

FORMAZIONE:
SCADENZA BANDO 21 MARZO 2012

Sostegno economico a due giovani medici per partecipare al 8th International Congress on Autoimmunity, 9-13 Maggio, 2012 - Granada

Sono risultate vincitrici la dott. Silvia Piantoni di Brescia e la dott. Alessandra Soriano di Roma



Dott. Silvia Piantoni, Brescia



Nata a Brescia il 08/08/1985, si è laureata presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli studi di Brescia il 20/10/2010 discutendo una tesi intitolata: "I livelli di vitamina D nella Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi" riportando una valutazione finale di 110/110 con Lode. Da giugno 2011 lavora come medico specializzando iscritto al primo anno presso l'U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia diretta dalla Prof.ssa Tincani dopo aver superato il test di ammissione alla scuola di Specializzazione in Reumatologia presso l'Università degli studi di Pavia. Ha sempre partecipato attivamente agli ambulatori che seguono i pazienti con LES e attualmente sta seguendo una sperimentazione clinica che coinvolge le giovani pazienti, intitolata "Diversi regimi di supplementazione con vitamina D: effetti sull'attività di malattia lupica e sulla funzione cardiovascolare, sulle sottopopolazioni linfocitarie e sull'espressione genica di monociti circolanti", dedicandosi anche alle attività di laboratorio.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

Bassi livelli di vitamina D sono comuni nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi primaria (PAPS): un ruolo nella patogenesi della malattia?

S. Piantoni 1, L. Andreoli 1, F. Allegri 1, P. L. Meroni 2, A. Tincani 1

1.Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia, Italia

2.Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Istituto Ortopedico Gaetano Pini e Università di Milano, Milano, Italia

In anni recenti si è assistito ad un crescente interesse nei confronti della vitamina D. Da un punto di vista clinico è stato osservato che bassi livelli di vitamina D si associano ad un aumento del rischio di sviluppo di malattie autoimmuni (1) come il Lupus Eritematoso Sistemico e l'Artrite Reumatoide. Lo scopo del nostro lavoro è

stato quello di valutare la prevalenza di bassi livelli di 25-OH-vitamina D in un gruppo di pazienti affetti da Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi Primaria (PAPS) e ricercarne l'associazione con diverse manifestazioni cliniche di malattia. Nello studio sono stati arruolati 115 pazienti con PAPS e 128 donatori volontari di sangue. I campioni sono stati raggruppati in base alle stagioni per l'analisi statistica, dato che l'80% della vitamina D viene prodotta a livello cutaneo in seguito all'esposizione solare.

La deficienza di vitamina D (livelli <10 ng/ml) è risultata più frequente nelle PAPS rispetto ai controlli sani (17% vs .5%). La variabilità stagionale era presente in entrambi i gruppi e i valori mediani erano più bassi nelle PAPS rispetto ai controlli sani in tutti i periodi dell'anno. Essendo la differenza nei livelli di vitamina D più marcata nella stagione estiva, si è ipotizzato che la carenza di vitamina D nelle PAPS potesse derivare da una ridotta esposizione solare. Generalmente i pazienti con PAPS non ricevono indicazioni sull'utilizzo di creme anti-solari e sulla limitazione all'esposizione solare. Un contesto in cui tutto ciò può essere raccomandato è la positività agli Anticorpi anti-nucleo (ANA). Confrontando i pazienti con ANA-positivi (n=63) e ANA-negativi (n=40), si sono trovati valori simili di vitamina D durante l'estate (valore mediano: 27.7 vs. 28). I pazienti con PAPS sono stati suddivisi in base alle manifestazioni cliniche di malattia (trombotiche vs. ostetriche). Entrambi i gruppi avevano livelli di vitamina D più bassi rispetto ai controlli. In estate, le PAPS con manifestazioni trombotiche avevano livelli di vitamina D significativamente più bassi rispetto alle PAPS con manifestazioni ostetriche (valore mediano: 20.8 vs. 33.3). In conclusione, nei pazienti con PAPS sono stati rilevati livelli di vitamina D significativamente più bassi rispetto ai sani e, nonostante questi pazienti non abbiano una patologia infiammatoria conclamata e raramente richiedano immunosoppressione, questi dati epidemiologici li rendono comunque simili ai pazienti con il Lupus Eritematoso Sistemico, malattia per la quale esistono numerose evidenze di diffusa ipovitaminosi D (2). Inoltre il nostro studio suggerisce che l'esposizione solare non possa essere l'unico fattore in gioco nel determinare l'insufficienza di vitamina D nelle PAPS rispetto ai sani. L'ipovitaminosi D potrebbe essere parte di un mosaico di fattori che modulano l'autoimmunità, piuttosto che la conseguenza della malattia cronica e del suo trattamento. In particolare, questa ipotesi potrebbe essere supportata dal fatto che le PAPS trombotiche, che rappresentano il fenotipo più aggressivo di malattia, hanno livelli di vitamina D più bassi rispetto a quelli con esclusiva patologia ostetrica. Questo dato trova riscontro con una recente osservazione *in vitro* che riguarda le proprietà anti-trombotiche della vitamina D (3).

Referenze

- 1 Cutolo M. Vitam Horm, 2011.
- 2 Ruiz-Irastorza G. Rheumatology, 2008.
- 3 Agmon-Levin N. Annals Rheum Dis, 2011.

RELAZIONE

Per prima cosa vorrei ringraziare l'Associazione per avermi permesso di partecipare a questo Congresso. È stato un importante evento formativo per me e uno stimolo per continuare a lavorare per la cura delle patologie reumatiche e nell'ambito della ricerca.

Il Congresso trattava prevalentemente argomenti di ricerca nel campo dell'autoimmunità e le principali relazioni vertevano sulla patogenesi delle malattie autoimmuni. Un posto di primo rilievo era occupato dagli approfondimenti sulle malattie reumatiche e sul Lupus Eritematoso Sistemico.

Molti interventi erano frutto di studi su **nuovi possibili target terapeutici**, soprattutto nell'ambito della nefrite lupica che è una delle manifestazioni più importanti della malattia. Molecole in fase di studio, come TWEAK oppure l'Annessina A1, sembrerebbero essere i potenziali bersagli di nuove terapie biologiche. L'utilizzo del Rituximab (inibitore delle cellule B) applicato a nuovi protocolli terapeutici potrebbe dare un buon risultato nella cura del Lupus e della Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi. Infatti, sono in corso molti studi di laboratorio finalizzati a comprendere sempre meglio il ruolo delle cellule T e B nella patogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico. Molte evidenze sottolineano il ruolo della disregolazione dei linfociti B che potrebbe influenzare successivamente una risposta T effettrice pro-infiammatoria. Sicuramente altre cellule implicate nella patogenesi del Lupus sembrerebbero essere le cellule dendritiche, cellule che contribuiscono ad attivare la risposta immune perché stimolano direttamente le popolazioni linfocitarie. Nei pazienti con Lupus, è stato dimostrato che queste cellule presentano delle alterazioni fenotipiche che le portano ad essere distribuite in modo alterato, contribuendo all'insorgenza della patologia.

Parlando dell'eziopatogenesi del Lupus è stato fatta una revisione della letteratura sulle maggiori evidenze che sottolineano **il ruolo dell'ambiente**. Ovviamente le radiazioni ultraviolette risultano essere fattori elicитanti le manifestazioni cutanee della malattia, insieme ad alcuni farmaci, agli estrogeni esogeni e al **fumo di sigaretta**. L'esposizione agli agenti infettivi, come l'esposizione al virus di Epstein-Barr, è associata alle manifestazioni cutanee e articolari della malattia. Tra gli ulteriori *trigger* di malattia recentemente indagati è inclusa la **deficienza di vitamina D**, alla quale è stata riservata una sessione durante l'ultimo giorno del Congresso. In questa sessione si è parlato della prevalenza del fenomeno della carenza di vitamina D nei pazienti con malattie autoimmuni e anche il nostro gruppo di lavoro ha partecipato con due interventi a questo proposito. In particolare la mia presentazione ha esposto alcuni dati rilevati in un nostro recente studio; abbiamo sottolineato un'importante prevalenza di deficienza di vitamina D in un gruppo di pazienti affetti da Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi e abbiamo trovato una relazione tra i bassi livelli di vitamina D e le manifestazioni cliniche trombotiche della malattia. Un altro studio presentato dal nostro gruppo ha invece indagato i livelli di vitamina D nei pazienti con Lupus che si sono dimostrati inferiori rispetto a quelli della popolazione di controllo durante l'estate (stagione in cui la vitamina D viene maggiormente prodotta grazie all'esposizione solare). Inoltre, per ciascun paziente, i *flares* di malattia durante l'inverno erano associati con più bassi livelli di vitamina D rispetto alle fasi di remissione durante la stessa stagione e la stagione opposta. Inoltre, confrontando i livelli nei pazienti che assumevano supplemento di vitamina D e quelli che non lo assumevano non è stato rilevato un significativo beneficio dalla terapia. Queste considerazioni ci hanno fatto supporre che le correnti strategie di supplementazione con vitamina D nei pazienti con Lupus non sono adeguate al fine di raggiungere sufficienti livelli sierici. Inoltre l'in-

sufficienza di vitamina D durante l'inverno potrebbe essere critica nel determinare lo scatenamento di *flares* di malattia. Ovviamente sarà necessario nei prossimi anni ottenere dei risultati a partire da studi clinici randomizzati controllati per giungere a considerazioni più importanti.

Un'altra relazione interessante sulla malattia lupica è stata quella di un gruppo della Colombia che ha studiato i **familiari di primo grado dei pazienti lupici** e ha cercato dati clinici e di laboratorio che evidenziassero segni di autoimmunità. È stata dimostrata un'alta aggregazione del fenomeno dell'autoimmunità all'interno delle famiglie dei pazienti dando uno spunto ad ulteriori studi che considerino la componente genetica della patologia.

Un altro studio sul Lupus è stato presentato da un gruppo italiano che ha analizzato l'andamento della malattia in un'importante coorte di pazienti seguiti dal 1970 al 2010. Il *pattern* di malattia più frequentemente riscontrato era quello di una malattia quiescente clinicamente (SLEDAI-2K=0 in 3 visite annuali). Tuttavia un buon numero di pazienti che presentava una malattia attiva cronicamente (SLEDAI-2K \geq 2 in almeno due visite annuali), ha avuto *flares* annuali di malattia, in numero maggiore rispetto a chi era affetto dalla forma *relapsing-remitting* (SLEDAI-2K \geq 2 in una visita annuale).

Un intervento significativo era incentrato infine sulla valutazione della qualità di vita dei pazienti con Lupus. È stato fatto un confronto tra donne con Lupus e donne sane, dimostrando che le donne malate presentavano una peggior qualità di vita rispetto alle donne sane. La qualità di vita veniva studiata considerando alcuni parametri, come il dolore, la percezione soggettiva di salute e di ruolo sociale, il funzionamento fisico e psichico e lo stato emozionale. Dopo 6 settimane di training aerobico a cui erano state sottoposte le pazienti si è registrato un miglioramento nella qualità di vita, tanto da avvicinarle alla condizione di donne sane. Questo intervento mi ha permesso di riflettere sull'aspetto emozionale della malattia e sul suo impatto sociale, aspetti che vanno sempre considerati quando ci si trova davanti ad un paziente con una malattia cronica che deve affrontare spesso delle terapie impegnative e continuative.

Se ciascun medico riuscisse durante ogni visita a considerare anche questo aspetto sicuramente la cura permetterebbe di raggiungere il massimo risultato.

È con questa riflessione che vorrei chiudere la mia relazione su questa bella esperienza.

Silvia Piantoni, Brescia
piantoni@bresciareumatologia.it

**Non dimenticate di rinnovare il vostro
abbonamento a icaro !!!**



Dott. Alessandra Soriano, Roma

Laureata in Medicina e Chirurgia nel 2008 presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore con il voto di 110/110 e lode, sin dal 2005 ha orientato la sua attività clinica e di ricerca verso gli ambiti della autoimmunità e della autoinfiammazione, sotto la guida dei Professori Giovanni Gasbarrini e Raffaele Manna, collaborando attivamente presso l'Ambulatorio di Malattie Autoimmuni e presso il Centro di Ricerca delle Febbri Periodiche dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, al Policlinico 'Agostino Gemelli' di Roma. Dal 2010 prosegue la sua formazione specialistica in Medicina Interna presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma, ove rivolge particolare attenzione alla gestione clinica dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, contribuendo all'attività ambulatoriale della 'Lupus Clinic' del Policlinico Campus Bio-Medico di Roma, sotto la guida della Professoressa Antonella Afeltra. Continua altresì a svolgere attività di ricerca di base e clinica nei campi delle patologie reumatiche autoimmuni (con particolare interesse verso le interstiziopatie polmonari in corso di connettiviti) e delle patologie autoinfiammatorie sistemiche tra cui la Febbre Mediterranea Familiare, in collaborazione con il Centro di Ricerca delle Febbri Periodiche dell'Università Cattolica del Sacro Cuore diretto dal Prof. Raffaele Manna. Recentemente ha incluso nei suoi ambiti di interesse lo studio dei fenomeni autoimmunitari post-vaccinici.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

La comunicazione orale presentata all'8th International Congress on Autoimmunity di Granada di cui è primo autore, ha ricevuto nel 2011 il premio per la miglior comunicazione nel corso del 112° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Interna; inoltre, il relativo lavoro in extenso è stato recentemente pubblicato sulla rivista scientifica internazionale 'Lupus' (Soriano A, et coll. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica after influenza vaccination. Report of 10 Cases and Review of the Literature. *Lupus* 2012; 21:153-7).

Giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica and influenza vaccination: which links with 'ASIA' syndrome? A systematic analysis of a case series.

Alessandra Soriano^{1,2}, Elena Verrecchia², Alessia Marinaro², Ludovico Luca Sicignano², Raffaele Landolfi², Raffaele Manna²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Reumatologia, Università Campus Bio-Medico, Roma

²Centro di Ricerca delle Febbri Periodiche, Dipartimento di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico 'A. Gemelli', Roma

L'arterite a cellule giganti (GCA) e la polimialgia reumatica (PMR) sono due patologie reumatiche che interessano la popolazione adulta ed anziana, con complessi aspetti eziopatogenetici. È noto che la associazione tra queste patologie ed un particolare allele del complesso di istocompatibilità di tipo II (HLA), chiamato HLA-DRB1*04, è stato individuato in molti individui affetti. Come spesso si osserva nelle patologie autoimmuni, la esposizione ad agenti ambientali di varia natura in soggetti geneticamente predisposti può determinare il manifestarsi della malattia.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare il possibile ruolo svolto dalla vaccinazione anti-influenzale come agente 'scatenante' di queste due patologie. Con tale obiettivo è stata condotta una revisione sistematica della casistica del Centro di Ricerca delle Febbri Periodiche dell'Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico 'Agostino Gemelli', includendo nello studio tutti i soggetti afferenti al Centro che avevano ricevuto una diagnosi di GCA e/o di PMR tra il 2005 ed il 2010. Tra questi, ne sono stati individuati dieci che presentavano un rilievo anamnestico di pregressa esposizione a vaccinazione anti-influenzale, effettuata da due settimane a tre mesi prima della comparsa dei sintomi di malattia. E' tuttora in corso lo studio dell'HLA di questi pazienti al fine di individuare la presenza di particolari 'loci' genetici cui sia associata una predisposizione a fenomeni autoimmunitari. Abbiamo confrontato i nostri casi con 11 casi analoghi descritti in letteratura, che risalgono ad un periodo compreso tra il 1978 ed il 2008. I casi individuati in letteratura abbracciano un periodo di tempo molto vasto, ed è noto che la componente antigenica virale nelle vaccinazioni anti-influenzali varia di anno in anno, mentre gli adiuvanti utilizzati per l'allestimento dei vaccini sono rimasti negli anni sostanzialmente gli stessi. Sulla base di queste premesse, abbiamo analizzato le caratteristiche cliniche dei nostri pazienti in relazione ad una nuova sindrome descritta recentemente dal Professor Yehuda Shoenfeld e dai suoi collaboratori (Sheba Medical Center, Tel Aviv), denominata 'Sindrome ASIA' (Sindrome autoimmune/infiammatoria indotta da adiuvanti), che comprende nella sua definizione le patologie autoimmuni correlate alla precedente esposizione a sostanze con attività adiuvante, tra cui le vaccinazioni. La nostra esperienza va ad aggiungersi alle crescenti evidenze scientifiche circa una probabile correlazione tra vaccinazioni e patologie autoimmunitarie, in individui geneticamente predisposti. Ulteriori evidenze scientifiche si rendono tuttavia necessarie al fine di comprendere i meccanismi patogenetici dei fenomeni post-vaccinici, tra cui il ruolo della suscettibilità genetica individuale e quello svolto da particolari recettori implicati nei meccanismi di immunità innata, denominati recettori tipo 'Toll' (Toll-like receptors).

RELAZIONE

Il Congresso Internazionale dell'Autoimmunità, organizzato dal Professor Yehuda Shoenfeld (Sheba Medical Center, Tel-Aviv, Israele) ogni due anni, rappresenta una tappa fondamentale di aggiornamento sui più importanti temi riguardanti l'Immunologia clinica e di laboratorio, poiché raccoglie circa 2000 scienziati e ricercatori provenienti dai più prestigiosi centri universitari del mondo e ne favorisce lo scambio culturale e la collaborazione. Dall'inizio del 2012 collaboro alla gestione ambulatoriale della 'Lupus Clinic' del Campus Bio-Medico di Roma, attraverso cui ho avuto modo di verificare, nella pratica clinica quotidiana, la reale necessità del paziente affetto da LES di ricevere le migliori cure da parte di personale dedicato, essendo il LES una patologia tanto complessa nei suoi aspetti quanto multiforme e varia nelle sue possibili manifestazioni cliniche.

A tal proposito, il ricco programma scientifico del Congresso, articolato in sessioni plenarie e successive multiple sessioni in contemporanea, ha dedicato ampio spazio ai diversi aspetti della malattia lupica. E' stato affrontato il tema dei **nuovi approcci terapeutici nel LES** ed in particolare, sono state discusse le indicazioni per l'utilizzo di nuovi anticorpi monoclonali come 'Belimumab' (inibitore di Blys, proteina stimolatrice dei linfociti B), alla luce dei risultati di recenti trials clinici che suggeriscono che Belimumab avrebbe maggio-

ri effetti terapeutici se associato alle terapie convenzionali nelle popolazioni di pazienti con elevata attività di malattia, positività degli anticorpi anti ds-DNA e bassi valori di complemento (van Vollenhoven RF et. al. Ann Rheum Dis 2012, Feb 15).

Nell'ambito della ricerca di laboratorio sulle nuove opportunità terapeutiche, sono stati presentati, tra gli altri, i risultati preliminari di uno studio condotto da ricercatori dell'*Albert Einstein College of Medicine* di New York sul blocco del pattern recettoriale TWEAK/Fn14 nei modelli animali di nefrite lupica; il trattamento con anticorpi anti-TWEAK ha prodotto un miglioramento in termini di entità della proteinuria e della istologia renale, con ritardo nella comparsa di danno tubulare e della formazione di semilune in modelli murini di nefrite nefrotossica indotta da anticorpi.

Sempre attraverso l'impiego di modelli murini di LES, un gruppo di ricercatori della Hebrew University di Gerusalemme ha presentato risultati preliminari su una nuova molecola ad effetto anti-infiammatorio denominata IIM-I che, anche negli stadi precoci di malattia, ha dimostrato di avere effetti protettivi sullo sviluppo della nefrite lupica e sulla riduzione del titolo di anticorpi anti-dsDNA, con un aumento della sopravvivenza globale.

Oltre agli incoraggianti risultati della ricerca di base sugli aspetti patogenetici del LES, che aprono nuove prospettive sulle future terapie, sono stati affrontati ed approfonditi anche gli aspetti clinici della malattia. Più specificamente, è stato approfondito il tema del **coinvolgimento neurologico in corso di LES**, che può presentarsi con cefalee ricorrenti o con lievi disturbi del tono dell'umore, ma anche con ischemie cerebrali ricorrenti o con veri e propri deficit cognitivi, soprattutto qualora siano presenti anche gli anticorpi antifosfolipidi. L'alessitimia, un disturbo psico-sociale caratterizzato dalla difficoltà nell'identificare, differenziare ed esprimere i propri sentimenti, è particolarmente comune nei pazienti affetti da LES; a tale proposito, sono state suggerite nuove raccomandazioni al fine di garantire al paziente affetto da LES il supporto psicologico necessario per ottenere la migliore condizione possibile di benessere psico-fisico.

Inoltre, è stato affrontato il tema della **gravidanza in corso di LES**: come ribadito dal Professor Khamashta (King's College, London School of Medicine, Londra) in una relazione dedicata al management della gravidanza in corso di LES e sindrome da anticorpi antifosfolipidi, un ottimale controllo della malattia prima del concepimento e con protocolli terapeutici adeguati, riduce notevolmente il rischio di complicanze gravidiche quali pre-eclampsia, ritardi di crescita intrauterini, parti prematuri e malformazioni fetali, tra cui il blocco cardiaco congenito.

In conclusione, partecipare all'Ottavo Congresso Internazionale dell'Autoimmunità ha senza dubbio rappresentato per me una preziosa occasione di aggiornamento professionale ed un forte monito per continuare a perseverare nella ricerca scientifica e a migliorare le metodologie di approccio diagnostico e terapeutico al paziente affetto da patologie autoimmuni sistemiche, come il LES. Ringrazio pertanto il Gruppo Italiano LES per questa opportunità di crescita umana e professionale che spero di riuscire a trasferire a pieno nella pratica clinica quotidiana e, soprattutto, nel rapporto con i pazienti.

Alessandra Soriano, Roma
soriano.alessandra@gmail.com