

**QUALITA' DELLA VITA E DISABILITA' IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS  
ERITEMATOSO SISTEMICO CON COINVOLGIMENTO ARTICOLARE: RUOLO DELLA  
TERAPIA OCCUPAZIONALE E DELL'ECONOMIA ARTICOLARE**

**Parole chiave:** Coinvolgimento articolare, qualità della vita, disabilità, terapia occupazionale.

**Responsabile scientifico:**

Dott.ssa Fulvia Ceccarelli, Via Tomaso Albinoni, n. 237, 03100, Frosinone

Cellulare: +393495203704; email: [fulviaceccarelli@gmail.com](mailto:fulviaceccarelli@gmail.com).

**Struttura:** Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma, Viale del Policlinico 155, 00161 Roma

## **1. PREMESSE SCIENTIFICHE**

### **1.1 Introduzione**

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia infiammatoria cronica caratterizzata dalla produzione di differenti specificità auto-anticorpali. Il LES presenta una eziologia multifattoriale, nel determinismo della quale intervengono fattori genetici ed ambientali. Da un punto di vista clinico la malattia si caratterizza per l'alternanza fra fasi di remissione e fasi di riacutizzazione. Il LES è una patologia estremamente eterogenea, come evidenziato dal coinvolgimento di numerosi organi ed apparati, ed individua forme di malattia più severe, con coinvolgimento renale e/o neuropsichiatrico, e forme lievi/moderate, con riscontro di manifestazioni articolari e cutanee. Il trattamento dei pazienti affetti da LES si avvale di una terapia di combinazione, che prevede l'impiego di glucocorticoidi, antimalarici ed immunosoppressori. Lo scopo della terapia è il raggiungimento della remissione o della minima attività di malattia, per prevenire il danno cronico (Tsokos GC, N Engl J Med 2011).

### **1.2. Coinvolgimento articolare in corso di LES**

Una delle manifestazioni più frequenti della malattia è rappresentata dal coinvolgimento articolare, che può colpire fino al 90% dei pazienti, all'esordio della malattia o durante il decorso della stessa. Da un punto di vista clinico il coinvolgimento articolare si caratterizza per una notevole eterogeneità. Una elevata percentuale di pazienti può presentare artralgie, talora a carattere infiammatorio, associate a rigidità mattutina di breve durata. Una percentuale variabile fra il 40 e 60% può presentare un'artrite non erosiva, con segni e sintomi di sinovite (Ball EM, Rheumatology (Oxford) 2012).

Esistono poi delle manifestazioni peculiari, quali l'artropatia di Jaccoud (JA), una forma di artrite deformante non erosiva, con una prevalenza descritta variabile fra il 3 ed il 13%. Tale artropatia si caratterizza per la presenza di deformità articolari, simili a quelle che si

riscontrano nei pazienti con Artrite Reumatoide (AR), quali deviazione ulnare, collo di cigno, pollice a Z, alluce valgo. Tuttavia, a differenza di quanto accade in corso di AR, tale deformità sono riducibili: si ipotizza che tale caratteristica sia legata ad una lassità dei legamenti a livello delle mani e dei piedi, suggerendo una possibile similitudine con le sindromi da ipermobilità in termini di eziopatogenesi (Szczepanski L, Scand J Rheumatol 1992). Inoltre, in una ridotta percentuale (intorno al 3%) è stata descritta una sindrome da overlap, detta Rhupus: i pazienti affetti da tale condizione soddisfano contemporaneamente i criteri classificativi per il LES e per l'AR. Da un punto di vista clinico, i soggetti affetti da Rhupus presentano un'artrite erosiva, con positività per anticorpi tipici dell'AR, quali fattore reumatoide ed anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA). L'identificazione di tali pazienti in fase precoce è fondamentale per introdurre una terapia mirata allo scopo di prevenire lo sviluppo del danno erosivo (Ball EM, Rheumatology (Oxford) 2012). In effetti, il danno a carico dell'apparato muscolo-scheletrico rappresenta, in molti studi pubblicati in letteratura, quello più frequentemente riscontrato nelle coorti dei pazienti con LES. Tale dato è confermato anche nella nostra coorte: in uno studio condotto allo scopo di valutare la prevalenza e la tipologia di danno cronico nella *Sapienza Lupus Cohort*, nell'11.7% dei casi il danno coinvolgeva proprio questo apparato, in modo specifico con la presenza di artrite erosiva (Conti F, Lupus 2016).

Negli ultimi anni, l'introduzione di nuove metodiche di *imaging*, hanno determinato una rivalutazione della classica definizione di artrite non erosiva in corso di LES. La radiografia convenzionale resta a tutt'oggi il *gold standard* nella valutazione delle artropatia infiammatorie. Tuttavia, come ampiamente dimostrato, tale metodica è caratterizzata da una scarsa sensibilità nella valutazione dei tessuto molli e nello studio del danno erosivo, in particolare nelle fasi precoci di malattia. Questo ha portato alla diffusione di metodiche alternative, dotate di una maggiore sensibilità. In particolare, l'ultrasonografia ha avuto una crescente diffusione nella pratica clinica, assumendo un ruolo sempre più rilevante nella

diagnosi e nel monitoraggio di pazienti con un interessamento patologico delle strutture articolari e peri-articolari in ambito reumatologico. La diffusione dell'ultrasonografia è legata anche ad altri aspetti, quali la non invasività, la semplicità di esecuzione (con conseguente *compliance* da parte del paziente) l'assenza di radiazioni, l'interpretazione dei dati in tempo reale. La valutazione ultrasonografica consente di indentificare la presenza di alterazioni di tipo infiammatorio (versamento ed ipertrofia sinoviale, ipervascolarizzazione locale) a carico delle strutture articolari e peri-articolari; allo stesso tempo è in grado di identificare la presenza di alterazioni strutturali, con particolare riferimento alla identificazione di danno erosivo anche in fase precoce (Iagnocco A, Semin Ultrasound CT MR. 2011).

Allo stato attuale sono presenti in letteratura numerosi studi che hanno valutato l'interessamento articolare in corso di LES mediante ultrasonografia: in sintesi, tali studi evidenziano come mani e polsi siano le articolazioni più frequentemente valutate (probabilmente in quanto sedi articolari più frequentemente coinvolte), la presenza di segni ecografici di sinovite veniva identificata nel 60% circa dei soggetti studiati, il danno erosivo in una percentuale di pazienti variabile fra il 4 ed il 47% dei casi (fino all'87% nel sottogruppo di pazienti affetti da Rhupus) (Lins CF, Eul Radiol 2015).

Allo stato attuale non sono stati identificati biomarcatori specifici per il coinvolgimento articolare, che possano svolgere funzione diagnostica e prognostica. Per quanto concerne gli autoanticorpi tipici dei pazienti affetti da LES, è stata identificata un'associazione significativa solo con gli anti-La/SSB (Cervera R, Medicine (Baltimore) 1993). Alla luce delle similitudini cliniche con l'AR, negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi volti a valutare la prevalenza ed il possibile ruolo patogenetico di anticorpi specifici dell'AR in pazienti affetti da LES con manifestazioni articolari. Per quanto concerne gli ACPA, è stata identificata una prevalenza variabile fra il 4.4% ed il 27.3%. Tale prevalenza, come atteso, aumenta quando viene considerato solo il sottogruppo di pazienti con artrite erosiva (20-60%). Tuttavia, gli ACPA in questo specifico subset di pazienti presentano una specificità

del 91.8% ed una sensibilità del 47.8%. Tale risultato è probabilmente dovuto al fatto che esiste un subset di pazienti che, pur avendo artrite erosiva, non presentano positività per ACPA e per i quali è ipotizzabile un meccanismo patogenetico alternativo (Budhram A, Lupus 2014). Per quanto concerne il fattore reumatoide, gli studi condotti finora hanno mostrato una prevalenza più elevata (superiore al 18%), pur senza identificare associazioni con specifiche manifestazioni articolari (Ball EM, Rheumatology (Oxford) 2012). Altri autori hanno valutato la possibilità di utilizzare alcune citochine pro-infiammatorie come possibili biomarcatori: risultati incoraggianti sembrano derivare dagli studi condotti sull'Interleuchina 6, che risulta essere significativamente più elevata nei soggetti con artrite in atto (Eilertsen GO et al, Lupus 2011). Un aspetto estremamente importante è quello relativo alla valutazione del coinvolgimento articolare: non esistono allo stato attuale indici clinimetrici specifici in grado valutarne l'attività in modo trasversale e longitudinale. Studi della letteratura scientifica hanno suggerito la possibilità di applicare indici validati per l'AR. In particolare, il nostro gruppo di ricerca ha recentemente proposto l'impiego del Disease Activity Score su 28 articolazioni (DAS28) e dello *swollen to tender joint ratio* (STR) in pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare, evidenziandone la capacità di cogliere i diversi gradi di attività (Ceccarelli F, ScientificWorldJournal 2014; Cipriano E, Reumatismo 2015).

### **1.3 Qualità della vita in corso di LES**

Nei pazienti affetti da malattie croniche, come il LES, un aspetto importante da valutare è la qualità della vita, alla luce del fatto che una patologia cronica può avere un impatto significativo su molteplici aspetti non solo fisici, ma anche socio-psicologici. Con i miglioramenti delle cure mediche, ad oggi la percentuale di sopravvivenza a cinque anni per i pazienti affetti da LES supera il 90% (Urowitz MB, J Rheumatol 2008). Questo ha

determinato una maggior consapevolezza della patologia ed una maggior attenzione da parte dei pazienti, sulla percezione del proprio stato di salute. La valutazione oggettiva da parte del medico non sempre riflette l'immagine soggettiva che i pazienti hanno della propria salute. Le misure di *outcome* che prendono in considerazione le gravi preoccupazioni dei pazienti affetti da malattie croniche quali il LES, forniscono un valido aiuto per rappresentare il modo in cui la propria salute viene percepita e sono in grado di fornire informazioni che vanno ad integrare le valutazioni clinimetriche.

Nella gestione dei pazienti affetti da LES occorre considerare la necessità di migliorare, ripristinare o mantenere costante il funzionamento e il benessere correlate alla salute, cioè l'*health-related quality of life (HRQoL)*. L'HRQoL è un concetto multidimensionale che comprende funzioni fisiche, emotive, sociali, cognitive, il disagio somatico e altri sintomi causati dalla malattia stessa o dalle terapie correlate ad essa. Indipendentemente dallo strumento impiegato per la valutazione, è stato ampiamente dimostrato come l'HRQoL nei pazienti affetti da LES sia peggiore rispetto alla popolazione generale (McElhone K, Lupus 2006). Inoltre, alla luce dell'esordio in giovane età, nei pazienti con LES la qualità della vita risulta peggiore anche rispetto alle altre patologie croniche con esordio in età più avanzata. La maggior parte degli studi relativi all'HRQoL in corso di LES sono stati effettuati impiegando indici aspecifici, in particolare SF-36 (Short Form-36), FACIT e EuroQoL.

Il questionario più frequentemente utilizzato nei pazienti affetti da LES è l'SF-36, che si caratterizza per la brevità di compilazione (il soggetto impiega circa 10 minuti), la validità e la riproducibilità. L'SF-36 è stato sviluppato a partire dagli anni '80 come un questionario generico, multi-dimensionale; esso si articola attraverso 36 domande che permettono di assemblare 8 differenti scale. Le 36 domande si riferiscono concettualmente a 8 domini di salute: attività fisica (10 domande), limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande), limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 domande), dolore fisico (2 domande),

percezione dello stato di salute generale (5 domande), vitalità (4 domande), attività sociali (2 domande), salute mentale (5 domande). Infine, è presente e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. Il questionario SF-36 può essere auto-compilato, o può essere somministrato da un operatore mediante intervista. Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, si riferiscono ad un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. La validità delle 8 scale dell'SF-36 è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici o problemi fisici e di discriminare tra gruppi di popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane.

Più recentemente, è stato introdotto il Lupus QoL, un questionario disegnato in modo specifico per pazienti affetti da LES. Validato inizialmente su una coorte di pazienti del Regno Unito, questo questionario è utilizzabile sia nella pratica clinica che negli studi clinici. Costituito da 34 items malattia-specifici suddivisi in 8 domini, il LupusQoL è in grado di fornire informazioni oggettive relative allo stato di salute percepito dal singolo paziente. La versione inglese del questionario LupusQoL è stata successivamente validata negli USA e in Canada, così come in altri Paesi, quali Francia, Spagna e Cina, permettendo così di avere uno strumento malattia-specifico per poter fornire una determinazione oggettiva dell'HRQoL.

Il nostro gruppo di ricerca, in uno studio pubblicato nel 2014, ha validato la versione italiana del questionario LupusQoL. Questo studio veniva condotto su una coorte di 117 pazienti affetti da LES: una peggiore qualità della vita era presente principalmente nei pazienti che presentavano un coinvolgimento renale al momento della valutazione. Inoltre, la versione italiana del LupusQoL era in grado di discriminare tra pazienti con diversi livelli di attività di malattia, valutata mediante l'indice SLEDAI-2k. Infatti, i pazienti con un'attività di malattia

più elevata presentavano valori più bassi nei diversi domini del LupusQoL (Conti F, Lupus 2014).

#### **1.4 Disabilità in corso di LES**

Con il termine disabilità si intende una ridotta capacità d'interazione con l'ambiente sociale rispetto a ciò che è considerata la norma, con conseguente perdita di autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane e svantaggio nel partecipare alla vita sociale. La disabilità è un concetto estremamente importante nelle malattie croniche. Numerosi dati sono disponibili in letteratura relativamente alla disabilità in corso di artropatie infiammatorie, in particolare relativamente alla riduzione della disabilità in corso di terapia. Al contrario, sono disponibili dati limitati relativamente alla valutazione della disabilità in pazienti affetti da LES. Lo studio più recente, condotto da Björk e collaboratori nel 2015, prevedeva la valutazione della disabilità in una coorte di 192 pazienti affetti da LES, mediante l'utilizzo del questionario *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). I risultati dello studio mostravano come il 61% dei pazienti presentasse disabilità (HAQ>0). La presenza di disabilità risultava essere associata in maniera significativa ad una età più elevata, all'uso di glucocorticoidi ed ad un più alto indice di danno cronico (Björk M, BMC Musculoskeletal Disorders 2015). Alla luce di questi dati appare importante la valutazione di tale aspetto al fine di definirne meglio le caratteristiche ed applicare strategie terapeutiche in grado di prevenire lo sviluppo di disabilità.

#### **1.5 La terapia occupazionale**

Le malattie reumatiche, sia quelle a patogenesi degenerativa che infiammatoria, limitano le persone nella loro mobilità e abilità manuale, provocando conseguentemente una



progressiva diminuzione dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana, nelle capacità lavorative e nelle relazioni sociali e portando inevitabilmente ad un drastico ridimensionamento del progetto di vita. Trattasi di patologie che colpiscono la persona nella sua globalità fisica, psichica, affettiva, sociale e relazionale, richiedendo pertanto un approccio di tipo "biopsicosociale", modello in cui i contesti biologici, psicologici e sociali sono considerati dimensioni della stessa importanza e che si differenzia da quello biomedico per una relazione multi-causa e multi-effetto. Un rapporto terapeutico di tipo "biopsicosociale" deve prevedere la presa in carico da parte di un team interdisciplinare/multidisciplinare, in cui i diversi operatori, interagendo e realizzando i programmi in modo indipendente tra loro, permettono di prevenire e limitare la disabilità del soggetto nelle varie fasi evolutive della malattia.

Nell'ambito di questa multidisciplinarietà, può svolgere un ruolo importante terapia occupazionale, già nelle fasi precoci di malattia, allo scopo di impostare un accurato e tempestivo programma. La terapia occupazionale è una disciplina riabilitativa che, adoperando come mezzo privilegiato il fare e le molteplici attività della vita quotidiana, si pone come scopo principale il recupero del massimo livello di autonomia possibile dell'individuo per migliorarne globalmente la qualità di vita pur nella disabilità. Allo stato attuale non esistono dati specifici pubblicati in letteratura sull'impiego della terapia occupazionale in pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare.

## **2. OBIETTIVI**

-Valutare l'impatto delle diverse modalità di presentazione del coinvolgimento articolare sulla qualità della vita, valutata mediante LupusQoL, e sulla disabilità, valutata mediante HAQ, in una coorte di pazienti affetti da LES.

-Valutare l'impatto della terapia occupazionale e dell'economia articolare sul coinvolgimento muscolo-scheletrico in corso di LES e quindi, indirettamente sulla qualità della vita e sulla disabilità.

## **3. MATERIALI E METODI**

### **3.1 *Valutazione clinica***

Si intende svolgere il progetto di ricerca presso la Reumatologia della Sapienza Università di Roma in quanto centro di eccellenza nella gestione dei pazienti con LES e nello studio della metodica ultrasonografica in reumatologia. Dal 2008 è attiva la Lupus Clinic, ambulatorio dedicato a pazienti affetti da LES, nella quale sono seguiti oltre 500 pazienti. Si intende arruolare 200 pazienti affetti da LES (diagnosticati secondo i criteri ACR/SLICC del 2012), che saranno sottoposti a valutazione anamnestica ed esame clinico completo. Si registreranno patologie concomitanti e relative terapie, durata di malattia, terapia in atto, e, mediante indici specifici, attività di malattia (SLEDAI-2k), danno cronico (SLICC/ACR Damage Index - SDI), indici di attività specifici per le artriti (DAS28, STR). I dati raccolti verranno inseriti su supporto computerizzato dedicato.

### **3.2 Marcatori sierologici**

Tutti i pazienti saranno sottoposti a prelievo ematico, allo scopo di determinare:

- concentrazioni delle componenti C3 e C4 del complemento;
- ANA, anti-dsDNA (IFI);
- anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm, anticardiolipina, anti  $\beta$ 2-glicoproteina I, Lupus anticoagulant; fattore reumatoide ed ACPA (mediante kit commerciali ELISA in accordo con le istruzioni del produttore).

### **3.3 Valutazione del coinvolgimento articolare**

I pazienti verranno quindi sottoposti a valutazione ecografica (MyLab70 XVision, Esaote, Firenze, Italy; sonde lineari a frequenza 6-18 MHz) in scala di grigi e mediante applicazione dell'esame power-Doppler (PD). Saranno valutate le articolazioni radio-ulno-carpica, metacarpo-falangee (MCF), interfalangee prossimali (IFP) delle mani, metatarso-falangee (MTF). La presenza di alterazioni infiammatorie (versamento articolare, ipertrofia sinoviale e positività del pD), verrà valutata in modo semiquantitativo (0= assenza di alterazione; 1-3= alterazione di grado lieve, moderato o severo). Si otterranno score infiammatori determinati dalla somma dei valori associati a ciascuna alterazione. Il danno erosivo sarà valutato a livello delle superfici ossee delle articolazioni MCF, IFP e MTF, mediante score semi-quantitativo (0= assente; 1= 1 erosione; 2= 2 erosioni; 3= almeno 3 erosioni). Si otterrà uno score erosivo per la singola articolazione ed uno score totale, somma dei singoli score.

### **3.4 Valutazione della qualità della vita**

Tutti i pazienti verranno invitati a compilare il questionario LupusQoL, composto di 34 voci suddivise in otto domini: attività fisica (item 1–8), dolore (9-11), pianificazione (12-14), relazioni intime (15-16), necessità di assistenza (17-19), salute emotiva (20-25), immagine

di sé (26-30) e stanchezza (31-34). Lo score finale deriva da una scala Likert a 5 punti (sempre - 0, la maggior parte del tempo -1, buona parte del tempo -2, occasionalmente -3, mai -4). Gli score di ogni dominio verranno quindi sommati e calcolato il punteggio medio. Infine, lo score medio così ottenuto verrà trasformato in uno score variabile fra 0 (peggior qualità di vita) e 100 (miglior qualità di vita), dividendo per quattro (cinque punti della scala Likert meno 1) e quindi moltiplicando per 100.

Tutti i pazienti verranno invitati a compilare anche il questionario SF-36, strumento generico per la valutazione dell'attività di malattia, composto da otto domini: attività fisica, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, vitalità, dolore fisico, attività sociali, percezione dello stato di salute generale, stato emotivo e limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo. Il punteggio finale si ottiene mediante *software* dedicati. Un punteggio più alto indica una migliore qualità di vita.

### **3.5 Valutazione della disabilità**

La disabilità verrà valutata mediante *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), questionario autosomministrato, in grado di misurare la limitazione nello svolgimento delle attività quotidiane. L'HAQ è costituito da 20 domande, relative alle normali attività quotidiane. Le possibili risposte ad ognuna delle 20 domande sono: senza alcuna difficoltà (punteggio = 0), con qualche difficoltà (punteggio = 1), con molta difficoltà o con uso di ausili (punteggio = 2), non in grado (punteggio = 3). Il punteggio più alto ottenuto in ognuna delle sottocategorie verrà considerato per la somma totale; i punteggi relativi ad ogni sottocategoria verranno sommati e quindi il totale diviso per il numero delle sottocategorie. Il punteggio totale sarà compreso fra 0 e tre.

### **3.6 Terapia occupazionale**

Nell'ambito delle tecniche di terapia occupazionale, i pazienti con artrite deformante, verranno inviati a personale dedicato allo scopo di eseguire: addestramento a misure di economia articolare, training alle attività di vita quotidiana, scelta di ausili ed ortesi

Per tutti i pazienti verranno eseguite 4 sedute a distanza di 1 settimana l'una dall'altra.

Durante le sedute verranno eseguite dimostrazioni pratiche volte all'acquisizione di esercizi che potranno essere eseguiti successivamente a domicilio.

Tutti i pazienti verranno rivalutati a distanza di 6 mesi, mediante valutazione clinica ed ecografica e saranno invitati a compilare nuovamente i questionari relativi alla qualità della vita e della disabilità.

### **3.7 Analisi Statistica**

Le differenze qualitative si valuteranno con i Test Chi-quadro e Fisher. I test di Student o Mann-Whitney saranno applicati per le variabili quantitative in accordo con il tipo di distribuzione. Valori di  $P < 0.05$  saranno considerati significativi.

## **4. Ricadute in termini di benefici per i pazienti affetti da LES**

Il coinvolgimento articolare rappresenta una manifestazione estremamente frequente in corso di LES, potendo colpire fino al 90% dei pazienti durante la storia di malattia. La disabilità che tale coinvolgimento può determinare, influenza in modo significativo la qualità di vita dei pazienti, a causa delle numerose limitazioni che possono derivare da questa specifica manifestazione. Il presente progetto permetterà di valutare l'effettivo impatto del coinvolgimento articolare sulla qualità di vita, grazie all'impiego di 2 strumenti che riteniamo estremamente innovativi. Innanzitutto l'utilizzo del LupusQoI, un questionario disegnato in modo specifico per i pazienti affetti da LES, capace di cogliere i molteplici aspetti di una

patologia così eterogenea. Inoltre, l'impiego dell'ecografia muscolo-scheletrica, metodica dotata di elevata sensibilità nello studio delle alterazioni infiammatorie e del danno strutturale, consentirà di valutare in modo oggettivo il coinvolgimento articolare, consentendo l'identificazione di danno erosivo in fase precoce e delle alterazioni subcliniche. La determinazione di numerose specificità autoanticorpali consentirà inoltre di caratterizzare tale coinvolgimento mediante l'integrazione delle valutazioni clinica, ultrasonografica e sierologica.

Infine, il presente progetto potrebbe fornire utili indicazioni relative all'utilizzo della terapia occupazionale, disciplina estremamente interessante ed innovativa.

**5. Durata dello studio:** 18 mesi

**6. Stima dettagliata del budget complessivo e parziale per le principali voci di spesa**

1) Acquisto di materiale di consumo per esecuzione ecografia muscolo-scheletrica: 2000 euro.

2) Acquisto di kit ELISA per esecuzione di esami di laboratorio: 10000 euro

3) Acquisto di software dedicati per il calcolo degli indici clinimetrici e LupusQoL: 3000 euro

Totale: 15.000

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

1) Ball EM, Bell AL: Lupus arthritis-do we have a clinically useful classification? Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 771-9.

2) Björk M, Dahlström Ö, Wetterö J, Sjöwall C. Quality of life and acquired organ damage are intimately related to activity limitations in patients with systemic lupus erythematosus. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Aug 12.

3) Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, Ioannidis G, Denburg JA, Adachi JD, Haaland DA. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2014;23:1156-63.

- 4) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Doménech I, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:113-24.
- 5) Ceccarelli F, Perricone C, Massaro L, Pacucci VA, Cipriano E, Truglia S, Miranda F, Spinelli FR, Alessandri C, Valesini G, Conti F. The role of disease activity score 28 in the evaluation of articular involvement in systemic lupus erythematosus. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:236842
- 6) Cipriano E, Ceccarelli F, Massaro L, Spinelli FR, Alessandri C, Perricone C, Valesini G, Conti F. Joint involvement in patients affected by systemic lupus erythematosus: application of the swollen to tender joint count ratio. *Reumatismo* 2015;67(2):62-7
- 7) Conti F, Perricone C, Reboldi G, Gawlicki M, Bartosiewicz I, Pacucci V, Massaro L, Miranda F, Truglia S, Alessandri C, Spinelli F, Teh LS, Ceccarelli F, Valesini G. Validation of a disease-specific health-related quality of life measure in adult Italian patients with systemic lupus erythematosus: LupusQoL-IT. *Lupus*. 2014;23(8):743-51.
- 8) Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, Leccese I, Massaro L, Pacucci VA, Truglia S, Miranda F, Spinelli FR, Alessandri C, Valesini G. The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: results from a monocentric cohort. *Lupus*. 2016 Jan 27.
- 9) Eilertsen GØ, Nikolaisen C, Becker-Merok A, Nossent JC. Interleukin-6 promotes arthritis and joint deformation in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(6):607-13.
- 10) Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, Valesini G. The role of ultrasound in rheumatology. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011;32:66-73
- 11) Lins CF, Santiago MB. Ultrasound evaluation of joints in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Eur Radiol*. 2015;25:2688-92.
- 12) McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 633–643.
- 13) Szczepanski L, Targonska B, Piotrowski M: Deforming arthropathy and Jaccoud's syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 308–9.
- 14) Tsokos GC: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110-21.
- 15) Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibanez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 2152–2158.

## 7. Dichiarazione di assenza di conflitto d'interesse

Io sottoscritta Fulvia Ceccarelli dichiaro l'assenza di conflitti di interesse.

Roma 13.05.2016

