

FORMAZIONE:

SCADENZA BANDO 31/12/2012

Sostegno economico a due giovani medici per partecipare al 10th International Congress on SLE 18-21 Aprile, 2013 - Buenos Aires, Argentina

Sono risultate vincitrici le dott.sse **Alessandra Bortoluzzi e Margherita Zen.**

**Dott. Alessandra Bortoluzzi, Ferrara**

Nata a Belluno il 06/05/1981 nel 2006 ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli studi di Ferrara, discutendo la tesi dal titolo "Neuroimaging e lupus neuropsichiatrico: correlazioni clinico - laboratoristiche", riportando la votazione 110/110 e lode. Nel marzo 2012 ha conseguito la Specializzazione in Reumatologia presso l'Università di Ferrara, discutendo la tesi: "Validazione e performance di un algoritmo diagnostico per l'attribuzione degli eventi neuropsichiatrici in corso di Lupus Eritematoso Sistemico" riportando la votazione di 50/50 e lode. E' attualmente assegnista di ricerca presso l'UOC di Reumatologia di Ferrara diretta dal Prof. M. Govoni ed è iscritta al primo anno del corso di Dottorato di ricerca in farmacologia ed oncologia molecolare con un progetto incentrato su alcuni aspetti patogenetici del Lupus Eritematoso Sistemico.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO**Aspetti di neuroimaging morfo-funzionale nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico all'esordio**

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia sistemica autoimmune ad eziologia sconosciuta, in cui si può configurare anche un coinvolgimento neuropsichiatrico (LES-NP), con una frequenza riportata in letteratura variabile dal 14 al 75%.

Il nostro studio ha valutato retrospettivamente un gruppo di 74 pazienti con LES all'esordio (entro 12 mesi dalla diagnosi) di età inferiore ai 50 anni, di cui 33 senza coinvolgimento NP (LES) e 41 con interessamento NP (LES-NP) in cui fosse disponibile l'esecuzione di una Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo e di una SPECT entro i 12 mesi dalla diagnosi di malattia. Successivamente si è valutata la comparsa di nuovi eventi NP nel periodo successivo ai 12 mesi di malattia (periodo medio di osservazione pari a 61,8 mesi). La prevalenza di alterazioni RM nei pazienti senza coinvolgimento NP è risultata pari al 27,2%; la prevalenza di lesioni alla SPECT pari al 45,2%. Per ciò che attiene alla valutazione del nostro gruppo di pazienti effettuata nei 68 mesi successivi il nostro studio ha confermato come il principale determinante nella comparsa di nuovi eventi NP rimanga la presenza di pregresse manifestazioni NP ($p=0,03$).

Concludendo la presenza di alterazioni del neuroimaging (RM o SPECT), pur rimanendo anche all'esordio di malattia un carattere contraddistintivo di LES-NP, è alta nei pazienti senza interessamento NP (54,5%). Si sottolinea, pertanto, l'utilità dell'esecuzione del neuroimaging già all'esordio di LES, anche in assenza di manifestazioni NP, per ottenere un dato da confrontare con eventuali valutazioni di neuroimaging successive, stante l'alta probabilità d'incorrere in un evento NP lungo il decorso della malattia.

RELAZIONE

Da 18 al 21 aprile us si è svolto a Buenos Aires il X Congresso Internazionale sul Lupus Eritematoso Sistemico (LES) a cui ho potuto partecipare grazie al Gruppo Italiano per la lotta contro il LES.

Numerosi sono stati gli argomenti di discussione ed approfondimento del congresso interamente incentrato su questa patologia e hanno riguardato vari aspetti inerenti la diagnosi, differenti manifestazioni cliniche (cutanea, renale e neuropsichiatrica) e la ricerca di laboratorio. Una parte consistente delle relazioni è stata incentrata sulle nuove prospettive terapeutiche per la malattia, infatti, parte delle relazioni sono state dedicate alla presentazione dei risultati incoraggianti derivati dall'impiego di molecole di nuova generazione quali gli anticorpi monoclonali ed in particolare del Belimumab, il primo farmaco registrato con l'indicazione specifica per il LES. Per la prima volta, infatti, dopo cinquant'anni specialisti e pazienti hanno a disposizione un farmaco studiato e sviluppato espressamente per la cura di questa malattia nelle forme moderate e gravi.

Nel volgere lo sguardo alle nuove prospettive terapeutiche ampia attenzione tuttavia è stata data anche alle terapie consolidate con un'interessante messa a punto sull'impiego degli antimalarici condotta attraverso una lettura magistrale fatta dal professor Ruiz-Irastorza che si è occupato di revisionare tutta la letteratura sull'argomento analizzando i dati delle evidenze attualmente disponibili. Nel suo intervento è stato sottolineato come

l'impiego degli antimalarici quali l'Idrossiclorochina e la Cloroquina permetta di esercitare un effetto benefico su numerosi aspetti clinici. In particolare gli antimalarici esercitano un effetto positivo sul profilo lipidico (colesterolo totale, LDL e trigliceridi), riducono il rischio trombotico ed esercitano un effetto protettivo sulla massa ossea. Gli antimalarici sono in grado, inoltre, di prevenire e contenere il danno d'organo derivato dalla malattia e di controllare l'attività di malattia riducendola, anche e soprattutto, in gravidanza confermandosi farmaci sicuri che non espongono a rischi il prodotto del concepimento. Da ultimo è stato anche ricordato come il loro impiego sarebbe in grado di determinare un aumento della sopravvivenza.

Anche i dati relativi alla tossicità correlata all'uso a lungo termine sono incoraggianti: tra gli effetti collaterali più frequentemente riportati vanno segnalati quelli gastro-intestinali e cutanei generalmente di lieve entità. Relativamente alla tossicità retinica complessivamente sono stati considerati 4 studi riportando la comparsa di disturbi oculari in appena 2 pazienti su 2043 trattati per un intervallo temporale superiore ai 10 anni (0.1 % verso 2.5 % dei pazienti trattati con Cloroquina).

Interessante è stata anche la messa a punto sull'impiego dei corticosteroidi, pietra miliare nel trattamento del LES che hanno consentito di aumentare la sopravvivenza dei pazienti portandola dal 50 % a tre anni nel 1953 al 92 % a 10 anni nel 2010. Accanto all'incredibile successo terapeutico derivato dal loro impiego non va tuttavia dimenticato come i cortisonici siano i principali responsabili del danno d'organo, specialmente se impiegati nel lungo termine. Tra gli effetti collaterali più comunemente riportati troviamo l'osteoporosi, l'iperglicemia, il glaucoma e la cataratta. Il dosaggio al di sotto del quale il trattamento steroideo può essere considerato sicuro non è definito, di fatto una somministrazione quotidiana di prednisone (o equivalente) inferiore ai 7.5 mg sembrerebbe minimizzare gli effetti collaterali.

Forte, quindi, il messaggio che nonostante la disponibilità in commercio di nuove terapie l'impiego oculato del cortisone e degli antimalarici appare ancora oggi imprescindibile per un corretto trattamento della malattia e di alcune manifestazioni ad essa correlate. Nell'utilizzo del cortisone in particolare molte sono le attenzioni volte a trarre gli effetti benefici del trattamento limitando al minimo gli effetti collaterali. La citazione che sempre più spesso viene lasciata ai clinici è *"when you decide a dose of steroids divide it by two: it still works"* cit. Frederic Hussiau ("quando pensi ad un dosaggio di steroide dividilo per due: funzionerà ancora").

Da ultimo il ringraziamento va ancora una volta all'associazione e a tutti i soci che attivamente vi operano e molti dei quali ho avuto il piacere di incontrare in occasione della giornata nazionale del Gruppo LES tenutasi a Padova l'11 Maggio us. In questa giornata un'immagine sopra tutte mi ha molto colpito e vorrei condividere: l'immagine di moltissime giovani donne che affrontano quotidianamente la malattia con uno spirito ed una forza d'animo incredibili indossando bellissime farfalle colorate.

Dott. Alessandra Bortoluzzi

Dott. Margherita Zen, Padova



Nata a Vicenza il 9 aprile 1984, dopo aver conseguito la Maturità Classica nel 2003 ha frequentato la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Padova. Dal 2008 partecipa attivamente all'Ambulatorio di Reumatologia del Centro Regionale per la Diagnosi e la Cura delle Connettiviti e delle Malattie Rare presso l'Azienda Ospedaliera di Padova sotto la guida del Prof. Andrea Doria. Si è laureata presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Padova il 24 luglio 2009 discutendo una tesi intitolata: "Profilo delle citochine Th1 e Th2 durante la gravidanza in donne affette da lupus eritematoso sistemico: uno studio prospettico su 47 gravidanze" riportando una valutazione finale di 110/110 con lode. Da maggio 2010 lavora come medico in formazione specialistica presso l'U.O.C. di Reumatologia dell'Università degli Studi di Padova diretta dal Prof. Leonardo Punzi e

attualmente sta frequentando il III anno della Scuola di Specialità. Si occupa della diagnosi, terapia e follow-up di pazienti affetti da malattie reumatiche, riservando particolare interesse al Lupus Eritematoso Sistemico e alle Connettiviti. Collabora in prima persona con il Professor Doria nella gestione di pazienti affetti da LES in terapia con farmaci biotecnologici sperimentali. E' autrice di diverse pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

Effetti dell'attività di malattia sul danno cumulativo d'organo nel lupus eritematoso sistemico: uno studio di sette anni

*M Zen, L Iaccarino, S Bettio, L Nalotto, M Gatto, E Borella, L Palma, M Domeneghetti, L Punzi, A Doria.
Università degli studi di Padova, Dipartimento di Medicina DIMED, U.O.C di Reumatologia.*

Lo scopo del lavoro è stato valutare in una coorte di pazienti affetti da LES seguiti per un follow-up di sette anni il danno cumulativo d'organo e, qualora presenti, i possibili fattori predittivi di danno.

Per fare ciò abbiamo utilizzato i dati raccolti nel nostro database, che include pazienti affetti da LES seguiti presso gli ambulatori dedicati alla cura delle Connettiviti e Malattie Rare dal 1970 ad oggi. Sono stati considerati per l'analisi statistica i pazienti con una diagnosi di LES antecedente il 2004 e visti regolarmente almeno tre volte all'anno dal 2004 al 2010. A ciascuna visita ambulatoriale sono stati raccolti i dati clinici e di laboratorio necessari al follow-up della malattia. Il danno cumulativo è stato valutato utilizzando l'indice "Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC-DI)/ACR". Questo indice considera il danno a carico dei principali organi ed apparati attribuibile alla malattia o alla terapia della malattia stessa (danno a livello oculare, neuropsichiatrico, renale, polmonare, cardiovascolare, vascolare periferico, gastrointestinale, muscolo-scheletrico, cutaneo; sviluppo di diabete, insufficienza gonadica prematura e neoplasie). Lo SLICC-DI è stato calcolato al tempo T0, nel 2004, e al tempo finale T1, nel 2010. Per descrivere l'attività di malattia

durante il follow-up è stato utilizzato l'indice SLEDAI-2K, che valuta la gravità della malattia al momento del controllo e nel mese precedente, con un indice numerico. Utilizzando lo SLEDAI-2K abbiamo identificato quattro tipologie di attività di malattia: malattia clinicamente quiescente (CQD), quando lo SLEDAI-2K era =0 nell'intero periodo di studio; malattia con attività minima (MDA), quando lo SLEDAI-2K era =1 in una o più visite; malattia cronicamente attiva (CAD), quando lo SLEDAI-2K era ≥ 2 in almeno metà del follow-up; malattia remittente (RRD), quando si alternavano periodi con SLEDAI-2K ≥ 2 e periodi con SLEDAI-2K=0. Abbiamo considerato come possibili fattori predittivi di danno: sesso, età all'esordio del LES, durata di malattia, intervallo di tempo fra l'esordio e la diagnosi della malattia, positività degli anticorpi anti-DNA nativo, riduzione del complemento, l'uso di terapia immunosoppressiva, la dose giornaliera media di prednisone o equivalenti, il numero e il tipo di riacutizzazioni di malattia, il pattern di attività di malattia.

Al termine dello studio 165 pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione. Al tempo T0, il valore mediano (25°-75° percentili) dello SLICC-DI era 0 (0-1), mentre a T1 era 1 (0-2) ($p < 0.01$). Durante il follow-up è stato osservato un accumulo di danno in 60 pazienti (36.4%), mentre in 105 (63.6%) lo SLICC-DI rimaneva immutato; le riacutizzazioni muscolo-scheletriche, cutanee, renali e vasculitiche erano più frequenti nei pazienti che hanno accumulato danno.

È stata riscontrata un'associazione tra danno d'organo e sesso maschile ($p=0.05$), positività degli anti-DNA ($p=0.003$), l'uso di terapia immunosoppressiva (intesa come indicatore di maggiore attività di malattia) ($p < 0.001$), una dose giornaliera media di prednisone o equivalenti $\text{mean} > 5$ mg ($p < 0.001$), numero di riacutizzazioni ($p < 0.001$) e l'attività di malattia intesa come pattern combinato CAD e RRD ($p=0.01$). All'analisi multivariata, le alte dosi di prednisone e il pattern combinato CAD/RRD erano predittori indipendenti di accumulo di danno ($R^2=0.33$; OR 2.1, 95% CI 1.41-3.22, $p < 0.001$; OR 1.71, 95% CI 1.25-2.34, $p < 0.001$). Abbiamo quindi concluso che circa un terzo dei nostri pazienti affetti da LES ha presentato un accumulo di danno, indicato da un aumento del punteggio SLICC-DI, nonostante un regolare follow-up.

Sarebbe utile un ampliamento della casistica dello studio e nuove analisi per perfezionare la nostra conoscenza sui fattori di rischio per l'accumulo di danno cronico, che per ora sembrano essere le alte dosi di prednisone e una più grave attività di malattia.

RELAZIONE

Il 10° Congresso Internazionale sul lupus eritematoso sistemico si è svolto a Buenos Aires dal 18 al 21 aprile 2013. Si tratta del più importante Congresso di Reumatologia riguardante il LES, che quest'anno ha contato più di 2000 iscritti tra medici, personale sanitario e pazienti. Erano presenti in qualità di relatori ed hanno dato il loro contributo all'ottima riuscita dell'evento i più autorevoli esperti di LES a livello mondiale. Desidero quindi per prima cosa ringraziare l'Associazione Gruppo LES - ONLUS per avermi dato l'opportunità di partecipare a questo Congresso, che è stato per me un evento formativo di alto spessore e ha costituito uno stimolo per proseguire con entusiasmo nella mia attività di medico e ricercatore.

Il programma scientifico prevedeva sia relazioni a carattere clinico, durante le quali sono state affrontate le più recenti acquisizioni in ambito terapeutico del LES, sia presentazioni di carattere sperimentale inerenti aspetti patogenetici del LES.

Per quanto riguarda i nuovi farmaci per la cura del LES, grande spazio è stato riservato al

belimumab, inibitore del BlyS, una molecola importante nel processo di produzione di autoanticorpi da parte dei linfociti B autoreattivi. Questo farmaco biotecnologico è la prima molecola dopo 50 anni ad essere stata approvata per la cura del LES dalla Food and Drug Administration (FDA), dall'European Medicines Agency (EMA) e recentemente dalla Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Questo importante risultato è stato ottenuto grazie al contributo di pazienti con LES che hanno preso parte ai due trial randomizzati controllati BLISS 52 e BLISS 76, i cui risultati di sicurezza ed efficacia hanno portato alla registrazione del farmaco. Anche alcune cliniche reumatologiche italiane, inclusa quella di Padova presso cui lavoro, hanno partecipato a questi due studi. Il belimumab si è dimostrato efficace nel ridurre l'attività di malattia con particolare efficacia nei pazienti con interessamento muscolo-scheletrico, cutaneo, renale, vasculitico e attività di malattia sul piano sierologico (ipocomplementemia, positività per anticorpi anti-DNA nativo) e costituisce ora una risorsa in più per quei pazienti in cui la malattia non sia sufficientemente controllata dalla terapia in atto, che non tollerino la terapia standard, che presentino un peggioramento clinico nonostante una terapia tradizionale ottimale e nei quali sia opportuna una riduzione della dose del cortisone.

Alcune presentazioni si sono soffermate anche su altri farmaci biotecnologici in via di sviluppo o in fase di sperimentazione. Tra questi epratuzumab è stato utilizzato con buona risposta clinica e senza effetti collaterali rilevanti in pazienti con attività moderata di malattia, potendo candidarsi quindi come un'altra potenziale risorsa terapeutica per i pazienti con LES. Anche altri due anticorpi di sintesi, l'anti-TWEAK, un anticorpo contro una molecola pro-fibrotica espressa anche a livello renale e cutaneo, ed abatacept, un anticorpo anti-CTLA4 già adoperato nell'artrite reumatoide, dopo i dati positivi ottenuti in modelli murini sono ora in fase di sperimentazione clinica, anche in Italia.

Ritengo comunque opportuno sottolineare che, come è emerso dalle presentazioni, le terapie standard (in particolare antimalarici, micofenolato mofetile, azatioprina, ciclofosfamide) continuano ad avere un ruolo fondamentale e di prima linea per la maggior parte dei pazienti con LES e l'assunzione regolare della terapia domiciliare è essenziale per il controllo della malattia. Uno studio recente, ad esempio, ha dosato nel sangue di pazienti con LES i livelli di idrossiclorochina e ha riscontrato che meno della metà dei pazienti la assumeva con regolarità, concorrendo così all'eventuale inefficacia del farmaco. A tal proposito anche la Professoressa Michelle Petri (USA) in una relazione dedicata alla gestione della gravidanza in corso di LES e sindrome da anticorpi antifosfolipidi ha ribadito che il controllo della malattia prima del concepimento e durante la gravidanza, tramite protocolli terapeutici adeguati e un regolare follow-up, riduce significativamente il rischio di complicanze gravidiche quali pre-eclampsia, ritardo di crescita intrauterino e parto prematuro.

Dal punto di vista clinico, ampio spazio è stato dato ai cosiddetti "unmet needs", i bisogni insoddisfatti nella diagnosi e terapia del LES. Tra questi rientra la gestione dell'aterosclerosi accelerata: è stato ormai chiaramente documentato che i pazienti con LES presentano un aumentato rischio cardiovascolare, responsabile dell'aumentata incidenza di eventi come infarto del miocardio e ictus cerebrale, con un'associazione significativa con l'attività di malattia, l'indice di danno cronico di malattia SLICC e con la terapia steroidea ad alte dosi ed è stato quindi proposto che questi pazienti vengano routinariamente sottoposti a controlli dei fattori di rischio cardiovascolare e incoraggiati a mantenere un adeguato stile di vita (buon controllo del peso corporeo, attività fisica regolare, astensione dal fumo di sigaretta).

Un obiettivo clinico-terapeutico che è emerso per la sua importanza in numerose presentazioni è quello di riuscire a ridurre rapidamente l'attività di malattia in modo da garantire non solo una migliore qualità di vita ma anche un minor accumulo di danno cronico a carico di diversi organi ed apparati. È stato dimostrato che i pazienti con lunghi periodi di attività di malattia (valutata con indici di attività come il SELENA-SLEDAI o lo SLEDAI-2K) necessitano maggiori dosi di cortisone, hanno un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e accumulano più danno rispetto a quei pazienti nei quali si riesca ad ottenere una rapida risposta clinica. A questo riguardo è attualmente oggetto di grande attenzione l'analisi sia dei possibili fattori predittivi di risposta clinica che dei possibili predittori di danno cronico.

Parallelamente è emersa l'importanza di applicare quotidianamente nella pratica clinica gli strumenti diagnostici, più o meno recenti, oggi a nostra disposizione: dalla risonanza magnetica nucleare cerebrale nei casi di deficit cognitivi anche lievi (è emersa un'associazione con l'atrofia cerebrale) alla biopsia renale, che può e deve essere ripetuta nei casi di riacutizzazione della nefrite lupica, secondo indicazioni ben precise promulgate recentemente (2012) dall'EULAR (European League Against Rheumatism) e dall'ACR (American College of Rheumatology).

Per quanto riguarda la patogenesi del LES, ho ritenuto molto interessante la lettura tenuta dalla Professoressa MJ Kaplan (USA) sul ruolo della morte cellulare dei neutrofilii chiamata NETosis. Durante questa morte cellulare sono rilasciate delle molecole chiamate neutrophil extracellular traps (NETs) ed è stato dimostrato che alcuni pazienti con il LES presentano livelli più elevati di NETosis e non eliminano adeguatamente i NETs. Poiché queste molecole sono un potente stimolo per la produzione di interferone, per lo sviluppo di infiammazione e possono causare direttamente un danno ai tessuti e all'endotelio sembrano avere un ruolo nello sviluppo e nel perpetuarsi della malattia.

In conclusione, desidero rivolgere il mio sincero ringraziamento al Gruppo LES Italiano - ONLUS per avermi permesso di partecipare al 10° Congresso Internazionale sul lupus eritematoso sistemico, dandomi l'opportunità di aggiornarmi sulle più recenti acquisizioni riguardo il LES: sappiamo sempre un po' di più su questa malattia "dai mille volti" e sono convinta che proseguendo nella Ricerca saremo in grado di conoscerla meglio e quindi di curarla per il meglio!

Dott. Margherita Zen

Rinnovate l'abbonamento

Le quote di iscrizione sono le seguenti:

Socio Ordinario: 20 Euro

Socio Sostenitore: 30 Euro

Socio Benemerito: 60 Euro

C.c. postale n.10773299 oppure
C.C. bancario

CARIPARMA Credit Agricole - sede di Piacenza
codice IBAN: IT 30 M 06230 12601 000002098863