVERSI PROFILI DEGLI ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI
S. Cuffaro, A. Ruffatti, T. Del Ross, M. Tonello, E. Mattia, E. Salvan, M. Facchinetti, L. Punzi
Padova

P12:225
ANTICORPI ANTI-CENTROMERO E MALATTIE REUMATICHE
L. Belloli, C. Crotti, N. Ughi, M. Massarotti, B. Marasini
Rozzano, MI

13 • LUPUS E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

P13:226
LA RICORRENZA DI EVENTI TROMBOTICI IN SOGGETTI GIOVANI CON SINDROME PRIMARIA DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI È ASSOCIATA ALLA TRIPLICE POSITIVITÀ AUTOANTICORPALE
C. Casu, L. Andreoli, F. Allegri, M. Frassi, M. Taglietti, A. Tincani
Brescia

P13:227
BASSI LIVELLI DI VITAMINA D SONO ASSOCIATI A FLARE INVERNALI DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN UNO STUDIO LONGITUDINALE RETROSPETTIVO
F. Dall'Ara, L. Andreoli, S. Piantoni, M. Scarsi, F. Allegri, A. Tincani
Brescia

P13:228
EFFICACIA E SICUREZZA DI DUE DIVERSI REGIMI DI SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D IN DONNE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO PROSPETTICO A 3 MESI
L. Andreoli, S. Piantoni, M. Scarsi, F. Allegri, A. Tincani
Brescia

P13:229
ARTRITE IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SITEMICO: LA PROSPETTIVA DEI PAZIENTI
C. Tani, L. Carli, F. Querci, S. Vagnani, A. Della Rossa, S. Bombardieri, M. Mosca
Pisa

P13:230
LE ALTERAZIONI CARDIOVASCOLARI IN RELAZIONE ALLO STATUS VITAMINICO D IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN ETÀ PREMENOPAUSALE: DESCRIZIONE AL BASALE DI UNO STUDIO PROSPETTICO DI SUPPLEMENTAZIONE CON DIVERSI REGIMI DI VITAMINA D
S. Piantoni, L. Andreoli, M. Scarsi, D. Stassaldi, A. Paini, M. Salvetti, M.L. Muiesan, A. Tincani
Brescia

P13:231
DEFICIT NELL'AUTOFAGIA DEI LINFOCITI T DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: POTENZIALE RUOLO DEGLI AUTOANTICORPI ANTI-LINFOCITA
C. Alessandri[1], F. Conti[1], M. Pierdominici[1], M. Pendolino[1], S. Truglia[1], C. Barbati[2], D. Vacirca[1], P. Piscopo[1], A. Maselli[1], T. Colasanti[1], A. Perl[3], E. Ortona[1], W. Malorni[1], G. Valesini[1]
[1]Roma, [2]L'Aquila, [3]New York City - NY

P13:232
ANALISI DEI DATI DI OSPEDALIZZAZIONE DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO NEL DECENNIO 2001-2010 IN SARDEGNA
D. Perra, L. Casula, S. Sanna, A. Antonelli, A. Mathieu
Cagliari

P13:233
EFFICACIA DI ABATACEPT NEI PAZIENTI CON SINDROME 'RHUPUS'
M. Gatto, L. Iaccarino, M. Zen, S. Bettio, L. Nalotto, L. Palma, M. Domeneghetti, L. Punzi, A. Doria
Padova

P13:234
FATTORI SCATENANTI E MODALITÀ D'ESORDIO IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI 203 PAZIENTI AFFETTI DA LES
E. Feroldi, S. Bonazzi, A. Bortoluzzi, E. Galuppi, M. Padovan, M. Govoni
Ferrara

P13:235
PREVALENZA DELLO STAFILOCOCCO AUREO NASALE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
F. Miranda, F. Ceccarelli, S. Truglia, F.R. Spinelli, V. Conti, C. Perricone, L. Massaro, M. Bove, I. Leccese, F. Martinelli, C. Alessandri, G. Iaiani, A. Giordano, G. Valesini, F. Conti
Roma

P13:236
ANALISI DELLA ADERENZA ALLE RACCOMANDAZIONI PER IL MONITORAGGIO DEI DANNI OCULARI DA ANTIMALARICI E GLUCOCORTICOIDI IN UNA POPOLAZIONE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
L. Carli, C. Tani, F. Querci, A. Della Rossa, S. Vagnani, A. D'Ascanio, R. Neri, A. Tavoni, S. Bombardieri, M. Mosca
Pisa

P13:237
PREVALENZA DI CATARATTA E GLAUCOMA IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LES IN TERAPIA CRONICA CON GLUCOCORTICOIDI
L. Carli, C. Tani, F. Querci, A. Della Rossa, S. Vagnani, C. Baldini, M. Mazzantini, A. Tavoni, S. Bombardieri, M. Mosca
Pisa

P13:238
I BISOGNI INSODDISFATTI NEL LES PER IL MEDICO E PER IL PAZIENTE
R. Porcasi, G. Dinelli, C.C. Muzzio, E. Stragliotto
Verona

P13:239
SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: QUESTIONE DI TEMPO?
F. Crema, I. Castagno, A. Kuzenko, E. Napolitano, M.T. Bertero
Torino

P13:240
DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN UN MODELLO ANIMALE DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: POSSIBILE RUOLO DEL TNF-ALFA
A. Virdis, C. Tani, S. Vagnani, F. Querci, L. Carli, E. Duranti, S. Bombardieri, M. Mosca
Pisa

P13:241
PREVALENZA DEGLI ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI (APL) IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON FARMACI ANTI-TNF: ANALISI RETROSPETTIVA
M. Correra, A. Capacci, S. Alivernini, B. Tolusso, A.L. Fedele, E. Gremese, G. Ferraccioli
Roma

14 • MISCELLANEA

P14:242
SINDROME AUTOINFIAMMATORIA FAMILIARE DA FREDDO: FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DI PAZIENTI PORTATORI DELLA MUTAZIONE Q703K A CARICO DEL GENE NLRP3
A. Vitale, L. Cantarini, O.M. Lucherini, B. Frediani, M.G. Brizi, I. Muscari, M. Galeazzi
Siena

P14:243
LEPTINA, ADIPONECTINA, RESISTINA E VISFATINA NELLA PERICARDITE IDIOPATICA RECIDIVANTE: LIVELLI SIERICI E CORRELAZIONE CON L'ATTIVITÀ DI MALATTIA
L. Cantarini[1], A.L. Brucato[2], G. Simonini[3], M. Imazio[4], D. Cumetti[2], R. Cimaz[3], M.R. Bacarelli[1], I. Muscari[1], A. Vitale[1], M.G. Brizi[1], M. Galeazzi[1], A. Fioravanti[1]
[1]Siena, [2]Bergamo, [3]Firenze, [4]Torino

P14:244
EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DEL MICOFENOLATO MOFETILE E SODICO NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI CON IMPEGNO D'ORGANO EXTRARENALE SEVERO
S. Pirronello, P. Tomietto, G. Biolo, C. Giansante
Trieste

P14:245
MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO: UNA CASISTICA ITALIANA
S. Colafrancesco, R. Priori, G. Picarelli, A. Gattamelata, A. Minniti, G. Valesini
Roma

P14:246
ARTROMIALGIE E BASSI LIVELLI DI 25OHVITAMINA D IN DONNE CON CARCINOMA DELLA MAMMELLA INIZIALE, IN TERAPIA CON INIBITORI DELLE AROMATASI
E. Bruschi, C. Casu, O.M. Epis
Milano

P14:247
PROFILO PROTEOMICO SALIVARE NELLA SINDROME DELLA FATICA CRONICA: OSSERVAZIONE IN GEMELLI MONOOVULARI
L. Bazzichi, F. Ciregia, C. Giacomelli, L. Giusti, F. Sernissi, A. Rossi, S. Bombardieri, A. Lucacchini
Pisa

P14:248
VECCHI E NUOVI FARMACI ANTIREUAMTICI E RISCHIO DI EPATOTOSSICITÀ
M. Anelli[1], I. Grattagliano[2], C. Scioscia[1], A. Chialà[1], E. Lanciano[1], L. Coladonato[1], E. Praino[1], A. Notarnicola[1], G. Lopalco[1], M. Covelli[1], F. Iannone[1], G. Lapadula[1]
[1]Bari, [2]SIMG - Società Italiana Medicina Generale

P14:249
EFFICACIA DELLA TERAPIA CON INFLIXIMAB NEI PAZIENTI AFFETTI DA POLICONDRITE RICORRENTE
M. Covelli, L. Dinoia, C. Scioscia, A. Notarnicola, E. Lanciano, F. Iannone, G. Lapadula
Bari

P14:250
OPTIMUS: UN MODELLO DI OTTIMIZZAZIONE DEI PERCORSI ASSISTENZIALI PER LE PATOLOGIE MUSCOLO-SCHELETRICHE
A. Mannoni, M. Baccini, S. Baldi, D. Zani, P. Bagnoli, F. Di Giovanni, F. Pasquariello, M. Schiappoli, M. Nicolai, P. Scarsella, A. Vitali, S. Gangemi, L. Nencioni, A. Nastruzzi, A. Barchielli, F. Haag, G. Landini, L. Vannucchi
Firenze

P14:251
IL SIGNIFICATO BIOLOGICO E CLINICO DEI MARCATORI TUMORALI NELLE MALATTIE REUMATICHE: CONTRIBUTO PERSONALE
C. Lauriti, L. Di Battista, R. Zicolella, M. Gabini, A. Di Matteo, L. Di Matteo
Pescara

P14:252
MALATTIE IGG^4-CORRELATE ED ALTERAZIONI AUTOIMMUNI. CONTRIBUTO CASISTICO
I. Farina, R. La Corte, M. Bruschi, M. Govoni
Ferrara

P14:253
ESISTE LA POSSIBILITÀ DI MANTENERE LO STATO DI REMISSIONE OTTENUTO CON ALTE DOSI DI STEROIDI ORALI IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIMIALGIA REUMATICA CON L'USO DI CORTICOSTEROIDI A RILASCIO MODIFICATO?
F. Giovannangeli, E. Bizzi, U. Massafra, F. Vacca, M. Cassol, A. Migliore
Roma

P14:254
ESPERIENZA DI TRE ANNI DI TERAPIA OCCUPAZIONALE IN UN CENTRO REUMATOLOGICO
N. Romeo, P.S. Rachino, G. Seminara, F. Serale
Cuneo

P14:255
VALIDITÀ DI UN DISPOSITIVO PORTATILE (RE.MO.TO.) PER LA VALUTAZIONE DELLA DISABILITÀ DELLA MANO IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE SISTEMICHE
M. Piga, I. Tradori, D. Pani, A. Cauli, P. Garau, V. Ibba, A. Vacca, A. Dessi, G. Barabino, L. Raffo, A. Mathieu
Cagliari

P14:256
PREDNISONE A RILASCIO CONTROLLATO A BASSO DOSAGGIO: NON È UTILE SOLO PER L'ARTRITE REUMATOIDE!
L. Bettoni, L. Valetti, L. Zanetti
Manerbio, BS

P14:257
L'UTILIZZO DI BASSE DOSI (10MG) DI PREDNISONE A RILASCIO MODIFICATO (LODOTRA) IN CINQUE PAZIENTI CON NUOVA DIAGNOSI DI POLIMIALGIA REUMATICA E NAIVE A TRATTAMENTI STEROIDEI O IMMUNOSOPPRESSIVI SI È DIMOSTRATO EFFICACE E SICURO DURANTE UN FOLLOWUP DI SEI MESI
E. Bizzi, F. Giovannangeli, U. Massafra, F. Vacca, M. Cassol, A. Migliore
Roma

P14:258
LE IMPLICAZIONI DELLA ASSISTENZA INFERMIERISTICA NELLA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA DEI FARMACI BIOTECNOLOGICI
N. Romeo[1], L. Baruffaldi[1], E. Bistolfi[1], A.M. Cretu[2], E. Giordano[1], G. Seminara[1], F. Serale[1]
[1]Cuneo, [2]Boves, CN

P14:259
HIZENTRA: TOLLERABILITÀ, EFFICACIA E SICUREZZA DEL PASSAGGIO AD UNA NUOVA FORMULAZIONE DI IMMUNOGLOBULINE SOTTOCUTE IN PAZIENTI AFFETTI DA MIOPATIE INFIAMMATORIE
M.G. Danieli, R. Moretti, S. Gambini, R. Morariu, A. Gabrielli
Ancona

P14:260
EFFICACIA DI TOCILIZUMAB IN CASI COMPLESSI DI MALATTIA DI STILL
F. Molinaro, A. De Cata, M. Inglese, V. Castriotta, M. Dagostino
San Giovanni Rotondo, FG

P14:261
ARTRITE PERIFERICA SIERONEGATIVA E FIBROSI PERICAROTIDEA IN PAZIENTE CON PERIAORTITE CRONICA
L. Castelnovo, F. Saccardo, P. Novati, G. Monti
Saronno, VA

P14:262
META-ANALISI E REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA SULL'EFFICACIA DI KETOPROFENE VS IBUPROFENE E DICLOFENAC
F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini, L. Lanata, M. Bagnasco
Milano

P14:263
FEBBRI PERIODICHE EREDITARIE NEL PAZIENTE ADULTO: ESPERIENZA DI UN CENTRO TERZIARIO DI RIFERIMENTO, IN ITALIA
A. Vitale, L. Cantarini, O.M. Lucherini, M.G. Brizi, I. Muscari, B. Frediani, M. Galeazzi
Siena

P14:264
MORTALITÀ IN CORSO DI MIOSITI: DATI OSSERVAZIONALI SULL'OUTCOME
M.G. Danieli, L. Paolini, R. Moretti, S. Gambini, A. Gabrielli
Ancona

P14:265
RUOLO DELLA X-BOX BINDING PROTEIN 1 E DELLE SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO NELLA PATOGENESI DELLA SINDROME PERIODICA ASSOCIATA A MUTAZIONI DEL RECETTORE DI TIPO I DEL TNF (TRAPS)
L.J. Dickie[1], O.M. Lucherini[2], A.M. Aziz[1], S. Savic[1], L. Cantarini[2], M. Galeazzi[2], J. Geiler[1], C.H. Wong[1], R. Coughlan[3], T. Lane[4], H.J. Lachmann[4], P.N. Hawkins[4], P.A. Robinson[5], P. Emery[1], D. Mcgonagle[1], M.F. Mcdermott[1]
[1]Leeds - UK, [2]Siena, [3]Renmore, Galway - IE, [4]London - UK

P14:266
RIDUZIONE DELLA FUNZIONE OLFATTIVA NEI PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: STUDIO CASO-CONTROLLO
L. Iaccarino[1], M. Rampudda[1], S. Bettio[1], N. Bassi[1], A. Ghirardello[1], L. Nalotto[1], M. Zen[1], N. Shoenfeld[2], L. Punzi[1], A. Doria[1]
[1]Padova, [2]Tel Aviv - IL

P14:267
DERMATOMIOSITE CLASSICA E DERMATOMIOSITE CLINICAMENTE AMIOPATICA: CONFRONTO TRA LE CARATTERISTICHE DI PAZIENTI SEGUITI PRESSO UN UNICO CENTRO
R. Neri[1], S. Barsotti[1], V. Iacopetti[2], M. Mosca[1], A. Tripoli[1], A. Della Rossa[1], S. Bombardieri[1]
[1]Pisa, [2]Lucca

15 • SCLEROSI SISTEMICA (1)

P15:268
CORRELAZIONE TRA ANKLE-BRACHIAL INDEX E FIBRILLAZIONE ATRIALE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA
C. Pintaudi, S. Giancotti, R. Cimino, V. Nesticò, G. Muccari, S. Riccio, G. Gallo, A. Cimellaro, A. Costantino, M.T. Polistena, S. Mazzuca
Catanzaro

P15:269
EFFICACIA A LUNGO TERMINE DELLA TERAPIA B-DEPLETIVA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA
G. De Luca, S.L. Bosello, M. Rucco, G. Berardi, A. Laria, G. Ferraccioli
Roma

P15:270
ALEXITHYMIA: UNSPEAKABLE SUFFERING, A PREVALENCE STUDY IN SYSTEMIC SCLEROSIS
M. Vasile, I. Sciarra, K. Stefanantoni, N. Iannace, G. Valesini, V. Riccieri
Roma

P15:271
COMPARISON BETWEEN TWO DIFFERENT LASER TECHNIQUES TO EVALUATE PERIPHERAL BLOOD PERFUSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS
B. Ruaro, A. Sulli, E. Bernero, F. Ravera, C. Ferrone, C. Pizzorni, B. Seriolo, M.A Cimmino, G. Zampogna, M. Cutolo
Genova

P15:272
AUTO-ANTIBODIES TO THE AMINO TERMINAL SEGMENT (AMINOACID 1-17) OF CENP-A DISPLAY A UNIQUE SPECIFICITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS AND ARE INDEPENDENTLY EXPRESSED FROM THOSE AGAINST CENP-B
E. Favoino[1], L. Di Giglio[1], G. Cuomo[2], V. Racanelli[1], G. Valentini[2], F. Dammacco[1], F. Perosa[1]
[1]Bari, [2]Naples

P15:273
EFFICACIA DI AMBRISENTAN NEL TRATTAMENTO DELLE ULCERE DIGITALI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO PRELIMINARE
S. Parisi, F. Ambrogio, M. Bruzzone, M. Scarati, C.L. Peroni, E. Fusaro
Torino

P15:274
ESPRESSIONE SELETTIVA DELL'ALLARMINA PROTOTIPICA HMGB1 IN PIASTRINE E MICROPARTICELLE DI DERIVAZIONE PIASTRINICA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA
N. Maugeri, S. Franchini, L. Campana, M. Baldini, M.G. Sabbadini, P. Rovere-Querini, A.A. Manfredi
Milano

P15:275
SCLERODERMIA CON CALCINOSI SOTTOCUTANEA DELLE DITA: RIDUZIONE DELLA DISABILITÀ E RECUPERO DI AUTONOMIA NELLE ACTIVITY DAILY LIVING (ADL) MEDIANTE TRATTAMENTO RIABILITATIVO SPECIFICO DELLE MANI ASSOCIATO A TERAPIA FARMACOLOGICA
C. Marrese, V. Bruzzese, E. Bove
Roma

P15:276
L'ESPOSIZIONE AL SIERO DEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA INCREMENTA IL LIVELLO INTRACELLULARE DEI RADICALI LIBERI DELL'OSSIGENO E LA CAPACITÀ MIGRATORIA DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE VASCOLARI
G.L. Erre[1], A. Cossu[1], D. Chessa[1], A.M. Posadino[1], R. Giordo[1], F. Boin[2], G. Passiu[1], G. Pintus[1]
[1]Sassari, [2]Baltimore - MD

P15:277
ORAL SILDENAFIL IN SKIN ULCERS SECONDARY TO SYSTEMIC SCLEROSIS
S. Casigliani, A. Della Rossa, A. D'Ascanio, A. Tavoni, L. Bazzichi, S. Bombardieri
Pisa

P15:278
VALUTAZIONE DELLA CAPACITÀ DI DIFFUSIONE DELL'OSSIDO NITRICO E DEL VOLUME CAPILLARE POLMONARE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA
E. Pigatto, E. Zanatta, G. Guarnieri, M. Rizzo, M. Favaro, S. Cardarelli, L. Riato, P. Maestrelli, F. Cozzi
Padova

P15:279
N-TPROBNP COME PREDITTORE DI OUTCOME NELLA CRISI RENALE SCLERODERMICA
C. Chighizola[1], H. Penn[2], P.L. Meroni[1], C.P. Denton[3], V.H. Ong[1]
[1]Milano, [2]Harrow - UK, [3]London - UK

P15:280
ANTICORPI ANTI-RO NELLA SCLEROSI SISTEMICA: FREQUENZA ED ASSOCIAZIONI CLINICHE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI 407 PAZIENTI
S. Breda, E. Borgogno, V. Codullo, R. Caporali, C. Montecucco
Pavia

P15:281
EVALUATION OF BLOOD PERFUSION BY LASER SPECKLE CONTRAST ANALYSIS IN DIFFERENT AREAS OF HAND AND FACE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS
B. Ruaro, A. Sulli, F. Ravera, E. Alessandri, B. Seriolo, M.A. Cimmino, G. Zampogna, S. Paolino, M. Cutolo
Genova

P15:282
EFFICACIA ED IMPATTO SULLA QUALITÀ DELLA VITA DI UN PROGRAMMA CHINESITERAPICO DOMICILIARE AUTOGESTITO PER IL RECUPERO ED IL MANTENIMENTO FUNZIONALE DELLE ABILITÀ DELLA MANO IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA
M. Piga, I. Tradori, P. Garau, V. Ibba, G. Porru, A. Vacca, A. Cauli, A. Mathieu
Cagliari

P15:283
ENHANCED LIVER FIBROSIS TEST: A FURTHER STEP TOWARD DEPICTION OF FIBROTIC PROCESS UIN VERY EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS
F. Ingegnoli[1], R. Gualtierotti[1], T. Schioppo[1], A. Orenti[1], P. Boracchi[1], C. Lubatti[1], S. Lodi Rizzini[1], A. Murgo[1], S. Zeniv, C. Mastaglio[2], V. Galbiati[2], C. Grossi[1], M.O. Borghi[1], W. Rosenberg[3], P.L. Meroni[1]
[1]Milano, [2]Gravedona, CO, [3]London - UK

P15:284
RUOLO DEL LASER SPECKLE PERFUSION IMAGER NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL FENOMENO DI RAYNAUD
A. Della Rossa, M. Cazzato, A. D'Ascanio, L. Bazzichi, A. Tavoni, M. Mosca, S. Bombardieri
Pisa

P15:285
FATTORI CHE INFLUENZANO L'HAQ-DI IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: RUOLO DELLE COMORBIDITÀ
G. Cuomo, E.M. Frongillo, L. Pirro, R. Irace
Napoli

16 • SCLEROSI SISTEMICA (2)

P16:286
FOOT INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: A SINGLE-CENTRE REPORT
G. Cuomo, E.M. Frongillo, D. Ruta, R. Irace, L. Pirro, A. Pacilio
Napoli

P16:287
ANALISI DI UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME OVERLAP SCLERODERMIA-ARTRITE REUMATOIDE
A. Parma, A. Consensi, M. Doveri, M. Cazzato, A. Della Rossa, L. Bazzichi, S. Bombardieri
Pisa

P16:288
SISTEMA GAS6/TAM NELLA SCLEROSI SISTEMICA E NELLA SINDROME DI SJÖGREN: SMER COME MARCATORE DELL'IPERTENSIONE POLMONARE
D. Sola, P.P. Sainaghi, A. Coccetta, F. Alciato, E. Ranza, R. Molinari, A. Nerviani, M. Bellan, M. Pirisi
Novara

P16:289
CORRELAZIONE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA TRA ULCERE DIGITALI E MODELLO DI PROGRESSIONE DELL'ISPESSIMENTO CUTANEO
C. Pintaudi, S. Giancotti, R. Cimino, V. Nesticò, G. Muccari, G. Gallo, A. Cimellaro, G. Clericò, M. Conte, A. Costantino, S. Mazzuca
Catanzaro

P16:290
VALUTAZIONE DEI MARKERS DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE PRECOCE IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA
E. Lanciano, M.M. Ciccone, E. Praino, C. Rotondo, A. Zito, M. Pinto, M. Gesualdo, P. Scicchitano, M. Sassara, M. Covelli, F. Iannone, G. Lapadula
Bari

P16:291
PRESENZA DI MEGACAPILLARI ALLA VIDEOCAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ACROCIANOSI
R. Irace, G. Cuomo, L. Pirro, E.M. Frongillo, G. Valentini
Napoli

P16:292
LA METATARSALGIA COME FATTORE PREDITTIVO DI SVILUPPO DI SINOVITE, VALUTATA MEDIANTE ULTRASONOGRAFIA, IN PAZIENTI DI SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO PROSPETTICO
G. Cuomo, R. Irace, L. Pirro, M.E. Frongillo, G. Castronuovo, A. Pacilio
Napoli

P16:293
IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: VALORE PREDITTIVO DELL'ECOCARDIOGRAMMA DA SFORZO
M. Rizzo, M. Favaro, A. Berton, E. Pigatto, L. Riato, L. Ciprian, E. Zanatta, L. Punzi, F. Cozzi
Padova

P16:294
RUOLO PREDITTIVO DELLA MALNUTRIZIONE E DEI PARAMETRI AD ESSA ASSOCIATI SULLA MORTALITÀ NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA
V. Codullo, R. Caccialanza, E. Cereda, S. Breda, E. Borgogno, A. Crippa, M.L. Rava, M. Orlandi, C. Bonardi, B. Cameletti, R. Caporali, C. Montecucco
Pavia

P16:295
ANALISI DEI DATI DI OSPEDALIZZAZIONE DELLA SCLEROSI SISTEMICA IN SARDEGNA NEL DECENNIO 2001-2010
S. Sanna, L. Casula, D. Perra, A. Antonelli, A. Mathieu
Cagliari

P16:296
CORRELAZIONE TRA LA CAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE E LA ALTERAZIONI UNGUEALI NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA
C. Pintaudi, S. Giancotti, R. Cimino, V. Nesticò, G. Muccari, A. Cimellaro, G. Gallo, G. Clericò, M.T. Polistena, D. Frontera, A. Costantino, S. Mazzuca
Catanzaro

P16:297
ATEROSCLEROSI ACCELLERATA IN SCLEROSI SISTEMICA
C. Pintaudi, S. Giancotti, R. Cimino, V. Nesticò, D. Frontera, S. Riccio, G. Gallo, A. Cimellaro, S. Mazzuca
Catanzaro

P16:298
ENDOTHELIN-1 ROLE IN INDUCING THE ENDOTHELIAL-TO-MESENCHYMAL CELL TRANSITION IN CULTURED HUMAN ENDOTHELIAL CELLS
S. Soldano, P. Montagna, R. Brizzolara, A. Sulli, B. Villaggio, M. Cutolo
Genova

P16:299
VIDEOCAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE IN PARENTI DI PRIMO GRADO DI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA (SSC)
R. Irace, G. Cuomo, L. Pirro, E.M. Frongillo, G. Valentini
Napoli

P16:300
EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI NUOVI PRINCIPI FUNZIONALI COSMETICI NELLA GESTIONE DEL DISCOMFORT CUTANEO IN PAZIENTI SCLERODERMICI
M. Muratore[1], L. Quarta[1], D. Carati[2], E. Quarta[1], A. Grimaldi[1], D. Costanza[1], L. Raho[1], S. Frisenda[3], F. Calcagnile[1], G. Alessandrini[4]
[1]San Cesario di Lecce, LE, [2]Martano, LE, [3]Roma, [4]Ugento, LE

P16:301
COINVOLGIMENTO POLMONARE IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA ED ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNA CASISTICA CLINICA
A. Soriano, D. Margiotta, M. Vadacca, B. Marigliano, L. Arcarese, F. Buzzulini, A. Afeltra
Roma

P16:302
VALUTAZIONE PROSPETTICA CLINICO-SIEROLOGICA-CAPILLAROSCOPICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI CON FENOMENO DI RAYNAUD
M. Taraborelli[1,2], C. Nalli[1,2], M. Fredi[1,2], A. Pandolfi[1], I. Cavazzana[1], M. Quinzanini[1], F. Allegri[1], N. Carabellese[1], F. Franceschini[1], A. Tincani[1]
[1]Brescia, [2]Pavia

P16:303
SSC RED FLAGS IN "PNEUMO-REUMATOLOGIA": GUIDA CONDIVISA AD UNA DIAGNOSI PRECOCE DI IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE NEL PAZIENTE CON SCLEROSI SISTEMICA
S. Harari[1], C. Albera[2], R. Caporali[3], R. Carignola[2], M. Confalonieri[4], M. Matucci Cerinic[5], P. Vitulo[6], G. Valentini[7]
[1]Milano, [2]Orbassano, TO, [3]Pavia, [4]Trieste, [5]Firenze, [6]Palermo, [7]Napoli

17 • SINDROME DI SJÖGREN E ALTRE CONNETTIVITI, VASCULITI

P17:304
IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF HUMAN UMBILICAL CORD WHARTON JELLY-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS (HUCMS) ON T-CELL SUBSETS IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME
A. Alunno, O. Bistoni, P. Montanucci, S. Caterbi, G. Basta, E. Bartoloni, T. Pescara, F. Cannarile, I. Pennoni, R. Calafiore, R. Gerli
Perugia

P17:305
IN VIVO CONFOCAL MICROSCOPIC EVALUATION OF CORNEAL MORPHOLOGY AND INNERVATION IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND NON-SS DRY EYE: A MONOCENTRIC CROSS SECTIONAL STUDY
F. Ferro, C. Baldini, G. Gabbriellini, V. Varanini, P. Pepe, N. Luciano, C. Notarstefano, F. Fanucci, A. Tavoni, S. Bombardieri
Pisa

P17:306
L'IMPORTANZA DELLA BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI NELLA DEFINIZIONE DELLA DIAGNOSI IN REUMATOLOGIA
A. Trotta, A. Mele, A. Marucci, A. Pennella, F.P. Cantatore
Foggia

P17:307
IL PRECURSORE DELLA PROTEINA PROLATTINA-INDUCIBILE (PIP/GCDFP-15): UNA PROTEINA IMPLICATA NELLA COMPROMISSIONE DEL FLUSSO SALIVARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA (PSS)?
C. Baldini[1], A. Gallo[2], F. Ferro[1], D. Martini[1], E. Santini[1], C. Rossi[1], V. Donati[1], F. Sernissi[1], N. Luciano[1], C. Giacomelli[1], P. Perez-Riveros[2], A. Solini[1], I. Alevizos[2], S. Bombardieri[1]
[1]Pisa, [2]Bethesda - MD

P17:308
IL NESSO P2X7-INFLAMMASOMA: UN ULTERIORE RUOLO DELL'IMMUNITÀ INNATA NELLA PATOGENESI DELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA (PSS)?
C. Baldini[1], C. Rossi[1], E. Santini[1], F. Ferro[1], D. Martini[1], F. Sernissi[1], V. Donati[1], A. Gallo[2], C. Giacomelli[1], N. Luciano[1], A. Solini[1], S. Bombardieri[1]
[1]Pisa, [2]Bethesda - MD

P17:309
IDROSSICLOROCHINA NELLA TERAPIA DELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA: PERSISTENZA E ADESIONE AL TRATTAMENTO NEL LUNGO TERMINE
C. Baldini, C. Notarstefano, P. Pepe, F. Ferro, N. Luciano, A. Tavoni, S. Bombardieri
Pisa

P17:310
ALTERAZIONE DELLA STIFFNESS VASCOLARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA
F. Atzeni[1], L. Boccassini[1], M. Signorello[1], M. Carrideo[1], V. De Gennaro Colonna[1], S. Sallì[2], F. Rigamonti[1], L. Drago[1], M. Turiel[1], P. Sarzi-Puttini[1]
[1]Milano, [2]Palermo

P17:311
UTILITÀ DELL'ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI PER LA DIAGNOSI E IL MONITORAGGIO DEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA (PSS)
N. Luciano, C. Baldini, R. Pascale, A. Paolicchi, F. Ferro, D. Caramella, S. Bombardieri
Pisa

P17:312
EFFICACIA DEL TRATTAMENTO TOPICO CON COLLIRIO DERIVANTE DA SIERO DI SANGUE DEL CORDONE OMBELICALE SULLE LESIONI DELLA SUPERFICIE OCULARE IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN (DATI PRELIMINARI)
S. Corvaglia, P. Versura, G. Vukatana, M. Trevisani, E. Rossi, A. Buffa, G. Giannaccare, E.C. Campos, N. Malavolta
Bologna

P17:313
ANALISI SULL'INSORGENZA DI SINDROME DI SJÖGREN IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON INIBITORI DELL'AROMATASI
G. Guidelli, I. Martellucci, M. Galeazzi, S. Tenti, A. Paglionico, A. Fioravanti
Siena

P17:314
ANALISI DEL CONTRIBUTO DELLA PET NELLA DIAGNOSI DI ARTERITE DI HORTON IN 26 PAZIENTI
G. Gollè[1], S. Severini[2], C. Serraino[2], C. Bracco[2], C. Brignone[2], V. Borretta[2], A.V. Giraudo[1], R. Melchio[1], F. Pomero[1], L.M. Fenoglio[1]
[1]Cuneo, [2]Torino

P17:315
UTILIZZO DELL'ANALISI PROTEOMICA SALIVARE PER L'IDENTIFICAZIONE DI NUOVI BIOMARCATORI NELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGITE (SINDROME DI CHURG-STRAUSS)
D. Martini, C. Baldini, M. Latorre, F. Sernissi, V. Seccia, V. Giorgerini, C. Giacomelli, A. Tavoni, S. Bombardieri
Pisa

P17:316
LIVELLI CIRCOLANTI DI KLOTHO NELLA MALATTIA DI KAWASAKI: UN POSSIBILE NUOVO MARKER DI DANNO VASCOLARE?
F. Falcini[1], L. Masi[1], F. Franceschielli[1], G. Leoncini[1], G. Carnesecchi[1], F. La Torre[2], M. Matucci Cerinic[1], M.L. Brandi[1]
[1]Firenze, [2]Bari

P17:317
ANALISI DELLE CARATTERISTICHE VASCOLARI ED ARTICOLARI IN PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA E ARTERITE GIGANTOCELLULARE ATTRAVERSO UNO STUDIO PET/TC
D. Camellino, S. Morbelli, F. Paparo, M. Cutolo, G. Sambuceti, M.A. Cimmino
Genova

P17:318
EFFICACIA E SICUREZZA DEL GOLIMUMAB NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI BEHÇET: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PILOTA
P. Leccese[1], L. Latanza[2], E. Interlandi[2], S. D'Angelo[1], R. Perrotta[2], M. Gilio[1], A. Nigro[1], A. Padula[1], C. Palazzi[1], I. Olivieri[1]
[1]Potenza, [2]Napoli

P17:319
VARIAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA IN PAZIENTI CON VASCULITE
V. Carraro, F. Schiavon, L. Riato, S. Rinaldi, L. Punzi
Padova

P17:320
CARATTERISTICHE CLINICHE, ISTOLOGICHE E TERAPEUTICHE DELL'ARTERITE GIOVANILE TEMPORALE: CONFRONTO CON L'ARTERITE GIGANTOCELLULARE
C. Campochiaro, A. Berti, B. Guglielmi, M. Sabbadini, L. Dagna
Milano

18 • SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

P18:321
BASDAI (BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX) VS ASDAS (ANKYLOSING SPONDILYTIS DISEASE ACTIVITY SCORE): CONFRONTO DELLA CAPACITÀ DISCRIMINATE DI DUE INDICI COMPOSITI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA NELLE SPONDILOARTRITI AD IMPEGNO ASSIALE E NELLA FIBROMIALGIA
S. Gasparini, F. Salaffi, L. Di Geso, A. Ciapetti, M. Gutierrez, R. De Angelis, W. Grassi
Jesi, AN

P18:322
SIGNIFICATO DELLA SORVEGLIANZA IMMUNOLOGICA MEDIANTE GENE EXPRESSION PROFILE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITI
M. Caminiti, G. Pagano Mariano, F. Calabrese, R. Caminiti, M. Cuzzola
Reggio Calabria

P18:323
VALUTAZIONE DELLA REMISSIONE CLINICA SECONDO I CRITERI ASAS NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI ANTAGONISTI DEL TNF ALPHA: STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO
A. Spadaro[1], A. Marchesoni[2], R. Ramonda[3], S. D'Angelo[4], E. Lubrano di Scorpaniello[5], F. Perrotta[1], L. Punzi[3], I. Olivieri[4], C. Salvarani[6], G. Valesini[1]
[1]Roma, [2]Milano, [3]Padova, [4]Matera, [5]Campobasso, [6]Reggio Emilia

P18:324
EFFICACIA DEL GOLIMUMAB SULLA SINTOMATOLOGIA ARTICOLARE E INTESTINALE NEL TRATTAMENTO DELLE ENTEROARTRITI
M. Covelli, E. Praino, C. Scioscia, R. Fanizzi, C. Rotondo, F. Iannone, G. Lapadula
Bari

P18:325
COSTO EFFICACIA DI ADALIMUMAB VS GOLIMUMAB E PLACEBO NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE IN ITALIA
A. Marcellusi[1], M. Botteman[2], S.A. Rao[3], M. Cifaldi[3], C.W. Solem[2], L. Gitto[1,4], P. Giannantoni[1], F.S. Mennini[1,5], S. Russo[1]
[1]Roma, [2]Bethesda - MD, [3]Chicago - IL, [4]Catania, [5]London - UK

P18:326
VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA, DELLE FRATTURE VERTEBRALI E DEI LORO DETERMINANTI CLINICI IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILITE ANCHILOSANTE
H. Mahamid, G. Orsolini, M.R. Povino, A. Carletto, G. Tripi, E. Vantaggiato, A. Giollo, E. Fracassi, M. Rossini, S. Adami
Verona

P18:327
PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILITE ANCHILOSANTE IN TERAPIA CON SULFASALAZINA O ANTI-TNF-ALPHA PRESENTANO DIFFERENTI PATTERNS DI DEAMBULAZIONE RISPETTO A VALORI STANDARD DI RIFERIMENTO
N. Bertolini, G. Matarazzo, A. Storino, S. Montalbano, V. Bruner, A. De Vivo, M. Raimondo, F. Servodio Iammarrone, A. Oriente
Napoli

P18:328
UNA METODOLOGIA MARKER-BASED PER LA VALUTAZIONE DELLA ARTICOLARITÀ DEL RACHIDE NELLA SPONDILITE ANCHILOSANTE
S. Del Din, S. Peharec, E. Giannotti, Z. Sawacha, M. Sambini, F. Spolaor, R. Guglielmin, E. Carraro, L. Punzi, S. Masiero, C. Cobelli
Padova

P18:329
LA CARATTERIZZAZIONE DELLA EARLY ARTHRITIS: SEMPLICI INDICATORI EFFICACI E CONDIVISIBILI CON LA RETE TERRITORIALE
L. Costa, M.M. Aquino, M. Atteno, P. Bottiglieri, A. Del Puente, R. Scarpa
Napoli

P18:330
ANTI TNF-ALPHA THERAPY IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND HEPATITIS C VIRUS POSITIVITY
L. Costa[1], M. Atteno[1], C. Giannitti[2], F. Caso[3], L. Scarpato[1], A. Del Puente[1], A. Spadaro[4], M. Galeazzi[2], R. Scarpa[1]
[1]Napoli, [2]Siena, [3]Padova, [4]Roma

P18:331
VALUTAZIONE DELL'INCIDENZA E DELLA PREVALENZA DI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI COMPLICATA DA ARTRITE PSORIASICA CON INSORGENZA DI NUOVE INFEZIONI: RISULTATI DELLO STUDIO SYNERGY
M.S. Chimenti[1], P. Grossi[2], A. Marchesoni[3], D. Colombo[4], A. Bianchi[4], Synergy Study Group[5]
[1]Roma, [2]Varese, [3]Milano, [4]Origgio, VA, [5]Synergy Study Group

P18:332
VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DELLA TERAPIA DI COMBINAZIONE CON DMARDS IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA AD IMPEGNO PERIFERICO
A. Zabotti, L. Quartuccio, S. Sacco, S. Salvin, P. Masolini, G. De Marchi, S. De Vita
Udine

P18:333
VALUTAZIONE ECONOMICA DI ADALIMUMAB VS ALTRI TRATTAMENTI BIOLOGICI PER LA CURA DI UNA FORMA DA MODERATA A GRAVE DELL'ARTRITE PSORIASICA IN ITALIA
A. Marcellusi[1], N. Bansback[2], S.A. Rao[3], M. Cifaldi[3], L. Gitto[1,4], P. Giannantoni[1], F.S. Mennini[1,5]
[1]Roma, [2]Vancouver - BC, [3]Chigago - IL, [4]Catania, [5]London - UK

P18:334
ARTRITE PSORIASICA: CONFRONTO DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE E SIEROLOGICHE DEI PAZIENTI CON ESORDIO GIOVANILE E DEI PAZIENTI CON ESORDIO TARDIVO
A. Delle Sedie[1], E. Cioffi[1], C. Lodato[1], E. Sardano[2], S. Bombardieri[1], L. Riente[1]
[1]Pisa, [2]Livorno

P18:335
L'IMPATTO DELL'ARTRITE PSORIASICA SULLE DIMENSIONI DELLO STATO DI SALUTE, SECONDO LA PERCEZIONE DEI PAZIENTI, È CONDIZIONATO DAL DOLORE, DALL'ASTENIA E DAGLI ASPETTI PSICOLOGICI: RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO PSAID (PSORIATIC ARTHRITIS IMPACT OF DISEASE)
R. Scrivo[1], L. Gossec[2], A. Balanescu[3], P.V. Balint[4], J. Braun[5], J.D. Canete[6], K.L. De Vlam[7], P. Helliwell[8], J. Smolen[9], T.K. Kvien[10]
[1]Roma, [2]Paris - FR, [3]Bucharest - RO, [4]Budapest - HU, [5]Bochum Herne - DE, [6]Barcelona - ES, [7]Leuven - BE, [8]Leeds - UK, [9]Vienna - AT, [10]Oslo - NO

P18:336
VEGF, MMP3, PTX3 E PCRHS: UTILITÀ DIAGNOSTICA E DI FOLLOW-UP NELL'ARTRITE PSORIASICA
V. Modesti, R. Ramonda, A. Ortolan, M. Lorenzin, C. Campana, P. Frallonardo, L. Punzi
Padova

P18:337
PERFORMANCE OF THE SCREENING TOOL PEST QUESTIONNAIRE IN DETECTING PSORIATIC ARTHRITIS: PRELIMINARY RESULTS FROM A COHORT OF ITALIAN PSORIATIC SUBJECTS
G. De Marco[1], A. Cattaneo[2], P. Gibertini[2], C.G. Carrera[2], N. Battafarano[2], S. Tavecchio[2], A. Marchesoni[2]
[1]Padova, [2]Milano

P18:338
REMISSIONE CLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA EARLY PSORIATIC ARTHRITIS (EPSA) AL FOLLOW UP A DUE ANNI
F. Bandinelli, F. Scazzariello, G. Salvadorini, M. Matucci Cerinic
Firenze

P18:339
SCREENING TOOLS FOR PSORIATIC ARTHRITIS IN PSORIATIC PSORIASIS: A PROPOSAL FOR A MULTI-CENTRIC TRIAL
G. De Marco[1], A. Cattaneo[2], E. Lubrano di Scorpaniello[3], A. Marchesoni[1]
[1]Padova, [2]Milano, [3]Campobasso

INDICE AUTORI

A

ABATE R., 286
ABIGNANO G., 100
ACAMPA M., 287
ADAMI S., 24, 146, 197, 201, 203, 205, 278, 286, 287, 288, 290, 293, 304
ADINOLFI A., 204, 285, 289, 290
AEGERTER P., 284
AFELTRA A., 198, 273, 274, 276, 277, 293, 302
AGOSTON G., 100
AIELLO P., 94
AIRÚ P., 196
ALBANESE A., 272
ALBERA C., 78, 201, 302
ALCIATI A., 289
ALCIATO F., 300
ALEMANNO P., 198
ALESSANDRI C., 98, 127, 200, 294, 295
ALESSANDRI E., 94, 195, 300
ALESSANDRINI G., 302
ALESSANDRO R., 96, 199
ALEVIZOS I., 302
ALIPRANDI A., 291
ALIVERNINI S., 95, 295
ALLEGRI F., 293, 294, 302
ALLEVI E., 271, 287
ALPINI C., 293
ALTAVILLA D., 203
ALTEN R., 280, 281
ALUNNO A., 101, 194, 196, 198, 199, 272, 279, 291, 293, 302
AMATO G., 277
AMATO P., 271
AMBROGIO F., 271, 290, 299
AMICO S., 280
AMORE A., 203
AMOROSO E., 271
AMORUSO A., 293
ANDRACCO R., 277
ANDREOLI L., 34, 96, 214, 215, 285, 294
ANDRES M.I., 292
ANELLI M., 282, 296
ANELLI M.G., 278, 287
ANGST J., 289
ANNUNZIATO F., 188
ANTIVALLE M., 202, 204, 289
ANTONELLI A., 295, 301
ANTONELLI L., 290
ANTONELLI M., 280, 282
ANTONELLI S., 195, 280, 282
AQUINO M.M., 305
ARCARESE L., 274, 293, 302
ARCUDI G., 247
ARDIZZONE S., 202
ARDOINO I., 203
ARIANI A., 100, 101, 292
ARIOLI G., 278
ARMENIA S., 200
ASTORRI D., 276
ATTENO M., 291, 305
ATTERITANO M., 205, 293
ATTINÀ G., 280
ATZENI F., 44, 95, 193, 202, 281, 283, 288, 289, 293, 294, 298, 303
AYDIN S., 100
AZIZ A.M., 298
AZZOLINI V., 242

B

BACARELLI M.R., 123, 284, 296
BACCINI M., 296
BAGAGLIA F., 198
BAGNASCO M., 298
BAGNATO G., 84, 193, 205, 206, 274, 283, 293
BAGNATO G.F., 193
BAGNOLI P., 296
BAGNOLI S., 202
BALANESCU A., 305
BALDI C., 143, 273, 282
BALDI S., 296
BALDINI C., 198, 199, 205, 291, 295, 302, 303
BALDINI M., 279, 299
BALDISSERA E., 94, 279
BALDOVINO S., 97
BALDUZZI S., 275
BALDWIN H., 195
BALINT P.V., 305
BALISTRERI E., 283
BALLANTI E., 154, 197, 205, 273, 277
BALLONI A., 277
BALZARINI P., 292
BANDINELLI F., 192, 202, 292, 306
BANDIRALI M., 290, 291
BANFI G., 289
BANSBACK N., 305
BARABINO G., 297
BARAUSSE G., 201, 203, 286, 287
BARBATI C., 294
BARBIERI F., 195, 204
BARCHETTA I., 280
BARCHIELLI A., 296
BARDELLI M., 143, 273
BARRECA C., 287
BARSKOVA T., 204
BARSOTTI S., 275, 298
BARTOLONI E., 101, 181, 194, 196, 198, 199, 272, 279, 291, 293, 302
BARUFFALDI L., 297
BASSI N., 94, 98, 298

BASSO D., 119
BASTA G., 302
BATTAFARANO N., 306
BATTAGLIA E., 271, 292
BATTELLINO M., 114, 202, 204, 289
BATTICCIOTTO A., 202, 289
BATTISTI E., 272
BAUSANI M., 285
BAZZANI C., 288
BAZZICHI L., 94, 95, 100, 134, 196, 197, 289, 296, 299, 300
BECCIOLINI A., 292
BEGHELLI D., 194
BELLAN M., 273, 293, 300
BELLANDO RANDONE S., 94, 100, 201, 204
BELLATRECCIA A., 280, 281
BELLETTI L., 290
BELLIA V., 281
BELLIS E., 275
BELLISAI F., 278, 286, 287
BELLO S., 272
BELLOLI L., 284, 294
BELLUCCI F., 285, 292
BELOTTI MASSERINI A., 272
BENAGLIO F., 120, 195., 275
BENDTZEN K., 144
BENEDETTI F., 201
BENEDICT A., 280
BENINI C., 205, 288
BENTIVENGA C., 56, 164, 280, 283
BENUCCI M., 95, 281, 283, 293, 294
BERARDI G., 96, 100, 298
BERNA M., 201
BERNAL M., 204, 276
BERNARDI G., 278
BERNARDI L., 281
BERNARDINI S., 205
BERNARDO V., 202
BERNERO E., 100, 299
BERNINI F., 173
BERTANI L., 101, 282, 285
BERTERO L., 274
BERTERO M.T., 209, 273, 295
BERTI A., 278, 304
BERTINI F., 203
BERTOLAZZI C., 291, 292
BERTOLDI I., 204, 285, 289, 290
BERTOLINI N., 276, 279, 305
BERTON A., 301
BETTI L., 289
BETTIO S., 94, 98, 295, 298
BETTONI L., 275, 289, 297
BIAGINI S., 202
BIANCHI A., 305
BIANCHI G., 279, 292
BIANCO M., 201
BIASI D., 95, 197, 201, 203, 286, 287, 293
BIASI G., 287
BICHISECCHI E., 100
BIGGIOGGERO M., 202, 271, 274, 280, 292
BINDA E., 120
BINDER W., 214
BIOLO G., 98, 99, 296
BIONDI K., 286
BIONDO M.I., 279, 288
BIROCCHI S., 204
BISCONTINI D., 272, 291
BISOGNO S., 287
BISTOLFI E., 297
BISTONI O., 101, 194, 196, 198, 279, 293, 302
BITTO A., 193, 203
BIZZARO N., 293
BIZZI E., 278, 297
BLAGOJEVIC J., 100
BOCALE R., 176
BOCCASSINI L., 44, 289, 303
BOCCI M., 96
BOESEN M., 204
BOFFINI N., 281
BOIN F., 299
BOLONDI L., 101, 277, 287
BOMBARDIERI M., 98
BOMBARDIERI S., 94, 95, 96, 100, 134, 190, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 205, 275, 279, 289, 291, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 300, 302, 303, 305
BOMPANE D., 101, 282, 285
BONALI C., 272
BONARDI C., 301
BONAZZA S., 273, 279, 282, 285
BONAZZI S., 295
BONCIANI D., 292
BONER A., 286, 287
BONFIGLIOLI K., 292
BONGHI J., 282
BONGIOVANNI S., 95
BONO G., 220
BONOMI F.G., 289
BORACCHI P., 203, 291, 300
BORGHI C., 56, 164, 283
BORGHI M., 200
BORGHI M.O., 200, 209, 300
BORGIANI P., 200
BORGOGNO E., 299, 301
BORRETTA V., 303
BORTOLOTTI R., 95, 281, 291
BORTOLUZZI A., 290, 295
BOSCO M., 286
BOSELLO S.L., 100, 196, 280, 298
BOSI S., 282
BOTOLAMI O., 201
BOTSIOS C., 281
BOTTEMAN M., 304

BOTTICELLA G., 195, 284
BOTTIGLIERI P., 305
BOVE E., 299
BOVE M., 200
BOVE M., 98, 295
BRACCI E., 272
BRACCI M., 280, 282
BRACCO C., 303
BRANCACCIO G., 279, 280
BRANDI M.L., 203, 286, 303
BRAUN J., 305
BREDA S., 299, 301
BRIGNONE C., 303
BRIZI M.G., 123, 198, 285, 296, 298
BRIZZOLARA R., 195, 301
BROGGINI M., 283
BRUCATO A.L., 96, 281, 296
BRUNELLESCHI S., 293
BRUNER V., 276, 279, 305
BRUNI C., 94, 100, 201, 204
BRUNO A., 289
BRUNO C., 275
BRUNO R., 200
BRUSCHI E., 282, 285, 286, 292, 296
BRUSCHI M., 196, 279, 282, 285, 297
BRUZZESE V., 287, 289, 299
BRUZZONE M., 271, 280, 290, 299
BUFFA A., 56, 280, 289, 303
BUGATTI S., 120, 195, 283
BUONO R., 272
BURGER D., 284
BUZZULINI F., 273, 293, 302

C

CACCIALANZA R., 301
CACCIAPAGLIA F., 288, 293
CACIOTTI B., 284
CAGNONI F., 272
CAGNONI M., 205, 291
CAIMMI C., 201, 203, 205, 287, 290
CAIO G., 101
CALABRESE F., 195, 279, 289, 304
CALABRIA M., 275
CALABRÚ A., 283
CALAFIORE R., 302
CALCAGNILE F., 281, 302
CALLEA M., 277
CALLIGARO A., 98, 200
CALTRAN E., 275, 277
CALVO L., 280
CAMELETTI B., 301
CAMELLINO D., 303
CAMILLA R., 203
CAMINITI M., 206, 279, 280, 281, 289, 304
CAMINITI R., 279, 289, 304
CAMPANA C., 87, 294, 306
CAMPANA L., 299
CAMPANATI A., 276
CAMPOCHIARO C., 278, 304
CAMPOS E.C., 303
CANAZZA S., 278
CANESTRI S., 95, 99, 196
CANETE J.D., 305
CANNARILE F., 194, 198, 272, 279, 291, 302
CANOVA M., 281
CANTARINI L., 123, 198, 285, 286, 296, 298
CANTATORE F.P., 95, 272, 273, 274, 276, 277, 288, 302
CANZONI M., 288, 291
CAPACCI A., 295
CAPANNINI S., 286
CAPECCHI P.L., 287
CAPECI W., 277
CAPORALI R., 4, 95, 96, 143, 195, 202, 275, 279, 281, 283, 299, 301, 302
CAPORUSCIO S., 288, 291
CAPOZZI A., 98
CAPPELLI A., 292
CAPPELLI S., 203, 286
CAPRIOLI M., 283
CAPSONI F., 283
CAPUTI A., 283
CAPUTO D., 279
CARABELLESE N., 302
CARAMASCHI P., 201, 203, 286, 287
CARAMELLA D., 204, 303
CARATI D., 302
CARBONE M., 275
CARBONELLA A., 96, 196
CARBONI A., 202
CARDARELLI S., 299
CARIGNOLA R., 201, 302
CARLETTO A., 288, 293, 304
CARLI G., 287
CARLI L., 190, 200, 205, 291, 294, 295
CARLINO G., 290
CARNESECCHI G., 100, 203, 204, 286, 303
CAROTTI M., 100, 101, 292
CARRARA G., 284, 288
CARRARO E., 305
CARRARO V., 96, 304
CARRERA C.G., 306
CARRIDEO M., 303
CARTONI G., 200
CARUBBI F., 198
CARUSO A., 80
CASABELLA A., 195
CASADEVALL A., 279
CASAGRANDE F., 98, 99
CASALE R., 221

CASCAVILLA N., 276
CASIGLIANI S., 100, 299
CASILLI O., 290
CASO F., 291, 305
CASSOL M., 278, 297
CASTAGNO I., 273, 295
CASTELNOVO L., 278, 297
CASTILLO-GALLEGO C., 100
CASTRIOTTA V., 297
CASTRONUOVO G., 301
CASU C., 282, 285, 286, 294, 296
CASULA L., 295, 301
CATALANI C., 285
CATANOSO M., 280
CATARSI E., 96, 275, 277
CATERBI S., 101, 194, 196, 279, 302
CATONI M., 288
CATTANEO A., 306
CATTANI P., 95
CATTARUZZA M.S., 279
CATUCCI A.E., 290
CAULI A., 196, 205, 271, 277, 297, 300
CAVAGNA L., 95, 275, 281, 283
CAVALLI G., 278
CAVALLI L., 203, 286
CAVALLO M.G., 280
CAVATORTA F., 291
CAVAZZANA I., 288, 292, 293, 302
CAVIGLI E., 272
CAZZATO M., 100, 196, 201, 300
CECCARELLI F., 98, 200, 204, 295
CELLETTI E., 275, 279, 288
CENCI E., 279
CENTANARO DI VITTORIO C., 271
CENTURIONI R., 273
CEOLOTTO G., 189
CERALLI F., 280, 282
CEREDA E., 301
CERI L., 286
CERIBELLI A., 292
CERRA C., 288
CERUTTI C., 273
CESARIO L., 204
CHAN E.K.L., 292
CHANTARANGKUL V., 209
CHESSA D., 299
CHEVALLARD M., 289
CHIALÀ A., 296
CHIAPPINI M., 275
CHIARINI D., 279
CHIGHIZOLA C., 200, 209, 299
CHIMENTI M.S., 197, 205, 273, 277
CHIMENTI S., 273, 277, 305
CHOW S., 279
CIACCI C., 291
CIANCI R., 98
CIANCIO G., 196, 273, 285
CIAPETTI A., 94, 101, 202, 280, 304
CIBIN B., 286
CIBODDO, G., 275
CICARDI M., 150
CICCACCI C., 200
CICCIA F., 96, 199
CICCONE M.M., 301
CIFALDI M., 280, 304, 305
CIMAZ R., 123, 286, 296
CIMELLARO A., 274, 291, 298, 300, 301
CIMINO R., 274, 291, 298, 300, 301
CIMMINO M.A., 94, 95, 100, 195, 204, 284, 288, 299, 300, 303
CINO N., 288
CIOCCI A., 290
CIOFFI E., 291, 305
CIOFFI G., 288
CIPRIAN L., 301
CIPRIANO E., 200, 204
CIREGIA F., 296
CIRPIANO E., 98
CLERICÚ G., 300, 301
CLERICO P., 279
COBELLI C., 278, 305
COCCETTA A., 300
CODDING C.E., 278
CODDING E., 146
CODULLO V., 195, 299, 301
COGLIANDRO N., 289
COGLIATI C., 204
COLADONATO L., 278, 282, 287, 296
COLAFRANCESCO S., 127, 198, 199, 296
COLASANTI T., 98, 294
COLATO C., 201
COLIA R., 273, 277
COLLAKU L., 292
COLOMBELLI P., 272
COLOMBO D., 305
COLONNA F., 290
COLONNA V., 288
COLUMPSI D., 204
COMERCI G., 280
COMI D., 277
CONCESI C., 282
CONCESI D., 279
CONFALONIERI M., 302
CONFORTI M., 204
CONIGLIARO P., 288
CONRIERI M., 203
CONSENSI A., 196, 289, 300
CONTE M., 274, 300
CONTI F., 4, 98, 200, 204, 275, 294, 295

CONTI G., 203
CONTI V., 98, 200, 295
CONVERSANO C., 289
COPPETTI M., 204
COPPO R., 203
CORALLO C., 100, 272
CORALLO G., 205, 293
CORAZZA L., 97, 200, 291
CORONA F., 203
CORRADINI M., 278
CORRADO A., 95, 272, 277
CORRAO S., 280
CORRERA M., 295
CORSARO S.M., 274, 279, 280, 281, 283
CORVAGLIA S., 56, 280, 283, 284, 289, 303
COSENTINO E.R., 283
COSSO C., 195
COSSU A., 299
COSTA L., 291, 305
COSTANTINO A., 274, 298, 300, 301
COSTANZA D., 281, 302
COUGHLAN R., 298
COVA M., 98, 99
COVELLI M., 278, 282, 287, 296, 301, 304
COZZI F., 299, 301
COZZI L., 195
COZZOLINO A., 291
CREMA F., 273, 295
CRETU A.M., 297
CRICELLI C., 283
CRIPPA A., 301
CROCI S., 272
CROTTI C., 284, 294
CUCCHI P., 285
CUCCHIARA S., 275
CUFFARO S., 273, 294
CUMETTI D., 296
CUOCO F., 203
CUOMO G., 94, 299, 300, 301
CUTOLO M., 34, 94, 100, 195, 204, 299, 300, 301, 303
CUTRO M.S., 286
CUZZOLA M., 279, 304

D

DIAGOSTINO M.A., 284
DIALESSANDRO G., 283
DIALUISIO D., 201
DIAMELIO R., 279, 288
DIANGELO S., 94, 135, 202, 278, 286, 288, 304
DIASCANIO A., 94, 96, 100, 134, 205, 291, 295, 299, 300
DIAVOLA G., 206, 283, 284
DIONGHIA S., 95
DIONOFRIO F., 272, 273
DAGNA L., 278, 304
DAGOSTINO M., 204, 276, 297
DAL FORNO I., 288
DALLIAGLIO A.C., 284
DALLIARA F., 294
DAMMACCO F., 94, 299
DANIELI M.G., 274, 285, 297, 298
DARTIZIO C., 205
DATA V., 201
DAYER J.M., 195
DE ANDRES M., 271
DE ANGELIS R., 291, 292, 304
DE CATA A., 201, 204, 276, 297
DE FILIPPIS L.G., 274, 276
DE FRANCESCHI L., 201
DE GENNARO COLONNA V., 303
DE GIORGIO C., 196, 285
DE GIOVANNI R., 271
DE LUCA G., 95, 100
DE LUCIA O., 271, 277, 286
DE MAGLIO G., 276
DE MARCHI D., 94
DE MARCHI G., 97, 200, 305
DE MARCO G., 306
DE MICHELI V., 209
DE MOLO C., 287
DE RISO L., 279
DE ROSA G., 273
DE SILVA S., 279
DE STEFANO R., 198
DE VITA S., 95, 96, 97, 198, 199, 200, 276, 291, 292, 293, 305
DE VIVO A., 305
DE VLAM K.L., 305
DEL CORSO I., 275
DEL DIN S., 278, 305
DEL GALDO F., 100
DEL GIUDICE E., 275, 286
DEL PAPA M., 273
DEL PAPA N., 201
DEL PRETE D., 94
DEL PUENTE A., 206, 291, 305
DEL ROSS T., 98, 273, 294
DEL ROSSO A., 272
DEL SANTE G., 288
DELLIOSSO L., 289
DELLA ROSSA A., 100, 200, 205, 291, 294, 295, 298, 299, 300
DELLE SEDIE A., 291, 305
DELNEVO A., 290
DELSANTE G., 202, 282
DELUNARDO F., 98
DENARO V., 203, 292
DENTON C.P., 299
DESIDERI G.B., 176

DESSI A., 297
DESSÏ M., 277
DESSOLE G., 196, 205
DESTEFANIS P., 201
DESTRO M., 272
DI BATTISTA L., 281, 282, 288, 296
DI BELLO S., 288
DI BELLO V., 276
DI CARLO A.M., 278
DI CARLO M., 101, 278, 292
DI COLO G., 275, 277
DI FRANCO M., 225, 280, 288
DI FUSCO D., 200
DI GESO L., 101
DI GIANGI M., 277
DI GIGLIO L., 94, 299
DI GIOVANNI F., 296
DI MARIO C., 95
DI MATTEO A., 282, 288, 296
DI MATTEO L., 281, 282, 288, 296
DI MUNNO O., 206
DI MUZIO G., 197, 277
DI PENTA M., 275, 279
DI RENZI D., 280
DI ROSA R., 279, 288
DI SABATINO V., 285, 287, 289
DÌAZ-GONZ·LEZ F., 105
DICKIE L.J., 298
DILILLO A., 275
DILILLO S., 285
DINELLI G., 295
DINOIA L., 278, 296
DITTO M., 289
DITTO M.C., 193, 204
DOGNINI G., 272
DOLZANI F., 281
DOMENEGHETTI M., 295
DONADIO M., 203
DONATI C., 203, 286, 287
DONATI V., 302, 303
DORIA A., 94, 98, 293, 295, 298
DOSSO G., 286
DOVERI M., 94, 196, 300
DRAGO L., 303
DURANTI E., 293, 295
DUREZ P., 146, 278

E

EL SHIKH M.E.M., 191
EMERY P., 100, 298
ENCABO S., 214
EPIS O.M., 282, 285, 286, 292, 296
ERBA G., 271, 287
ERRE G.L., 299
ESCRIG C., 146, 278
ESPOSITO C., 276

F

FABBRI A., 101
FABBRICIANI G., 283
FABBRONI M., 271, 278, 280, 281, 287
FABRIS M., 95, 293
FABRO C., 293
FACCHINETTI M., 273, 294
FACCI M., 286
FADEN G., 288
FAGGIANO P., 288
FAILONI S., 286
FALCINELLI E., 101, 196
FALCINI F., 203, 286, 303
FALCO A., 281
FALCONE G., 176
FALCONI D., 276
FANIZZI R., 287, 304
FANUCCI F., 302
FARINA I., 196, 279, 282, 285, 297
FARINATO N., 278
FASSIO A., 24, 205
FAVALLI E.G., 95, 191, 202, 271, 274, 280, 292
FAVARO M., 98, 200, 299, 301
FAVERO M., 87, 101
FAVIA E., 94
FAVOINO E., 94, 299
FAZI S., 288
FAZZI R., 190
FEDE C., 203
FEDELE A.L., 95, 196, 279, 280, 288, 295
FELICETTI M., 281
FELLI L., 195
FENOGLIO L.M., 303
FERNANDEZ DE LAS PEÒAS C., 101
FEROLDI E., 295
FERRACCIOLI G., 50, 95, 96, 99, 100, 196, 206, 280, 282, 283, 288, 295, 298
FERRAJOLO C., 283
FERRARA N., 276
FERRARI C., 94, 96, 134, 273
FERRARI F., 275
FERRARI G., 100
FERRATA P., 285
FERRETTI B., 272
FERRI C., 206
FERRO F., 302, 303
FERRONE C., 299
FIGUS M., 96
FILIPPINI D., 282, 285, 286
FILIPPINI M., 202, 288, 293
FILIPPOU G., 204, 285, 289, 290
FILIPPUCCI E., 101, 292

FILLIPPINI M., 95
FINESCHI I., 273, 282, 283
FIOCCO U., 195, 281
FIORAVANTI A., 123, 284, 285, 296, 303
FIORE G., 286
FISCHETTI F., 95, 292
FLORIS A., 277
FORNI F., 280
FORNILI M., 291
FOSCHI V., 288
FOTI R., 277
FRACASSI E., 197, 283, 304
FRAGLIASSO N., 258
FRALLONARDO P., 87, 294, 306
FRAMARINO DEI MALATESTA M., 199
FRANCALANCI R., 293, 294
FRANCESCHIELLI F., 303
FRANCESCHINI F., 215, 292, 293, 302
FRANCHIGNONI F., 94
FRANCHINI S., 94, 299
FRANCI D., 100, 198
FRASSI M., 294
FRATI E., 198, 288
FRATICELLI P., 276, 278
FRAUSINI G., 278
FREDI M., 96, 292, 293, 302
FREDIANI B., 60, 198, 204, 206, 285, 289, 290, 296, 298
FRESU L.G., 293
FRIGO R., 284
FRISENDA S., 199, 280, 281, 302
FRISINA A., 203
FRISONI M., 277, 284, 287
FRIZZIERO A., 278
FRONGILLO E.M., 300, 301
FRONGILLO M.E., 301
FRONTERA D., 274, 291, 301
FURINI F., 101, 290
FUSARO E., 271, 280, 281, 283, 290, 299
FUSCONI M., 284, 287
FUSETTI C., 195

G

GABBA A., 271
GABBRIELLINI G., 302
GABINI M., 282, 288, 296
GABRIELE FALCONE L., 200, 274
GABRIELLI A., 272, 276, 277, 278, 293, 297, 298
GABRIELLI E., 279
GABRIELLI G., 290
GAETA G.B., 279, 280
GALASSO D., 283
GALBIATI V., 300
GALEAZZI M., 42, 123, 143, 198, 202, 204, 271, 273, 278, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 290, 296, 298, 303, 305
GALIANO N., 280
GALLO A., 302, 303
GALLO G., 274, 291, 298, 300, 301
GALLUCCIO F., 292
GALOSSI A., 284
GALOZZI P., 119
GALUPPI E., 196, 279, 282, 285, 295
GAMBINI S., 274, 285, 297, 298
GAMBINO A., 201
GANGEMI S., 296
GARAU P., 196, 205, 271, 277, 297, 300
GARGANI L., 94, 100, 204
GARLASCHI G., 195
GASPARINI S., 94, 101, 202, 280, 288, 292, 304
GATTAMELATA A., 198, 199, 296
GATTI D., 24, 201, 205, 288
GATTI R., 200
GATTINARA M., 203, 286
GATTO M., 94, 98, 295
GAUDIO A., 95, 272, 274
GAVA A., 119
GAZZOLA K., 195
GEILER J., 298
GENISE S., 202
GENNAI I., 283
GENOVESE M., 146, 278, 283
GENTILE M.G., 286
GERARDI M.C., 280
GERLI R., 101, 181, 194, 196, 198, 199, 272, 279, 291, 293, 302
GERLONI V., 128, 203, 286
GERMANO V., 279, 288
GEROSA M., 96, 200
GERVASI M.T., 98
GESO L., DI 292, 304
GESUALDO M., 301
GHIRARDELLO A., 94, 98, 298
GHIZZANI A., 287
GIACOMELLI C., 289, 296, 302, 303
GIACOMELLI R., 198
GIACUZZO S., 196, 279, 282, 285
GIAMPAOLO L., 101, 287
GIANCOTTI S., 274, 291, 298, 300, 301
GIANI I., 100
GIANNACCARE G., 303
GIANNACCINI G., 289
GIANNAKAKIS C., 98

GIANNANTONI P., 280, 304, 305
GIANNITTI C., 271, 283, 284, 287, 305
GIANNONI M., 276
GIANNOTTI E., 278, 305
GIANSANTE C., 98, 99, 296
GIARDINA A., 199
GIARDINA A.R., 96
GIBERTINI P., 306
GIGANTE A., 98
GIGANTE M.R., 99
GIGLIUCCI G., 273, 277
GILIO M., 94, 135, 202, 278, 286, 288, 304
GINANNESCHI F., 204, 289
GIOLLO A., 24, 205, 290, 304
GIORDANO A., 94, 295
GIORDANO E., 297
GIORDANO N., 100, 272
GIORDO R., 299
GIORGERINI V., 303
GIORGETTI F., 273
GIOVANNANGELI F., 278, 297
GIOVANNINI L., 202
GIOVANNONI L., 143
GIRAUDO A.V., 303
GIRELLI F., 279, 282
GITTO L., 280, 304, 305
GIUSEPPETTI G., 100, 292
GIUSTI L., 253, 289, 296
GNANASAKTHY A., 283
GOLLË G., 303
GORLA R., 95
GOSCINIAK P., 100
GOSSEC L., 305
GOVONI M., 95, 101, 196, 273, 279, 282, 285, 290, 295, 297
GRACEFFA D., 197
GRAHAM G.J., 195
GRASSI W., 101, 202, 204, 206, 280, 285, 292, 304
GRATTAGLIANO I., 296
GRECO E., 119, 273
GREGORACI G., 97
GREMBIALE A., 275
GREMBIALE R.D., 275
GREMESE E., 50, 95, 96, 99, 196, 295
GRESELE P., 101, 196
GRIGOLETTO A., 140
GRIMALDI A., 281, 302
GROSSI C., 200, 300
GROSSI P., 305
GROSSO V., 281
GRUPPO DI STUDIO SIR PER LO STUDIO DELLIO-STEOPOROSI, 206
GUALTIEROTTI R., 277, 291, 300
GUARINI P., 201
GUARINO M.D., 277
GUARNIERI G., 299
GUARNO G., 272
GUBINELLI G., 204
GUGGINO G., 96, 199
GUGLIELMI B., 94, 304
GUGLIELMIN R., 305
GUIDELLI G., 285, 303
GUIDOCCIO F., 66
GUIDUCCI S., 94, 100, 192, 201, 204
GULISANO M., 292
GUTIERREZ M., 100, 101, 204, 285, 291, 292, 304
GUZZO M.P., 288

H

HAAG F., 296
HAMMOUD M., 287
HARARI S., 79, 302
HAWKINS P.N., 298
HELLIWELL P., 305
HILA A., 274
HOXHA A., 200, 273

I

IACCARINO L., 94, 98, 295, 298
IACOPETTI V., 275, 298
IAGNOCCO A.M., 204, 284
IAIANI G., 127, 295
IANNACE N., 201, 298
IANNONE F., 278, 282, 287, 288, 296, 301, 304
IANNUCCELLI C., 280, 288
IBBA V., 196, 205, 271, 297, 300
IDOLAZZI L., 205
IERACI V., 229
IMAZIO M., 296
IMBERTI L., 196
INDELICATO A., 289
INFANTINO M., 281, 283, 293, 294
INFANTOLINO C., 98
INGEGNOLI F., 277, 291, 300
INGLESE M., 201, 204, 276, 297
INTERLANDI E., 304
INVERARDI F., 96, 283
IRACE R., 300, 301
ISOLA M., 96, 97, 198
IULIANO A., 280, 282, 283, 286

K

KAFYEKE A., 276, 278
KELLNER H., 146, 278

KIECHL S., 284
KLEYER A., 284
KONGNAKORN T., 280
KOSINSKI M., 283
KROEGLER B., 197, 273
KUBASSOVA O., 204
KUZENKO A., 273, 295
KVIEN T.K., 305

L

LA CORTE R., 290, 297
LA MARCA G., 286
LA MONTAGNA G., 200, 206, 274
LA TORRE F., 203, 286, 303
LA VERDE V., 201
LACHMANN H.J., 298
LAGANÀ A., 271
LAGHI PASINI F., 287
LALANNE C., 277, 284, 287
LAMBOGLIA A., 284, 285
LANATA L., 298
LANCIANO E., 282, 287, 296, 301
LANDI G., 100
LANDINI G., 296
LANE T., 298
LANZA E., 290
LAPADULA G., 272, 278, 282, 287, 290, 292, 296, 301, 304
LARIA A., 298
LASCARO N., 282
LATANZA L., 94, 304
LATORRE M., 303
LAURITI C., 281, 282, 283, 288, 296
LAZZARINO A.I., 288
LAZZARONI M.G., 96
LAZZERINI P., 287
LE BARS M., 280, 281
LEARDINI G., 292
LECCESE I., 200, 204, 295
LECCESE P., 94, 202., 278, 286, 288, 304
LENZI M., 287
LEOMBRUNI P., 290
LEONCINI G., 303
LEPRI G., 100, 201
LEVEGHI L., 291
LICATA G., 280
LIGOZIO G., 146, 278
LIMONTA M., 281
LIUZZA S., 205
LIVIO V., 286
LO GULLO A., 193, 274
LO GULLO R., 205, 274, 293
LO VULLO M., 276, 277
LOCAPUTO A., 292
LODATO C., 291, 305
LODI RIZZINI S., 300
LOI G., 276, 279
LOIACONO E., 203
LOJACONO A., 96, 285
LOMATER C., 281
LOMBARDI M., 94
LOMBARDI S., 293
LONGATO L., 284
LONGO A., 98
LONGU M.G., 279
LOPALCO G., 282, 287, 296
LOPERFIDO F., 280
LOPRIORE S., 282
LORENZIN M., 294, 306
LORENZINI S., 273
LORENZONI P., 198
LORUSSO S., 289
LOTZNIKER M., 293
LUBATTI C., 291, 300
LUBRANO D., 274, 280, 281, 283
LUBRANO DI SCORPANIELLO E., 276, 304, 306
LUCA G., DE 298
LUCACCHINI A., 289, 296
LUCADEI F., 285
LUCCI M., 276, 278
LUCCIOLI F., 101, 196, 198, 272, 291
LUCHERINI O.M., 123, 296, 298
LUCHETTI M.M., 277
LUCIANO N., 198, 302, 303
LUISETTO R., 284
LUMETTI F., 290
LUNARDI C., 197
LUNARDI F., 195
LUPI E., 281
LURATI A., 101, 282, 285

M

MACCHIONI P., 279, 282
MADDALI BONGI S., 206, 272
MAESTRELLI P., 299
MAFFEI S., 287
MAGGI C.A., 285
MAHAMID H., 304
MAHLER M., 200
MAIER A., 292
MAIORANO O., 272
MALAVOLTA N., 56, 206, 279, 280, 282, 283, 289, 303
MALLYA U., 283
MALORNI W., 294
MANARA M., 101, 201, 283
MANCARELLA L., 279, 288
MANETTI M., 192
MANFREDI A.A., 279, 299
MANFREDI M., 281, 283, 293, 294
MANFREDINI M., 278

MANGANELLI S., 271, 278, 287
MANISCO L., 289
MANNOCCI F., 288
MANNONI A., 90, 296
MANSOLDO C., 287
MANSUTTI E., 200
MANZO A., 120, 195
MARABELLI P., 281
MARASINI B., 279, 284, 294
MARAZZITI D., 289
MARCELLUSI A., 280, 304, 305
MARCHELLI D., 290
MARCHESONI A., 7, 95, 202, 280, 304, 305, 306
MARCHETTA A., 291
MARCHETTI S., 95
MARESCA B., 198
MARGIOTTA D., 198, 273, 274, 302
MARGUTI P., 98
MARIANI G., 66
MARIGLIANO B., 276, 302
MARIGNANI M., 288
MARINI M., 280, 282
MARINO N., 205, 293
MARKOVIC M., 288
MAROCCHI E., 275
MARRAZZA M.G., 101, 282, 285
MARRESE C., 287, 288, 289, 299
MARSON P., 200
MARTELLUCCI I., 303
MARTIGNONI G., 201
MARTIN L.S., 290
MARTINELLI F., 98, 295
MARTINI D., 302, 303
MARTINI G., 203
MARTINO G.P., 272, 276, 278
MARUCCI A., 276, 302
MARUOTTI N., 272
MASCELLA F., 279, 282
MASCIA M.T., 290
MASELLI A., 294
MASET L., 201
MASET M., 198, 199
MASI L., 203, 303
MASIERO S., 278, 305
MASOLINI P., 95, 96, 293, 305
MASSAFRA U., 278, 297
MASSARO L., 98, 200, 204, 295
MASSAROTTI M., 284, 294
MASTAGLIO C., 286, 300
MASUTTI R., 292
MATARAZZO G., 305
MATHIEU A., 196, 202, 205, 206, 271, 277, 288, 293, 295, 297, 300, 301
MATTIA E., 200, 294
MATUCCI CERINIC M., 94, 100, 101, 106, 192, 201, 202, 203, 204, 272, 279, 283, 284, 286, 292, 302, 303, 306
MAUGERI N., 279, 299
MAZZAGLIA G., 283
MAZZANTINI M., 196, 205, 291, 295
MAZZOCCOLI G., 201, 204, 276
MAZZUCA S., 274, 291, 298, 300, 301
MCDERMOTT M.F., 114, 298
MCGONAGLE D., 100, 298
MCINNES I.B., 195
MEDEA G., 283
MEEKINGS A., 100
MEINI S., 285
MELCHIO R., 303
MELCHIORRE D., 286
MELE A., 95, 277, 302
MELICONI R., 282
MELILLO N., 273, 276
MENICHELLA R., 277
MENIS C., 290
MENNINI F.S., 280, 304, 305
MENOZZI G., 281
MENTA D., 277
MENZA L., 273, 282
MERLINI G., 123
MERO A., 140
MERONI M., 195
MERONI P.L., 96, 147, 173, 191, 200, 202, 203, 209, 214, 215, 274, 277, 280, 286, 292, 299, 300
MESCHINI C., 197
MESSINA S., 280
MESSUTI L., 99
MICELI G., 205, 293
MIGLIAZZA S., 288
MIGLIORE A., 86, 278, 279, 297
MIGLIORINI P., 275, 277
MILLA M., 202
MINISOLA G., 101, 195, 202, 206, 280, 282, 283, 284, 288
MINNITI A., 127, 199, 296
MINNUCCI M.L., 273
MIRABELLI G., 101, 194, 196, 198, 272, 291
MIRABILE M., 273
MIRANDA F., 98, 200, 295
MODESTI M., 198, 199
MODESTI V., 294, 306
MODESTO I., 288
MOGGI PIGNONE A., 100
MOLINARI R., 273, 293, 300

MOLINARO F., 201, 204, 276, 297
MOMI S., 101, 196
MONITORNET CO-AUTORI 202
MONTABONE E., 201
MONTAGNA P., 195, 301
MONTAGUTI L., 279, 282
MONTALBANO S., 274, 283, 305
MONTANUCCI P., 194, 302
MONTECUCCO C., 95, 96, 101, 195, 202, 206, 275, 281, 282, 283, 284, 288, 299, 301
MONTELLA A., 100, 272
MONTEPAONE M., 202
MONTI G., 95, 278, 297
MONTI M., 101
MORABITO P., 283
MORARIU R., 285, 297
MORASSI P., 95, 98, 99
MORBELLI S., 303
MORELLO M., 205
MORETTI A., 204, 285
MORETTI R., 98, 99, 274, 285, 297, 298
MORGANTE M., 274, 276
MORGANTE S., 205, 293
MORONCINI G., 272
MOROZZI G., 293
MOSCA M., 96, 190, 199, 200, 205, 291, 293, 294, 295, 298, 300
MOSSIO E., 273
MOTTA F., 94
MOTTA M., 96
MPOFU S., 146, 278, 283
MUCCARI G., 298, 300, 301
MUIESAN M.L., 294
MULË R., 56, 280, 289
MUNOZ-FERNANDEZ S., 104
MURATORE F., 80
MURATORE M., 197, 206, 280, 281, 282, 302
MURGO A., 274, 277, 300
MUSAIO L., 281
MUSCARÀ M., 282, 285, 286
MUSCARI I., 123, 283, 296, 298
MUSTO A., 276
MUTTI A., 289
MUZZIO C.C., 295

N

NACCI F., 192
NACLERIO C., 272
NALLI C., 214, 302
NALLINO M.G., 274, 276
NALOTTO L., 94, 98, 295, 298
NAPOLITANO E., 273, 295
NARDACCHIONE R., 195
NASTRUZZI A., 296
NATY S., 275
NAVARINI L., 198, 273, 274, 277
NENCIONI L., 296
NERI D., 143
NERI R., 205, 275, 291, 295, 298
NERVIANI A., 273, 293, 300
NESTICÚ V., 274, 291, 298, 300, 301
NEVE A., 95, 274
NICOLAI M., 296
NICOLETTI G., 274
NIGRO A., 94, 202, 278, 288, 304
NORMAN G., 200, 214
NORSA A., 204
NOTARNICOLA A., 282, 287, 296
NOTARSTEFANO C., 302, 303
NOVATI P., 278, 297
NOVELLI G., 200
NOVELLI L., 277
NOWIK M., 95, 99
NÜßLEIN H., 280, 281
NUTI R., 100

O

OBICI L., 123
OFFIDANI A., 276
OLIVERI E., 286
OLIVIERI I., 94, 135, 202, 278, 286, 288, 293, 304
OLIVIERO F., 189, 195, 284
OMETTO F., 281
ONETTI-MUDA A., 277
ONG V.H., 299
OREFICE M., 279
ORENTI A., 300
ORIENTE A., 305
ORLANDI M., 301
ORLANDO I., 200, 274
ORSINI F., 66
ORSOLINI G., 205, 304
ORTOLAN A., 306
ORTONA E., 98, 294
OSBORN J., 279
OTTONELLO M., 94

P

PACILIO A., 300, 301
PACINI S., 190
PACUCCI V.A., 200, 204
PADOVAN M., 124, 295
PADULA A., 94, 135, 202, 278, 286, 288, 293, 304

PADULA S., 276, 279
PAGANELLI R., 275, 279
PAGANO MARIANO G., 279, 280, 281, 289, 304
PAGLIONE I., 276, 278
PAGLIONICO A., 284, 303
PAGNINI I., 286
PAINI A., 294
PALAZZI C., 94, 135, 202, 278, 286, 288, 304
PALLONI A., 288
PALMA A., 293
PALMA L., 295
PANDOLFI A., 302
PANI D., 297
PANZA S., 272
PAOLAZZI G., 281, 291
PAOLICCHI A., 303
PAOLINI L., 274, 298
PAOLINO S., 195, 300
PAOLUCCI T., 225
PAPARO F., 195, 204, 303
PARASCANDOLO P., 204
PARESCE E., 277, 282, 285, 286
PARISI A., 272, 276
PARISI C., 101
PARISI S., 271, 281, 283, 290, 299
PARMA A., 196, 300
PARODI M., 204
PARRAVICINI P., 281
PASCALE R., 303
PASCARELLI N.A., 284, 285
PASCOLI L., 195
PASQUALIN M., 140
PASQUARIELLO F., 296
PASSI L., 201
PASSIU G., 299
PASUT G., 140
PAZZI C., 272, 291
PAZZOLA G., 80
PECCATORI S., 291
PECCHIOLI S., 283
PEDRABISSI F., 289
PEDRON S., 201
PEGREFFI F., 290
PEHAREC S., 278, 305
PELLEGRINI F., 204
PELLERITO R., 95, 197, 202, 275, 281, 288
PENATTI A.E., 202, 280
PENDOLINO M., 98, 294
PENN H., 299
PENNELLA A., 302
PENNONI I., 302
PEPE P., 100, 196, 198, 302, 303
PEREIRA E., 201
PERETTI G., 279
PEREZ P., 286, 302
PEREZ-RIVEROS P., 302
PERICOLINI E., 279
PERIN A., 292
PERL A., 294
PERONI C.L., 271, 299
PEROSA F., 94, 299
PERRA D., 277, 295, 301
PERRICONE C., 98, 127, 200, 204, 284, 295
PERRICONE R., 154, 197, 205, 273, 277
PERROTTA F., 202, 304
PERROTTA R., 304
PERUZZI L., 203
PERUZZO L., 294
PESCARA T., 302
PETACCIA A., 203
PETITO E., 101, 196
PETRICCA L., 95, 96, 99
PETRINI M., 190
PIANTONI S., 196, 294
PIAZZA I., 290
PICANO E., 94, 100, 204
PICARELLI G., 198, 296
PICCAZZO R., 195
PICCHIANTI DIAMANTI A., 279
PICCINNI P., 273
PICCO L., 276
PICERNO V., 290
PIERANGELI D., 290
PIERDOMINICI M., 98, 294
PIERGUIDI S., 290
PIEROPAN S., 201, 203, 286, 287
PIETROGRANDE M., 96
PIETROPAOLO M., 288
PIETROSANTI M., 288, 291
PIGA M., 196, 205, 271, 297, 300
PIGATTO E., 299, 301
PIGNATARO F., 276
PIGNONE A., 204
PINGITORE A., 94
PINTAUDI C., 274, 291, 298, 300, 301
PINTO M., 301
PINTUS G., 299
PIPITA M.E., 274
PIPITONE N., 80, 236
PIRISI M., 273, 293, 300
PIRRO L., 300, 301
PIRRO M., 198
PIRRONELLO S., 296
PISCAGLIA M., 101
PISCOPO P., 294
PISONI L., 277, 285
PISTONE G., 280
PITZALIS C., 191
PIZZOLITTO S., 276
PIZZORNI C., 94, 100, 195, 299
PLEBANI M., 119
PODESTÀ E., 279, 288
POLI F., 201

POLISTENA M.T., 298, 301
POMERO F., 303
POMPONIO G., 272
PONTARINI E., 95
PONTIKAKI I., 203, 286
PORCASI R., 295
PORRU G., 196, 205, 271, 300
PORTA F., 204, 292
POSADINO A.M., 299
POSARELLI C., 96
POVINO M.R., 205, 290, 304
POZZI M.R., 271, 287
POZZI R., 201
PRAINO E., 282, 287, 296, 301, 304
PRATALI L., 100
PREGNOLATO F., 200, 209, 292
PREVETE I., 101, 280, 282, 283
PRIGNANO F., 292
PRIORI R., 127, 198, 199, 296
PRISCO D., 277
PRISCO E., 143
PRIVITERA R., 96
PUCA I., 200, 279, 280
PUCCIANI F., 100
PUNZI L., 87, 94, 96, 98, 101, 119, 189, 195, 200, 273, 281, 284, 293, 294, 295, 298, 301, 304, 305, 306

Q

QUARTA E., 281, 302
QUARTA L., 197, 280, 281, 282, 302
QUARTUCCIO L., 95, 96, 97, 198, 199, 200, 276, 291, 293, 305
QUATTRINI C., 273
QUERCI F., 190, 294, 295
QUINZANINI M., 293, 302

R

RACANELLI V., 94, 299
RACHINO P.S., 297
RADICATI A., 100
RAFFAELE A., 176
RAFFEINER B., 281
RAFFO L., 297
RAGNO A., 290
RAHO L., 281, 302
RAIMONDO M., 305
RAIMONDO S., 96, 199
RAMAZZOTTI V., 272
RAMONDA R., 11, 87, 293, 294, 304, 306
RAMONI V., 96
RAMPUDDA M., 298
RANZA E., 300
RAO S.A., 304, 305
RAPISARDA A., 271, 292
RASCHI E., 200
RAVA M.L., 301
RAVAGNANI V., 201, 203
RAVERA F., 100, 299, 300
RE K., 101
RE K.A., 282, 285
REGGIA R., 285
REGIS M., 97
RETA M., 282
RIATO L., 299, 301, 304
RICCI M., 271, 274, 287
RICCIERI V., 201, 293, 298
RICCIO S., 274, 291, 298, 301
RICHARDS H., 278
RICHARDS H.B., 146
RICHELDI L., 76
RICIOPPO A., 279
RIENTE L., 291, 305
RIGAMONTI F., 303
RIGANTE D., 203
RIGON A., 276, 277
RIGON C., 292
RINALDI A., 282
RINALDI E.R., 283
RINALDI M., 197, 205, 273
RINALDI S., 304
RIVA M., 271, 287
RIZZELLI G.M.L., 275, 277
RIZZO C., 204
RIZZO D., 288
RIZZO M., 299, 301
ROBINSON P.A., 298
ROCCATELLO D., 97
ROCCHETTA P.A., 292
RODOLICO V., 199
ROGAI V., 279
ROMANO E., 192
ROMANO M., 203, 286
ROMANO M.E., 195
ROMEO N., 279, 297
RONDA N., 173, 200
ROSENBERG W., 300
ROSSATO G., 291
ROSSI A., 204, 289, 296
ROSSI C., 302, 303
ROSSI D., 97
ROSSI E., 56, 280, 289, 303
ROSSI P., 281
ROSSI V., 281
ROSSINI M., 24, 201, 205, 206, 288, 290, 304
ROSSINI P., 278
ROTONDO C., 272, 278, 287, 301, 304
ROVERA G., 275, 281
ROVERE-QUERINI P., 279, 299
ROVISCO J., 101
RUARO B., 94, 100, 299, 300
RUBALTELLI L., 195

RUCCO M., 298
RUFFATTI A., 98, 200, 273, 294
RUFFATTI A.T., 98
RUSSO A., 205, 271, 292, 293
RUSSO R., 197, 272
RUSSO S., 304
RUTA D., 300

S

SABATINI E., 279
SABATINI P., 271, 293
SABBADINI M., 278, 304
SABBADINI M.G., 94, 279, 299
SACCARDO F., 278, 297
SACCO S., 200, 293, 305
SAHINBEGOVIC E., 284
SAINAGHI P., 273, 293, 300
SAINAGHI P.P., 273, 300
SAITTA A., 274
SAKELLARIOU G., 95, 195
SALAFFI F., 34, 94, 100, 101, 202, 280, 292, 304
SALEMI S., 279, 288
SALLÏ S., 101, 303
SALMASO A., 286
SALVADORINI G., 306
SALVAN E., 200, 294
SALVARANI C., 80, 96, 236, 304
SALVATORE S., 281
SALVETTI M., 294
SALVIN S., 97, 291, 292, 305
SALZMANN A., 276
SAMBATARO G., 276, 277
SAMBINI M., 278, 305
SAMBUCETI G., 303
SANDRI G., 279, 282
SANGARI D., 205, 293
SANNA S., 277, 295, 301
SANTANDREA S., 289
SANTI F., 283
SANTINI E., 302, 303
SANTO I.B., 273, 276
SANTO L., 101, 273, 276, 290
SANTOBONI G., 101, 194, 196, 198, 272, 291
SANTONOCITO P., 271
SANTORO N., 272
SARACCO M., 275, 281
SARDANELLI F., 290, 291
SARDANO E., 291, 305
SARZI PUTTINI P., 44, 95, 114, 193, 202, 204, 279, 281, 283, 286, 288, 289, 293, 294, 298, 303
SASSARA M., 301
SATOH M., 292
SAVIC S., 298
SAVIOLA G., 206
SAWACHA Z., 278, 305
SCAGLIONE R., 280
SCAINI P., 96
SCALZULLI P., 276
SCAMBI C., 201
SCANU A., 189, 284
SCAPIN M., 284
SCARABELLI M., 120
SCARATI M., 271, 290, 299
SCARNO A., 201, 202
SCARPA R., 276, 279, 288, 291, 305
SCARPATO L., 305
SCARPATO S., 101
SCARPELLINI M., 18, 101, 282, 285
SCARPELLINI P., 289
SCARSELLA P., 296
SCARSI M., 196, 294
SCAZZARIELLO F., 306
SCHETT G., 284
SCHIAPPOLI M., 296
SCHIAVON F., 95, 96, 304
SCHIOPPO T., 300
SCHITO E., 282, 285, 286
SCHMID L., 289
SCIARRA I., 201, 298
SCIASCIA S., 97
SCICCHITANO P., 301
SCIOSCIA C., 278, 282, 292, 296, 304
SCIRË C.A., 95, 101, 107, 195, 202, 283, 288
SCONFIENZA L.M., 290, 291
SCRIVO R., 4, 305
SEBASTIANI G.D., 280, 282, 283, 293
SECCIA V., 303
SELVI E., 143, 273, 284
SEMERARO A., 95, 290
SEMINARA G., 297
SENSI F., 280, 282
SERAFINO L., 272, 282, 290
SERALE F., 101, 297
SERIOLO B., 94, 100, 195, 299, 300
SERNISSI F., 197, 289, 296, 302, 303
SERRAINO C., 303
SERVIDDIO G., 281
SERVODIO IAMMARRONE F., 305
SESSA P., 279, 280
SEVERINI S., 303
SFRISO P., 119, 189, 195, 202, 281, 284, 291
SGIAROVELLO P., 289
SHAW J.W., 280
SHOENFELD N., 298
SHUMS Z., 214
SICARI R., 100
SIDOTI G., 286, 287
SIGNORELLO M., 303
SILVA G., 101
SILVESTRI A., 290
SILVESTRI F., 276

SILVESTRI W., 290
SIMONETTI M., 283
SIMONINI G., 123, 286, 296
SIMPATICO A., 284
SINGH M., 195
SINICO R.A., 96, 208
SINIGAGLIA L., 201, 202, 206
SIRACUSANO A., 98
SMOLEN J., 305
SOLA D., 273, 293, 300
SOLDANO S., 195, 301
SOLDI A., 271, 277
SOLEM C.W., 304
SOLIMENE U., 289
SOLINI A., 302, 303
SOLLAI S., 286
SONNATI M., 286
SORBARA S., 205, 293
SORGI M.L., 288, 291
SORIANO A., 274, 277, 302
SORICE M., 98
SORIO M., 201
SORRENTINO R., 286
SOSSO L., 273
SPADARO A., 201, 202, 304, 305
SPANÚ A., 276, 279
SPERANDEO M., 204
SPINELLA P., 189
SPINELLI F.R., 98, 200, 204, 295
SPOLAOR F., 305
SQUADRITO F., 193
SQUADRONI P.M., 273
STAGI S., 203
STAGNARO C., 94, 96, 134
STANCATI M.T., 290
STASSALDI D., 294
STEFANANTONI K., 201, 298
STEFFANINI M., 273
STISI S., 201
STOBBIONE P., 292
STORINO A., 305
STORNAIUOLO G., 279, 280
STORTINI E., 284
STRAGLIOTTO E., 295
STRAMARE R., 195
STRIGINI F., 199
SULLI A., 94, 100, 195, 299, 300, 301
SYNERGY STUDY GROUP, 305

T

TACCONE A., 198
TADDEI S., 200, 293
TADDEO M.G., 276
TAGLIETTI M., 294
TALARICO R., 94, 96, 134
TALOTTA R., 44, 193
TAMANINI S., 205, 288
TAMAS M.M., 292
TAMBURELLO A., 205, 293
TAMPOIA M., 293
TANI C., 96, 190, 199, 200, 205, 291, 293, 294, 295
TARABORELLI M., 292, 293, 302
TARANTINI L., 288
TASSETTI A., 273
TAVECCHIO S., 306
TAVONI A., 96, 100, 198, 275, 277, 295, 299, 300, 302, 303
TEDESCO F., 158
TENTI S., 303
TERENZI R., 192, 202
TERLIZZI, N., 272
TERUZZI B., 286
TINCANI A., 34, 96, 196, 214, 215, 285, 288, 292, 293, 294, 302
TIRRI E., 101, 274, 283
TIRRI R., 202, 272, 279, 280
TISON T., 273
TODESCO S., 202, 281
TODIERE G., 94
TODOERTI M., 202, 281
TOLUSSO B., 95, 99, 196, 295
TOMBETTI E., 94
TOMEI A., 286
TOMIETTO P., 98, 99, 292, 296
TONELLO M., 98, 273, 294
TONETTA S., 201, 205, 286, 287
TORTA R., 229, 290
TOTARO M., 95
TOTARO M.C., 95
TOVOLI F., 101, 277, 284, 287
TOZZOLI R., 210
TRADORI I., 297, 300
TRAMONTANA F., 286
TRAMONTANO G., 276, 279
TREVISANI M., 56, 279, 280, 283, 289, 303
TRIFIRÚ G., 283
TRIOLO G., 96, 199
TRIOLO P.F., 195
TRIPI G., 24, 205, 290, 304
TRIPOLI A., 298
TROPEA S., 271, 284, 292
TROPLINI S., 205
TROTTA A., 274, 302
TRUGLIA S., 98, 200, 204, 294, 295
TURIEL M., 303

U

UBOLDI F., 284
UGHI N., 284, 286, 294
UKMAR M., 98, 99

ULIVIERI F.M., 290, 291
UOMO G., 272
URSINI F., 275

V

VACCA A., 196, 205, 271, 297, 300
VACCA F., 278, 297
VACIRCA D., 294
VADACCA M., 198, 302
VAGNANI S., 190, 293, 294, 295
VALCAMONICA E., 277
VALENA C., 287
VALENTINI G., 94, 272, 279, 280, 299, 301, 302
VALENTINI V., 194, 272
VALESINI G., 4, , 53, 98, 127, 198, 199, 200, 201, 202, 204, 275, 280, 284, 288, 294, 295, 296, 298, 304
VALETTI L., 297
VANNINI A., 277, 284, 287
VANNUCCHI L., 296
VANTAGGIATO E., 24, 205, 290, 304
VARANINI V., 302
VARENNA M., 201
VARGA A., 100
VARISCO V., 289
VASILE M., 201, 298
VECCHIARELLI A., 279
VENDEMIALE G., 201, 204, 276
VENTURA D., 44, 95
VERGANO L., 203
VERNUCCIO A., 198, 276
VERSACE F., 206
VERSACI F., 276
VERSTAPPEN S.M., 95
VERSURA P., 303
VEZZARI C., 281
VEZZÙ M., 195
VIALE P., 126
VIANO G., 204
VIAPIANA O., 288, 290
VILLAFANE J., 101
VILLAGGIO B., 195, 301
VIRDIS A., 293, 295
VISALLI E., 205, 293
VITALE A., 123, 198, 203, 296, 298
VITALE P., 280
VITALI A., 296
VITETTA R., 197
VITIELLO M., 291
VITOLO B., 120, 195
VITULO P., 302
VOJIOVIC J., 34
VOLPE A., 203, 291
VOLPE P., 275, 279
VOLPI M., 100, 198
VOLTA U., 101
VOSILLA L., 204
VOULGARI P.V., 292
VUKATANA G., 56, 280, 289, 303

W

WEIS L., 98, 99
WILLEIT J., 284
WOLENSKI L., 284
WONG C.H., 298
WOODS D., 100

X

XOXI B., 275

Z

ZABOTTI A., 95, 305
ZACCARA E., 101, 201
ZAHALKOVA L., 282, 285, 286
ZAMBARDA C., 205
ZAMBON A., 288
ZAMPOGNA G., 94, 100, 195, 204, 299, 300
ZANATTA E., 299, 301
ZANETTI L., 297
ZANI D., 296
ZANI R., 96
ZANI V., 289
ZANONI A., 275
ZANONI S., 290
ZANOTTI C., 196
ZARDI E.M., 273, 274, 276
ZAULI D., 284, 287
ZEN M., 94, 98, 295, 298
ZENIV S., 300
ZENOBI R., 205
ZICOLELLA R., 282, 288, 296
ZITO A., 301
ZOCCALI R.A., 289
ZOLI A., 280
ZUCCARO C., 290
ZUCCHI F., 201
ZULIANI F., 96, 97

Sped. abb. postale - 70% Filiale di Milano - Bimestrale Luglio-Settembre 2012 *(Numero Speciale 1)*
Editore: Edizioni Internazionali srl - Divisione Edimes - Edizioni Medico Scientifiche - Pavia - Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Autorizzazione Tribunale di Milano n. 1735 del 23/11/49 - *Direttore responsabile:* Leonardo Punzi