

FORMAZIONE:

SCADENZA BANDO 30/04/2013

**Sostegno economico a due giovani medici
per partecipare al Congresso EULAR 2013 -
Madrid 12-15 Giugno**

**Vincitrici le dott.sse Cecilia Nalli
e Viviana Pacucci**



Dott. Cecilia Nalli, Brescia



Nata a Brescia il 17/02/1983. Dopo la maturità scientifica conseguita nel 2002, ha frequentato la facoltà di Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Brescia. Si è laureata nel Luglio 2009 discutendo una tesi sperimentale intitolata: "Anticorpi antifosfolipidi patogeni o innocenti: importanza della fine specificità antigenica". Da maggio 2010 lavora come medico specializzando presso l'U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia diretta dalla Prof.ssa Tincani, dove attualmente frequenta il IV anno, dopo aver superato il test di ammissione alla scuola di Specializzazione in Reumatologia presso l'Università degli studi di Pavia.

Si occupa attivamente della diagnosi e del trattamento di pazienti con malattie reumatiche, con particolare interesse al Lupus Eritematoso Sistemico e alla Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi, dedicandosi anche alle attività di laboratorio. Riserva particolare attenzione alla gestione del LES ed altre malattie autoimmuni in gravidanza e partecipa a varie sperimentazioni cliniche/farmacologiche volte alla ricerca di nuovi approcci terapeutici nel LES, oltre che dedicarsi al follow-up dei bimbi nati da mamme con patologie autoimmuni. E' autrice di diverse pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali ed internazionali.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

**La ricorrenza di eventi trombotici in soggetti giovani
con sindrome primaria da anticorpi antifosfolipidi
è associata alla triplice positività autoanticorpale**

C. Nalli^{1,2}, C. Casu³, L. Andreoli¹, M. Fredi^{1,2}, A. Tincani¹

¹ Università di Brescia, Brescia; ² Università di Pavia, Pavia; ³ Ospedale Niguarda "Ca' Granda", Milano.

La sindrome da Anticorpi antifosfolipidi (APS) è un disordine autoimmune caratterizzato da un lato dalla presenza di particolari anticorpi nel sangue, gli anticorpi antifosfolipidi (aPL), e dall'altro da eventi trombotici arteriosi e venosi e complicanze legate alla gravidanza. E' noto che riguardo gli eventi trombotici, il distretto più colpito sia quello venoso e che la manifestazione più comune sia la trombosi venosa profonda. Il versante arte-

rioso è colpito in una percentuale minore di casi e la manifestazione più frequente è l'ictus cerebrale. Se è ben noto come gli aPL siano strettamente associati alle manifestazioni trombotiche, il problema della recidiva dell'evento clinico è ancora una questione aperta. L'impatto dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolari, quali ad esempio la pressione arteriosa, i livelli di colesterolo e trigliceridi nel sangue, il peso corporeo, è d'altro canto ben conosciuto e sicuramente gioca un ruolo importantissimo, tanto che si raccomanda un attento controllo di tutti questi nei pazienti con APS. Un altro fattore che riveste particolare importanza nei pazienti con APS è il profilo immunologico, cioè quali anticorpi sono presenti e il loro livello di positività. E' infatti stato ampiamente accettato che i pazienti con multiple positività per gli aPL hanno maggiore rischio di sviluppare eventi clinici e in particolare la triplice positività conferisce un rischio aumentato. Scopo del nostro lavoro è stato la valutazione del profilo anticorpale e dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con APS e trombosi; in seguito cercare un'eventuale correlazione di questi fattori con il tipo di trombosi (arteriosa, TA o venosa, TV) e con il numero di eventi clinici (unico o multiplo). Lo studio include 96 pazienti (25 maschi e 71 femmine), l'età media alla prima trombosi era di 36.7 anni, i pazienti sono stati osservati per un periodo medio di circa 11 anni. Il 61% dei pazienti erano esorditi con una TV, mentre il 38% con una TA. Le TV si sono verificate in pazienti di età media significativamente inferiore rispetto alle TA (mediana: 29.7 anni contro 38.4 anni). Analizzando poi i singoli fattori di rischio cardiovascolare, l'ipertensione arteriosa e le alterazioni cardiache (tra cui le più frequenti erano la presenza di forame ovale pervio e la fibrillazione atriale), erano più frequenti tra i pazienti con TA piuttosto che con TV. In 31 pazienti (32.3%) è stato possibile identificare un fattore scatenante la prima trombosi, rappresentato nella maggioranza dei casi dall'uso di pillola estroprogestinica e dalla gravidanza/periodo post-parto. Nel corso del follow-up si sono verificate 58 ricorrenze trombotiche in 38 pazienti (39%). Rispetto al primo evento, 20 si sono verificate nello stesso distretto arterioso o venoso, mentre le restanti 18 si sono verificate in un distretto differente rispetto a quello d'esordio. 23 pazienti hanno manifestato una sola ricorrenza, 10 due e 5 pazienti tre o più. Risultava particolarmente evidente come nei pazienti più giovani il verificarsi di una o più ricorrenze di eventi trombotici era fortemente associato alla triplice positività ai tests per aPL. Nei pazienti con ricorrenza trombotica l'evento scatenante più frequente era la sospensione della terapia in atto o un valore di INR in range non ottimale.

Concludendo, nella nostra casistica la ricorrenza di trombosi si è verificata in circa il 40% dei pazienti in periodo di osservazione medio di circa 11 anni e a distanza variabile dall'esordio di malattia. Come ci si poteva aspettare, la mancata assunzione di terapia o un'ineadeguata adesione alla stessa è risultata associata alla ricorrenza in oltre la metà dei casi. Nei soggetti più giovani, la presenza di triplice positività per aPL si associa significativamente ad un aumentato rischio di ricorrenza di eventi trombotici, sottolineando quanto sia importante tenere in considerazione il profilo anticorpale nella stratificazione del rischio. In aggiunta, rimane indicazione altrettanto importante considerare attentamente i tradizionali fattori di rischio cardiovascolari e i possibili fattori scatenanti quali gravidanza/periodo del post-parto e all'assunzione di pillola estroprogestinica.

RELAZIONE

Per prima cosa vorrei ringraziare l'Associazione per avermi permesso di partecipare al congresso annuale dell'European League Against Rheumatism (EULAR), il più importante congresso di Reumatologia europeo che ogni anno richiama migliaia di medici da tutto

il mondo. Il Congresso si è svolto a Madrid dal 12 al 15 Giugno 2013 presso la Feria De Madrid. Il ricco e interessante programma scientifico ha potuto contare sui maggiori esperti nelle varie malattie autoimmuni sistemiche, senza tralasciare ampi spazi dedicati alle novità in tutti gli ambiti, dagli aspetti eziopatogenici alla terapia a 360°.

Come sempre ampio spazio è stato dedicato alla discussione di vari aspetti legati al LES, suscitando discussioni e dibattiti scientificamente molto stimolanti.

Grande parte hanno occupato le relazioni relative agli aspetti terapeutici vecchi e nuovi. E' infatti da poco disponibile anche in Italia il farmaco Benlysta, primo farmaco biologico approvato per la terapia del LES dopo anni di ricerche in questo campo. Sono stati portati a termine due grossi trials clinici che hanno osservato per diversi anni i pazienti in terapia con Benlysta, valutandone l'efficacia e la tollerabilità, oltre che il rischio di recidiva di malattia. In entrambi gli studi è stato dimostrato come il farmaco abbia significativamente ridotto l'attività di malattia, il rischio di recidiva di malattia e inoltre sembri avere un ruolo protettivo sui danni d'organo a lungo termine. Questi risultati sono stati possibili grazie alla somministrazione di questionari ai pazienti e grazie a visite specialistiche approfondite e dedicate a tali scopi. In tal modo si è potuto avere un quadro a 360 gradi di ogni paziente, facendo sì che ogni aspetto fosse considerato. Si è posto in ogni caso l'accento sul fatto che il LES sia una malattia dai mille volti e ogni paziente abbia una clinica peculiare. Per tali motivi ad oggi l'ipotesi di una terapia universale appare, per quanto stimolante, ancora un *work in progress*. Uno dei progetti per il futuro sarebbe quello di una terapia "targata" sul paziente, in grado di controllare nel migliore dei modi la clinica di ciascuno. E' per raggiungere questo ambizioso obiettivo che in ambito internazionale ognuno cerca di apportare il proprio contributo nell'ambito della ricerca. Ho assistito a tal proposito un'interessante sessione sulle novità riguardo la patogenesi del LES: è solo riuscendo a comprendere fino in fondo i meccanismi propri della patologia che un giorno potremo sviluppare terapie sempre più specifiche ed efficaci. Il LES è una malattia dai mille volti, una patologia complessa in cui molti attori giocano ruoli tutt'oggi poco conosciuti: c'è ancora molto da scoprire ed è notevole, vi assicuro, l'impegno che ogni centro dedica alla ricerca.

Un altro farmaco che al momento è in fase di sperimentazione è il Blisibimod, un potente inattivatore dei linfociti B, tra le cellule principalmente coinvolte nell'eziopatogenesi del LES. I primi risultati sono incoraggianti: a 24 settimane si è potuto documentare un miglioramento nel quadro clinico dei pazienti in terapia. Ad oggi non sono disponibili ulteriori dati ma la sperimentazione sta proseguendo in molti centri, tra cui anche quello dove lavoro, e ci sono sicuramente le basi per poter contare in un futuro non troppo lontano anche su questo farmaco. La ricerca nel campo della terapia è florida: ho assistito anche a dati relativi ad altri farmaci. Ad esempio Epratuzumab, in grado di ridurre i livelli circolanti di linfociti B, o Atacicept, in grado di inibire le molecole che stimolano i linfociti B. In entrambi i casi i risultati preliminari sono incoraggianti, è stata infatti osservata una riduzione degli anticorpi anti-DNA e un incremento dei valori del complemento nei pazienti sottoposti a terapia. Anche in questo caso si è ancora a livelli di trials clinici ma questi risultati fanno ben sperare.

Un aspetto che mi ha fatto particolarmente piacere vedere trattato, è stato quello relativo a gravidanza in pazienti con LES, concomitanti terapie e problemi intercorrenti. Spesso le pazienti con LES sono molto preoccupate nei confronti di questi aspetti così delicati e ho trovato molto interessante, ad esempio, lo studio di possibili effetti della

Ciclosporina in gravidanza, considerando l'ampio utilizzo di tale farmaco nel LES. Il gruppo che ha esposto tali dati ha concluso sottolineando l'assoluta tollerabilità di tale farmaco in gravidanza e, cosa più importante, nessuna complicanza né materna né fetale è stata riportata. Un altro gruppo ha considerato invece il rischio di recidiva di malattia renale dopo il cambio di terapia da Micofenolato Mofetile (controindicato in gravidanza, da linee guida va sospeso almeno 6 mesi prima del concepimento) a Azatioprina (permissiva invece durante una gravidanza) in donne con malattia renale in remissione. Ebbene, questo gruppo ha dimostrato come non solo non ci sia stata nessuna ripresa di malattia renale ma come le gravidanze si siano tutte concluse senza complicanze né materne né fetali. Questi due studi sono secondo me importanti. Dimostrano come la qualità di vita dei nostri pazienti, e quindi il poterli assicurare in ogni momento della loro vita, quale tra i più importanti appare la costruzione di una famiglia, sia sempre argomento d'attualità e oggetto di studio. Trovo indispensabile riuscire a coniugare il sapere scientifico al lato umano e credo che questo connubio sia più che mai indispensabile trattando pazienti con malattie croniche come il LES.

Partecipare a convegni internazionali come EULAR 2013 rappresenta per un giovane medico un'opportunità unica di studio confronto con colleghi da tutto il mondo, ringrazio ancora tutto il Gruppo LES Italiano - ONLUS per avermi dato questa bella occasione di crescita personale e scientifica!

Cecilia Nalli, Brescia
nalli@bresciareumatologia.it

Dott. Viviana Pacucci, Roma



Nata a Roma il 20/02/1986, si è laureata presso la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università La Sapienza di Roma il 27/10/2010, discutendo una tesi intitolata "Validazione di un questionario malattia-specifico, Italian Lupus Quality of Life, per la misurazione della qualità di vita in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico" riportando una valutazione finale di 110/110 con Lode. Da Giugno 2012 lavora come medico specializzando iscritta al secondo anno presso il Policlinico Umberto I di Roma, Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche, UOC di Reumatologia, diretta dal Prof. Guido Valesini sotto la cui guida ha acquisito esperienza clinica e teorico-applicativa nel campo delle malattie immuno-reumatologiche. Dal 2008 frequenta il reparto di Reumatologia Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche del Policlinico Umberto I e gli ambulatori della Lupus Clinic dello stesso Policlinico svolgendo attività clinica e di ricerca.

SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO

Valutazione dell'indice di danno d'organo Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology (SLICC) Damage Index (SDI) in una coorte monocentrica di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico

F. Ceccarelli, L. Massaro, C. Perricone, I. Leccese, S. Truglia, F. Miranda, V. A. Pacucci, E. Cipriano, F. Martinelli, F. R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti, G. Valesini
Lupus Clinic, Rheumatology, SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA, Rome, Italy

Scopo dello studio Il Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology (SLICC) Damage Index (SDI) rappresenta uno strumento sensibile in grado di valutare il danno cronico in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Scopo del presente studio è stato quello di valutare il danno cronico in una coorte monocentrica di pazienti affetti da LES, ed individuare le possibili correlazioni con i parametri demografici, clinici e di laboratorio.

Materiali e Metodi Sono stati arruolati nello studio pazienti consecutivi con diagnosi di LES in accordo con i criteri classificativi ACR del 1997, giunti all'osservazione di un ambulatorio dedicato in un periodo di follow-up di 3 anni. I dati demografici, clinici e sierologici dei pazienti sono stati registrati in una cartella elettronica dedicata. In accordo con la definizione riportata nello SDI è stato considerato "danno" una lesione irreversibile, presente da almeno sei mesi o responsabile di un cambiamento irreversibile, indipendentemente dalla causa responsabile, purché insorto dopo la diagnosi di LES. Inoltre, per tutti i pazienti è stata determinata l'attività di malattia (SLE-DAI-2K) e il numero di flare registrati durante il periodo di osservazione.

Risultati: Sono stati valutati 349 pazienti (25M/324F, età media all'esordio 29.2 ± 12.0 anni, età media al momento dell'osservazione 42.7 ± 12.4 anni, durata media di malattia 164.9 ± 105.2 mesi).

Uno $SDI \geq 1$ è stato identificato in 125 pazienti, corrispondenti al 35.8% della popolazione totale (valore medio 1.7 ± 0.9 ; range 1-5). I pazienti con $SDI \geq 1$ presentavano, rispetto ai soggetti che non avevano sviluppato danno cronico, valori medi significativamente più elevati di età (49.7 ± 11.2 versus 38.8 ± 11.3 ; $P < 0.0001$) e durata di malattia (217.5 ± 105.4 versus 135.6 ± 93.1 ; $P < 0.0001$).

Inoltre, la frequenza di flare risultava significativamente più elevata nei soggetti con danno cronico ($P < 0.029$).

La valutazione del danno a livello dei singoli organi ed apparati ha evidenziato la costante associazione con una età ed una durata di malattia significativamente più elevate.

Il danno cronico risultava più frequente a livello dell'apparato muscolo-scheletrico (33%), con lo sviluppo di un'artrite deformante e/o erosiva. Un dato interessante emerge dalla valutazione del danno di tipo neuropsichiatrico, che risultava associato in modo significativo alla presenza di sindrome da anticorpi antifosfolipidi ($P < 0.001$) e di positività per anticorpi anticardiolipina ($P < 0.003$).

Conclusioni I risultati del nostro studio, condotto su una ampia casistica proveniente da una coorte monocentrica, evidenziano la presenza di un danno cronico lieve, che coinvolge più frequentemente l'apparato muscolo-scheletrico, e che correla significativamente con l'età e la durata di malattia. Si conferma inoltre il ruolo degli anticorpi antifosfolipidi nel determinismo di specifiche manifestazioni, quali il coinvolgimento neuropsichiatrico.

Breve Relazione EULAR 2013

Grazie al finanziamento del gruppo italiano LES ho avuto la preziosa occasione di partecipare al Congresso Annuale dell'**EULAR** (European Congress of Rheumatology) tenutosi a Madrid dal 12 al 15 Giugno 2013. Nonostante il grande interesse di medici e ricercatori intervenuti al congresso, le relazioni scientifiche riguardanti il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) non sono state numerose come nelle precedenti edizioni. Le comunicazioni orali presentate avevano come principale argomento di interesse la ricerca di nuove strategie terapeutiche sia per quanto riguarda le manifestazioni renali, che per altre manifestazioni d'organo. Anche quest'anno sono stati riportati i risultati degli studi sul Belimumab (Benlysta), ed è stato sottolineato come al giorno d'oggi si debba ambire ad una terapia "personalizzata" dei pazienti con Lupus che tenga conto delle diverse manifestazioni cliniche e della differente positività degli autoanticorpi. Scegliere il farmaco giusto per il paziente giusto. I nuovi farmaci proposti (Epratuzumab, Blisibimod, Laquinimod, Navitoclax) sono soprattutto farmaci biologici, ossia farmaci di nuova generazione studiati per agire soltanto su una singola molecola (che può essere una proteina, una molecola dell'infiammazione, un recettore o anche una sequenza di DNA). Per ottenere tale traguardo si è pensato di usare le difese del nostro organismo, e cioè gli anticorpi, modificandoli in modo tale da renderli capaci di riconoscere come "aggressori" le strutture malate o le proteine coinvolte nel processo patologico. I farmaci presentati sono tuttora ancora in fase sperimentale, alcuni su modelli murini, altri già in fase di sperimentazione umana, come ad esempio l'Epratuzumab ed il Blisibimod, farmaci che, come il Rituximab ed il Belimumab, riconoscono come bersaglio i linfociti B, cellule chiave nella patogenesi del LES. Grande interesse è stato rivolto verso Blisibimod, sia per il meccanismo d'azione, capace di contrastare l'effetto di un fattore di sopravvivenza per le cellule B, stessa molecola inibita dal Belimumab, unico farmaco biologico approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco per i pazienti affetti da LES, sia per l'innovativa via di somministrazione sottocutanea. Un'altra sessione è stata dedicata agli aspetti patogenetici della malattia: si è discusso del ruolo dei linfociti B e di alcune citochine (molecole infiammatorie) come l'interleuchina 21 e 33 nello sviluppo del processo autoimmune. I risultati di tali studi potranno essere utili per portare alla luce alterazioni del sistema immunitario, ad oggi ancora poco note, che possano indirizzare verso nuove strategie terapeutiche.

Viviana A. Pacucci