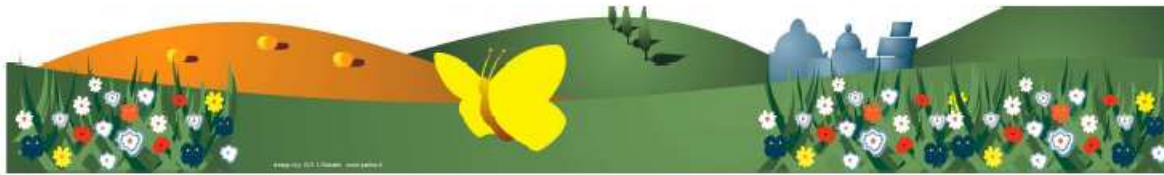


*Quarta edizione del corso EULAR sul Lupus
Pisa 30 agosto – 4 settembre 2009*

A cura di Marta Mosca



Dal 30 Agosto 2009 al 4 Settembre u.s. si é tenuto a Pisa il corso EULAR sul Lupus Eritematoso Sistemico (LES); si tratta di un evento biennale, ormai alla sua IV edizione, la cui organizzazione è stata affidata dall'EULAR per la quarta volta al Professor Bombardieri e alla Dottoressa Mosca della U.O. Reumatologia di Pisa.

La realizzazione del corso è stata resa possibile dal contributo dell'EULAR, della Società Italiana di Reumatologia, da alcune industrie farmaceutiche e dal Gruppo Italiano LES. Questo ultimo, in particolare, ha offerto la copertura delle spese necessarie per la partecipazione al corso a 8 giovani reumatologi italiani provenienti dai Centri di Brescia, Milano, Padova, Pisa, Roma selezionati per titoli.

Come nelle due precedenti edizioni, il corso ha trovato la sua ambientazione nei suggestivi ambienti dell' ex Monastero S. Croce in Fossabanda a Pisa e ha visto la partecipazione come docenti di 40 tra i maggiori esperti mondiali di LES (provenienti da 11 Paesi diversi) tra cui reumatologi e immunologi ma anche dermatologi, nefrologi, ginecologi. Per tutta la durata del corso, gli esperti si sono succeduti in letture riguardanti la eziopatogenesi, le manifestazioni cliniche, la diagnostica e gli approcci terapeutici della malattia. In particolare, in questa ultima edizione del corso è stato dato ampio spazio ad alcuni aspetti principali quali le nuove opzioni terapeutiche, la gestione di situazioni difficili quali ad esempio la gravidanza e le complicanze infettive, la qualità di cura e la personalizzazione della terapia.

Secondo l'impronta educativa e didattica che il corso ha fin dalla sua prima edizione, sono stati ammessi alla partecipazione 70 giovani reumatologi di età inferiore ai 40 anni impegnati nello studio e la cura del LES e provenienti dalla 15 Paesi Europei e da 6 Paesi Extra- Europei.

Tenendo in considerazione l'esperienza maturata nelle precedenti edizioni, l'organizzazione ha cercato di favorire l'interazione e il dibattito tra esperti e partecipanti al corso offrendo ampio spazio alla discussione di casi clinici e alle sessioni pratiche; il tutto si è realizzato in un clima familiare di scambio di opinioni, esperienze e crescita culturale.

Il programma scientifico del corso si è articolato su sei giorni di lezioni mattutine e pomeridiane ad esclusione del pomeriggio di mercoledì che è stato lasciato libero a disposizione dei partecipanti per la visita della città. Riportiamo di seguito brevemente gli argomenti trattati da ciascun relatore e i concetti di maggior interesse che sono emersi.

Il primo giorno del corso, dopo la lettura inaugurale del Prof. Bombardieri, il Prof Cutolo (Genova) e il Prof Kalden (Erlangen- Nürnberg, Germania) hanno introdotto alcuni concetti di eziopatogenesi della malattia con particolare riferimento, rispettivamente, al possibile ruolo svolto dal deficit di vitamina D osservato nei pazienti con LES, e dai *Toll-like receptors* nell'induzione del processo autoimmunitario. Aspetti generali di

eziopatogenesi e del possibile ruolo svolto dalle infezioni come evento scatenante di autoimmunità sono stati ripresi anche da Shoefel Y (Israele) nei giorni successivi.

Il secondo giorno di corso è stato interamente dedicato alle letture riguardanti la terapia della malattia e alle sue possibili complicanze.

Il Prof. Houssiau F (Belgio) ha ripercorso le tappe storiche della terapia tradizionale della nefrite lupica illustrando vantaggi e svantaggi di farmaci quali cortisonici, Ciclofosfamide e Micofenolato; in particolare sono stati presentati i risultati positivi a dieci anni dello studio EuroLupus (che prevede un regime a basi dosaggi di ciclofosfamide per l'induzione della remissione della nefrite lupica) e sono stati introdotti i risultati (ufficialmente esposti al seguente congresso ACR) dello studio MAINTAIN per il mantenimento della remissione con Azatioprina o Micofenolato Mofetile.

Proseguendo sulle terapie tradizionali, la dottoressa Costedoat- Chalumeau N (Francia), ha riferito sulle importanti proprietà vasoprotettive degli antimalarici, sugli studi che sottolineano del ruolo svolto da tali farmaci nel controllo dell'attività di malattia e sulla prevenzione del danno e ha riepilogato importanti raccomandazioni per il monitoraggio degli eventi avversi, in particolare la tossicità oculare.

Considerando gli effetti collaterali e il monitoraggio dei farmaci, la dr Mosca (Pisa) e il Prof Tzioufas (Grecia) hanno trattato importanti aspetti legati alla terapia nelle pazienti affette da LES quali la tossicità durante gravidanza e allattamento e la infertilità come possibile conseguenza della terapie o della malattia stessa. Il dottor Mazzantini M (Pisa) ha ripreso il concetto del ruolo svolto dalla vitamina D, della osteoporosi e delle fratture patologiche in corso di LES, frequenti possibili complicanze della prolungata terapia steroidea, di alcuni farmaci immunosoppressori e di farmaci anticoagulanti; è stata pertanto raccomandata una supplementazione con almeno 300.000 Unità annuali di vitamina D in tutti i pazienti.

Per quanto riguarda le nuove opzioni e strategie terapeutiche, Van Vollenhoven R (Svezia) ha presentato i più recenti dati sull'utilizzo dei nuovi farmaci biologici; in particolare sono stati presentati e commentati i risultati degli studi LUNAR ed EXPLORER (due trial clinici che prevedevano l'impiego di anticorpi monoclonali anti CD- 20 in pazienti con nefrite lupica e non, rispettivamente), i risultati dei primi impieghi delle più recenti terapie biologiche rivolte contro i linfociti T e contro le interleuchine (interleuchina 6 e anti interferon- alfa).

Tyndall A. (Svizzera) ha riportato i risultati sull'esperienza del trapianto di cellule staminali ematopoietiche e sul promettente impiego futuro di cellule staminali di origine mesenchimale per il trattamento di malati con LES refrattari alle terapie convenzionali; in particolare sono state illustrate le basi teoriche del loro impiego, i risultati su sperimenti *in vitro* e su animali, i primi risultati su malati affetti da altre patologie di natura autoimmunitaria dove hanno dimostrato efficacia e sicurezza.

Infine, la giornata si è conclusa con il Prof Danesi (Pisa) che ha illustrato le potenzialità in termini di incremento dell'efficacia e di riduzione della tossicità derivanti da uno studio farmacogenetico dei pazienti; sono stati esposti i dati già disponibili relativi alla farmacogenetica di alcuni dei farmaci di più ampio utilizzo in questa malattia quali il Metotrexate, la Azatioprina e la Ciclofosfamide.

Sicuramente, Il *leitmotiv* comune di tutte le letture della giornata è stato la ricerca di una terapia sempre più mirata ad interferire con i meccanismi patogenetici propri del LES e la ricerca di una sempre più efficace personalizzazione della terapia mediante farmaci e schemi terapeutici scelti sulla base del singolo paziente e delle sue esigenze.

I giorni successivi sono stati dedicati alle singole manifestazioni di malattia (impegno renale, impegno neurologico, impegno cutaneo, impegno ematologico) e sono stati

presentati lo stato dell'arte sulla patogenesi, le manifestazioni cliniche, le procedure diagnostiche e i protocolli terapeutici attualmente disponibili.

In particolare, il terzo giorno di corso è stato dedicato alla trattazione dei temi inerenti all'impegno renale; dopo una esauriente introduzione sui meccanismi patogenetici (Prof Rekvig, Svezia) e sulla presentazione clinica (Prof Moroni, Milano), è stato discusso il valore diagnostico dei parametri sierologici tradizionali (Prof Migliorini, Pisa); successivamente, particolare interesse è stato rivolto alla lettura della Prof. Lightstone (UK) che ha presentato i dati relativi ad innovativi test di laboratorio capaci di identificare marcatori urinari più precoci e sensibili del danno renale quali l'analisi dei profili proteomici e della monocyte chemoattractant protein- 1.

Il Prof Boumpas D (Creta) ha discusso delle strategie terapeutiche disponibili della nefrite lupica sulla base della stratificazione individuale del rischio e ha presentato una efficace carrellata di casi clinici che hanno suscitato una animata discussione tra i partecipanti al corso.

Infine il Prof Berden J (Germania) ha presentato la propria esperienza sulle opzioni terapeutiche disponibili in caso di insufficienza renale terminale quali la dialisi e il trapianto renale; in particolare sono state illustrate le caratteristiche delle diverse modalità dialitiche (tradizionale e peritoneale) e trapiantologiche; sono stati discussi i risultati ottenuti in termini di sopravvivenza, complicanze a breve e lungo termine e qualità di vita e sono state presentate raccomandazioni pratiche sulla gestione e sul monitoraggio necessari dei pazienti che affrontano una terapia dialitica o un trapianto.

Una mattinata è stata dedicata alla trattazione dell'interessamento neurologico in corso di LES; si sono succeduti la Prof. Riemekasten G (Germania), Il Dott. Govoni M (Ferrara), la Prof Tincani A (Brescia) e il Prof Huizinga T (Olanda) che hanno esposto lo stato dell'arte rispettivamente sui meccanismi patogenetici, sulle tecniche di neuroimaging, sulle manifestazioni cliniche e sui protocolli terapeutici. In particolare il Prof. Huizinga ha presentato una revisione critica delle attuali raccomandazioni EULAR sull'impegno neurologico e ha dimostrato come la terapia di quadri clinici così complessi non possa prescindere dal riferimento ai meccanismi patogenetici delle singole manifestazioni e da forti evidenze di efficacia.

Tre dermatologi specializzati nella cura del LES, la Prof Kuhn A (Germania), la Prof Werth V (USA) e il Dott Rondinone R (Padova) si sono succeduti nella trattazione dei vari aspetti legati alle manifestazioni cutanee della malattia affrontando temi quali la classificazione dei vari tipi di lesioni cutanee, la diagnosi differenziale e le terapie disponibili. Particolarmente interessanti sono risultati i dati presentati dalla Prof Kuhn su uno studio che ha coordinato sull'impiego topico del Tacrolimus per la terapia di alcune lesioni cutanee quali il lupus tumidus e il lupus discoide.

A completamento dello spettro delle manifestazioni cliniche, il Prof Voll R (Germania) ha trattato le manifestazioni ematologiche e il Dottor Delle Sedie (Pisa) ha presentato i possibili quadri articolari del LES con una ampia documentazione esemplificativa di immagini ecografiche.

Il programma ha previsto anche la trattazione di sindrome correlate al LES quali la connettivite mista di cui ha parlato il Prof Aringer M (Austria), le connettiviti indifferenziate di cui ha parlato il Prof Bombardieri S. (Pisa), la sindrome da anticorpi anti fosfolipidi trattata dal Prof Meroni P (Milano); il Prof Martini A (Genova) ha parlato delle caratteristiche peculiari della malattia quando ha un esordio giovanile mentre il Prof Schneider M (Germania) ha presentato le forme di LES ad esordio tardivo.

Sono stati inoltre discussi alcuni aspetti che in pazienti affetti da LES pongono spesso difficili quesiti di tipo diagnostico e terapeutico quali ad esempio la febbre, trattata dal Prof

Montecucco (Pavia), la stanchezza, trattata dal Prof D'Cruz (UK) e la sindrome fibromialgica, trattata dal Prof. Sarzi – Puttini G (Milano); inoltre, la gestione della gravidanza di cui ha parlato la ginecologa Prof. Strigini (Pisa) e il lupus neonatale trattato dal Dott. Brucato A (Brescia).

Ampio spazio è stato dedicato anche alla discussione delle misure preventive, farmacologiche e non, necessarie per il miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da LES, sia in termini di aumento della sopravvivenza ma anche in termini di riduzione delle comorbidità e miglioramento della qualità di vita globale dei pazienti; Il Prof. Doria (Padova), il Prof Cervera (Spagna), il Prof D'Cruz (UK) e il Prof Ward (USA) in particolare hanno affrontato tali aspetti. Per la applicazione alla pratica clinica quotidiana di tali concetti la Dott. Mosca M, infine, ha presentato le recenti raccomandazioni EULAR per il monitoraggio dei pazienti con LES illustrando le basi scientifiche e metodologiche con cui sono state create dal comitato di esperti.

Questi, a grandi linee, gli argomenti trattati nel corso e i principali concetti emersi dalle letture e dalle discussioni che sono emerse tra partecipanti e relatori.

Dall'analisi dei questionari di gradimento compilati è risultato un generale significativo apprezzamento della qualità scientifica del corso e della sua utilità educativa. Inoltre, partecipanti e relatori hanno apprezzato l'opportunità unica di incontro e collaborazione internazionale che tale corso offre.

Di seguito riportiamo alcuni dei commenti in lingua originale raccolti dai partecipanti e indirizzati al Comitato Organizzativo del corso per suggerimenti su come migliorare il corso nelle prossime edizioni.

- *An excellent scientific course (the best I've ever been). Thank you prof. Bombardieri and Marta Mosca and all the staff involved!*
- *More courses just like this one!*
- *It would be good to learn (listen) more of practical issues in diagnostics and treatment of SLE. The course was just brilliant and staff also.*
- *It was very well organised. No need to make any changes.*
- *Just to be continued...!*
- *Maybe participants can be asked to give basic note about their lupus cohorts (participants coming from big centres). More on antiphospholipid syndrome (Meroni was excellent).*
- *I really enjoyed the game very much. It was a great family atmosphere. I learned more about doctors meeting in other countries the way things can be organized differently although I worked 4 years in English speaking countries before. It is of great motivation and help for me seeing other mothers working full time, which is unusual for Switzerland. The scientific part was most helpful. I hope I can introduce the computer program once it will be ready in the regular use of our clinic. Thank you very much for the introduction into the natural history museum; a very good idea. Also the photo "competition".*
- *The better course I've ever been congratulation!*
- *Beautiful course! Thank you!*
- *Apart from the high calibre of the lectures and their willingness to give their interpretation of the evidence (not just the evidence) the strength of the course is that it fulfils the other aims so well, and does have the balance of content vs. free time. The networking is very well facilitated by room-sharing and team work exercise. Very many thanks for the course; all the hard work is recognised and very much appreciated.*

E alcune delle numerose mail arrivate a conclusione del corso da parte di alcuni partecipanti:

- *Dear Prof. Bombardieri, It was a great experience for me to attend 4° EULAR courses on SLE. I was very much impressed by the high level of scientific programme and accurate organization of the course. Kind regards.*
- *Dear sir. I sincerely thank you for this wonderful course so very well organised by you. It was a great honour to having met you. Apart from the exotic location, educating sessions, the extra-curricular activities were great fun. I thank you and your team for the extreme hard work put in for making the event so fruitful and memorable for me. Regards.*

- *Dear Sir. Indeed it was a life time opportunity for me to have participated in this course. I am very thankful to you all for providing such a great platform to learn from all time best teachers, interact, and make good friends. We really enjoyed warm hospitality, great care and concern throughout the stay. Hope to see and meet you all in future. Regards.*
- *A final comment of feedback some of us agreed is that we could have had more on obstretrics and lupus, perhaps earlier in the week as it is so important. Probably the paucity of discussion and questions after the obstretrics and lupus talk means we know so little about this subject we don't know what to ask! Perhaps more case/clinical problem solving in this area to help generate discussion and questions All the best and thanks again.*
- *Dear Prof. Bombardieri and Dr. Mosca. It was really beautiful meeting, really nice place, organisation, accommodation, town and first off all people I had opportunity to meet. Scientific part was just great , I learned a lot so it was a great benefit for me to participate on the Course..... Best wishes and hoping to see all of you in some other course or meeting, maybe in few years again in Pisa.*