

**Sostegno economico a due giovani medici italiani per partecipare a:  
11<sup>th</sup> International Congress on Systemic Lupus Erythematosus  
Vienna, Austria, Sept 02 - Sept 06, 2015**



**Vincitrice la Dott.ssa Linda Carli di Siena**



*Nata a Colle di Val d'Elsa (Siena) il 28 aprile 1981, dopo aver conseguito la maturità scientifica nel 2000, ha frequentato la facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa. Si è laureata nel luglio 2007 discutendo una tesi sperimentale dal titolo 'Familiarità nelle malattie autoimmuni sistemiche ed organo-specifiche' e nel febbraio 2008 ha vinto il concorso per l'accesso alla Scuola di Specializzazione in Reumatologia dell'Università di Pisa, allora diretta dal professor Stefano Bombardieri. Da quel momento ha lavorato presso lo stesso centro, prima come medico specializzando e attualmente come dottoranda (corso di Genetica, Oncologia e Medicina Clinica –GenOMeC-). Nel corso degli anni,, sotto la guida della professoressa Marta Mosca, attuale Direttore dell'Unità Operativa, ha dedicato particolare attenzione alla gestione e cura dei pazienti affetti da connettiviti sistemiche, partecipando attivamente sia all'attività ambulatoriale della Lupus Clinic, che a quella dell'ambulatorio congiunto reumatologico-ostetrico per il monitoraggio delle gravidanze a rischio. Dal 2011 si occupa di ecografia articolare nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche. Dal punto di vista dell'attività scientifica, negli ultimi due anni si è dedicata alla qualità di cura dei pazienti con LES, approfondendo in*

*particolare l'argomento dell'osteoporosi nell'ambito di tale patologia e analizzando lo sviluppo delle fratture da fragilità ad essa correlate. E' autrice di vari abstract accettati a congressi nazionali ed internazionali; ha partecipato in qualità di relatrice a congressi nazionali ed internazionali sul LES, è autrice di pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali.*

## **SINTESI DEL LAVORO PRESENTATO AL CONGRESSO**

**Fattori di rischio e prevalenza di osteoporosi e fratture da fragilità in donne con Lupus Eritematoso Sistemico in età premenopausale.**

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) si associa allo sviluppo di osteoporosi (OP) e fratture da fragilità (FFx). In questo lavoro abbiamo studiato la prevalenza di OP e FFx in donne con LES in età premenopausale, analizzando i fattori di rischio correlati con la loro insorgenza. Abbiamo raccolto retrospettivamente dati epidemiologici e clinici, insieme ai valori di densità minerale ossea (DMO) e alle terapie assunte dai pazienti. Le diagnosi di "DMO ridotta" e di "OP" sono state formulate in accordo con le definizioni della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Abbiamo registrato soltanto le FFx atraumatiche occorse dopo l'esordio del LES. Abbiamo analizzato le associazioni di

OP e Ffx con i possibili fattori di rischio tramite analisi univariata e multivariata, considerando significativi valori di  $p < 0.05$ .

Da un'iniziale coorte di 186 pazienti con LES, abbiamo escluso le donne in età postmenopausale e gli uomini; le restanti 114 donne (età media  $39.1 \pm 8.6$  anni, durata media di malattia  $13.4 \pm 8$  anni) sono state valutate. Quarantuno (36%) avevano una "ridotta DMO" e 18 (15.8%) avevano OP; 6 (5.3%) di queste avevano almeno una Ffx. L'analisi univariata ha mostrato una correlazione fra OP ed età, dose totale di GC, IRC, terapia con antiepilettici (AE) e con anticoagulanti (AC) ( $p < 0.04$ ) ed una correlazione fra Ffx ed età, dose totale di GC, terapia con AE e con AC ( $p < 0.03$ ); l'analisi multivariata, ha confermato il valore predittivo indipendente della terapia con AE per il rischio di OP ( $p < 0.05$ ) e ha mostrato una tendenza di associazione fra terapia con AC e Ffx ( $p = 0.07$ ). Più di un terzo delle donne con LES in età premenopausale mostrano una riduzione della DMO; circa la metà di queste hanno sviluppato OP e circa il 15% ha già sviluppato almeno una Ffx. Insieme ai fattori di rischio tradizionali, IRC, terapia con AE e con AC, nelle donne con LES, potrebbero predisporre allo sviluppo di queste comorbidità potenzialmente invalidanti.

In questo lavoro abbiamo descritto i risultati di uno studio osservazionale retrospettivo su 114 donne in età premenopausale affette da LES e seguite presso la nostra Lupus Clinic. In aggiunta ai fattori di rischio tradizionali correlate all'insorgenza di osteoporosi e fratture da fragilità come l'età o la terapia con glucocorticoidi, altre condizioni, frequentemente riscontrabili nei pazienti con LES, potrebbero rappresentare fattori significativamente predisponenti all'insorgenza di queste comorbidità potenzialmente molto invalidanti. In particolare, la terapia cronica con antiepilettici sembra associata ad un maggior rischio di sviluppare osteoporosi, mentre la terapia cronica con anticoagulanti sembrerebbe predisporre ad un maggior rischio d'insorgenza di fratture atraumatiche. Una precedente analisi osservazionale retrospettiva su 186 pazienti con LES seguiti presso la nostra Lupus Clinic (comprendente sia uomini che donne, queste ultime in età sia pre- che post-menopausale) aveva già individuato la insufficienza renale cronica e la terapia con antiepilettici come probabili fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi e la terapia cronica con antiepilettici o con anticoagulanti come probabili fattori di rischio per l'insorgenza di fratture da fragilità (Lavoro accettato per la pubblicazione su Lupus Science and Medicine).

Riteniamo che tali dati possano essere considerati estremamente interessanti, soprattutto nel contesto della qualità di cura dei pazienti con LES. Infatti, essi potrebbero essere utili per migliorare la valutazione del rischio individuale di osteoporosi e fratture da fragilità in ciascun paziente con LES, anche allo scopo di iniziare più precoci strategie di protezione e preservazione della densità minerale ossea, finalizzate a ridurre la prevalenza di tali forme di danno muscolo-scheletrico, potenzialmente invalidanti e quindi in grado di compromettere significativamente la qualità di vita.

## RELAZIONE SULLA PARTECIPAZIONE



### Patogenesi, diagnosi e terapia delle più importanti manifestazioni extra-renali del LES

La Dottoressa Eva Hadaschik (Germania) ha illustrato nuovi interessanti dati circa la patogenesi dell'**impegno cutaneo in corso di LES**. In particolare, ha confermato il ruolo patogenetico dell'interferone (INF) I e delle cellule T regolatorie, che eserciterebbero però azioni contrarie sull'insorgenza delle lesioni cutanee.

Infatti, mutazioni del gene Three Prime Repair Exonuclease 1 (TREX 1) e mutazioni attivanti del gene Stimulator of interferon genes (STING), stimolerebbero la via dell'INF I (in modelli animali la mutazione attivante del gene STING causa l'insorgenza di lesioni cutanee sovrapponibili a quelle tipiche del LES), mentre una ridotta attività delle cellule T regolatorie è stata dimostrata correlare con l'insorgenza di lesioni corrispondenti a quelle della lupus-like syndrome.

Per rendere più completa la diagnosi e per seguire in maniera approfondita l'evoluzione delle lesioni nel tempo (e dunque anche la risposta alle terapie effettuate) è stata caldamente raccomandata la compilazione del "Revised-CLASI" (RCLASI), ideato dalla Prof.ssa Annegrette Kuhn, un indice clinimetrico finalizzato a descrivere con precisione la localizzazione, il grado di attività e di danno delle lesioni dell'apparato muco-cutaneo, compresi cuoio capelluto (alopecia con o meno esiti cicatriziali) e mucosa orale (distribuzione e severità delle eventuali afte).

Da un punto di vista terapeutico, la dottoressa Hadaschik e successivamente la Prof.ssa Kuhn, hanno confermato come in prima istanza vadano messe in atto un'attenta fotoprotezione e l'astensione dal fumo di sigaretta. Insieme alle terapie topiche (con steroidi ed inibitori della calcineurina), alle terapie sistemiche tradizionali (antimalarici, steroidi, methotrexate, retinoidi, micofenolato, dapsone, talidomide) ed ai farmaci biotecnologici, (in particolare Rituximab e Belimumab), è stato citato il ruolo promettente dell'acido fumarico (approvato in Germania dal 1994 per il trattamento della psoriasi) e di un nuovo farmaco biotecnologico inibitore di una famiglia di tirosinchinasi detta Janus chinasi (JAK), il Ruxolitinib, che in modelli murini attenuerebbe in maniera significativa le lesioni cutanee. E' stato infine ricordato che azatioprina, ciclofosfamide e ciclosporina non sono raccomandati in caso di impegno esclusivamente cutaneo di malattia.

L'**impegno polmonare**, descritto dalla Prof.ssa Marta Mosca (Pisa), potrebbe apparire non rilevante nel contesto del LES, ma in realtà fino al 66% dei pazienti può mostrare una compromissione delle prove di funzionalità respiratoria. Nella gestione di un paziente con sintomi respiratori è necessario prima di tutto chiarire se i suoi disturbi siano dovuti all'attività della malattia o ad una sovrainfezione; l'approccio terapeutico, infatti, nel primo caso corrisponderebbe ad un potenziamento dell'immunosoppressione, mentre nel secondo caso corrisponderebbe all'inizio di una terapia antibiotica e/o antivirale o antifungina. Le infezioni respiratorie più

frequenti nei pazienti con LES sono quelle batteriche, in particolare da pneumococco; molto frequenti sono poi le infezioni virali (ad esempio influenza virus). Infine, un agente infettivo da non sottovalutare mai è rappresentato dal bacillo di Koch, causa della tubercolosi (TBC). Benchè tale infezione non sia più endemica nei Paesi Occidentali, non dobbiamo perdere di vista la continua affluenza di immigrati nei nostri Paesi, provenienti da regioni del mondo in cui la TBC purtroppo non è ancora stata debellata; essi potrebbero rappresentare un vettore per la trasmissione del batterio. Emerge dunque l'importanza delle raccomandazioni EULAR per la gestione delle infezioni nei pazienti con LES, in cui è suggerita la vaccinazione dei pazienti sia per lo pneumococco (a cadenza quinquennale) e per l'influenza virus (a cadenza annuale).

L'impegno polmonare dovuto al LES può manifestarsi sotto varie forme, la più frequente delle quali (ed anche l'unica presente in indici clinimetrici di attività di malattia come SLEDAI o ECLAM) è la pleurite. Si riconoscono però anche altri tipi di impegno polmonare, fortunatamente più rari, che possono mettere a rischio la vita del malato.

- Polmonite lupica acuta: di solito associata ad altre manifestazioni di attività di malattia e alla positività degli anticorpi anti-Ro
- Interstiziopatia polmonare cronica: può interessare fino al 15% dei pazienti ed è più frequente nei casi di LES ad insorgenza tardiva; la terapia di solito si basa sull'uso di azatioprina o rituximab.
- "Shrinking lung": può interessare fino all'11% dei pazienti con LES ed è più frequente in concomitanza con la presenza di anticorpi anti-Ro e anti-RNP. In corso di tale sindrome non si rileva alcun impegno parenchimale, mentre è presente un sollevamento del diaframma, di solito asimmetrico, la cui causa al momento è sconosciuta (miosite del diaframma? Impegno infiammatorio del nervo frenico?).
- Alveolite emorragica: molto rara, con una prevalenza compresa fra il 2 e il 5%, ma purtroppo caratterizzata da un tasso di mortalità che può raggiungere il 50%. Solitamente si associa ad una malattia attiva e spesso ad un concomitante impegno renale. Nel 10-20% dei pazienti con LES può rappresentare uno dei sintomi di esordio della malattia. L'insufficienza respiratoria si associa ad un improvviso e consistente calo dell'emoglobina e alla formazione di infiltrati polmonari al radiogramma del torace in assenza di infezioni.
- Ipertensione polmonare: è definita come una condizione clinica in cui la pressione dell'arteria polmonare stimata all'esame ecocardiografico è compresa fra 25 e 30 mmHg e si caratterizza principalmente per insorgenza di dispnea ingravescente. Da un punto di vista istologico è possibile individuare lesioni di vario tipo, in particolare l'infiammazione dei vasi sanguigni di piccolo calibro (vasculite). Talora può essere secondaria ad eventi embolici, in particolare nei pazienti con LES e positività per anticorpi antifosfolipidi. E' stato infine fortemente sottolineato come l'ipertensione polmonare sia una controindicazione ASSOLUTA alla gravidanza, poiché correlata ad elevata mortalità dalla ventesima settimana di gestazione; in questi casi si conferma pertanto fondamentale un'attenta programmazione della gravidanza, con un preciso counselling preconcezionale.

- Cancro al polmone: in prevalenza si tratta di adenocarcinoma, come nella popolazione generale e se non è stata dimostrata una correlazione con la terapia immunosoppressiva, è invece stato confermato anche nei pazienti con LES il ruolo causale del fumo di sigaretta.

Infine, ci possono essere casi di tossicità polmonare non dovuta al LES, come ad esempio i casi di interstiziopatia polmonare causata dall'assunzione di methotrexate o i casi di polmonite acuta causata da ciclofosfamide (nei primi 3-6 mesi di terapia).

Da un punto di vista prognostico, ciò che più significativamente sembra ridurre la mortalità dei pazienti è la combinazione di glucocorticoidi ad alte dosi e terapia immunosoppressiva somministrati nella giusta "window of opportunity", ossia nel momento in cui l'attività infiammatoria della malattia può ancora essere controllata e portata in remissione. Emerge pertanto la crucialità di formulare una diagnosi precoce.



## Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Il Prof. Munther Kamashta (Gran Bretagna) ha illustrato i seguenti concetti fondamentali utili per la diagnosi, il monitoraggio e la terapia dei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi.

1. La Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) PRIMITIVA, ossia non secondaria al LES, è caratterizzata da eventi trombotici in assenza di segni di infiammazione sistemica
2. Gli anticorpi antifosfolipidi (APL) sono isolabili in circa il 30-40% di pazienti con piastrinopenia autoimmune idiopatica
3. La livaedo reticularis non è specifica della APS
4. Una nefropatia da APL può complicare la nefrite lupica e andrebbe sempre tenuta in considerazione in tutti i pazienti con LES, impegno renale di malattia e positività per gli APL. In questi casi, quando la risposta alla terapia immunosoppressiva fosse incompleta, potrebbe essere opportuno aggiungere terapia anticoagulante
5. L'insorgenza di crisi epilettiche associate alla presenza di APL potrebbe giovare di terapia con anticoagulanti
6. Le lesioni puntiformi iperintense alla RMN encefalo indicano una vasculopatia cerebrale, non sono segni diretti di una "vasculite", la cui diagnosi è formulata in base al tipo di lesioni anatomopatologiche
7. Pazienti con APL che programmano viaggi con voli di lungo raggio sono ad aumentato rischio di trombosi venosa, per cui dovrebbero assumere profilassi anticoagulante con eparina, nel caso la loro terapia sia solo antiaggregante piastrinica
8. Pazienti con APL dovrebbero essere attentamente screenati per la eventuale presenza di altri fattori di rischio pro trombotici (fattori della coagulazione, fumo, terapia estroprogestinica)

9. Tre studi prospettici (Spagna, America Latina e America Settentrionale) hanno dimostrato che la terapia con Idrossiclorochina riduce il rischio trombotico in pazienti con LES e APL

In seguito all'esposizione di tali concetti chiave che emergono dalla pratica clinica, il Prof. Kamashta ha poi ricordato quali siano le Raccomandazioni (Irastorza, Lupus 2011) per la terapia nel caso di APS (primitiva o secondaria) e di programmazione di una gravidanza in corso di APS (primitiva o secondaria). In seguito al primo evento trombotico è raccomandata la terapia con anticoagulanti orali (TAO) avente come target un INR compreso fra 2-3 nel caso in cui l'evento trombotico sia stato venoso e fra 3-4 nel caso in cui l'evento trombotico sia stato arterioso. In caso di eventi trombotici ricorrenti, siano essi venosi o arteriosi, è comunque raccomandata una TAO che abbia come target un INR fra 3 e 4.

La ricorrenza di eventi trombotici in pazienti già in TAO rappresenta una seria complicanza per i malati e un problema di difficile gestione per i reumatologi; in Letteratura sono pertanto descritti ulteriori approcci terapeutici:

- Aggiunta di terapia antiaggregante piastrinica
- Aggiunta di terapia immunosoppressiva
- Aggiunta di statine
- Aggiunta (se già non fosse somministrata) di Idrossiclorochina
- Aggiunta di dosi terapeutiche di eparina a basso peso molecolare
- Terapia con rituximab
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
- Anticoagulanti orali di nuova generazione

E' molto importante ricordare che la TAO va continuata in pazienti con piastrinopenia moderata e stabile, dato che la piastrinopenia NON è un fattore protettivo per la trombosi.

Raccomandazioni per la terapia in caso di programmazione di una gravidanza

1. Pazienti con APL e mai eventi trombotici o aborti o perdite fetali: si raccomanda solo uno stretto monitoraggio; non vi sono al momento evidenze scientifiche circa la necessità di somministrare terapia antiaggregante piastrinica
2. Pazienti con APL e pregressa trombosi: raccomandato l'utilizzo di terapia antiaggregante piastrinica in associazione con eparina
3. Pazienti con APL e aborti precoci ricorrenti ( $\geq 3$ ): raccomandato l'uso di terapia antiaggregante piastrinica  $\pm$  eparina
4. Pazienti con APL e pregressa perdita fetale: raccomandato l'utilizzo di terapia antiaggregante piastrinica in associazione con eparina

E' infine utile sottolineare che sia il Coumadin che l'eparina sono sicuri durante l'allattamento.

Il Prof. Kamashta ha poi descritto 9 manifestazioni cliniche in presenza delle quali, in seguito ad una lunga revisione dei dati epidemiologici presenti in Letteratura, la diagnosi di APS dovrebbe essere considerata fortemente raccomandata, raccomandata o non raccomandata.

1. Vegetazione su valvole cardiache
2. Nefropatia da APS →fortemente raccomandata
3. Trombosi venosa superficiale
4. Livaedo reticularis
5. Piastrinopenia
6. Chorea
7. Mielite trasversa →raccomandata
8. Crisi epilettiche
9. Eemicrania →non raccomandata

Negli ultimi due casi la diagnosi risulta non essere raccomandata perché tali manifestazioni cliniche sono frequentemente riscontrabili nella popolazione generale e solo parzialmente riferibili alla presenza di APL.



## Gravidanza e LES

La Dottoressa Rebecca Fischer-Betz (Germania) ha parlato di gravidanza e LES, descrivendo come negli anni siano stati registrati continui miglioramenti non solo del tasso di mortalità, ma anche del tasso di flares di malattia; inoltre, il tasso di feti nati vivi è in continuo aumento, con una riduzione del tasso di perdite fetali dal 40 al 17%. I flares che si continuano a verificare, nella maggior parte dei casi sono di tipo articolare o cutaneo. Particolare attenzione è stata data ai fattori di rischio modificabili, che nella gravidanza di donne con LES sono rappresentati da:

1. Nefrite lupica: aumenta il rischio di complicanze ostetriche per il feto e di flares di malattia durante la gestazione
2. NON utilizzo di Idrossiclorochina: aumenta il rischio di flares di malattia e il rischio di complicanze trombotiche correlate alla presenza di APL
3. Malattia attiva: aumenta enormemente il rischio di complicanze sia per la madre che per il feto.

Il più significativo predittore di complicanze fetali è il verificarsi di flares di malattia. Emerge pertanto il ruolo centrale del counselling pre-gestazionale, finalizzato a:

- valutare l'attività di malattia per assicurare che la gravidanza sia intrapresa mentre il LES è in remissione
- esporre alla madre tutti i rischi correlati alla presenza di autoanticorpi specifici (in particolare il rischio di blocco cardiaco congenito correlato con gli anti-SSA e gli anti-SSB e il rischio di complicanze ostetriche correlato alla positività per APL)
- concretizzare il più giusto algoritmo terapeutico, assicurando il controllo dell'attività di malattia tramite immunosoppressori non teratogenici, inserendo idrossiclorochina se la paziente non la stesse già assumendo ed implementando la terapia con antiaggreganti piastrinici o eparina in base alla storia della malata e alla positività per APL

Il PROMISSE, uno studio multicentrico su donne gravide affette da LES, ha mostrato che i fattori di rischio più significativi per perdita fetale o per complicanze ostetriche sono:

1. LAC positivo
2. Etnia ispanica non bianca
3. Terapia antiipertensiva (perché pazienti che assumono terapia antiipertensiva possono essere pazienti con un pregresso impegno renale, o possono presentare comunque comorbidità in grado di influire negativamente sull'andamento della gravidanza).



## La “fatigue” nel LES

Nella sessione del congresso dedicata ai Patient Reported Outcomes (PRO), ossia indici conati allo scopo di dare la possibilità al paziente con LES di esprimere il proprio punto di vista circa l’impatto che la malattia esercita sulla propria esistenza, il Prof. Matthias Schneider (Germania) ha approfondito l’aspetto della “fatigue”.

La Fatigue può essere descritta come una sensazione di stanchezza, debolezza e mancanza di energia pervasive; è un costrutto multidimensionale, con componenti biomediche, psicologiche ed emotive, che compromette lo svolgimento delle normali attività quotidiane, sia in ambito familiare e sociale, che in ambito lavorativo. Tale forma di stanchezza riguarda sia la sfera emotiva che la forza fisica ed appare correlata con la presenza di dolore e depressione. E’ più comune nei Caucasicci e si associa frequentemente a disturbi del sonno, sintomi costituzionali (febbre, dimagrimento), infezioni, attività di malattia, insorgenza di anemia, ipotiroidismo, deficienza di vitamina D, fibromialgia e senso di impotenza nei confronti della malattia.

Compromettendo la vita sociale e lavorativa dei pazienti con LES, essa rappresenta un costo consistente prima di tutto per i malati, ma anche per la società. Emerge pertanto il ruolo cruciale di strumenti che permettano di misurare e valutare oggettivamente i vari aspetti della fatigue, allo scopo di diagnosticarla il più precocemente possibile e di intervenire in maniera mirata per modificarne l’andamento. Alcuni interventi che dalla Letteratura sembrano influire positivamente sull’evoluzione della fatigue sembrano essere esercizio fisico (che sembra possa attenuare il *milieu* infiammatorio, riducendo le concentrazioni di TNF $\alpha$  e IL6), un’adeguata supplementazione con vitamina D e la terapia con Belimumab.

In sintesi, per migliorare la gestione clinica della Fatigue sarebbe auspicabile:

- Comprendere con precisione le diverse componenti di tale mutevole disturbo riportato dai pazienti
- Differenziarne i vari tipi
- Escludere le cause di Fatigue non correlate al LES
- Progettare studi per indagare tale sensazione nei pazienti con LES
- Attuare studi clinici che abbiano la Fatigue come endpoint indipendente