

Volume LXI - Nuova Serie  
ANNO ACCADEMICO 2016-2017 302° DALLA FONDAZIONE

2016-2017

N. 2  
Aprile  
Giugno  
2017

[www.attidellaaccademialancisiana.it](http://www.attidellaaccademialancisiana.it)  
[www.accademia-lancisiana.it](http://www.accademia-lancisiana.it)

***Atti della***

***Accademia***

***Lancisiana***

*Aspicitur effigies...  
Anno si qua mentem pingeret, ad...  
Concilio eloquio medici quantum aminet arte  
Dactera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA



## **Periodico trimestrale**

Anno Accademico 2016-2017: 302° dalla fondazione  
Vol. LXI – n. 2 – Aprile Giugno 2017

### *Proprietà*

ACCADEMIA LANCISIANA  
Borgo Santo Spirito, 3  
00193 Roma  
lancisi@aruba.it  
www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

### *Direttore Responsabile:*

Franco Salvati

### *Comitato Scientifico:*

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

### *Segreteria di Redazione:*

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

### *Redazione*

Borgo Santo Spirito, 3  
00193 Roma  
Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

**Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963**

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,  
di riproduzione e di adattamento anche parziale,  
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

**ISSN 1973-4247** – Trimestrale

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

# INDICE

## Simposio

24 gennaio 2017

---

- “Utilità dell’ecografia toracica nel paziente critico e nel perioperatorio” Moderatore: V. Cotticelli
- “Cenni di ecografia polmonare” *II-84*  
*V. Cotticelli, F. Turani, L. Delfino*
- “Ecocardiografia nel paziente traumatizzato e nella valutazione preoperatoria” *II-87*  
*M. Michisanti*
- “Ecocardiografia toracica nel paziente critico non traumatizzato e monitoraggio ecografico in terapia intensiva” *II-95*  
*S. Martini*

## Simposio

31 gennaio 2017

---

- “Tumori neuroendocrini dell’apparato digerente” Moderatori: E. Santoro, M. Carlini
- “I tumori neuroendocrini dell’apparato digerente. Generalità” *II-100*  
*E. Santoro, Em. Santoro*
- “Anatomia patologica: diagnosi, classificazione, inquadramento morfologico e funzionale” *II-105*  
*P. Visca*
- “Diagnostica per Immagini dei tumori neuroendocrini dell’apparato digerente” *II-107*  
*G. Gualdi, E. Poletini, E. Casciani, G. Masselli*
- “Il trattamento dei Tumori NeuroEndocrini GastroEnteroPancreatici” *II-117*  
*M. Carlini, D. Apa, M. Grieco, D. Spoletini*

## Conferenza

7 febbraio 2017

---

- “Life expectancy is increased 10 years in last 40 years: how the heart has changed” *II-130*  
*A. Boccanelli*

**I Sessione**

- “Infiammazione e Danno Osseo” *II-136*  
*G. Minisola*
- “Quadri clinici d’esordio e conclamati del Lupus” *II-143*  
*I. Prevete*
- “Diagnosi e follow-up della Sclerosi Sistemica (SSc)” *II-149*  
*A. Iuliano*
- “La clinica delle Spondiloartriti sieronegative” *II-152*  
*V. Bruzzese*

**I Sessione**

- “Terapia innovativa dell’Artrite Reumatoide” *II-155*  
*P. Conigliaro*
- “La terapia del Lupus Eritematoso Sistemico” *II-158*  
*GD. Sebastiani*
- “La terapia della Sclerosi Sistemica” *II-162*  
*S. Antonelli*
- “Spondiloartriti sieronegative: nuove opzioni terapeutiche” *II-165*  
*F. Sensi*
- “Terapia Osteoporosi Severa e non” *II-172*  
*M. Marini*

**Conferenza****21 febbraio 2017**

---

- “I vaccini del XXI secolo, tra evidenze scientifiche e disinformazione. Il punto sull’immunoprofilassi delle infezioni critiche: tubercolosi, malaria HIV, HCV” *II-175*  
*F. Belli*

**Simposio**

**24 gennaio 2017**

---

**“Utilità dell’ecografia toracica nel paziente critico e nel perioperatorio”**

Moderatore: V. Cotticelli

**Cenni di ecografia polmonare**

**V. Cotticelli, F. Turani, L. Delfino**

L'uso degli ultrasuoni nella diagnostica nasce nel 1916 da un'applicazione tecnica dell'impulso-eco a fini militari, realizzata da Paul Langevin e chiamata SONAR (Sound Navigation and Ranging). Il primo ricercatore ad applicare gli ultrasuoni in medicina è stato nel 1942 Karl Dussik che, allo scopo di valutare i ventricoli cerebrali ed il dislocamento della linea mediana, ha correlato tale variazione alla presenza di un tumore.

Nonostante le prime segnalazioni sull'impiego dell'ecografia toracica siano comparse intorno al 1960<sup>1</sup> e l'utilità di tale esame nella valutazione del paziente critico sia stata documentata sin dal 1971 in uno studio di JK Kristensen<sup>2</sup>, soltanto agli inizi degli anni '90 è stato ampiamente dimostrato il ruolo dell'ecografia polmonare nel trattamento dei pazienti critici<sup>3-5</sup>. Per lungo tempo, infatti, il polmone è stato considerato un organo non esplorabile ecograficamente per i riverberi del suo contenuto aereo e le patologie polmonari sono state ritenute non indagabili con gli ultrasuoni. Queste considerazioni sono state riviste agli inizi degli anni '90 in uno studio eseguito su pazienti ricoverati in terapia intensiva in cui Lichtenstein mostrava che l'ecografia presentava una sensibilità del 95.3%, una specificità del 91.1% ed un valore predittivo negativo del 100% rispetto alla tomografia computerizzata (TC) nel rilevare un pneumotorace<sup>6,7</sup>; inoltre in pazienti di terapia intensiva con pneumotorace radio-occulto, l'ecografia si era dimostrata superiore alle semplici radiografie per l'identificazione del pneumotorace con una specificità vicina al 100%. Sebbene tali risultati siano da contestualizzare, sono, infatti, stati condotti su pazienti ricoverati in terapia intensiva affetti da patologie polmonari che potrebbero alterare la qualità dell'immagine sonografica determinando falsi-positivi o falsi-negativi, essi hanno contribuito a dare una spinta alla comprensione dell'immagine sonografica del polmone.

L'utilità dell'ecografia nel trattamento del paziente critico è stata dimostrata anche nell'identificazione dell'emotorace: in pazienti con trauma non penetrante, Blaivas e collaboratori hanno riscontrato una sensibilità dell'ecografia pari al 98.1% ed una specificità del 99.2% nella valutazione dell'emotorace, mentre la radiografia toracica presentava una sensibilità del 75.5% ed una specificità del 100%<sup>8</sup>.

In un altro studio effettuato su 27 pazienti con trauma toracico non penetrante, i risultati dell'ecografia e della radiografia del torace sono stati confrontati con quelli della TC, considerata come esame diagnostico di riferimento: l'ecografia ha mostrato una sensibilità del 100% ed una specificità del 94%, mentre la radiografia una specificità del 100% ma una sensibilità solo del 36%<sup>9</sup>.

Sisley e colleghi hanno inoltre dimostrato che il "performance time" per l'ecografia era notevolmente più breve di quello necessario per l'esecuzione di una radiografia con apparecchio portatile; in questo studio, peraltro, i due esami presentavano una specificità simile, ma la tecnica ecografica mostrava una sensibilità superiore<sup>10</sup>. Analoghi risultati sono stati riportati da altri autori<sup>11,12</sup>.

In più l'ecografia permette la visualizzazione di minime quantità di liquidi (20 ml di fluido pleurico)<sup>13</sup> rispetto alla radiografia toracica da supini<sup>14</sup>.

Nonostante il gold standard per la diagnosi di lesioni parenchimali rimanga la TC, l'ecografia toracica rappresenta uno strumento valido nella gestione del paziente critico, presentando, rispetto ad altri tipi di indagini diagnostiche, numerosi vantaggi: può essere facilmente eseguita al letto del paziente, non è invasiva, può essere ripetuta, non necessita dell'utilizzo di radiazioni ionizzanti o mezzi di contrasto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Joyner Cr, Herman RJ, Reid JM. Reflected ultrasound in the detection and localization of pleural effusion. JAMA 1967; 200: 399-402.
2. Kristensen JK, Buemman B, Kuhl E. Ultrasonic scanning in the diagnosis of splenic haematomas. Acta Chir Scand 1971; 137: 653-7.
3. Kimura A, Otsuka T. Emergency center ultrasonography in the evaluation of hemoperitoneum: a prospective study. J Trauma 1992; 33: 39-43.
4. Mathis G. Thoraxsonography part II: peripheral pulmonary consolidations. Ultrasound Med Biol 1997; 23: 1141-53.
5. American College of Surgeons. Advanced trauma life support for physicians. Chicago: ACS; 1997.
6. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. Chest 1995; 108: 1345-8.
7. Lichtenstein DA, Meziere G, Lascols N, et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. Crit Care Med 2005; 33: 1231-8.
8. Blaivas M, Lyon M, Duggal S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. Acad Emerg Med 2005; 12: 844-9.
9. Rowan KR, Kirkpatrick AW, Liu D et al. Traumatic pneumothorax detection with thoracic US: correlation with chest radiography and CT- initial experience. Radiology 2002; 225: 210-4.
10. Sisley AC, Rozycki GS, Ballard RB et al. Rapid detection of traumatic effusion using surgeon-performed ultrasonography. J Trauma 1998; 44: 291-7.
11. Wustner A, Gehmacher O, Hammerle S et al. Ultrasound diagnosis in blunt thorac

- trauma. *Ultraschall Med* 2005; 26: 285-90.
12. Brooks A, Davies B, Smethhurst M et al. Emergency ultrasound in the acute assessment of haemothorax. *Emerg Med J* 2004; 21: 44-6.
  13. Rothlin MA, Naf R, Amgwerd M et al. Ultrasound in blunt abdominal and thoracic trauma. *J Trauma* 1993; 34: 488-95.
  14. Juhl JH. Diseases of the pleura, mediastinum and diaphragm. In: Juhl JH, Crummy AB, eds. *Essentials of Radiologic Imaging*. Philadelphia: Lippincott, 1993: 1026.

Virginia Cotticelli, Franco Turani, Leone Delfino

Dipartimento di Anestesia e Rianimazione, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: [virginiacott@libero.it](mailto:virginiacott@libero.it)

# Ecocardiografia nel paziente traumatizzato e nella valutazione preoperatoria

## M. Michisanti

La patologia traumatica è assai complessa, difficilmente standardizzabile da un punto di vista clinico, ed è composta da lesioni di modesto rilievo o di gravissimo impatto sulle funzioni vitali. Il monitoraggio dell'effetto e dell'evoluzione di tali traumatismi è mandatorio per il corretto inquadramento clinico dei pazienti. L'approccio clinico-diagnostico è svolto attraverso l'analisi di ciascun distretto interessato dal trauma: cranio, torace, addome (pelvi, rene e vie urinarie, fegato e milza), vasi e midollo.

L'ACEP (American College of Emergency Physicians) Board of Directors ritiene necessario l'uso dell'ecografia in quanto :

- esami ultrasonografici focalizzati forniscono *informazioni immediate* e possono rispondere a domande specifiche sulla condizione fisica del paziente;
- l'ultrasonografia *al letto del malato* è fra gli obiettivi pratici dei medici dell'emergenza.

La valutazione ecografia a letto del paziente dovrebbe essere immediatamente disponibile *24 h/24* in area d'emergenza. I medici delle aree d'emergenza dovrebbero avere *addestramento adatto ed esperienza pratica* per effettuare ed interpretare l'ecografia in urgenza.

L'ecografia in emergenza, pur non limitandosi soltanto a questo, è particolarmente adatta in *situazioni cliniche* che includono: aneurisma dell'aorta addominale, versamento pericardico, determinazione dell'attività cardiaca, trauma toraco-addominale, gravidanza ectopica, malattia biliare, malattia del tratto renale.

Le procedure e le interpretazioni ecografiche in emergenza sono abilità pratiche standard del medico di urgenza che gli dovrebbero essere *ufficialmente riconosciute* come patrimonio scientifico-professionale. Un *equipaggiamento ecografico dedicato* all'interno dell'Area dell'emergenza dovrebbe essere considerato indispensabile per la cura ottimale del paziente.

ECO FAST (*Focused Assessment with Sonography for Trauma*):

- metodica ecografica di comprovata efficacia utilizzata dai medici di Medicina d'urgenza;
- permette di indagare la presenza di versamenti peritoneali e pericardici dopo trauma;
- si esegue solo con proiezioni addominali;
- individua " zone scure " in addome e pericardio.

In particolare per ciò che riguarda l'apparato cardiovascolare si fa riferimento a:

**FOCUS:** Focused Cardiac Ultrasound in the Emergent Setting, a Consensus Statement of the American Society of Echocardiography and of American College of Emergency Physicians, che prende in considerazione gli scenari clinici nell'Emergenza:

FOCUS 1: instabilità emodinamica e/o ipossiemia di eziologia non nota (ecocardiografia indispensabile):

- sospetto Tamponamento;
- PEA (attività elettrica cardiaca senza polso): tamponamento, embolia polmonare massiva, emorragia interna massiva;
- stato settico non dovuto a malattia cardiaca: shock settico.

FOCUS 2: condizioni di relativa urgenza in cui l'ecocardiografia è molto utile:

- paziente stabile dopo un rianimazione efficace;
- casi di S.C.A.(Sindrome Coronarica Acuta);
- dissezione aortica;
- embolia Polmonare massiva / sub massiva;
- endocardite Infettiva;
- valvulopatia acuta severa;
- malfunzionamento di protesi valvolari;
- embolie acute.

Mentre è auspicabile che un ecocardiogramma in urgenza sia il *più completo possibile*, è atteso che sia *meno dettagliato*, di *minore qualità*, con un *numero minore di misurazioni* rispetto ad un esame di routine, ciò a causa di diversi fattori :

- limitata finestra;
- impossibilità di modificare la posizione del paziente per ottimizzare le immagini;
- luminosità dell'ambiente;
- necessità di effettuare l'esame in poco tempo;
- uso di ecografo di minori prestazioni;
- inesperienza dell'operatore.

Quando si parla di " traumi cardiovascolari " ci si riferisce in particolare a:

Cuore, in rapporto a:

- contusione (coronaria, miocardia, sistema di conduzione);
- ferite/Lacerazioni (pericardiche, coronariche, miocardiche, valvolari, sistema di conduzione).

Vasi, in rapporto a :

- ferite/lacerazioni;
- dissezione traumatica (aorta ascendente, anonima, succlavia, istmo aortico, aorta discendente);
- lesioni iatrogene (da catetere, pericardiocentesi).

Di seguito sono elencati alcuni quadri clinici e/o aspetti clinici di più frequente riscontro e valutazione.

#### *Valutazione Funzione Sistolica Globale.*

E' necessaria una valutazione dell'escursione endocardica e dell'ispessimento miocardio. Sono necessarie più proiezioni (paternale, apicale e sottocostale).

FOCUS permette di differenziare i pazienti in "normali" o con minima disfunzione VS e "depressi" o con marcata disfunzione VS, facilita le decisioni clinico-terapeutiche, è utile per la valutazione delle complicanze post-IMA.

#### *Embolia Polmonare.*

Reperti ecocardiografici:

- dilatazione ed ipocinesia VDx;
- sbandamento e movimento paradossso del SIV;
- alterazioni diastoliche del VS;
- diretta visualizzazione dell'embolo in arteria polmonare;
- ipertensione arteriosa polmonare;
- dilatazione vena cava inferiore;
- pervietà del forame ovale.

#### *Slargamento VDx.*

La presenza di un VDx dilatato e disfunzionante è prognosticamente importante. Lo scopo di FOCUS nei pazienti con sospetto di TEP é quello di creare una priorità decisionale per alcuni test con Angio TC.

Nella TEP emodinamicamente significativa si riscontrano VDx dilatato, funzione sistolica VDx ridotta, visualizzazione di trombo flottante, SE e SP della dilatazione VDx elevata, rispettivamente 48% e 53%.

#### *Quadri clinici di Ipovolemia*

Valutazione delle dimensioni e dei cambiamenti respiratori dei diametri della IVC (collabimento quasi totale).

VDx di piccole dimensioni, “vuoto”.

VS normofunzionante, ipercinetico e di piccole dimensioni.

#### *Versamento Pericardico*

FOCUS ha elevata SE e SP nell'identificazione di versamento pericardico significativo. Il tamponamento pericardico è una condizione clinica caratterizzata da versamento, ipotensione, tachicardia, polso paradossale, turgore giugulare. Versamenti piccoli o focali possono non essere riconosciuti da FOCUS.

Nei politraumatizzati il versamento può essere di piccole dimensioni, pur generando grossa instabilità emodinamica

#### *Complicanze precoci dell'Infarto miocardio acuto*

Rottura del SIV

Formazione aneurismatica precoce

Rottura di corda tendinea

#### *Dissezione Aortica*

#### *Endocarditi, anche con rottura di lembi valvolari*

In conclusione l'Ecocardiografia, anche in regime di emergenza/urgenza, rappresenta una metodica di semplice utilizzo molto utile in alcuni quadri clinici:

- *traumi* (versamento pericardico e disfunzione VS);
- *arresti cardiaci* (PEA);
- *shock* (cardiogeno e non);
- *dispnea acuta* (versamento, funzione VS);
- *dolore toracico*.

Permette una valutazione immediata delle principali patologie acute cardiologiche con una relativamente rapida curva di apprendimento.

Per quanto concerne la valutazione ecocardiografica pre-operatoria dobbiamo sempre tenere presente che essa va inserita in un ambito più generale che riguarda una “consulenza cardiologia” complessiva del paziente.

Scopo della consulenza cardiologia è:

- valutare le condizioni cardiologiche attuali del paziente: accertare la presenza, il tipo e la durata di un'eventuale cardiopatia, verificare la terapia in atto e la sua efficacia, stabilire la natura e la corretta funzionalità di eventuali strumenti di

sostegno dell'attività cardiaca (pacemaker, defibrillatori impiantabili) e fornire le adatte informazioni sulla gestione perioperatoria di questi ausili;

- contribuire a definire il rischio perioperatorio di complicazioni cardiovascolari maggiori, in rapporto al tipo di cardiopatia e alla natura dell'intervento chirurgico;
- suggerire una strategia farmacologica cardiospecifica di preparazione all'intervento
- valutare l'opportunità di un controllo postoperatorio in ambiente protetto e la sua durata, suggerendo i controlli strumentali periodi più appropriati.

In tutto il mondo, la chirurgia non cardiaca è associata ad un tasso di complicanze complessivo medio del 7-11% e ad un tasso di mortalità del 0,8-1,5%. Fino al 42% di queste sono causate da complicanze cardiache.

Quando questi dati sono rapportati alla popolazione della UE si ottengono 167.000 complicanze cardiache all'anno ascrivibili ad interventi di chirurgia non cardiaca, di cui 19.000 potenzialmente letali.

Per la stratificazione del rischio postoperatorio si raccomanda di utilizzare gli indici di rischio (Classe I Livello B, Linee Guida ESC 2014).

Per la stima del rischio perioperatorio si raccomanda di utilizzare l'Indice di Lee con l'applicazione di sei differenti variabili (Classe I Livello A, Linee Guida ESC 2014).

Tuttavia in una valutazione complessiva è essenziale anche una esatta valutazione del rischio chirurgico a cui il paziente dovrà essere sottoposto. A tale proposito dobbiamo considerare tre diversi livelli :

- rischio "basso", cioè IMA e morte cardiaca entro trenta giorni dall'intervento < 1%:  
chirurgia della mammella, chirurgia odontoiatrica, chirurgia endocrina, chirurgia dell'occhio, chirurgia ginecologica, chirurgia ricostruttiva, chirurgia ortopedica minore (ginocchio), chirurgia urologia minore;

- rischio "intermedio", cioè IMA e morte cardiaca entro trenta giorni dall'intervento 1-5%:  
chirurgia addominale (splenectomia, colecistectomia, ernia jatale), chirurgia carotidea, endoprotesi vascolari, chirurgia del collo e della testa, chirurgia neurologica ed ortopedica maggiore, trapianto renale, urologia maggiore, chirurgia toracica non maggiore;

- rischio "alto", cioè IMA e morte cardiaca a trenta giorni > 5%:  
chirurgia dell'aorta o altri interventi di chirurgia vascolare maggiore, chirurgia vascolare periferica, chirurgia duodeno-pancreatica, trapianto polmone/fegato renale.

Per ciò che concerne la valutazione del rischio clinico viene raccomandato l'uso dell'Indice di Lee. In questo quadro generale si inserisce l'ecocardiografia sia a riposo che da stress.

L'ecocardiografia a riposo per la valutazione della funzione VS deve essere presa in considerazione nei pazienti candidati ad intervento di chirurgia ad alto rischio (Classe IIa Livello C, Linee Guida ESC 2014). L'ecocardiografia a riposo per la valutazione funzione VS non è raccomandata nei pazienti asintomatici (Classe III Livello B, Linee Guida ESC 2014).

Comunque l'ecocardiogramma, a riposo o da stress, pur non essendo in linea generale considerato esame di prima scelta nella valutazione del rischio cardiovascolare preoperatorio, tuttavia risulta essere fondamentale nello screening di alcuni pazienti specifici quali quelli affetti da valvulopatie e/o da ridotta funzione VS.

I pazienti con valvulopatia candidati a chirurgia non cardiaca sono ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari perioperatorie. Quelli con valvulopatia nota o sospetta devono essere sottoposti ad ecocardiogramma allo scopo di valutare la severità e le implicazioni. In presenza di valvulopatia severa, prima di un intervento di chirurgia non cardiaca, si raccomanda di eseguire la valutazione clinica ed ecocardiografica e di istituire il trattamento quando necessario (Classe I Livello C, Linee Guida ESC 2014).

Di seguito si riportano i quadri clinici più frequenti.

La stenosi aortica rappresenta la valvulopatia di più frequente riscontro in Europa, soprattutto fra i soggetti anziani. La stenosi aortica severa (definita da un'area valvolare  $<1 \text{ cm}^2$ ,  $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  di superficie corporea) è ampiamente riconosciuta quale fattore di rischio per mortalità e IM perioperatori. Nei pazienti con stenosi aortica severa candidati a chirurgia non cardiaca d'urgenza, l'intervento deve essere eseguito sotto monitoraggio emodinamico, in quelli candidati invece a chirurgia non cardiaca in elezione, la presenza di sintomi è determinante ai fini decisionali. Nei pazienti sintomatici, prima di procedere a chirurgia elettiva, occorre prendere in considerazione l'intervento di sostituzione valvolare aortica. In quelli non candidabili a sostituzione valvolare, in ragione dell'elevato rischio associato a gravi comorbidità o in caso di rifiuto della procedura, l'intervento di chirurgia non cardiaca deve essere eseguito solo se indispensabile. La valvuloplastica aortica con pallone e l'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) possono rappresentare una valida opzione terapeutica in questi pazienti prima che questi siano sottoposti all'intervento. Nei pazienti asintomatici, la chirurgia non cardiaca a rischio intermedio-basso può essere eseguita in condizioni di sicurezza. Nel caso di chirurgia ad alto rischio, è richiesta un'ulteriore valutazione clinica ai fini della sostituzione valvolare aortica. Nei pazienti che presentano un elevato rischio correlato alla procedura di sostituzione valvolare aortica, l'intervento di chirurgia elettiva, sotto stretto monitoraggio emodinamico, deve essere eseguito solo se assolutamente indispensabile, mentre nei restanti pazienti la procedura di sostituzione valvolare aortica deve essere ritenuta prioritaria.

Nei pazienti con stenosi mitralica non significativa (area valvolare  $>1.5 \text{ cm}^2$ ) o nei pazienti sintomatici con stenosi mitralica significativa (area valvolare  $<1.5 \text{ cm}^2$ ) e pressione sistolica polmonare  $<50 \text{ mmHg}$ , la chirurgia non cardiaca può essere eseguita con un rischio relativamente basso. In questi pazienti non è indicata la correzione chirurgica preoperatoria della stenosi mitralica. È importante ricordare che è fondamentale il controllo della frequenza cardiaca per evitare la comparsa di tachicardia con conseguente edema polmonare, nonché il controllo del sovraccarico volêmico. In presenza di un elevato rischio

di embolia; è importante anche il controllo dell'anticoagulazione. Nei pazienti asintomatici con stenosi mitralica significativa associata a pressione sistolica polmonare >50 mmHg e in quelli sintomatici, il rischio correlato all'intervento di chirurgia non cardiaca è significativamente elevato. Questi pazienti possono trarre beneficio da una commissurotomia mitralica percutanea (o riparazione chirurgica a cielo aperto), specialmente prima di un intervento di chirurgia ad alto rischio.

L'insufficienza aortica non significativa e l'insufficienza mitralica non determinano in maniera indipendente un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari nella chirurgia non cardiaca. Nei pazienti asintomatici con insufficienza aortica e mitralica severa associate a funzione VS conservata, l'intervento di chirurgia non cardiaca può essere eseguito senza rischi aggiuntivi. I pazienti sintomatici e quelli asintomatici con frazione di eiezione VS severamente compromessa (<30%) sono ad elevato rischio di complicanze cardiovascolari. I pazienti con insufficienza mitralica e aortica severa possono trarre beneficio da una terapia medica ottimizzata che permetta di conseguire una buona stabilizzazione emodinamica prima di un intervento di chirurgia ad alto rischio eseguito solo se indispensabile.

I pazienti con protesi valvolare, quando non vi sia evidenza di disfunzione valvolare o ventricolare, possono essere avviati a chirurgia non cardiaca senza rischi aggiuntivi. L'ecocardiografia da stress fisico o farmacologico (dobutamina, dipiridamolo), ampiamente utilizzata per la valutazione preoperatoria del rischio cardiovascolare, consente di ottenere un insieme di informazioni sulla funzione VS a riposo, sulle anomalie dell'apparato valvolare e sulla presenza ed estensione di ischemia. In linea generale, l'ecocardiografia da stress ha un elevato valore predittivo negativo (90-100%): un risultato del test negativo è associato ad una incidenza di eventi cardiaci estremamente bassa e, quindi, ad una procedura chirurgica sicura, mentre il valore predittivo positivo è relativamente basso (25-45%), indicando che la probabilità post intervento di eventi coronarici è limitata anche in presenza di alterazioni della cinesi parietale. Secondo le Linee Guida ESC è raccomandata (Classe I) in pazienti candidati a chirurgia ad alto rischio con più di 2 fattori di rischio e capacità funzionale ridotta < 4 METS.

L'Ecocardiogramma, a riposo o da stress, pur non essendo in linea generale considerato esame di prima scelta nella valutazione del rischio cardiovascolare preoperatorio, tuttavia risulta essere fondamentale nello screening di alcuni pazienti specifici quali quelli affetti da valvulopatie e/o ridotta funzione ventricolare sinistra.

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

American College of Emergency Physicians. Use of ultrasound imaging by emergency physicians. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 469-70.

Breitkreutz R, Price S, Steiger HV et al. Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation of emergency patients: A prospective trial. *Resuscitation* 2010; 81: 1527-33.

*M. Michisanti – "Ecocardiografia nel paziente traumatizzato e nella valutazione preoperatoria"*

- Buzio M, Bertello A, Baù G, Mao P. Ecotomografia nel trauma (FAST). *Minerva Chirurgica* 2000; 55: 89-98.
- Cianci V. Handbook di ecografia in emergenza-urgenza. Quando il tempo conta. Manuale operativo-II edizione. Torino: CG Edizioni Medico-Scientifiche, 2009.
- Galli R, Pacini D, Di Bartolomeo R et al. Surgical indications and timing of repair of traumatic ruptures of the thoracic aorta. *Ann Thor Surg* 1998; 65: 461-4.
- Mandavia DP, Hoffner RJ, Mahaney K, Henderson SO. Bedside echocardiography by emergency physicians. *Ann Emerg Med* 38: 377-82.
- Mandorla S, Trambaiolo P, De Cristofaro M, Baldassi M, Penco M, Consiglio Direttivo 2005-2007 della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare. Appropriateness in echocardiography and clinical priority classification criteria: a proposal from the Italian Society of Cardiovascular Echography. *G Ital Cardiol* 2010; 11: 503-33.
- Meier J, Habler O. The polytrauma patient in the intensive care unit. *Anesthesiol Intensivmedizin Notfallmed Schmerzther* 2007; 42: 724-30.
- Mureddu GF, Faggiano P, Fattirolli F. Consulenza cardiologica preoperatoria e rischio cardiovascolare peri-operatorio in pazienti ultrasessantacinquenni candidati a chirurgia non cardiaca: dalla teoria alla pratica. *Monaldi Arch Chest Dis* 2014; 82: 23-8.
- Kleiman B. Preoperative Cardiology Consultation: How Helpful Is It? *Anesthesiology* 2003; 99: 1240.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-431.
- Urbinati S, Faggiano P, Colivicchi F et al. Dopo le Linee Guida ACC/AHA ed ESC. La valutazione cardiologica preoperatoria nella chirurgia non cardiaca: le certezze, le aree controverse e le opportunità di una gestione in team. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011; 76: 121-31.
- Volpicelli G. Usefulness of emergency ultrasound in nontraumatic cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 216-23.
- Weekes AJ, Quirke DL. Emergency Echocardiography. *Emerg Med Clin N Am* 2011; 29: 759-87.

Dott. Massimo Michisanti

Unità Operativa Terapia Intensiva Cardiologia, U.O. di Cardiologia, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: massimo.michisanti@alice.it

# Ecografia toracica nel paziente critico non traumatizzato e monitoraggio ecografico in terapia intensiva

## S. Martini

In rianimazione l'ecografia, e nello specifico quella toracica, sta estendendo sempre più il suo utilizzo grazie alle molteplici informazioni in tempo reale che fornisce. Infatti l'ecografia è uno strumento che integrato all'esame obiettivo permette una più accurata valutazione del paziente ed è quindi in grado di condizionare l'orientamento diagnostico e la decisione terapeutica. È inoltre un esame che si può eseguire rapidamente al letto del paziente senza necessità di apparecchiature particolari e che si identifica come ripetibile poiché permette uno studio a costo zero e non invasivo in qualsiasi momento. Soprattutto in terapia intensiva, dove la necessità di controllo è frequente o dove le variazioni cliniche possono essere improvvise e repentine e si rende pertanto necessaria una rapidità d'azione, l'ecografia può essere d'aiuto, talvolta anche dirimente, nell'individuazione del problema o nella guida alla diagnosi e conseguentemente nella modificazione delle terapie.

Le sonde utilizzabili sono 3, differenziabili, oltre che per la forma, soprattutto per la loro capacità di penetrazione ultrasonografica in modo indirettamente proporzionale all'ampiezza delle frequenze emesse (megahertz – MHz) (Fig. 1):

1. Lineare

2. Convex

3. Settoriale



Il fascio di ultrasuoni che viene emesso dalla sonda, indipendentemente da quella usata, penetra nei tessuti del torace, raggiunge le strutture cardiache e polmonari e, sfruttando le leggi fisiche della riflessione e rifrazione, gli ultrasuoni di ritorno dai tessuti vengono captate dalla stessa sonda e rielaborati in modo da fornire immagini dalle quali si possono trarre indicazioni sull'anatomia, sul funzionamento e sullo stato di salute del cuore o dei polmoni in esame.

Lo scopo dell'ecografia nelle unità di terapia intensiva è quello di fornire un esame mirato alla valutazione della globalità (esame focus-oriented) e non finalizzato a fare fini diagnosi (completo) come riportato nell'esempio di seguito:

Ecocardiografia per l'intensivista  
pp 175-189

### L'ecocardiografia transtoracica in emergenza e terapia intensiva



**Tabella 22.1** Esame *focus-oriented* vs esame completo

	<i>Focus-oriented</i>	Completo
<b>Quando?</b>	Subito, per iniziare il trattamento	Dopo l'approccio iniziale
<b>Durata dell'esame?</b>	Secondi/pochi minuti	15–20 minuti
<b>Chi lo fa?</b>	Medico d'emergenza o intensivista	Intensivista/ cardiologo
<b>Approccio?</b>	TTE	TTE/TEE
<b>Cosa si ricerca?</b>	Volumi, cinetica, tamponamento, versamento pleurico, PEA/pseudo PEA, risposte a quesiti specifici	Valutazione eco-doppler sistematica "eco- anamnesi"
<b>Si ripete?</b>	Sì, per ogni dubbio	Non per esteso

*PEA, pulseless electric activity; TEE, ecocardiografia transesofagea; TTE, ecocardiografia transtoracica*

Suddividiamo quindi il capitolo dell'ecografia toracica in **ecografia cardiaca** ed **ecografia polmonare**.

## ECOCARDIOGRAFIA

Per eseguire un esame ecocardiografico al letto del paziente si utilizzano molteplici punti di reperi al fine di raccogliere più informazioni possibili e/o al fine di avere almeno una visuale là dove l'impedenza toracica si "opponga" alla esecuzione dell'esame stesso.

Allo scopo di valutare la funzionalità cardiaca si utilizzano 3 finestre ecografiche:

### 1a. Sottocostale 4 camere

→ valutazione di presenza versamento pericardico, valutazione setto, valutazione ventricolo dx per dimensione e funzione

### **1b. Sottocostale per vena cava inferiore**

→ ruotando la sonda di circa 90° in senso antiorario si ottiene la visione della cava inferiore, importante per informazioni su volemia ed informazioni indirette delle pressioni endocavitarie del cuore dx

### **2. Apicale 4 camere**

→ valutazione di funzionalità cardiaca globale, funzione/dimensioni, valvole

### **3. Parasternale Asse Lungo**

→ valutazione di funzionalità cardiaca globale, funzione/dimensioni, valvole

In sintesi, qualunque finestra ecografica venga studiata, le valutazioni più importanti da fare in corso di esame focus-oriented sono mirate a valutare variazioni respiratorie del diametro della vena cava inferiore per informazioni prevalentemente sulla volemia, valutare cinetica e dimensioni delle sezioni destre e sinistre e presenza o meno di versamento pericardico.

Quindi lo scopo di un esame ecocardiografico al letto del paziente è quello di consentire una valutazione generale della funzionalità cardiaca e delle informazioni dirette ed indirette ottenibili dallo studio delle dimensioni, della cinetica, della forma al fine di valutare in particolar modo l'assetto cardiovascolare e/o di inquadrare il paziente nel contesto patologico. Per esempio un paziente ipoteso che presenti una ipercinesia ventricolare con dimensioni ridotte delle cavità cardiache ed una cava inferiore < 2cm in diametro massimo, collassabile con gli atti del respiro, depone per una condizione di ipovolemia per cui l'orientamento terapeutico da considerare nell'ambito di tutto il quadro clinico/laboratoristico sarà in particolar modo il reintegro di liquidi. Come è vero che, per esempio, se nel paziente indagato si ha riscontro di cuore polmonare cronico, diventa importante considerare anche questa informazione nel contesto clinico in cui si è per evitare di trattare il paziente solo per una patologia rischiando di aggravare una condizione presente ed in equilibrio con il quadro generale. Per esempio in questo caso sarà importante fare attenzione alla somministrazione di liquidi.

## **ECOGRAFIA POLMONARE**

L'altro aspetto da considerare durante l'esecuzione dell'ecografia toracica è quello attinente la condizione polmonare. Anche in questo caso l'ecografia consente di individuare pattern caratteristici di determinate condizioni cliniche che possono essere identificate come cause del problema, concause o dare ulteriori informazioni per il trattamento.

Infatti il contenuto del polmone determina la presenza di artefatti, che sono generati

dallo stretto rapporto che intercorre tra l'aria e l'acqua presente, per questo la semeiotica ecografica del polmone si basa sull'interpretazione di questi artefatti. In estrema sintesi, la letteratura ha dimostrato che l'ecografia polmonare funziona come un "densitometro" dell'organo, in grado di misurare il grado di aerazione e quindi la densità degli strati periferici sub-pleurici, attraverso l'analisi di tre pattern fondamentali che rappresentano 3 gradi di progressivo incremento di densità:

- **polmone normalmente aerato (o aerato in eccesso):** riflessione dell'immagine della parete toracica sotto la linea pleurica
- **sindrome interstiziale:** incremento componente fluida a spese di perdita parziale dell'aerazione alveolare con risultanza di multiple linee B verticali
- **consolidamenti polmonari:** perdita totale di aerazione con prevalenza della componente fluida

Su questa base le applicazioni pratiche dell'ecografia per lo studio polmonare spaziano dalla diagnosi differenziale delle insufficienze respiratorie acute in emergenza, all'esecuzione della toracentesi, alla diagnosi e follow-up delle polmoniti.

Anche per lo studio del polmone ci sono da considerare punti di repere per l'esecuzione dell'esame nel paziente allettato che risultano più utili nella conduzione dello studio stesso:

- Parasternale
- Emiclaveare
- Ascellare media

Partendo da suddetti reperi, i segni da ricercare per orientarsi sul grado di aerazione o umidità del parenchima sono rispettivamente linee A e linee B, presenza o meno di sliding per escludere o sospettare pneumotorace ed atelectasia, presenza ed eventuale quantificazione di un versamento pleurico.

Lo studio polmonare può essere molto utile in caso di emergenza quando le condizioni cliniche per esempio risultino instabili e si renda difficile trasportare il paziente in T.A.C. o non ci sia tempo per aspettare lo svolgimento di un RX torace a letto, oppure utile in caso di primo approccio diagnostico. Nel primo e nel secondo caso infatti, non potendo avere la fotografia T.A.C. di precisione dell'evento in corso o non potendo attendere l'RX che rendano evidente il motivo del peggioramento clinico improvviso o graduale l'ecografia ci viene in contro consentendo un primo orientamento o addirittura consentendo di fare diagnosi. Per esempio di fronte ad anomalie ventilatorie e peggioramento scambi dipendenti da atelectasia polmonare, con l'ecografia si può avere visione della situazione se non compare sliding e se in M-Mode esista comunque il segno del sea-shore.

Così come nell'ultimo caso al momento in cui venga ricoverato un paziente in terapia intensiva si possa ricorrere all'ecografia per uno studio rapido e ripetibile che segni un punto zero da prendere come riferimento nel tempo e nell'evoluzione sia in termini di miglioramento che di peggioramento del quadro.

Quindi l'ecografia è un mezzo molto utile sia in emergenza che per la routine ripetibile in qualsiasi momento al letto del paziente, ma è operatore-dipendente e le

informazioni che fornisce sono da interpretare nel un contesto clinico laboratoristico relativo ad ogni paziente.

### **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

Volpicelli G, Cardinale L. Ecografia polmonare: cosa cambia nella diagnostica per immagini delle malattie polmonari.  
[http://www.sirm.org/corsi/programmi/Recensione\\_eco.pdf](http://www.sirm.org/corsi/programmi/Recensione_eco.pdf)

Dott.ssa Sara Martini , U.O. Anestesia e Rianimazione, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: [saramartini11@yahoo.it](mailto:saramartini11@yahoo.it)

**Simposio**

**31 gennaio 2017**

---

## **Tumori neuroendocrini dell'apparato digerente**

Moderatori: E. Santoro, M. Carlini

### **I tumori neuroendocrini dell'apparato digerente. Generalità**

#### **E. Santoro, Em. Santoro**

I tumori neuroendocrini (NET) originano dalle cellule APUD (amine precursor uptake and decarboxilation), descritte originariamente sin dal 1960. Esse si trovano in tutti i tessuti ed organi e sono ovunque capaci di moltiplicazione indefinita ed afinalistica, assumendo le caratteristiche di neoplasie a maggiore o minore malignità <sup>1</sup>.

Più di recente le cellule APUD sono state definite come sistemi: DNES (diffuse neuroendocrine system) con sede nell'apparato gastroenterico, nel polmone, nel sistema nervoso, nella cute, nella prostata, nella mammella e nel timo; CNES (confined neuroendocrine system) con sede nell'ipotalamo, nell'ipofisi, nella tiroide, nella paratiroidi, nel surrene, nel glomo carotideo.

Queste neoplasie si suddividono poi in due principali gruppi in base alla capacità o meno di secernere ormoni: BANT (biochemically active neuroendocrine tumors) e BINT (biochemically inactive neuroendocrine tumors).

I tumori neuroendocrini (NETs) dell'apparato digerente possono originare dall'intestino anteriore (foregut) ossia dal polmone, timo, stomaco o pancreas, e sono costituiti da cellule argirofile non argentaffini e sono clinicamente individuabili attraverso la cosiddetta sindrome da carcinoide.

I NET-GEP che originano dall'intestino medio (midgut) ossia tenue, colon destro, appendice, sono costituiti da cellule argentaffini ed esprimono la sindrome da carcinoide.

I NET-GEP che originano dall'intestino posteriore (hindgut) ossia colon sinistro e retto, sono costituiti da cellule argirofile e non esprimono la sindrome da carcinoide.

Queste neoplasie sono poco frequenti ed in Italia costituiscono lo 0,5% di tutti i tumori, per un totale di circa 2500 casi l'anno. La loro maggiore incidenza riscontrata negli anni più recenti è probabilmente frutto di migliore conoscenza della loro esistenza e più vasto impiego delle tecniche di imaging <sup>2</sup>.

Le caratteristiche biochimiche di questi tumori sono molto variabili tra forme ben differenziate e forme poco differenziate, tra forme a crescita lenta ed altre a crescita rapida, tra forme asintomatiche e sintomatiche. Molti di essi esprimono recettori per la somatostatina (SSTR2) e possono essere localizzati, ossia ad estensione limitata, oppure avere una estensione regionale, o infine presentare capacità metastatica di diffusione a distanza <sup>3</sup>.

Sono noti tumori neuroendocrini a sede multipla sia funzionanti che non, raggruppati in tre tipi: MEN 1 (multiple endocrine tumors type 1) che hanno sede nelle paratiroidi, pancreas, ipofisi, surrene e tiroide; MEN 2 con carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma surrenalico ed iperparatiroidismo; MEN 2B con carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, neurinomi mucosi, habitus Marfanoid <sup>4</sup>.

Al momento le forme conosciute sulle quali c'è largo consenso sono:

- i carcinoidi che esprimono serotonina e conseguentemente la nota sindrome costituita da diarrea, vampate di calore, asma, insufficienza tricuspide, la cui frequenza in Italia è calcolata intorno ai 2000 casi per anno;
- gli insulinomi che esprimono insulina e conseguentemente quadri clinici ipoglicemici, la cui frequenza in Italia è calcolata tra i 200 e i 300 casi per anno;
- altre forme molto rare come il glucagonoma, il gastrinoma, il somatostatina, il vipoma, il neurotensinoma, il ppoma, che tra tutti assommano a poche decine di casi per anno in Italia. Le possibilità di diagnosi di queste forme sono andate aumentando negli anni più recenti.

Dal punto di vista clinico sono ben note le sindromi da carcinoidi, i quadri clinici delle Men, i quadri ipoglicemici sino al coma. La diagnosi chimica è affidata al riconoscimento nel sangue e nelle urine dell'acido 5-idrossi indolacetico, dell'acido vanilmandelico, dell'enolasi neurone-specifica (NSE), della cromogranina (CgA).

La diagnosi strumentale dei NETs-GEP è affidata alla endoscopia digestiva <sup>5</sup> con biopsia, ma soprattutto all'imaging, TAC, RMN, PET che hanno definite caratteristiche specifiche per questi tumori, anche con appropriati mezzi di contrasto <sup>6,7</sup>. La certezza diagnostica è ovviamente affidata agli esami istologici per il riconoscimento delle tipiche cellule, ma soprattutto all'immunoistochimica tramite l'impiego di specifici markers (cromogranina A, Sinaptofisina, CD 56, TTF1, CDX2, Islet 1, PDX2).

Per quanto riguarda la terapia dei tumori neuroendocrini dell'apparato digerente esistono varie possibilità, sia radicali che palliative, più o meno invasive <sup>8</sup>. Le forme polipoidi del tubo digerente possono giovare con ottimo risultato, anche in relazione alla loro modesta estensione, di una asportazione endoscopica, con una sopravvivenza a cinque anni descritta fino al 100%. Le forme più estese del tubo digerente e del pancreas

si giovano del trattamento chirurgico che è presuntivamente radicale, se non esistono metastasi a distanza accertate; tuttavia a distanza di tempo circa la metà dei casi recidiva.

Trattamenti palliativi sono quelli farmacologici, come la somatostatina, o quelli radiometabolici, soprattutto per le metastasi epatiche. Nelle forme generalizzate è stata tentata la chemioterapia con farmaci alchilanti, ma con dubbia efficacia <sup>9</sup>.

Sempre in merito al trattamento un cenno particolare meritano i trapianti di fegato perché le metastasi epatiche da carcinoide sono, con gli epatocarcinomi, le sole indicazioni neoplastiche al trapianto di fegato <sup>10, 11</sup>. Per gli epatocarcinomi il cut-off è rappresentato dalla dimensione e dal numero dei noduli, secondo i ben noti criteri di Milano. Per le metastasi da carcinoide invece l'indicazione non è condizionata dal loro numero o dimensione, ma dalla accertata precedente asportazione del tumore primitivo gastroenteropancreatico e dalla certezza dell'essere il fegato il solo sito metastatico, evenienza confortata dal lungo tempo trascorso dalla prima diagnosi e dal primo intervento e dalla negatività di tutte le successive indagini di imaging .

Tra il 1988 ed il 2001 nel Registro europeo dei trapianti di fegato, su 40417 trapianti eseguiti per tumori epatici, solo il 7% pari a 314 casi, furono eseguiti per metastasi, parte dei quali per indicazioni improprie in seguito totalmente abbandonate. La sola indicazione sopravvissuta al follow-up a distanza è costituita dalle metastasi dei tumori neuroendocrini in particolare gastroenteropancreatici, precedentemente sottoposti a tutti i trattamenti indicati nei singoli casi e ad essi resistenti.

A carattere esemplificativo riportiamo un caso unico appartenente ai 156 casi della serie di trapianti di fegato da noi eseguiti all'Istituto Regina Elena di Roma, tra il 2001 e il 2007, dei quali il 30% per epatocarcinoma (HCC) ed il resto per comuni indicazioni di cirrosi B o C di Child o per epatiti fulminanti. Si è trattato di un uomo di 47 anni che nell'aprile 2004 si scoprì portatore di voluminose metastasi epatiche provenienti da un polipo del retto risultato alla biopsia tumore neuroendocrino di tipo carcinoide: il polipo fu asportato radicalmente e le metastasi epatiche furono sottoposte tre volte a TACE (transarterial chemoembolization). Dopo quasi due anni la massa epatica metastatica misurava circa 20 cm. di diametro e non c'erano ulteriori diffusioni del tumore in altri organi o tessuti. Nel febbraio 2006 fu sottoposto a trapianto ortotopico di fegato con esito felice. Due anni più tardi sviluppò un carcinoma tiroideo che richiese nuovo intervento chirurgico. L'anno successivo 2009 si evidenziarono metastasi ossee che furono radiotrattate con esito favorevole, ma nel 2012 comparvero metastasi bilobarie nel fegato trapiantato che furono sottoposte a terapia medica. Il paziente morì nel 2015, più di nove anni dopo il trapianto di fegato e più di 11 dopo la iniziale diagnosi di carcinoide del retto con voluminose metastasi epatiche (Fig. 1).

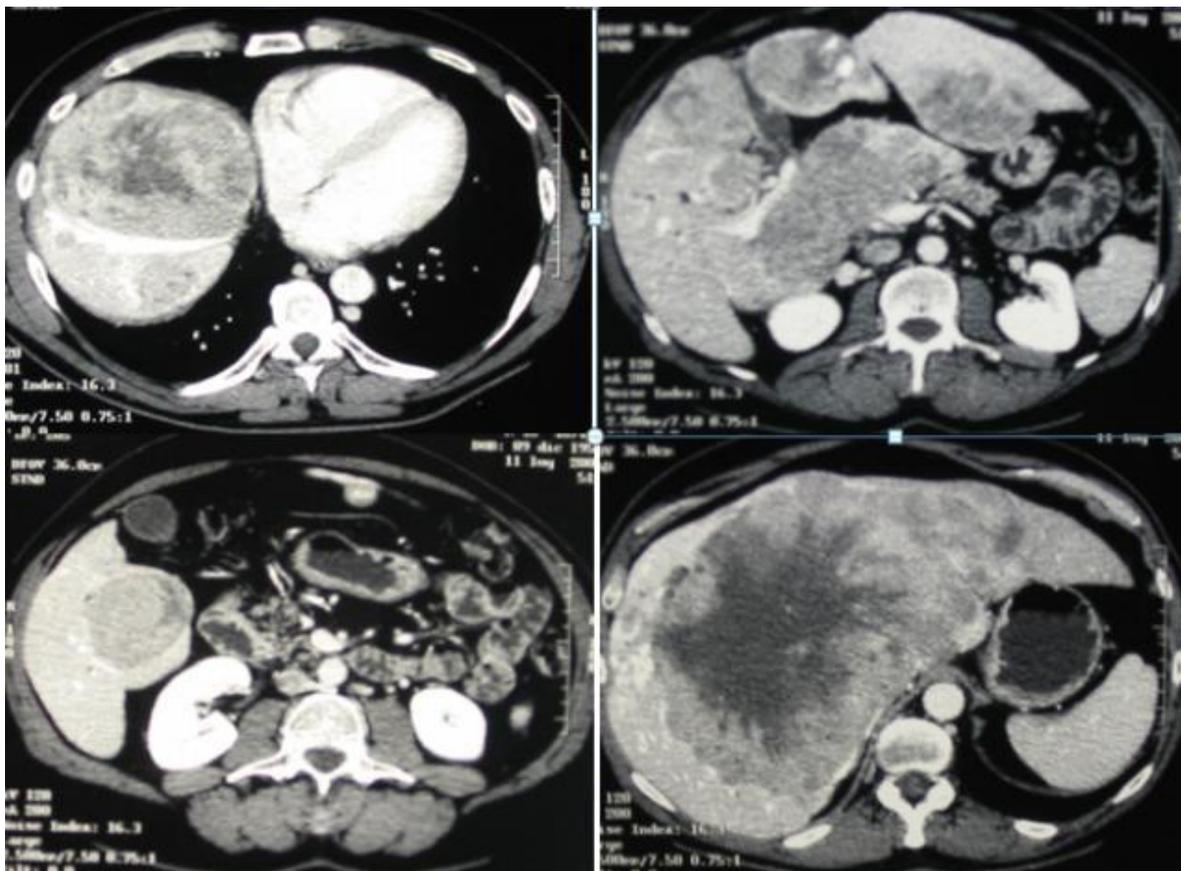


Fig. 1: metastasi epatiche da tumore neuroendocrino del retto. Settembre 2005: massa epatica Ø 20 cm, no trombosi portale → Febbraio 2006 OLT.

Questo caso conferma, con la sua lunga sopravvivenza, come il trapianto di fegato con indicazione corretta, sia capace di produrre un risultato clinicamente importante nei pazienti affetti da sole metastasi epatiche di carcinoma neuroendocrino precedentemente asportato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kim Y, Hong SM. Recent update on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatic biliary tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 437-48.
2. Sing S, Asa SL, Dey C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016; 47: 32-45.
3. de Harder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumors and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 3-17.
4. Oberg K, Sundien A. Imaging of neuroendocrine tumors. *Front Horm.Res* 2016; 45: 142-51.
5. ElGuindy YM, Javadi S, Menias CO, Jensen CT, Elsamaloty H, Elsayes KM. Imaging of secretory tumors of gastrointestinal tract. *Abdom Radiol (NY)* 2016; DOI: 10.1007/s00261-016-0976-4

6. Grajo JR, Paspulati RM, Sahani DV, Kambadakone A. Multiple Endocrine neoplasia syndromes. A comprehensive imaging review. *Radiol Clin North Am* 2016; 54: 441-51.
7. Pellicano R, Fagoonee S, Altruda F, Bruno M, Saracco GM, De Angelis C. Endoscopic imaging in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Minerva Endocrinol* 2016, 41:490-8.
8. Berardi R, Rinaldi S, Torniai M, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. Searching the optimal treatment strategy. A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 264-74.
9. Wang MH, Chan DL, Lee A. Systematic review and meta-analysis on the role of chemotherapy in advanced and metastatic neuroendocrine tumors. *Plos One* 2016; 11: 158-70.
10. Blonski WC, Reddy KR, Shaked A, Siegelman E, Metz DC. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7676-83.
11. Pasher A, Klupp J, Neuhaus P. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumors. *Best Prat. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 637-48.

Prof. Dott. Eugenio Santoro, Primario chirurgo emerito Ospedale San Camillo, Roma

Dr. Emanuele Santoro, Primario Chirurgo ASL RM4, Ospedale San Paolo, Civitavecchia

Per la corrispondenza: eugeniosantoro@tiscali.it

# Anatomia patologica: diagnosi, classificazione, inquadramento morfologico e funzionale

## P. Visca

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) originano dal sistema neuroendocrino diffuso e pertanto possono essere riscontrate in tutti gli organi anche se i due terzi originano dal tratto gastroenteropancreatico (GEP).

I principali fattori prognostici negativi sono: la sede del tumore primitivo (le NEN pancreatiche hanno prognosi peggiore rispetto a quelle intestinali), la stadiazione secondo TNM e la classificazione secondo la WHO, che valuta sia l'aspetto morfologico che l'indice mitotico e quello proliferativo (Ki67); quest'ultimo, espresso in tre categorie di grado, oggi è considerato il più importante fattore prognostico delle NEN in generale.

La classificazione istopatologica attualmente utilizzata è quella della WHO 2010 e deve prendere in considerazione sempre la sede, il grado di differenziazione, il grado di malignità e la stadiazione della malattia.

Le GEP NEN si distinguono in "tumori" e "carcinomi".

Morfologicamente i NET hanno pattern di crescita tumorale organoide con aspetti a nidi e/o trabecole, con modeste atipie citologiche e vengono distinti in due categorie prognostiche: NET G1 e NET G2 in base alla conta mitotica e/o all'espressione immunohistochimica del Ki67.

I NEC presentano invece crescita solida, diffusa, spesso con estesa necrosi e marcate atipie citologiche e vengono suddivisi in due categorie istologiche: a piccole ed a grandi cellule. Queste caratteristiche istologiche secondo la WHO 2010 devono essere integrate dalla classificazione TMN.

La valutazione di marcatori immunohistochimici risulta fondamentale per l'identificazione del fenotipo neuroendocrino. Cromogranina A (CgA), sinaptofisina (SIN), CD56 (N-CAM), PGP 9.5, enolasi neuro specifica (NSE) e neurofilamenti sono i markers utilizzabili. I più sensibili e specifici risultano CgA e SIN. I NET generalmente esprimono CgA e SIN nel 100% delle cellule mentre i NEC sono positivi alla SIN ma spesso parzialmente perdono l'espressione della CgA. Inoltre può risultare utile l'identificazione del profilo di secrezione ormonale, soprattutto nelle NEN duodenali e pancreatiche (insulina, glucagone, somatostatina, polipeptide intestinale vasoattivo, gastrina, serotonina, calcitonina).

Per definire l'origine di un NET occulto possono essere utilizzati anche alcuni marcatori organo-specifici come TTF1 (origine tiroidea o polmonare), CDX2 (origine gastroenteropancreatica) e Islet-1 (origine pancreatica). Bisogna comunque tenere presente che l'espressione di questi marcatori nelle neoplasie neuroendocrine potrebbe

essere aberrante e condizionata anche dal grado di differenziazione dei tumori (perdita nelle forme meno differenziate).

La classificazione WHO 2010 identifica tre gruppi principali di GEP NEN (NET G1, NET G2 e NEC G3) in considerazione della morfologia e dell'attività proliferativa del tumore, espressa come grading (G). Questo è basato sull'indice proliferativo, inteso come numero di mitosi su 10 campi microscopici ad alto ingrandimento (HPF) o come valore di Ki67 inteso come percentuale di cellule immunohistochemicalmente positive all'anticorpo MIB-1 su 2000 cellule, nell'area di maggiore marcatura nucleare. Il cut-off previsto per distinguere i NET G1 dai NET G2 è di 2 mitosi/10 HPF e 3% di Ki67. Conta mitotica maggiore di 20/10 HPF e indice Ki67 > del 20% identifica un NEC.

Possibili variazioni future nel grading potrebbero essere:

- la zona di confine tra i NET G1 e G2 pancreatici dove generalmente vengono riscontrati valori di Ki67 più alti a parità di morfologia. E' stato proposto di alzare al 5% il cut-off del Ki67 nei NET G1 perché sembrerebbe migliore la capacità predittiva di prognosi.
- la zona di confine tra NET G2 e NEC. Si è visto come in alcuni casi tumori con morfologia differenziata possano avere valori di Ki67 superiori al 20%. Poiché sembra comunque che in questi casi la sopravvivenza sia migliore si è proposta l'introduzione di una nuova categoria diagnostica chiamata NET G3 che includerebbe NEN ben differenziate con Ki67 compreso tra 21 e 55%.

Le NEN sottoposte ad intervento chirurgico radicale devono essere stadiate secondo UICC 2017 e ENETS.

Dott. Paolo Visca, Dirigente Anatomopatologo, Istituto Regina Elena, Roma

Per la corrispondenza: visca@ifo.it

# **Diagnostica per Immagini dei tumori neuroendocrini dell'apparato digerente**

**G. Gualdi, E. Poletti, E. Casciani, G. Masselli, A. Iannarelli**

## Introduzione

I tumori neuroendocrini (NET) rappresentano una difficoltà diagnostica a causa della loro variabile presentazione clinica e spesso i sintomi compaiono soltanto in una fase tardiva, quando sono presenti già localizzazioni secondarie a livello epatico.

Nella fase diagnostica le questioni critiche sono due: la prima è legata alla necessità di confermare la presenza della neoplasia e la seconda è legata alla sua identificazione e stadiazione. In questo contesto l'imaging gioca un ruolo principale, sia con le convenzionali metodiche morfologiche come TC, RM ed ecografia sia con metodiche propriamente appartenenti alla medicina nucleare come la PET e la SPECT.

In considerazione del pleomorfismo che caratterizza queste neoplasie, della variabile aggressività biologica e dei differenti profili recettoriali, non esiste una metodica radiologica definitiva che possa essere utilizzata preferenzialmente, in maniera indipendente. Pertanto si rende necessario l'utilizzo di diverse metodiche che possano offrire una combinazione di dati morfologici e funzionali. La tecnologia permette al giorno d'oggi di usufruire di apparecchiature ibride come la PET-TC e la SPECT-TC, che permettono una co-registrazione morfologica e funzionale. L'imaging recettoriale è basato sull'utilizzo di particolari molecole caratterizzate da affinità specifica per i recettori della somatostatina espressi in varia misura sulle cellule neoplastiche; questa valutazione è necessaria anche ai fini di una programmazione terapeutica con radionuclidi.

## Tecniche di diagnostica per immagini

La metodica di imaging ideale per la valutazione dei NET gastrointestinali dovrebbe garantire una ottimale visualizzazione del lume e della parete degli organi cavi, dovrebbe avere una risoluzione spaziale molto elevata, per la detezione anche delle lesioni più piccole, ed un'alta risoluzione di contrasto per discriminare la massa neoplastica dalle strutture adiacenti e, infine, dovrebbe avere un'ampia panoramicità e una buona capacità di caratterizzazione tissutale per restringere le diagnosi differenziali. Purtroppo non esiste una metodica che possa soddisfare tutte queste esigenze e infatti nella pratica clinica tutte le tecniche possono essere di aiuto nella valutazione dei NET gastrointestinali e il radiologo è chiamato a conoscerle tutte in modo tale da poter porre l'indicazione all'esecuzione dell'esame più accurato in ogni paziente. Per questo si ritiene necessaria una breve disamina sulle caratteristiche generali di ciascuna metodica.

## Ecografia

L'ecografia, in relazione alla sua non-invasività e alla sua economicità, è spesso la prima metodica con cui viene approcciato un paziente con sintomatologia gastrointestinale. Tuttavia la sua accuratezza diagnostica nella detenzione e nella stadiazione dei NET gastrointestinali è bassa, con l'unica eccezione per quanto riguarda la rilevazione delle metastasi epatiche.

## TC e RM

I NET gastrointestinali vengono identificati generalmente con metodiche morfologiche quali la TC e la RM.

Nel sospetto di un NET, a meno di controindicazioni specifiche, TC e RM dovrebbero essere eseguite prima e dopo la somministrazione intravenosa di mezzo di contrasto, con tecnica dinamica multifasica, con acquisizioni in fase arteriosa e venosa. In considerazione della loro natura ipervascolare, i NET appaiono come noduli iperdensi o iperintensi sin dalle fasi post-contrastografiche più precoci e questa è una caratteristica sia dei tumori primitivi del tenue e del pancreas che delle localizzazioni secondarie linfonodali o epatiche.

La sensibilità per i NET pancreatici è riportata tra il 69 e il 94% per la TC e tra 74 e 94% per la RM; la sensibilità per i NET intestinali (tenue e digiuno) è del 100% per la entero-TC e 86-94% per la entero-RM, che vengono eseguite previa ottimale distensione delle anse intestinali.

La RM ha mostrato risultati lievemente migliori delle altre metodiche per quanto riguarda la valutazione del parenchima epatico, e questo è in accordo con quanto largamente dimostrato anche per altri gruppi di neoplasie<sup>1</sup>.

## Medicina Nucleare

Le tecniche di medicina nucleare possono fornire informazioni riguardo lo stato recettoriale delle cellule neoplastiche, grazie all'utilizzo dell'Octreoscan (<sup>111</sup>In-pentetreotide SPECT) o della <sup>68</sup>Ga-SSA PET-TC (<sup>68</sup>Ga-SomatoStatine Analogs), oppure riguardo la loro attività metabolica (<sup>18</sup>F-FDG PET-TC).

Nell'Octreoscan si utilizza una molecola analoga alla somatostatina (<sup>111</sup>In-pentetreotide) che si lega elettivamente ai recettori espressi sulle cellule neoplastiche; l'Octreoscan, ad oggi, risulta ancora la metodica più diffusa per la valutazione dell'assetto recettoriale di queste neoplasie, anche se presenta diverse limitazioni rispetto alla <sup>68</sup>Ga-SSA PET-TC che è caratterizzata da costi minori per quanto riguarda la produzione dei traccianti e da una minore durata dell'esame (1 ora vs 48 ore).

Molti studi hanno dimostrato, inoltre, che la <sup>68</sup>Ga-SSA PET-TC ha una accuratezza diagnostica superiore rispetto all'Octreoscan, sia in termini di sensibilità sia in termini di specificità e questo è stato attribuito alla maggiore capacità di rappresentazione anatomica

della PET-TC rispetto alla SPECT e alla minore captazione fisiologica “di fondo” del  $^{68}\text{Ga}$  rispetto al  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide, da parte pareti intestinali sane.

Nella  $^{68}\text{Ga}$ -SSA PET-TC vengono utilizzati dei particolari peptidi sintetici (DOTATOC, DOTANOC e DOTATATE), chelati al nucleo radioemittente  $^{68}\text{Ga}$ , caratterizzati da un'alta affinità per il recettore della somatostatina.

Un tracciante PET alternativo è rappresentato dalla  $^{18}\text{F}$ -DOPA, che misura il metabolismo neuroendocrino della cellula. Questa tecnica presenta diverse limitazioni ed è per questo ormai pressoché abbandonata.

Come detto in precedenza la valutazione del metabolismo glucidico può essere effettuata mediante la  $^{18}\text{F}$ FDG PET-TC, utile per la valutazione dell'aggressività biologica della neoplasia: infatti neoplasie meno differenziate e più aggressive presentano una marcata captazione del  $^{18}\text{F}$ FDG, viceversa neoplasie ben differenziate e poco aggressive captano poco o non captano affatto il  $^{18}\text{F}$ FDG.

Imaging dei NET gastrointestinali

### NET del pancreas

Rappresenta il 7% dei NET gastrointestinali ed in genere si tratta di piccoli tumori funzionanti, capsulati, caratterizzati da marcata e precoce ipervascolarizzazione (Fig. 1).

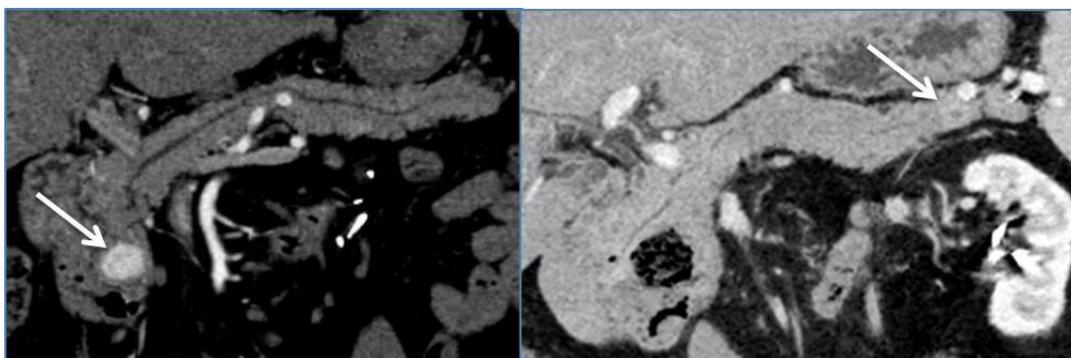


Fig. 1: NET ben differenziati della testa (sinistra) e della coda (destra) del pancreas

Possono essere di grandi dimensioni e in questi casi sono meno vascolarizzati, più spesso non funzionanti e necrotici (Fig. 2). In una piccola percentuale dei casi le lesioni possono essere completamente cistiche (Fig. 3).

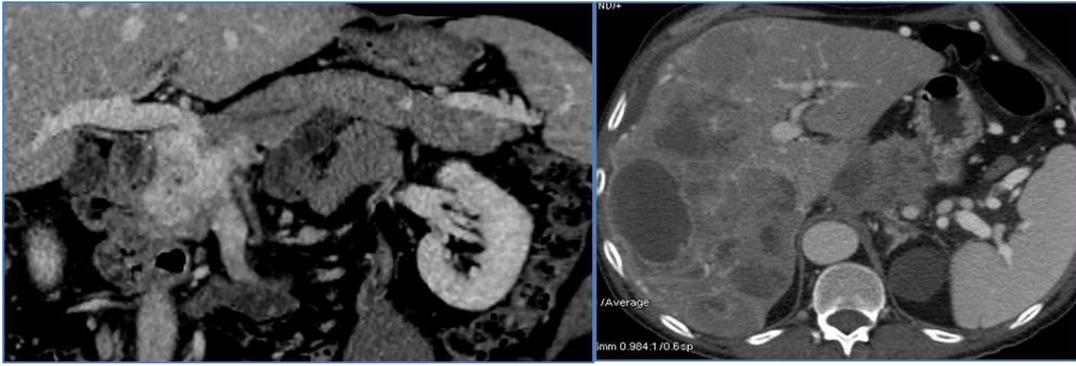


Fig. 2: NET non differenziati del pancreas; a sinistra con metastasi epatiche necrotiche

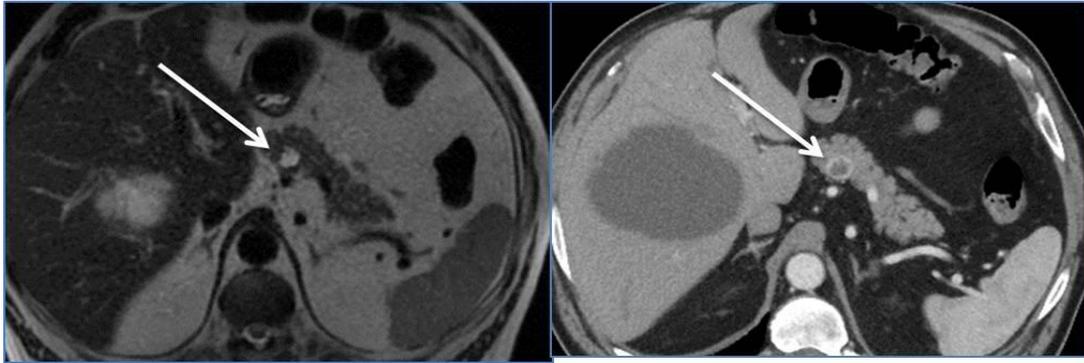


Fig. 3: NET cistico

La sensibilità riportata in letteratura per la TC varia dell'83 al 100%<sup>2</sup>.  
 La RM (Fig. 4) presenta una accuratezza simile a quella della TC (84%)<sup>3</sup>.

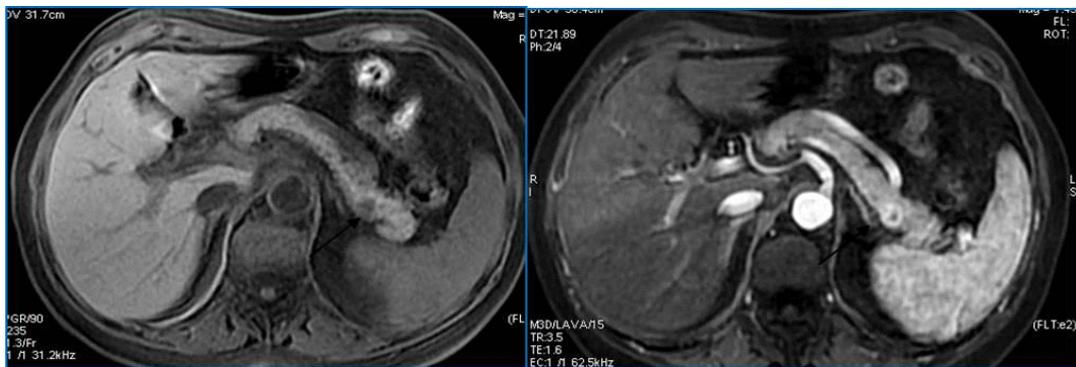
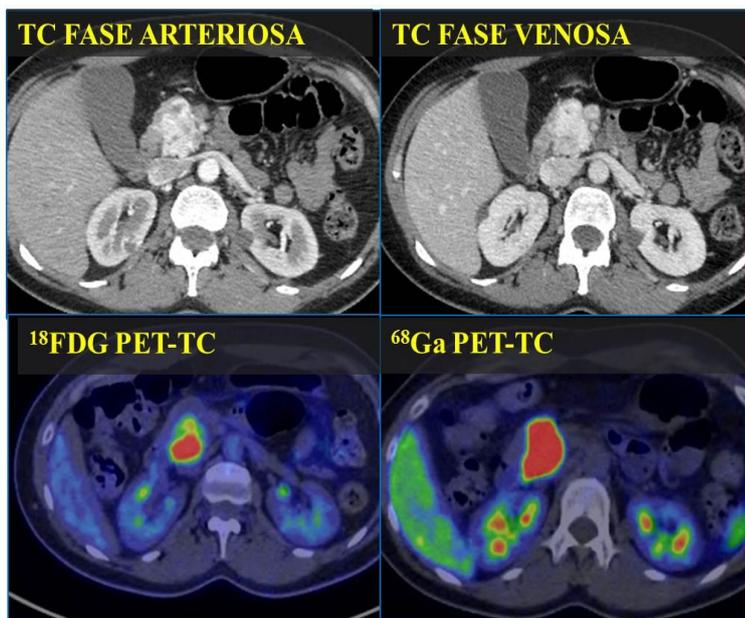


Fig. 4: NET ben differenziato



La PET-TC può essere utilizzata, come già accennato, sia con  $^{68}\text{Ga}$  che con  $^{18}\text{F}$ FDG, per la valutazione rispettivamente dell'assetto recettoriale e del metabolismo glucidico (Fig. 5). Tuttavia non c'è consenso unanime sulla necessità di dover eseguire in tutti i pazienti tutte e due le metodiche PET, in considerazione dell'alta dose di radiazioni cui il paziente viene esposto<sup>4</sup>.

Fig. 5: NET testa del pancreas con captazione del  $^{18}\text{F}$ FDG, indice di un'alta aggressività

biologica. La  $^{68}\text{Ga}$  PET-TC mostra una massa che capta il radiocomposto e conferma il sospetto di NET. La diagnosi istologica ha confermato un NET poco differenziato.

## NET dello stomaco

Sono il 6-9 % e vengono divisi in tre tipi:

- Tipo I (70-80%). Sono associati a gastrite atrofica autoimmune; sono piccoli polipi del fondo-corpo di difficile visualizzazione alla TC (spesso si rende necessaria l'endoscopia);
- Tipo II (5-9%). Multipli e associati a MEN 1 e sindrome di Zollinger Ellison (Fig. 6)
- Tipo III (20%). Tumori sporadici con prognosi peggiore.

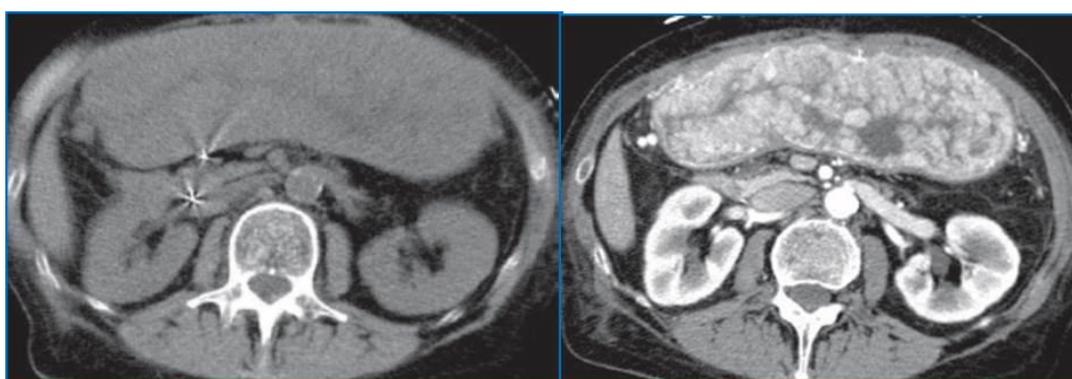


Fig. 6: Multipli NET gastrici (tipo II)

## NET del duodeno

Rari e associati a ipergastrinemia o a secrezione di somatostatina. Sono associati a NF1. Originano nel cosiddetto “triangolo dei gastrinomi” (Fig. 7), compreso tra confluenza cistico-coledoco, ginocchio inferiore del duodeno e testa-corpo pancreatico.

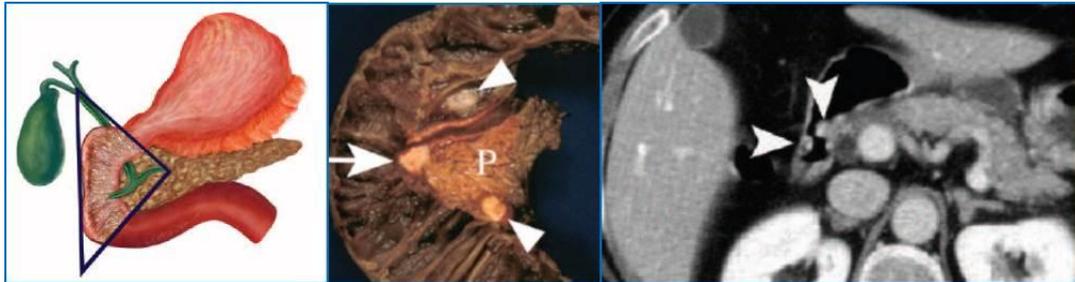


Fig. 7: A sinistra: rappresentazione schematica del “triangolo dei gastrinomi”; al centro: pezzo operatorio; a destra: TC

## NET dell'intestino tenue

Sono i NET più frequenti del tratto gastrointestinale rappresentandone circa il 33%. La sede più frequente è l'ileo.

Una caratteristica tipica di questa localizzazione è la marcata reazione desmoplastica che si manifesta con ispessimento spiculato ed irregolare del mesentere con associata tortuosità dei vasi mesenterici che conferiscono aspetto detto “a carro di ruota” (Fig. 8).

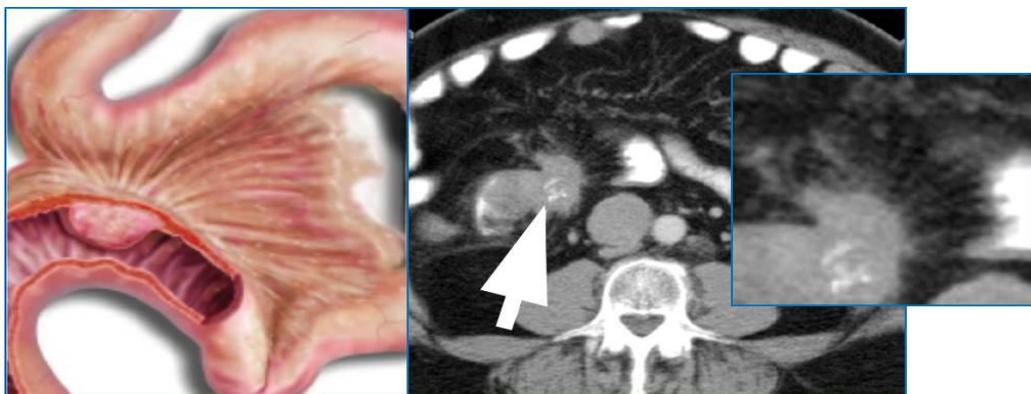


Fig. 8: Reazione desmoplastica con aspetto “a ruota di carro”

Ulteriori caratteristiche comuni dei NET dell'intestino tenue sono le masse mesenteriali, le calcificazioni (Fig. 9) e il cosiddetto “segno dell'ansa con curva a gomito” dovuto alla presenza di un'ansa ispessita e fortemente angolata (Fig. 10).

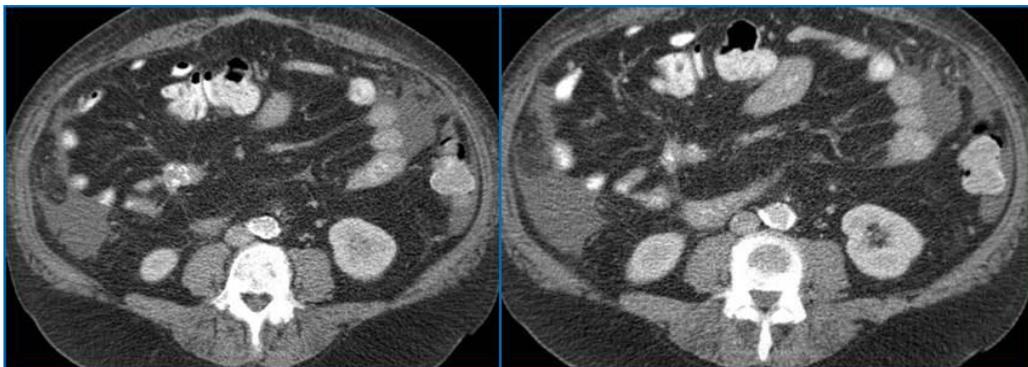


Fig. 9: Massa mesenteriale con calcificazioni



Fig. 10: Segno dell'ansa “con curva a gomito” dovuto alla reazione desmoplastica

La TC presenta una sensibilità del 73-95% per l'individuazione del tumore primitivo, dell'80% per le metastasi epatiche e del 75% per le localizzazioni secondarie extraepatiche<sup>1</sup>.

La RM (Fig. 11) presenta accuratezza diagnostica simile alla TC, ma garantisce una risoluzione di contrasto notevolmente superiore.

La PET-TC<sup>5</sup> con <sup>68</sup>Ga trova probabilmente la sua massima indicazione nella stadiazione dei NET dell'intestino perché è in grado di individuare anche piccole lesioni, con una sensibilità generale che arriva al 97%, cambiando l'iter terapeutico in circa il 36% dei pazienti (Fig. 12).

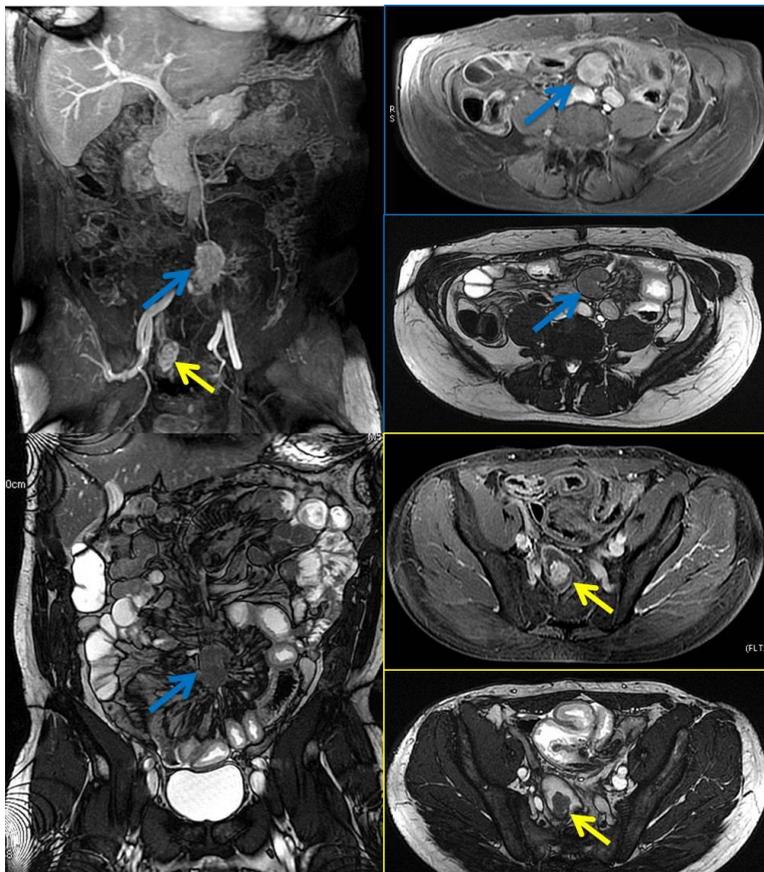


Fig. 11: A sinistra: sopra T1 coronale post-mdc e sotto FIESTA coronale. A destra: sopra T1 assiale e sotto FIESTA assiale. Le frecce blu indicano una massa mesenteriale con reazione desmoplastica; le frecce gialle il tumore primitivo.

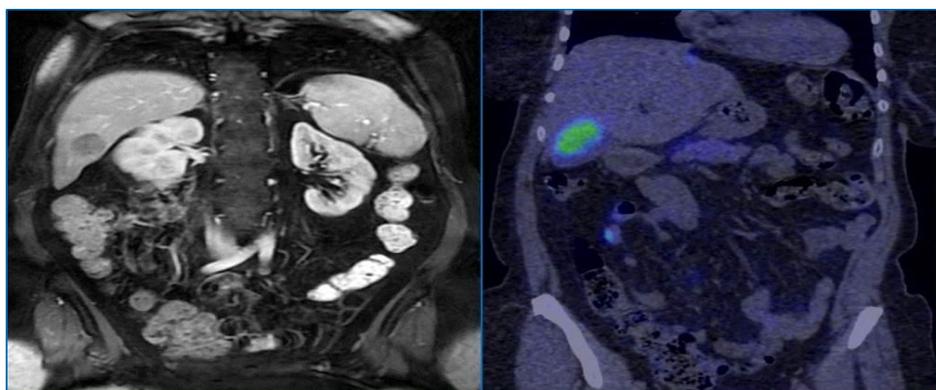


Fig. 12: Lesione epatica al VI segmento, caratterizzata istologicamente come lesione secondaria da NET. La PET-TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC permette di identificare il piccolo primitivo in sede ileale, non rilevabile con RM (freccia).

Le metodiche radiologiche sono indispensabili anche per la diagnosi delle complicanze dei NET intestinali come l'occlusione e l'ischemia da incarceramento vascolare. In questo contesto, la TC è sicuramente la tecnica più indicata (Fig. 13 e 14).



Fig. 13: Voluminosa massa mesenteriale con reazione desmoplastica che determina ileo meccanico ed incarcerationo dell'arteria mesenterica superiore

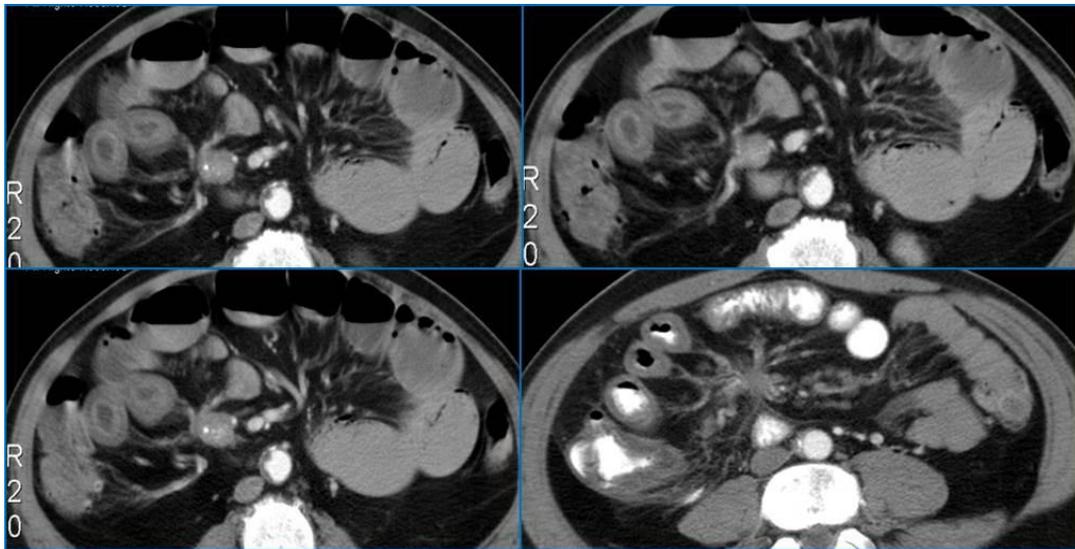


Fig. 14: Occlusione ed ischemia intestinale. In basso a sinistra la freccia indica la reazione desmoplastica della massa mesenteriale.

### NET dell'appendice

Nella maggior parte dei casi sono noduli benigni < 1 cm, che originano dal fondo dell'appendice. Rappresentano il 17-20% dei NET gastrointestinali e spesso sono dei reperti incidentali in corso di appendicectomia per appendicite. Infatti la loro diminuita incidenza è in parte da mettere in relazione alla riduzione del numero delle appendicectomie dovuta, almeno in parte, agli sviluppi nella diagnosi precoce e nella strategia conservativa.

## **NET del retto**

11-21% di tutti i NET, spesso al momento della diagnosi sono localizzati alle sole mucosa e sottomucosa, con dimensioni < 1 cm. Generalmente hanno una prognosi buona, migliore rispetto agli altri NET gastrointestinali.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015; 2: 159-68.
2. Versari A, Camellini L, Carlinfante G, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. *Clin Nuc Med* 2010; 35: 321-8.
3. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 438-45.
4. Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect* 2016; 5: 174-87.
5. Bodei L, Kidd M, Prasad V, Baum RP, Drozdov I, Modlin IM. The future of nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors: on a clear day one might see forever... *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2189-93.

Gian Franco Gualdi, Professore di Radiologia, "Sapienza" Università di Roma".

Gian Franco Gualdi, Elisabetta Poletti, Emanuele Casciani, Gabriele Masselli, Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, "Sapienza" Università di Roma.

Angelo Iannarelli, Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza: [Angelo.iannarelli@gmail.com](mailto:Angelo.iannarelli@gmail.com)

# **Il trattamento dei Tumori NeuroEndocrini GastroEnteroPancreatici**

**M. Carlini, D. Apa, M. Grieco, D. Spoletini**

I Tumori Neuroendocrini (NET) hanno una origine comune dal sistema neuroendocrino diffuso e pertanto possono insorgere in qualsiasi organo. I più frequenti sono quelli del tratto gastroenteropancreatico (GEP) e polmonari. I NET sono considerati rari se confrontati con i corrispettivi tumori non-neuroendocrini, ma la loro frequenza è molto aumentata negli ultimi decenni. I registri SEER (Programma “Surveillance, Epidemiology and End Results” del National Cancer Institute degli USA) riportano un aumento di cinque volte dei nuovi casi/100.000 abitanti/anno. La prevalenza dei GEP NET è di 35 casi/100.000 abitanti, cioè subito dopo quella del cancro coloretale e prima di tutti gli altri adenocarcinomi del tratto gastroenterico.

In Italia non ci sono registri tumori sui NET e pertanto non sono disponibili dati epidemiologici certi, tuttavia esiste il database AIRTUM (Gennaio 2015), che raccoglie tutti i casi di cancro dal 1976 al 2010. In questo database i GEP NET sono circa il 46% di tutti i NET. I siti GEP più frequenti sono il piccolo intestino (25%), il pancreas (22%), il colon (19%), lo stomaco (17%) e il retto (10%). L'appendice è sede di NET solo nel 5% di tutte le localizzazioni. Tra il 2000 e il 2010 nel database AIRTUM sono stati registrati 9.197 casi di NET e nel 2015 in Italia sono stati stimati 2.697 nuovi casi di NET. In Tab.1 sono riassunti i GEP NET e la frequenza dei sottotipi.

## **NET DELLO STOMACO**

I NET gastrici originano dalle cellule enterocromaffini-like dello stomaco e si dividono in Tipo I, II e III. In Tab. 2 sono indicate le principali caratteristiche.

I NET gastrici di tipo I e II, di diametro inferiore a 2 cm, possono essere trattati in endoscopia mediante polipectomia e se di diametro superiore a 2 cm con mucosectomia. Nel primo caso però l'incidenza di recidive locali può superare il 25%. In ambedue i casi il follow-up endoscopico va eseguito ogni sei-dodici mesi. Il trattamento chirurgico resettivo va eseguito in caso di invasione locoregionale, in presenza di margini di sezione positivi dopo resezione endoscopica, nei casi N+ e/o G2-3 e nelle recidive dopo resezione endoscopica. La resezione va dalla semplice wedge resection laparoscopica, alla antrectomia o resezione del corpo fondo, fino alla gastrectomia radicale.

Per quanto riguarda i NET gastrici di tipo III e nei rari G1 di diametro inferiore a 2 cm, la resezione endoscopica o la wedge resection consentono ancora una buona radicalità, ma in tutte le altre forme è necessaria la gastrectomia parziale o totale con linfadenectomia R0 e se questa non è perseguibile è indicata chemioterapia adiuvante.

Il trattamento medico dei NET gastrici è limitato alle forme recidivanti non resecabili, avanzate, metastatiche. Il tipo I è suscettibile di trattamento con analoghi della somatostatina che consente di ottenere risposte complete nel 76% dei casi. Il tipo II (associato a sindrome di Zollinger-Ellison o a MEN II) richiede alte dosi di PPI per il controllo dei sintomi e a scopo antiproliferativo possono essere impiegati gli analoghi della somatostatina. Il tipo III può essere trattato con Pentreotide, o meglio con Lanreotide, se il Ki-67 è espresso da meno del 20% delle cellule neoplastiche e se queste esprimono i recettori per la somatostatina. Se il Ki67 è espresso da più del 20% delle cellule neoplastiche e/o nelle forme G2-3 è necessario ricorrere a chemioterapia.

Tab. 1

<b>Sede</b>	<b>Sottotipo</b>	<b>Sottotipo %</b>
Stomaco	Tipo 1 – Associato a gastrite atrofica	70-80%
	Tipo 2 – Associato a Zollinger Ellison	5 %
	Tipo 3 – Tumori Sporadici	15-20%
	Tipo 4 – Carcinomi scarsamente differenziati	Rari
Pancreas	Tumori non Funzionanti	70-80%
	Gastrinoma	5-10%
	Insulinoma	5-10%
	Glucagonoma, Somatostatinoma, VIPoma	Rari Estremamente Rari
Duodeno	Gastrinoma	90%
	Somatostatinoma	5%
	Non Funzionanti	5%
	Paragangliomi gangliocitici	Estremamente Rari
Ileo		
Appendice	NET Classico	>95%
	Carcinoidi “goblet cells”	Rari
Colon		
Retto	NET Classico	>95%
	Carcinomi Adenoneuroendocrini	Rari

Tab. 2

Caratteristiche	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Prevalenza	70-80%	5-10%	10-15%
Sesso	Femmine > Maschi	Femmine = Maschi	Femmine < Maschi
Mal. associata	GCA	MEN1 - Zollinger	Nessuna
Lesioni	Multiple	Multiple	Singole
Dimensioni	< 10 mm	< 10 mm	> 10 mm
Localizzazione	Fondo-corpo	Fondo-corpo	Ogni regione
Grading	G1	G1-G2	G3
Livello invasione	Mucosa/Sottomuc	Mucosa/Sottomuc	Ogni livello
Gastrina sierica	Alta	Alta	Normale
pH gastrico	Alto	Basso	Normale
N+	3-8%	30%	>40%
M+	2-5%	10-20%	> 50%
Sintomi	No - Ulcera	No - Ulcera	Sanguinamento
Prognosi	Eccellente	Buona	Cattiva

## NET DEL DUODENO

Costituiscono solo l'1-3% dei tumori primitivi del duodeno e rappresentano il 5-8% dei NET. Sono prevalenti nel sesso femminile e nell'80% dei casi sono localizzati nella I-II porzione duodenale. Istologicamente sono prevalentemente forme G1 (50-75%) e G2 (25-50%). Nel 50-60% dei casi si tratta di gastrinomi. Le forme serotonino-secerenti costituiscono il 20-30% del totale e i somatostatini sono solo il 15%.

Nel 90% dei casi si tratta di forme non funzionanti e solo nel 10% è presente la S. di Zollinger-Ellison. Le lesioni singole di diametro inferiore a 2 cm sono le più frequenti (75% dei casi) e le lesioni multiple, associate a MEN I o a S. di Zollinger Ellison sono solo il 10-15%. Non di rado la malattia è già metastatica all'esordio, con metastasi linfonodali nel 40-60% dei casi, ma le metastasi epatiche sono osservabili solo nel 10% di queste forme.

Il trattamento delle lesioni di  $\varnothing < 1$  cm è endoscopico se la lesione è localizzata lontano dall'ampolla, ma consiste nella escissione chirurgica locale con linfadenectomia nelle forme periampollari. Le lesioni tra 1 e 2 cm di  $\varnothing$  possono essere trattate, a seconda dei casi, per via endoscopica o chirurgica.

I NET duodenali di  $\varnothing >$  di 2 cm, N+, richiedono la duodenectomia (se possibile pancreas preserving), ma nei casi metastatici la terapia è medica, con analoghi della Somatostatina o con la terapia peptidica radiorecettoriale. La chemioterapia è riservata alle forme che sovraesprimono il Ki67.

La sopravvivenza globale a 5 anni è buona nelle forme G1 trattate, con percentuali prossime all'85%.

## NET DEL PANCREAS

I NET del pancreas sono solo il 10% circa di tutti gli istotipi maligni che colpiscono questo organo, ma sono più frequenti dei ben noti tumori cistici e si dividono in forme funzionanti, non funzionanti e in MEN. Colpiscono prevalentemente soggetti giovani e una sindrome endocrina è presente nel 40-60% dei casi. Sono tumori prevalentemente a cellule beta produttori di insulina, di dimensioni variabili e spesso la lesione è unica e a lenta crescita. Le metastasi linfonodali sono presenti nel 30% dei casi e complessivamente sono più maligni dei NET delle altre localizzazioni gastroenteriche.

I NET pancreatici si distinguono in non funzionanti (70-80%) e funzionanti (20-30%). Dal punto di vista clinico i primi possono provocare dolore, calo ponderale, anoressia, nausea, emorragia e ittero a seconda dell'istotipo, della sede e delle dimensioni. Nel 50-70% dei casi la diagnosi è tardiva per la presenza di metastasi a distanza. Le forme funzionanti sono caratterizzate da: crisi glicemiche e obesità (insulinomi), S. di Zollinger-Ellison, ipergastrinemia e diarrea (gastrinomi), diarrea acquosa e ipokaliemia (VIPomi), eritema necrolitico migrante (glucagonomi), diabete, colestasi diarrea/stetatorrea (somatostatini). La percentuale di forme maligne e benigne è riassunta nella Fig. 1.

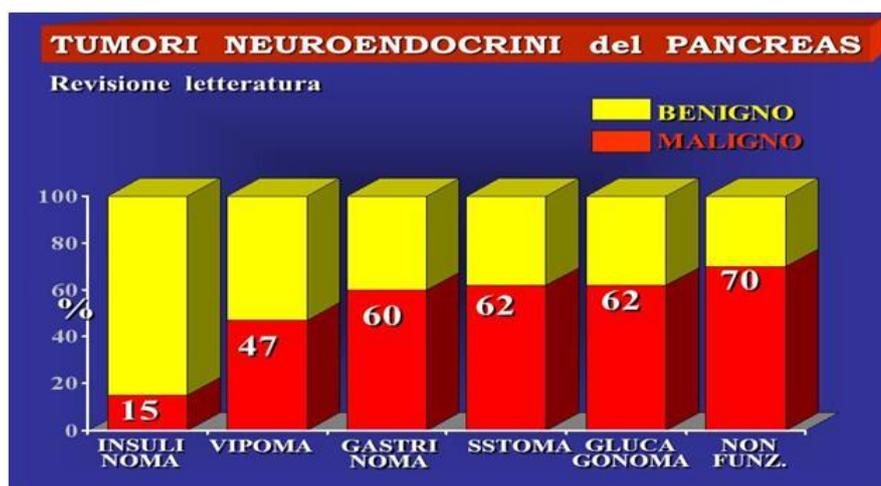


Fig. 1

Il trattamento dei NET pancreatici dipende dalle dimensioni, dalle caratteristiche biologiche di secrezione ormonale, dalla malignità e dalla sede. Nelle forme di dimensioni molto contenute può essere indicata la semplice attesa. Le lesioni di  $\varnothing < 2$  cm, non funzionanti e non metastatiche possono essere trattate mediante la semplice enucleazione laparoscopica con sampling linfonodale.



Fig. 2



Fig. 3

I casi di lesioni > 2 cm di Ø, o funzionanti di qualsiasi dimensione, richiedono la DCP (testa), la pancreatectomia centrale (corpo), o la pancreatectomia caudale laparoscopica senza o con splenectomia (coda). Analogo comportamento va adottato nelle forme associate a MEN I. In Fig. 2 e 3 sono visibili il campo operatorio di una pancreatectomia centrale per insulinoma e il pezzo asportato.

I pazienti affetti da NET pancreatici sia funzionanti che non funzionanti devono essere trattati con Lanreotide, mentre quelli radicalmente operati non devono essere trattati con analoghi della somatostatina a scopo neoadiuvante.

I soggetti con forme non resecabili radicalmente o metastatiche, possono essere sottoposti a Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT). Questa si basa sul targeting specifico delle cellule tumorali mediante peptidi SSA radiomarcanti con isotopi emettitori di particelle beta (<sup>90</sup>Y-octreotide, <sup>177</sup>Lu-octreotate). Il composto è in grado di irradiare i tumori e le loro metastasi. Il radiofarmaco viene concentrato nelle cellule tumorali, in cui le molecole sensibili, quali il DNA, possono essere colpite. A oggi in Europa sono stati trattati più di 3000 pazienti, con percentuali di risposte variabili tra il 20% e il 40%.

La chemioterapia non offre importanti risultati terapeutici e il livello delle raccomandazioni AIOM 2016 è positivo debole.

Diverso è l'effetto dei farmaci a bersaglio molecolare come Everolimus e Sunitinib che sono raccomandati e efficaci nelle forme avanzate o in progressione.

## NET DEL TENUE

I Tumori Neuroendocrini del tenue sono i tumori più frequenti del piccolo intestino, rappresentano il 16% di tutti i NET, originano dalle Cellule Enterocromaffini serotonino-

secernenti e sono quelli maggiormente associati alla Sindrome da Carcinoide, (riassunta nella figura seguente - Fig. 4).

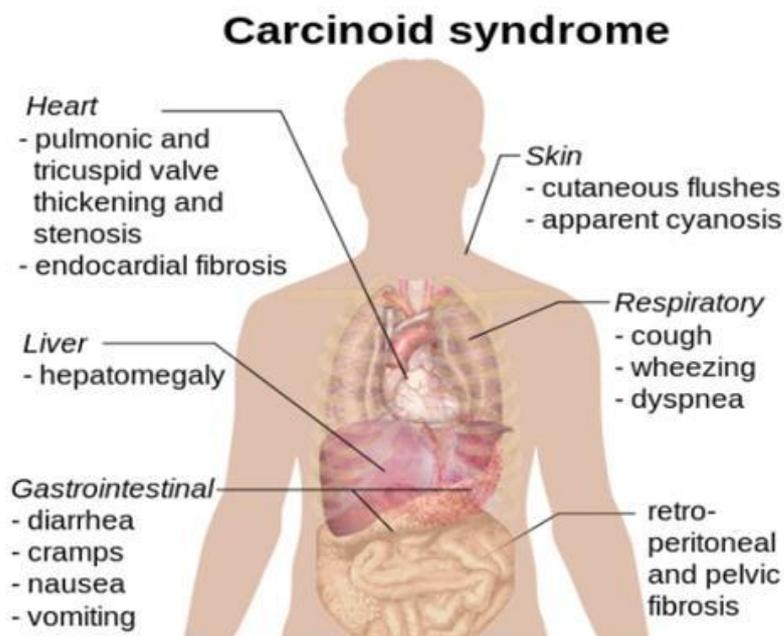


Fig. 4

I NET del tenue, quando non associati alla sindrome da carcinoide, solitamente sono indolenti e diagnosticati per caso nel corso di indagini endoscopiche. Si tratta in genere di lesioni tondeggianti di piccole dimensioni e non sono rare le lesioni multiple. Istologicamente presentano una intensa fibrosi linfovaskolare e danno una metastatizzazione linfonodale precoce. Hanno una buona risposta alla chirurgia e scarsa risposta alla chemioterapia.

Negli stadi I-II-III la terapia è sempre chirurgica e consiste nella resezione intestinale laparoscopica con ampia linfadenectomia. In Fig. 5 è visibile un pezzo anatomico di NET maligno dell'ileo terminale con voluminose metastasi lungo i vasi ileocolici, radicalmente resecato mediante emicolectomia destra laparoscopica e linfectomia dei vasi mesenterici superiori.

Il trattamento chirurgico consente ai pazienti in stadio I e II una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 100% e di più del 95% e dell'80% ai pazienti in stadio III. In concomitanza con la resezione intestinale è indicata la colecistectomia, dal momento che gli analoghi della somatostatina possono causare col tempo una calcolosi della colecisti.

In presenza di metastasi epatiche sincrone il trattamento chirurgico è fortemente dibattuto. La resezione del tumore primitivo, seppure in presenza di metastasi epatiche diffuse, può comunque prevenire o curare le complicanze della malnutrizione e l'oclusione intestinale.



Fig. 5

Sempre in adiuvante, o come trattamento delle forme avanzate, in tutti i pazienti con espressione dei recettori per la somatostatina (quasi totalità dei NET che producono sindrome da carcinoide), è indicato l'uso degli analoghi della Somatostatina (Octreotide e Pentreotide nel passato, Lanreotide ora).

Per quanto riguarda la chemioterapia, i farmaci che più attivi appartengono alla classe degli alchilanti (streptozotocina, dacarbazina, temozolomide), degli antimetaboliti (5-fluorouracile e capecitabina), e più recentemente anche l'oxaliplatino. Nei NET del tenue i regimi di poli-chemioterapia hanno maggiore efficacia, ma i risultati non sono univoci.

Infine diversi agenti a bersaglio molecolare sono stati sperimentati in studi di fase II in pazienti con NET e due di essi, everolimus (EVE) e bevacizumab (BEV), hanno raggiunto la fase III, ma la maggior parte di questi studi includeva popolazioni miste di NET a basso grado di malignità tra cui NET del tenue. Va ricordato che attualmente in Italia nessun agente a bersaglio molecolare è registrato per la terapia dei NET del tenue.

## NET DELL'APPENDICE

I NET dell'appendice originano dalle stesse cellule da cui originano i NET del piccolo intestino, si ritrovano incidentalmente in ogni 200-300 appendicectomie, sono tra i NET intestinali a migliore prognosi e raramente danno metastasi o sindrome da carcinoide.

Il trattamento in genere è solo chirurgico e i NET dell'appendice di dimensioni < 2 cm non necessitano di ulteriori trattamenti dopo l'appendicectomia perché il tasso di metastatizzazione è < 1%. Solo in caso di invasione della parete a tutto spessore,  $\varnothing > 2$  cm e evidenza di linfadenopatia, può essere necessario il ricorso a una emicolectomia destra.

## NET DEL COLON- RETTO

I NET del grosso intestino complessivamente rappresentano l'1% delle neoplasie coloretali e nel 70% dei casi sono localizzati nel retto. Di solito vengono diagnosticati durante colonscopie di screening (1/2500 procedure) e spesso sono lesioni piccole e lontane dallo sfintere. Queste hanno una bassa tendenza alla metastatizzazione e in genere presentano una ottima prognosi.

Gli indici prognostici di maggiore rilevanza sono dimensione e grading. Costituiscono fattori prognostici negativi anche il  $\varnothing > 2$  cm, la presenza di angioinvasione, il Ki67  $> 20\%$ , più di 20 mitosi/10 HPF e l'aneuploidia.

I NET del colon sono suscettibili sia di trattamento endoscopico che chirurgico, ma la resezione endoscopica è indicata per le lesioni  $\varnothing < 2$  cm. In caso di resezione incompleta, di grading istologico G3,  $\varnothing > 2$  cm (rischio di metastasi del 60-80%), o di invasione oltre la muscolaris propria, è indicata la resezione chirurgica (laparoscopica).

I NET del retto di  $\varnothing < 1$  cm sono a basso rischio di malattia metastatica ( $< 3\%$ ) e pertanto possono essere asportati completamente per via endoscopica o per via transanale. Come per il colon, anche per le localizzazioni rettali, in ogni caso di resezione incompleta o per lesioni di  $\varnothing > 1$  cm, c'è indicazione all'intervento di resezione (laparoscopica) del retto.

Queste indicazioni costituiscono raccomandazioni forti nelle linee guida AIOM 2016.

Per quanto riguarda la terapia medica, i dati sulla chemioterapia nei NET colo-rettali sono scarsi e basati su studi eterogenei. Nelle forme in progressione, la streptozotocina è uno dei farmaci più usati in associazione al 5-fluorouracile e alla doxorubicina con tassi di risposta  $< 25\%$ .

Come per le neoplasie del piccolo intestino, i farmaci a bersaglio molecolare sono Everolimus e Bevacizumab, ma anche per il colon-retto in Italia nessun agente a bersaglio molecolare è attualmente registrato.

## NET METASTATICI

I pazienti con malattia metastatica resecabile possono essere candidati a resezioni chirurgiche radicali, estese a tutte le strutture coinvolte, per cercare di ottenere una resezione R0 o anche R1. Le resezioni con residuo neoplastico macroscopico (R2) possono essere accettate per palliazione dei sintomi ma non migliorano la sopravvivenza.

Le metastasi epatiche trovano indicazione alla resezione con intento curativo se vi è assenza di malattia extraddominale, se il Ki67  $< 20\%$  e se le cellule neoplastiche esprimono i recettori per la somatostatina (SSTR), ai fini della terapia radiorecettoriale.

Il trattamento non chirurgico delle metastasi epatiche consiste essenzialmente nella termoablazione con radiofrequenza (di scelta) o con microonde e trova indicazione nei casi con meno di 8 lesioni metastatiche e ognuna con  $\varnothing < a$  5 cm.

Vi è inoltre la possibilità di un trattamento endovascolare Trans Arterial Embolization (TAE) o Trans Arterial Chemo Embolization (TACE), ma le metodiche sono gravate da un alto rischio di “sindrome post embolizzazione”, con insufficienza epatica in 24/48 ore. Comunque queste procedure sono controindicate in pazienti con trombosi portale o insufficienza epatica preesistente. Recenti trials di radioembolizzazione con microsferi di  $^{90}\text{Y}$  (Itrio90), hanno portato a risposta completa nel 63% dei casi e sopravvivenza mediana di 36 mesi.

Vi è infine la possibilità di un trapianto di fegato. Questo può essere preso in considerazione in pazienti: ben selezionati, in età inferiore a 60 anni, con metastasi a basso grado di malignità, con coinvolgimento di meno del 50% del parenchima epatico, malattia radiologicamente stabile per almeno sei mesi, tumore primitivo radicalmente asportato e assenza assoluta di malattia extraepatica.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

AIOM. Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine. Milano 2016.

AIRTUM Working Group. The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiologia e Prevenzione* 2013; S 2: 90-2.

Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007; 451 Suppl 1: S29-S38.

Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976; 84: 322-30.

Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MM, et al. Neuroendocrine tumors. A European view. *Am J Med* 1986; 81: 14-22.

Chagpar R, Chiang YJ, Xing Y, et al. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum: prognostic relevance and comparative performance of current staging systems. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1170-8.

Chetty R. An overview of practical issues in the diagnosis of gastro- enteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1285-9.

Cho MY, Kim JM, Sohn JH, et al. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012; 44: 157-65.

de Herder WW, Mazzaferro V, Tavecchio L, Wiedenmann B. Multidisciplinary approach for the treatment of neuroendocrine tumors. *Tumori* 2010; 96: 833-46.

Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2563-9.

Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 817-23.

Fischer L, Kleeff J, Esposito I, et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008; 95: 627-35.

Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R153-R163.

Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 691-703.

Frilling A. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB* 2010; 12: 361-79.

Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-803.

Gui X, Qin L, Gao ZH, Falck V, Harpaz N. Goblet cell carcinoids at extraappendiceal locations of gastrointestinal tract: an underrecognized diagnostic pitfall. *J Surg Oncol* 2011; 103: 790-5.

Halfdanarson TR, Bamlet WR, McWilliams RR, et al. Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a clinic-based case-control study. *Pancreas* 2014; 43: 1219-22.

Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121: 589-97.

Hallet J, Tsang M, Cheng ES, et al. The Impact of Perioperative Red Blood Cell Transfusions on Long-Term Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4038-45.

Haugvik SP, Hedenstrom P, Korsæth E, et al. Diabetes, smoking, alcohol use, and family history of cancer as risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology* 2015; 101: 133-42.

Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-64.

Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 2204-10.

Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 26: 737-75.

Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 58-64.

Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113 (7 Suppl): 1807-43.

Jung YS, Yun KE, Chang Y, et al. Risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a cross-sectional study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1406-13.

Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 437-48.

Kim MK, Warner RR, Roayaie S, et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3776-81.

Ko SH, Bag MK, Ko SY, Jung HS. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of asymptomatic rectal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc* 2017; doi: 10.1007/s00464-016-5413-9.

La Rosa S, Klersy C, Uccella S, et al. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009; 40: 30-40.

Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18.

Leoncini E, Carioli G, La VC, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 27: 68-81.

Li AF, Hsu CY, Li A, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies. *Cancer* 2008; 112: 274-83.

Lim T, Lee J, Kim JJ, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: incidence and treatment outcome in a single institution in Korea. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011; 7: 293-9.

Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, et al. Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 217-22.

Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.

Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer* 1994; 70: 939-42.

Okubo Y, Wakayama M, Nemoto T, et al. Literature survey on epidemiology and pathology of gangliocytic paraganglioma. *BMC Cancer* 2011; 11: 187.

O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 719–35.

Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 256-65.

Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172-85.

Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 349-63.

Pyo JH, Hong SN, Min BH, et al. Evaluation of the risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a big data analytic study from a health screening center. *J Gastroenterol* 2016; 51: 1112-21.

Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer* 2016; 139: 2679-86.

Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC, 2010.

Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 2014; 25: 186-92.

SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/)

Solcia E, Vanoli A. Histogenesis and natural history of gut neuroendocrine tumors: present status. *Endocr Pathol* 2014; 25: 165-70.

Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 2814-23.

Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3: 292-302.

Watson RG, Johnston CF, O'Hare MM, et al. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a well-defined population-Northern Ireland 1970-1985. *Q J Med* 1989; 72: 647-65.

Westergaard T, Frisch M, Melbye M. Carcinoid tumors in Denmark 1978-1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study. *Cancer* 1995; 76: 106-9.

Yao GY, Zhou JL, Lai MD, Chen XQ, Chen PH. Neuroendocrine markers in adenocarcinomas: an investigation of 356 cases. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 858-61.

Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3492-500.

Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72.

Younes RN. Neuroendocrine tumors: a registry of 1,000 patients. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54: 305-7.

Zerbi A, Falconi M, Rindi G, et al. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1421-9.

Massimo Carlini, Daniela Apa, Michele Grieco, Domenico Spoletini  
Dipartimento di Chirurgia e Divisione di Chirurgia Generale, Ospedale S. Eugenio, ASL  
Roma 2

Per la corrispondenza: maxcarlini@tiscali.it

Conferenza

7 febbraio 2017

---

## Life expectancy is increased 10 years in last 40 years: how the heart has changed

### A. Boccanelli

The demographic transition, with longer life expectancy, is mainly due to prevention and care of atherosclerotic vascular and heart disease. The cardiovascular patient is now much older than during the '70s and '80s of the past century, and often presents with coexisting geriatric syndromes that affect healthcare goals, outcomes, and the process of care.

In Western Countries population is rapidly aging : in Italy people over 65 represents 21% of the general population and will reach 33% in the next twenty years. One of the demographic segment with faster growth is represented by individual over 80 years of age; their number will likely double in the next twenty years as well.

In Italy there are 600.000 subjects over 90 years of age and 19,000 over 100 years. Cardiovascular diseases are the cause of death in 80% and 60% of the population over 65 and 75 years, respectively.

Coronary disease, hypertension, stroke, arrhythmias and cardiac valve problems are becoming more frequent in the last few decades<sup>1</sup>, and presently the most common causes for medical hospital admission are heart failure and atrial fibrillation which together contributes to 2% of the overall Public Healthcare System expenses. Cardiologists often face a variety of problems connected with aging, that are the reason why the elderly were systematically excluded from clinical trials: evidence-based treatment and Guidelines are often lacking and treatment becomes more complicated. As an example cognitive impairment is an independent variable of worse prognosis and is present in 10% of the people over 65 and in 40% of people over 80 years.

The goal of geriatric cardiology is to adapt the care of cardiovascular diseases to an aging population, through the use of concept pertaining to geriatric medicine and applied to elderly patients with cardiovascular disease<sup>2</sup>.

Cardiology has witnessed in the last few years a rapid growth in clinical and pathophysiologic knowledge due to the technologically advanced diagnostic and therapeutic equipment available. On the other hand geriatric, by vocation and tradition, has cared for the complexity of the state of health of the elderly. The great technological revolution faces us, ever more often, with therapeutic decision, in a high complexity clinical environment, that have strong ethical and economic implications both at the individual and social level.

Hence the need to extent the cardiology body of knowledge to a new population.

The main goal of geriatric cardiology is then to develop a cultural integration among the two specialties. At the same time a dialogue with other specialties, such as general medicine, whose main objective is the treatment of chronic diseases, is mandatory. The real need is for a new culture and sensibility rather than a new specialty. An in depth knowledge of this new population is required: its epidemiology, with dedicated registries and outcome evaluations, and an in depth appreciation of the complexity of the treatment environment.

### **Peculiarities of cardiovascular diseases in the elderly**

Presently the life expectancy for an Italian male is approximately 80 years and for a female is 83 years, with an estimated growth of 3 months each year hence upon. This improvement is attributable to the efforts devoted to the care of atherosclerosis during the last two decades of the previous century, such as the “pandemic” aspect of this chronic condition could be considered resolved in the similar way as in the previous centuries plague, syphilis, and tuberculosis have been eradicated.

By reducing the vascular causes of cardiac conditions, the tissue and degenerative pathologies take center stage. Accordingly, we witness an increase in heart failure, not by chance, with a predominant diastolic component, and not determined by myocardial tissue loss, but rather by a progressive fibrotic replacement of myocytes. In this context it is well explained the increased occurrence of atrial fibrillation due to degenerative fibrotic replacement of atrial tissue. This two situations affect a significant portion (up to 15%) of the population over 80s. Non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), heart failure, and atrial fibrillation are ever more frequent in an aging population with significant problems affecting other organ systems, as to determine a progressively more complex clinical scenario.

The aging process of cardiovascular system has numerous mechanisms including replicative senescence, apoptosis, and inflammation<sup>3</sup>. The aging related changes include increase in ventricular mass, atrial dimensions, deposition of myocardium collagen, and calcium at the level of the cardiac valve and of coronary arteries. The increased production of collagen, calcification, and endothelial dysfunction contribute to the increased stiffness of the arterial wall.

Clinical consequences of these modifications are isolated systolic hypertension, calcific aortic valve stenosis, senile cardiac amyloidosis, as well as multivessel calcific coronary artery disease.

Likely, the treatment with statins, which helped many patients modifying the biology of the plaque, preventing its evolution towards rupture, has not prevented the evolution of the plaque towards sclerosis.

These plaque modifications, whether reduced the occurrence of STEMI, have translated in an increase in the number of infarct with non-thrombotic, but rather, hemodynamic mechanisms, typical of the frailty and comorbidity affecting the older portion of the population.

The multimorbidity (more than 2 coexisting conditions) affects negatively, in the vast majority of the elderly, the occurrence of repeated hospital admission, disability and death<sup>4</sup>. Often, therapeutic decisions and therapeutic results are affected by renal

insufficiency<sup>5</sup> or the presence of neoplastic pathology which could either be affected negatively by treatment or limit the life expectancy.

Often in the elderly with comorbidity, therapeutic decisions are guided by patient's choices, the interpretation of evidences, prognostic considerations, clinical feasibility, and the opportunity to optimize the treatment. Evidence-based medicine has been developed on much younger population, with systematic exclusion of the elderly, such that Guidelines are difficult to implement in a "different" and aging population.

The high cardiovascular morbidity and mortality in the elderly should prompt aggressive and technologically advanced solutions. It has been shown that an aggressive treatment in the elderly, both in clinical practice and observational studies, is more rewarding in terms of NNT (Necessary Number of patients to be Treated to achieve a clinical benefit) as compared to the younger age group. Nonetheless, because many people over 65 have been excluded from the trials, along with the lack of firm clinical evidence, they run the risk not to receive adequate treatment both in the acute setting and in the treatment of their chronic condition. Registry studies have shown that elderly patients with comorbidity are systematically excluded, whether they are indeed the subjects which will derive the maximal advantage from early invasive treatment. The "net clinical benefit" increases with increased age in many conditions, such as anticoagulant treatment to prevent thromboembolic phenomena in atrial fibrillation, from which, once again, the elderly are systematically excluded.

The psychological prejudicial standing according to which chronological age is a limit in prescribing the appropriate treatment is called "ageism", which is that attitude that discriminates and under-privileges the elderly, beyond the objective risk connected to the age in terms of possible drugs adverse reactions or clinical intervention.

One of the most common geriatric syndrome is the cognitive deficit<sup>6-10</sup> which includes both memory and functional deficit: it is well known that this condition is burdened with a worst prognosis when associated with many cardiovascular pathologies, most common of which is heart failure. In this latter clinical scenario the management is further complicated by common geriatric problems such as urinary incontinence (15-45%), frequent falls (32-43%) and frailty (14-25%)<sup>11</sup>.

Frailty is usually defined as an increased vulnerability to common environmental stress and recently has been identified as an important parameter useful in identifying negative outcomes<sup>12-14</sup>. Frailty has to be accounted for in the therapeutic decision making process: as an example, for patients candidate for elective surgery or percutaneous procedures, the available evidence based tools have been constructed on a much younger patients population and are not applicable to an older age group.

Some parameters such as frailty index and the presence of cognitive deficit, must be part of the risk evaluation because they significantly impact on the outcome.

The most common criteria to evaluate frailty are: slow walking, weak handgrip, tiredness, limited physical activity, and unaccounted weight loss. Patients with at least 3 of those elements present could be classified as frail and as such more likely to suffer from repeated falls, permanent disability, repeated hospital admissions, as compared to patients judged as not frail.

Frailty has been found to have an important role as predictor of outcome in patients candidate to transcatheter aortic valve replacement (TAVR). In the original randomized

trial PARTNER, 31% of patients undergoing TAVR died during the first year after the procedure, thus the need to better identify patients who could have benefit in the long term from the procedure. After the PARTNER trial, frailty has been identified as one of the most important parameter predicting the outcome in the elder population<sup>15,16</sup>.

Besides TAVR frailty has been studied in connection to myocardial infarction, and has been confirmed, after adjustment for common risk factors, as an independent predictor of recurrence of cardiovascular events<sup>17</sup>.

The risk of falling and the severe bleeding associated with it discourage physicians from prescribing anticoagulation in patients with atrial fibrillation, thus accepting for them an elevated thromboembolic risk. It is still not sufficiently clear whether left atrial appendage plugging devices could substitute anticoagulation in patients with high risk of bleeding.

Polipharmacy<sup>18,19</sup>, defined as the chronic use of 4 or more classes of drugs, is very frequent in the elderly, affecting significantly on the results of the treatment due to the higher occurrence of untoward side-effects and of drug interaction, stemming from their reduced filtration capacity of the liver and the kidney.

In the last few decades cardiovascular drugs used to treat common conditions (P2Y12 inhibitors, statins, PCSK9 inhibitors in coronary disease, new antiarrhythmic drugs and oral anticoagulant in atrial fibrillation, anti-aldosterone and inhibitors of renin-angiotensin system, and neprilisine in heart failure) enhanced our pharmacological armamentarium, but at the same time have complicated the poly-pharmacological drug regimen in the elderly with associated chronic diseases.

Polypharmacy is a risk factor for repeated hospitalization and access to the emergency room, hence one of the most important task for the Geriatric Cardiology is to limit inappropriate and potentially dangerous treatments<sup>20</sup>.

Ever more often we are facing with the problem of recommending complex invasive procedure for this aging population (TAVR, PCI, ventricular assist device for advance heart failure) as well as complex pharmacological treatments with significant side-effects: long and repeated hospitalization, and death are significantly more frequent in the elderly as compared to a younger age group, thus the need to identify in the former population, subject that could actually benefit from the various therapeutic approaches.

The high complexity of this therapeutic environment in which important are socio-economic factors, cognitive and emotional capacity, as well as consideration of ethical issues calls for the development of sophisticated interdisciplinary competences.

## REFERENCES

1. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. *Circulation* 2003; 107: 346-54.
2. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, et al. Cardiac care for older adults: Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1801-10.
3. Wang M, Zhang J, Jiang L, et al. Pro-inflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertens* 2007; 50: 219-27.

4. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JFM, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: Prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 367-75.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
6. Dickson VV, Tkacs N, Riegel B. Cognitive influences on self-care decision making in persons with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 424-31.
7. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 440-9.
8. Debette S, Bauters C, Leys D, Lamblin N, Pasquier F, Groote PD. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2007; 13: 205-8.
9. Dodson JA, Truong TN, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive impairment in older adults with heart failure: Prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med* 2013; 126: 120-6.
10. Millar K, Asbury AJ, Murray GD. Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 63-7.
11. Auais M, Morin S, Nadeau L, Finch L, Mayo N. Changes in frailty-related characteristics of the hip fracture population and their implications for health care services: Evidence from Quebec, Canada. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2713-24.
12. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 747-62.
13. Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: A single-center experience. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012; 5: 974-81.
14. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M157.
15. Wong CY, Green P, Williams M. Decision-making in transcatheter aortic valve replacement: The impact of frailty in older adults with aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 761-72.
16. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-607.
17. Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, et al. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1964-72.
18. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 345-51.
19. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 666-71.
20. Bell SP, Orr NM, Dodson JA, et al. What to expect from the evolving field of geriatric cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1286-99.

Prof. Alessandro Boccanelli  
Società Italiana di Cardiologia Geriatrica, Firenze  
Clinica Quisisana, Roma

Per la corrispondenza: [boccanelli.alessandro@gmail.com](mailto:boccanelli.alessandro@gmail.com)

## ECM “Update Clinico-Terapeutico in Reumatologia” 14 febbraio 2017

**Moderatori: Giovanni Minisola, Umberto Recine**

---

### I Sessione

## Inflammation e Danno Osseo

### G. Minisola

#### Introduzione

Il danno osseo contraddistingue malattie reumatiche immuno-infiammatorie quali l'Artrite Reumatoide (AR), la Spondilite Anchilosante (SA) e l'Artrite Psoriasica (ArPs). SA e ArPs sono le condizioni di più frequente riscontro nell'ambito delle Spondiloartriti Sieronegative (SpSn), un gruppo eterogeneo di malattie reumatiche infiammatorie caratterizzate da manifestazioni cliniche che possono includere artrite assiale e periferica, malattie infiammatorie intestinali, uveite e psoriasi.

La compromissione strutturale dell'osso in corso di AR, SA e ArPs è strettamente collegata all'attivazione del sistema immune e al processo infiammatorio associato.

L'immunoflogosi tipica dell'AR, della SA e dell'ArPs è promossa da citochine infiammatorie (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23,) e causa un danno osseo direttamente proporzionale alla durata, all'estensione e all'entità del processo infiammatorio.

Indipendentemente dalla attività osteolesiva di varie citochine infiammatorie, l'attivazione del segnale RANKL/RANK gioca un ruolo patogenetico rilevante.

#### Artrite Reumatoide

Il danno strutturale a carico della componente ossea delle articolazioni interessate, pur essendo condizionato dall'infiammazione tipica della malattia, riconosce meccanismi propri di natura immunologica.

L'attacco all'osso in corso di AR si manifesta classicamente sotto forma di Osteoporosi (OP) generalizzata, di OP iuxta-articolare e di erosione. L'infiammazione sistemica determina OP generalizzata e aumento del rischio di frattura, mentre l'OP iuxta-articolare e le erosioni compromettono la funzionalità articolare.

Le erosioni ossee riflettono il potenziale distruttivo locale della malattia e dipendono dalla formazione di osteoclasti nella membrana sinoviale infiammata. In tale sede si verifica un afflusso di monociti che si differenziano in cellule osteoclastiche in risposta a segnali mediati da RANKL.

Il riassorbimento osseo localizzato così determinatosi tende ad accrescersi

interessando sempre più estesamente l'osso subcondrale corrispondente e raggiungendo la cavità midollare ove determina una condizione infiammatoria caratterizzata dalla presenza di linfociti B maturi.

La possibilità di riparare la cavità ossea erosa è compromessa dall'inadeguata formazione di osteoblasti. A livello molecolare, la mancata risposta osteoformativa è legata all'induzione di DKK-1, un regolatore negativo dell'attività osteoblastica iperespresso nella membrana sinoviale infiammata.

I Glucocorticoidi (GC) e i "Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs" (DMARDs) tradizionali sono largamente impiegati per il trattamento dell'AR, sia in monoterapia sia in associazione ai farmaci biologici.

I GC, pur inibendo l'attività osteoblastica e l'osteoformazione, possono avere in specifiche circostanze un effetto protettivo sul danno osseo strutturale in ragione della loro potente attività anti-infiammatoria. Lo studio COBRA (COmbinatietherapie Bij Reumatoide Artritis) ha dimostrato che dosi medio-alte di GC impiegate precocemente per un periodo limitato determinano un pronto controllo dell'attività infiammatoria e del danno osseo strutturale<sup>1</sup>.

Tra i DMARDs tradizionali, il Methotrexate (MTX) è il farmaco di riferimento, associato o meno ad altri DMARDs o ad agenti biologici. La sua attività osteoprotettiva non è chiaramente definita e sembra essere correlata a più meccanismi. Attualmente la combinazione di MTX e farmaco biologico è considerata una delle più efficaci modalità di trattamento dell'AR, in grado di controllare l'infiammazione e la distruzione osteoarticolare più di quanto facciano i due agenti quando impiegati in monoterapia. Ciò induce a ritenere che il MTX possa supportare, attraverso un effetto specifico addizionale, l'effetto protettivo della struttura ossea svolto dai farmaci biologici, agendo sinergisticamente sul blocco citochinico ovvero ottimizzando la farmacocinetica e la farmacodinamica del biologico al quale è associato.

Il blocco di IL-1, anche se utile per bloccare l'osteoclastogenesi RANKL-mediata dell'AR, si è rivelato poco praticabile nella pratica clinica a causa della scarsa tollerabilità di Anakinra, l'unico biologico contro IL-1 approvato per il trattamento della malattia.

L'inibizione di IL-1 nell'AR ha dimostrato di avere un'azione osteoprotettiva, anche se le sue caratteristiche, in ragione del ridotto numero di studi clinici, sono meno precisate di quanto non lo siano a seguito dell'inibizione del TNF $\alpha$ . Ciò nonostante, il blocco di IL-1 risulta efficace sulle erosioni facendo ritenere che IL-1 svolga uno specifico effetto osteolesivo<sup>2</sup>.

Poiché il TNF $\alpha$  favorisce considerevolmente il danno osseo strutturale dell'AR, l'impiego dei farmaci in grado di bloccare tale citochina rappresenta una strategia efficace per proteggere la struttura ossea e per arrestarne il danno. Il TNF $\alpha$  è, infatti, un potente induttore della formazione osteoclastica e rappresenta, quindi, un importante legame molecolare tra infiammazione e lesione ossea.

Il TNF $\alpha$  danneggia la struttura scheletrica in più modi: favorendo l'espressione di RANKL, legandosi direttamente al suo recettore di tipo I sulla superficie dei precursori osteoclastici, favorendo la concentrazione locale di elementi cellulari precursori degli osteoclasti, compromettendo la funzione anti-osteoclastogenica delle cellule T-reg, promuovendo la formazione di DKK-1. I molteplici effetti svolti dal TNF $\alpha$  sulla formazione e sull'attività degli osteoclasti spiegano come il suo blocco farmacologico sia in grado di inibire considerevolmente la formazione e lo sviluppo di erosioni ossee.

I farmaci oggi disponibili per neutralizzare il TNF $\alpha$  sono Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab e Infliximab. Per tutti i farmaci citati esistono prove di efficacia anti-infiammatoria e osteoprotettiva nell'AR<sup>3-7</sup>.

Il blocco del segnale costimolatorio viene attuato dal farmaco biologico Abatacept, una proteina di fusione della porzione immunoglobulinica Fc con CTLA-4 ricombinante. Abatacept, inibendo il legame tra CD28 e CD80/86, blocca l'attivazione delle cellule T alla quale conseguono la flogosi e il danno osseo associati all'AR. Il blocco della costimolazione si è dimostrato strumento utile a svolgere un effetto protettivo sull'osso con un meccanismo RANKL-dipendente e con uno RANKL-indipendente verosimilmente mediato dalle cellule T-reg, la cui attività è regolata da CTLA-4<sup>8</sup>.

L'IL-6 è una potente induttrice della PCR, un fattore di rischio indipendente per perdita ossea, eventi fratturativi e danno strutturale in corso di AR.

Tocilizumab, un biologico inibitore recettoriale di IL-6, neutralizza i numerosi effetti deleteri di IL-6, tra i quali quelli ossei. Tocilizumab, abbassando rapidamente e significativamente i livelli di PCR, svolge un effetto favorevole sull'osso. Inoltre, poiché IL-6 esercita attività osteoclastogena stimolando la formazione di RANKL e favorendo la differenziazione delle cellule Th17, la sua inibizione risulta utile per preservare l'osso dal danno osseo strutturale dell'AR<sup>9</sup>. Infine, poiché recettori per IL-6 sono presenti sulla superficie dei monociti, è verosimile che la loro differenziazione in osteoclasti possa essere ostacolata dall'inibizione farmacologica di IL-6.

La deplezione delle cellule B con Rituximab, un biologico anti-CD20, è una strategia terapeutica dimostratasi efficace nell'AR. In tale malattia, Rituximab, oltre all'attività anti-infiammatoria, svolge un'azione favorevole sul danno osteostrutturale; non è tuttavia ben chiaro se gli effetti favorevoli sull'osso dipendano da una specifica attività collegata alla deplezione delle cellule B o se siano una conseguenza dell'attività anti-infiammatoria. Appare peraltro probabile che il legame tra deplezione delle cellule B e protezione della struttura ossea sia da collegare all'azione osteoclastogena di tali cellule e alla loro capacità di esprimere RANKL, oltre all'inibizione osteoblastogena secondaria a iperespressione di DKK-1. Va segnalato che aggregati di cellule B CD20 sono stati evidenziati nel midollo osseo iuxta-articolare di soggetti con AR in associazione a fenomeni di neoformazione ossea endostale. Non è ancora chiara l'interpretazione di tale rilievo, né è chiaro se Rituximab interferisca con la risposta ossea endostale<sup>10</sup>.

Denosumab, l'unico farmaco biologico oggi disponibile per il trattamento dell'OP, è un anticorpo monoclonale anti-RANKL totalmente umanizzato. L'efficacia di Denosumab sul danno osseo da AR è stata valutata in uno studio di fase II multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato da placebo, disegnato per verificare gli effetti del farmaco sul danno strutturale in pazienti con AR trattati con MTX<sup>11</sup>. Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta al MTX di Denosumab somministrato ogni 6 mesi in due differenti dosi (60 e 180 mg) inibisce significativamente il danno strutturale dell'AR; l'effetto sembra essere più rapido e marcato con il dosaggio più elevato.

Tra i farmaci classicamente impiegati per il trattamento dell'OP postmenopausale, Teriparatide e Bisfosfonati hanno fornito prove di efficacia anche nell'OP in corso di AR. In uno studio della durata di 18 mesi è stato dimostrato che la risposta a Teriparatide nei soggetti con AR è ancora più favorevole rispetto a quella rilevata in donne con OP

postmenopausale<sup>12</sup>. Quanto ai Bisfosfonati, il loro impiego è stato ipotizzato e la loro efficacia dimostrata per il trattamento della perdita ossea, sistemica o localizzata, associata all'AR<sup>13</sup>.

Rimane dibattuta la questione se la deplezione delle cellule B o il blocco di IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  e della costimolazione possano promuovere la riparazione parziale o totale del danno strutturale in corrispondenza dell'erosione. Da un punto di vista fisiopatologico si tratta di un evento possibile giacché è verosimile che, a seguito dell'inibizione di citochine osteolesive, possa ristabilirsi l'omeostasi ossea e possano crearsi le condizioni per il blocco dell'attività osteoclastogenica e per la facilitazione di quella osteoformatrice. Evidenze recenti, sia pur limitate e non derivate da ampi studi clinici randomizzati e controllati, avallano tale ipotesi.

### **Spondiloartriti Sieronegative**

L'OP è una frequente comorbidità delle SpSn. Tra le SpSn quelle più studiate quanto a perdita ossea sono la SA e, in minor misura, l'ArPs. In entrambe le condizioni è più elevato il rischio di riduzione della Bone Mineral Density (BMD) e, conseguentemente, di eventi fratturativi.

L'aumento del rischio fratturativo associato a riduzione della BMD è stato oggetto di numerose ricerche ed è ben noto nella SA. In tale condizione le fratture a carico della colonna possono verificarsi anche per traumi di lieve entità. La prevalenza delle fratture vertebrali è molto variabile nei vari studi eseguiti e può arrivare fino al 30%.

Poiché la riduzione della BMD si può osservare sin dalle prime fasi di malattia, è da ritenere che la perdita di massa ossea in corso di SA non sia da ricondurre semplicisticamente alla compromissione funzionale e alla conseguente ipomobilità, entrambe tipiche della fasi più avanzate di malattia, ma piuttosto ad altri fattori e, in particolare, all'infiammazione locale e sistemica.

I mediatori dell'infiammazione coinvolti nella SA e nell'ArPs hanno un effetto deleterio sul rimodellamento osseo e, pertanto, non sorprende che i farmaci in grado di neutralizzarli abbiano effetti positivi sulla perdita ossea associata alle due condizioni.

Gli obiettivi principali della terapia delle SpSn sono il controllo dell'infiammazione e la protezione della struttura osteoarticolare. Il danno strutturale a carico della componente ossea delle articolazioni interessate, pur essendo condizionato dall'infiammazione tipica della malattia, riconosce anche meccanismi propri di natura immunologica.

La flogosi delle SpSn, promossa da prostaglandine e citochine infiammatorie (in particolare TNF $\alpha$ , IL-17, asse IL-23/17 e subunità p40 comune a IL-12 e IL-23), causa un danno osseo di entità e rilevanza variabili a seconda dell'entità, dell'estensione e della durata della malattia.

Poiché, come nell'AR, il coinvolgimento osseo e le lesioni strutturali conseguenti sono alla base degli esiti invalidanti e disabilitanti nel medio-lungo termine, ne deriva che un importante criterio di valutazione dell'efficacia dei farmaci impiegati nella SA e nell'ArPs è anche quello di verificare la loro capacità di intervenire sui processi immuno-flogistici alla base dei tipici fenomeni osteodistruttivi.

In uno studio effettuato in un contesto di primary care è stata rilevata una diminuzione del rischio di fratture cliniche in soggetti con SA trattati con Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS)<sup>14</sup>. In un altro studio è stato evidenziato che l'aumento del rischio di frattura si verificava nei pazienti con SA che non assumevano FANS con

regolarità<sup>15</sup>. Peraltro, secondo una più recente esperienza, i pazienti con SA che usano FANS sarebbero esposti a un aumento del rischio di fratture cliniche, probabilmente ascrivibile a condizioni cliniche più gravi<sup>16</sup>. I dati disponibili circa i rapporti intercorrenti tra utilizzo di FANS e riduzione del rischio fratturativo devono essere interpretati con cautela e tener conto delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei soggetti studiati.

Il meccanismo patogenetico dell'interessamento osseo promosso dalle citochine infiammatorie vede a livello molecolare l'attivazione di segnali mediati da RANKL e il coinvolgimento del segnale WNT e dei suoi principali inibitori Sclerostina e DKK-1.

Il TNF $\alpha$  è fortemente coinvolto nello sviluppo del danno osseo in corso di SA e ArPs secondo un meccanismo d'azione analogo a quello in corso di AR; pertanto, la sua inibizione con gli stessi agenti impiegati nell'AR risulta idonea ed efficace anche in senso osteoprotettivo.

Numerosi studi in pazienti con SA hanno dimostrato un favorevole effetto degli anti-TNF $\alpha$  sulla BMD. Una review sistematica di otto studi, tra cui uno randomizzato e controllato, ha valutato 568 pazienti con SA e ha dimostrato un aumento medio della BMD pari a 8.6% e 2.5% in corrispondenza rispettivamente della colonna lombare e dell'anca<sup>17</sup>.

Nei pazienti con ArPs è stata ripetutamente segnalata una bassa BMD con prevalenza molto variabile. Secondo quanto emerge da una recente revisione sistematica della letteratura, le evidenze circa un'associazione tra ArPs e riduzione della BMD necessitano di conferme e, pertanto, sono necessari approfondimenti mediante studi longitudinali ben disegnati. Ben definiti sono invece gli effetti favorevoli sul danno osseo in corso di ArPs a seguito di trattamento con agenti anti-TNF $\alpha$ .

In considerazione del complesso e rilevante ruolo osteolesivo svolto da IL-17 nella SA e nell'ArPs, l'impiego di agenti biologici neutralizzanti tale citochina può svolgere effetti favorevoli osteoprotettivi in entrambe le condizioni<sup>18</sup>; Effetti altrettanto favorevoli sono prevedibili a seguito di neutralizzazione dell'asse IL-23/17 e della subunità p40 comune a IL-12 e a IL-23<sup>19</sup>.

Così come nell'AR, il progresso scientifico ha consentito di identificare sempre più precisamente i meccanismi molecolari e cellulari alla base del danno osseo tipico delle SpSn, il cui trattamento, per essere efficace, deve svolgere non solo attività anti-infiammatoria ma anche osteoprotettiva. Le moderne risorse terapeutiche, neutralizzando in modo selettivo i mediatori coinvolti, permettono di contrastare e contenere il danno osseo, sia esso generalizzato o localizzato.

È verosimile che a seguito dell'inibizione delle citochine osteolesive coinvolte nella patogenesi delle SpSn possa ristabilirsi l'omeostasi ossea e possano crearsi le condizioni per il blocco dell'attività osteolesiva. È altrettanto verosimile che i Bisfosfonati possano efficacemente concorrere al contenimento della perdita ossea associata alle SpSn.

## **Conclusioni**

Le malattie reumatiche infiammatorie, per il loro carattere sistemico e per il frequente interessamento extra-articolare, sono molto spesso complicate da danno osseo e da aumento del rischio di frattura. Nell'AR, nell'ArPs e nella SA il coinvolgimento osseo infiammatorio è largamente documentato.

La patogenesi del danno osseo nelle sue molteplici espressioni clinico-radiologiche e l'incremento del rischio di fratture da fragilità sono verosimilmente multifattoriali e

dipendono direttamente o indirettamente dalla malattia reumatica alla quale sono associati e dalle sue complicanze. Oltre allo stato di attività della malattia, vanno considerati anche fattori genetici, metabolici e ormonali. È sempre più chiaro il ruolo svolto da interazioni complesse tra i mediatori dell'infiammazione, il sistema RANKL/RANK e il segnale WNT.

I numerosi e convincenti dati disponibili indicano che i farmaci biotecnologici impiegati nell'AR e nelle SpSn possono svolgere anche un importante ruolo osteoprotettivo, specie se impiegati tempestivamente.

Anche se numerosi studi clinici hanno dimostrato che un'appropriata e tempestiva terapia immunosoppressiva è in grado di prevenire e controllare sia la perdita ossea localizzata che quella sistemica, va tenuto presente nella programmazione della strategia terapeutica che l'impiego di GC, specie se protratto e ad alte dosi, può rappresentare un importante fattore di rischio addizionale in grado di favorire il danno osseo.

Non vi sono specifiche raccomandazioni per prevenire o contrastare il danno osseo conseguente alla flogosi tipica delle malattie reumatiche infiammatorie. Obbligatorie sono uno stile di vita sano e la supplementazione con calcio e vitamina D. Bisfosfonati, Denosumab e Teriparatide rappresentano valide opzioni terapeutiche nei soggetti con OP e in quelli con aumento del rischio di frattura, non essendoci alcuna controindicazione formale al loro impiego in prevenzione primaria e secondaria nel rispetto delle indicazioni della nuova nota 79 e dei criteri di sicurezza previsti per ciascun farmaco.

I numerosi e convincenti dati disponibili indicano che i farmaci biotecnologici impiegati nell'AR e nelle SpSn possono svolgere anche un importante ruolo osteoprotettivo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18.
2. Wei S, Kitaura H, Zhou P, et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 282-90.
3. Li H, Liu R, Chi S, et al. Adalimumab arrests bone loss in the spine and hip of active rheumatoid arthritis patients with osteopenia. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 134-5.
4. Østergaard M, Jacobsson LT, Schaufelberger C, et al. MRI assessment of early response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study applying MRI at weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 16. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1156-63.
5. Lisbona M, Maymó J, Solano A, et al. Association of bone edema with the progression of bone erosions quantified by hand magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis in remission. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 437-44.
6. Østergaard M, Emery P, Conaghan PG, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3712-22.
7. Korczowska I, Lacki JK, Hrycaj P. Influence of infliximab on cytokines network and markers of bone remodeling in rheumatoid arthritis patients. *Yonsei Med J* 2013; 54: 183-8.

8. Axmann R, Herman S, Zaiss M, et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1603-9.
9. Briot K, Rouanet S, Schaeffer T, et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2015; 82: 109-15.
10. Hayer S, Polzer K, Brandl A, et al. B-cell infiltrates induce endosteal bone formation in inflammatory arthritis. *J Bone Min Res* 2008; 23: 1650-60.
11. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-309.
12. Ebina K, Hashimoto J, Shi K, et al. Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2755-65.
13. Le Goff B, Berthelot JM, Maugars Y, et al. Alternative use of bisphosphonate therapy for rheumatic disease. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 3045-52.
14. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1839-42.
15. Muñoz-Ortego J, Vestergaard P, Rubio JB, et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1770-6.
16. Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: a nationwide case-control study. *Osteoporos Int* 2015; 26: 85-91.
17. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, et al. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 155-61.
18. McInnes IB, Sieper J, Braun J et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 349-56.
19. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 990-9.

Prof. Giovanni Minisola, Presidente Emerito della Società Italiana di Reumatologia  
Per la corrispondenza: [gminisola@hotmail.com](mailto:gminisola@hotmail.com)

# Quadri clinici d'esordio e conclamati del Lupus

## I. Preverte

### Introduzione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune e a eziologia sconosciuta, caratterizzata dall'interessamento di numerosi organi e apparati, e manifestazioni cliniche proteiformi a decorso evolutivo con andamento a poussées.

Attualmente si ritiene che vi sia un paziente affetto da LES ogni 5.000 abitanti. Secondo questa stima in Italia vi sarebbero 11.000 pazienti affetti da questa malattia. Tra i due sessi quello femminile risulta essere colpito prevalentemente, con un rapporto M/F di 1:9. Le popolazioni più frequentemente colpite sono quelle del Sud-est asiatico e quelle di razza nera. La causa precisa della malattia non è a tutt'oggi nota. Si ritiene che la combinazione di fattori ambientali, genetici, ormonali sia responsabile della patologia:

- 1) Fattori presenti nell'ambiente come microorganismi, in particolare certi tipi di virus, o sostanze tossiche tra cui alcuni tipi di farmaci;
- 2) Geni specifici che conferiscono la predisposizione alla malattia e che determinano la tendenza a sviluppare, in determinate circostanze e per effetto di stimoli ancora sconosciuti, risposte immunitarie anomale con produzione di autoanticorpi, cioè di anticorpi che aggrediscono i costituenti propri dell'organismo stesso anziché sostanze estranee.

La prognosi è notevolmente migliorata negli ultimi decenni grazie all'evoluzione delle tecniche diagnostiche che permettono una diagnosi più precoce, e grazie alle migliori e più avanzate scelte terapeutiche, passando da una sopravvivenza inferiore al 50% a 5 anni dalla diagnosi nel 1955, all'attuale 90% a 10 anni. Tuttavia, assistiamo sempre più frequentemente alla comparsa di comorbidità nei pazienti affetti da LES (diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, osteoporosi, infezioni), legate alla patologia stessa ma anche dovute alle terapie necessarie per il suo controllo. Il LES è una patologia definita come "sistemica" per enfatizzare il potenziale coinvolgimento flogistico dei tessuti connettivi di tutti gli organi e apparati, ed è annoverata pertanto tra le connettiviti. Non presenta un quadro clinico patognomonico e le manifestazioni cliniche più comuni e tipiche della patologia vengono riassunte con la rispettiva prevalenza nella seguente tabella (Tab. 1).

I protocolli terapeutici attuali mirano essenzialmente al raggiungimento di 2 obiettivi: minimizzare l'attività di malattia e prevenire la riattivazione della stessa. L'uso di steroidi orali e parenterali, immunomodulanti (antimalarici di sintesi), immunosoppressori orali e parenterali (methotrexate, ciclosporina A, ciclofosfamide, azatioprina, micofenolato mofetil) ha consentito di raggiungere tali obiettivi solo in parte, e al prezzo di effetti collaterali a volte rilevanti. Le evidenze di alcuni trials clinici controllati o di piccoli studi di coorte hanno dimostrato l'utilità, in subsets clinici particolari, di farmaci biologici come belimumab, rituximab, abatacept, abetimus, ecc. Recentemente diverse linee guida internazionali e nazionali sottolineano la necessità di un "tight control" dell'attività di malattia per prevenire l'evoluzione del coinvolgimento d'organo in danni irreversibili. Purtroppo l'inquadramento

del paziente entro i primi mesi di malattia e quindi il precoce inizio della terapia, non è sempre possibile in tutti i pazienti. Dall'insorgenza dei primi sintomi alla diagnosi passano in genere molti mesi, e il paziente oltre a non avere una diagnosi in tempi stretti, è costretto a compiere un percorso ad ostacoli, caratterizzato da passaggi tra specialisti e medici di medicina generale che non collaborano e/o che conoscono poco la patologia, da liste d'attesa lunghe che non permettono una presa in carico efficiente da parte dei centri di riferimento, tutto complicato dalle varie normative regionali che restano molto lontane dagli standard europei.

**Tabella 1: manifestazioni cliniche del LES**

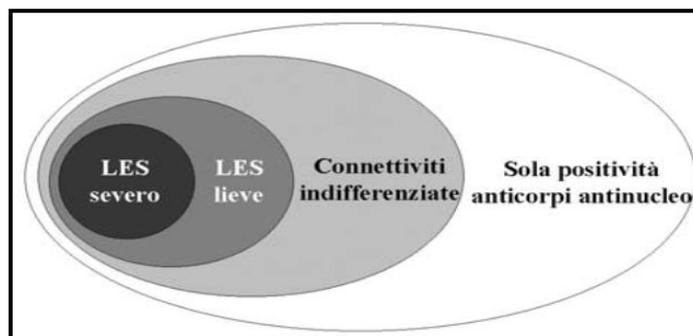
<b>ANA positività</b>	98%	
<b>Manifestazioni MUSCOLO-SCHELETRICHE</b>	95%	Artralgie, mialgie, poliartrite non erosiva. Miositi
<b>FEBBRE</b>	84%	
<b>Manifestazioni CUTANEE</b>	72%	Fotosensibilità, Rash malare, Ulcere orali, Rash discoide, Alopecia, Vasculite cutanea, Panniculite
<b>Lupus NEURO-PSICHIATRICO</b>	70-90%	Psicosi, ictus, corea, neuropatie periferiche, cefalea...
<b>Manifestazioni EMATOLOGICHE</b>	80%	Anemia, Piastrinopenia, Leucopenia, Linfopenia, Linfadenopatie
<b>Manifestazione CARDIACHE</b>	60%	Pericardite, Versamento pericardico, Endocardite di Libman-Sacks, Miocardite, Scompenso cardiaco, IMA
<b>Manifestazioni GASTROENTERICHE</b>	54%	Anoressia, nausea, vomito, pancreatite
<b>Manifestazioni POLMONARI</b>	50%	Pleurite, versamento pleurico, polmonite, ARDS, Ipertensione polmonare, fibrosi polmonare
<b>Manifestazioni RENALI</b>	46%	Proteinuria, glomerulo nefrite, IRA, IRC

### La diagnosi precoce

Il lupus, come abbiamo detto, è una malattia che, come poche altre, può dare manifestazioni a carico di qualsiasi organo o apparato. Questa affermazione va però interpretata in modo corretto.

Infatti, anche se effettivamente il LES può esordire con numerosi quadri clinici, vi sono alcune manifestazioni che per frequenza e/o importanza vanno considerate particolarmente caratteristiche della malattia. Tra queste vi sono le manifestazioni cutanee, l'artrite, le sierositi (pleurite e pericardite), le alterazioni renali e per finire le alterazioni ematologiche.

Il quadro clinico del LES è quindi estremamente vario: accanto a forme lievi o non ben definite vi sono forme severe. È importante però sottolineare come i casi severi siano poco frequenti rispetto alle forme meno impegnative (Fig.1).



**Fig. 1: LES e quadri simil-LES**

Il LES, soprattutto in fase precoce, può essere difficile da riconoscere. Infatti, molte manifestazioni della malattia sono assolutamente aspecifiche. Quelle generali come la febbre, l'astenia, la perdita di peso, i dolori muscolari e articolari sono comuni alla maggior parte dei processi morbosi di tipo sistemico. D'altra parte taluni quadri come la pleurite, la pericardite, l'artrite o la glomerulonefrite, sono del tutto sovrapponibili a quelli dovuti ad altre cause. Quando l'esordio della malattia avviene con uno solo dei quadri sopracitati può non essere facile formulare l'ipotesi di LES. Più semplice è il caso in cui tali quadri si associano tra loro o compaiono manifestazioni specifiche della malattia quali l'eritema a farfalla, il lupus discoide o alcuni anticorpi antinucleo specifici come l'anti-DNA nativo o l'anti-Sm.

Nel 1982 l'American College of Rheumatology (ACR) ha elaborato una serie di criteri per la classificazione del LES (Tab. 2). In base ad essi un determinato paziente viene classificato come malato di LES se presenta contemporaneamente o in successione almeno 4 degli 11 criteri elencati. Deve essere però ben chiaro che in presenza di un quadro clinico suggestivo la diagnosi di LES è possibile anche se essi non sono soddisfatti.

Riconoscere i *segni di allarme* della malattia, i cosiddetti *RED FLAGS*, potrebbe far porre il sospetto di LUPUS e aiutare il medico a inviare più precocemente il paziente allo specialista reumatologo e ridurre drasticamente i tempi legati alle procedure diagnostiche e all'impostazione terapeutica, migliorando la prognosi di una malattia che se non tempestivamente riconosciuta non risulta essere particolarmente benigna (Tab. 3).

I maggiori indici di attività di malattia vengono riportati in tabella e sono i seguenti: SELENA, SELENA-SLEDAI, ECLAM, BILAG e SLAM

Nella nostra pratica clinica noi utilizziamo l'ECLAM e il SELENA-SLEDAI 2k.

## **Early lupus project**

La diagnosi precoce permette un approccio terapeutico più tempestivo ci garantisce un successo terapeutico maggiore; tutto ciò si traduce in una migliore prognosi. Risulta di notevole importanza per tali ragioni conoscere e valutare le caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti affetti da LES all'inizio della loro malattia. Nasce da qui l'idea di implementare un progetto che abbiamo voluto denominare 'Early Lupus'.

Obiettivo del nostro studio è raccogliere le caratteristiche clinico-demografiche e sierologiche di una popolazione italiana di pazienti affetti da LES di recente insorgenza, allo scopo di ottenere informazioni sull'impatto di queste caratteristiche sul decorso e sulla prognosi della malattia. Il nostro è uno studio osservazionale prospettico multicentrico cui partecipano 9 centri italiani. Lo studio prevede l'arruolamento consecutivo di tutti i pazienti con diagnosi di LES formulata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (1997), con durata di malattia non superiore ai 12 mesi al momento dell'arruolamento. La durata del periodo di arruolamento è due anni, ed ha avuto inizio il primo gennaio 2012. Le caratteristiche demografiche, l'anamnesi, i sintomi, l'esame clinico, le caratteristiche di laboratorio, i farmaci, l'attività di malattia (valutata con ECLAM), il danno (valutato con SLICC damage index), la stima della qualità di vita del paziente (valutata VAS 0-10), alla visita di inclusione e successivamente almeno ogni 6 mesi, sono stati raccolti in uno specifico modulo cartaceo e trasferiti in un data base elettronico.

## Tabella 2

*Criteria per la classificazione del LES elaborati nel 1982 e rivisti nel 1997 dall'American College of Rheumatology (ACR).*

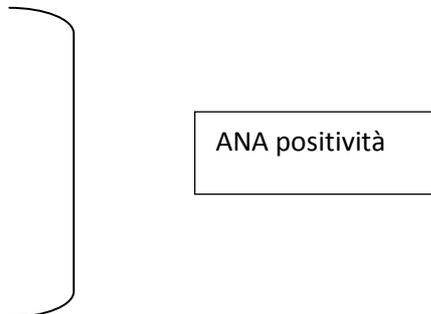
1. Eritema a farfalla
2. Eritema discoide
3. Fotosensibilità
4. Ulcere orali
5. Artrite
6. Sierosite (Pericardite e/o pleurite)
7. Glomerulonefrite (Proteinuria >0,5 g/die e/o cilindri cellulari)
8. Manifestazioni neurologiche (Psicosi/convulsioni)
9. Alterazioni ematologiche
  - a. Anemia emolitica
  - b. Leucopenia (<4000 mm<sup>3</sup>)
  - c. Linfocitopenia (<1500 mm<sup>3</sup>)
  - d. Trombocitopenia (<100.000 mm<sup>3</sup>)
10. Disordini immunologici
  - a. Autoanticorpi Anti-dsDNA
  - b. Autoanticorpi Anti-Sm
  - c.
    - positività degli anticorpi antifosfolipidi:
    - aumentati livelli di anticardiolipina di tipo IgG o IgM
    - positività del lupus anticoagulant
11. Autoanticorpi antinucleari (ANA)

Perché un paziente sia classificato come affetto da LES devono essere soddisfatti almeno 4 criteri.

## Tabella 3

### RED FLAGS PER EARLY LUPUS:

- Fenomeno di Raynaud
- Sintomi costituzionali
- Artralgia-artrite
- Fotosensibilità
- Sierositi
- Anormalità urinary
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Ipergammaglobulinemia



ANA positività

Specialmente in età fertile

Al 31/12/2013 sono stati arruolati 122 pazienti (103 F, 19 M), 115 di razza caucasica e 7 di altre etnie. L'età media (DS) dei pazienti al momento dell'arruolamento era 37.3 (14.3) anni; età media (DS) all'insorgenza (comparsa del primo sintomo

attribuibile alla malattia) era di 34.8 (14.3) anni, mentre alla diagnosi era 36.9 (14.3) anni. La durata media (DS) di malattia (dalla diagnosi all'arruolamento) è 2.9 (3.9) mesi, rappresentate nella tabella 4/1. Le manifestazioni clinico-laboratoristiche classificative del LES maggiormente rilevate sono state positività degli ANA (97.5%), disordini immunologici (85.2%), e coinvolgimento articolare (61.8); esse sono riassunte nella tabella 4/2. Per concludere, è da ritenere che la presente indagine riservi validi elementi per consentire sia una valutazione della evoluzione del profilo della malattia diagnosticata all'esordio, sia per strutturare una analisi prospettica in grado di suggerire adeguati approcci terapeutici in particolare nel mantenimento a lungo termine, e prognosi più precise e individualizzate: in definitiva un affinamento nella gestione medica della malattia a partire dal suo esordio.

**Tabella 4: caratteristiche della casistica**

Table 1 Demographics of the 122 patients with recent-onset SLE		Table 2 Frequency (from onset until enrolment) of the manifestations (%) included in the ACR classification criteria in the cohort of 122 patients with recent-onset SLE	
Women, no. (%)	103 (84.4)	ANA	97.5
Ethnicity, no. (%)		Immunologic disorders <sup>a</sup>	85.2
White	115 (94.3)	Arthritis	61.8
Black	4 (3.3)	Haematologic manifestations	55.7
Asian	3 (2.4)	Malar rash	31.1
Age at onset (first symptom/s of SLE), mean (SD) years	34.8 (14.3)	Photosensitivity	29.5
Age at diagnosis (fulfilment of ACR criteria), mean (SD) years	36.9 (14.3)	Serositis	27
Age at enrolment, mean (SD) years	37.3 (14.3)	Nephropathy	27
Disease duration (from diagnosis until enrolment), mean (SD) mo	2.9 (3.9)	Mucosal ulcers	11.5
Marital status %		Neurologic disorders	8.2
Married	46.8	Discoid rash	5.7
Single	34.5		
Widowed	1.8		
Divorced	–		
Separated	1.8		
Partner	14.7		
Years of school education			
<8, no. (%)	2		
8–13	69		
>13 no. (%)	29		
Smoking			
Ever smoked, no. (%)	47.4		
Actually smoking, no. (%)	31		

SLE: systemic lupus erythematosus; ACR: American College of Rheumatology.

<sup>a</sup>Anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA), anti-Sm, antiphospholipid antibodies.

ACR: American College of Rheumatology; SLE: systemic lupus erythematosus; ANA: antinuclear antibodies.

## Conclusioni

La diagnosi di LES può essere difficile all'esordio della malattia, soprattutto nei casi che presentano sintomi aspecifici. Eppure la diagnosi precoce è di fondamentale importanza per garantire una migliore prognosi ai pazienti affetti da questa patologia. Tuttavia non esistono biomarkers che possano aiutare a identificare la malattia nelle fasi precoci. Pertanto auspichiamo che la ricerca possa aiutarci a definire parametri clinico-laboratoristici e tecniche diagnostiche che agevolino il riconoscimento della malattia al suo esordio.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA 3rd, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: Emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 42-53.

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 299-308.

Sebastiani GD, Prevete I, Piga M, et al. Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus* 2015; 24: 1276-82.

Urowitz MB, Gladman DD, Ibanñez D, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 132-7.

Dott.ssa Imma Prevete UOSD Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [iprevete@scamilloforlanini.rm.it](mailto:iprevete@scamilloforlanini.rm.it)

# Diagnosi e follow-up della Sclerosi Sistemica (SSc)

## A. Iuliano

La terminologia impiegata per definire questa malattia prende origine da uno dei suoi più caratteristici segni: l'indurimento della pelle. E' una patologia autoimmune sistemica caratterizzata infatti da una progressiva fibrosi che coinvolge cute e organi interni a causa di una vasculopatia periferica. L'endotelina è il mediatore principale di tale patologia ed ha un'azione vasocotritrice, pro-infiammatoria e profibrotica.

Il fenomeno di Raynaud è il sintomo d'esordio e può precedere la comparsa di manifestazioni cliniche a carico di altri organi o apparati anche di molti anni. E' un disturbo della circolazione che si manifesta a carico delle dita delle mani e dei piedi ed è scatenato dal freddo e talora da stress emotivi. E' caratterizzato da una prima fase di ischemia in cui si nota il colore bianco delle dita, seguita da una fase di stasi ematica in cui le dita appaiono cianotiche e infine da una fase di iperemia in cui le estremità appaiono rosse e si associa dolore. Nella maggior parte dei casi il fenomeno di Raynaud si manifesta isolatamente e viene pertanto indicato come primitivo. In una percentuale minore di casi, questo sintomo precede e/o accompagna altri sintomi nell'ambito di malattie del tessuto connettivo, come la Sclerosi Sistemica (SSc). Si deve sospettare un fenomeno di Raynaud secondario se il disturbo compare per la prima volta in età adulta e se si accompagna ad ulcere cutanee o ad alterazioni della capillaroscopia o a positività di anticorpi specifici. Altri segni della SSc sono: ulcere, teleangectasie, manifestazioni muscolo-scheletriche, lesioni a carico di polmoni (interstiziopatia polmonare, ipertensione polmonare), rene (insufficienza renale cronica, crisi renale sclerodermica cioè insufficienza renale rapidamente progressiva con ipertensione arteriosa maligna), apparato gastroenterico (esofagiti) e cuore (disturbi di conduzione e del ritmo, miocarditi).

Si distingue una forma cutanea limitata e una forma diffusa. Nella forma diffusa si possono notare le seguenti caratteristiche:

1. esordio entro un anno dalla comparsa del fenomeno di Raynaud con modificazioni dell'elasticità cutanea;
2. coinvolgimento della cute del tronco e degli arti prossimalmente al gomito e al ginocchio;
3. presenza di scrosci tendinei, miositi, artriti;
4. precoce comparsa di interessamento viscerale: interstiziopatia polmonare, insufficienza renale, diffuso coinvolgimento gastro-intestinale e cardiaco;
5. elevata frequenza di anticorpi anti topoisomerasi I (presente nel 30% dei pazienti), Anti RNA polimerasi I, II o III (nel 25 % nelle casistiche USA, raro in Europa), anticorpi anti centromero (ACA);
6. netta riduzione della densità capillare alla capillaroscopia.

Nella forma limitata (CREST) si osservano invece le seguenti caratteristiche:

1. fenomeno di Raynaud presente da anni, con coinvolgimento cutaneo delle mani, volto, piedi, avambracci e gambe (distalmente rispetto a gomiti e ginocchia);

2. comparsa tardiva di ipertensione polmonare isolata, con o senza interstiziopatia (incidenza del 10-15%), calcificazioni sottocutanee, teleangectasie e coinvolgimento gastroenterico;
3. alta incidenza di anticorpi anticentromero (70-80%) e anti topoisomerasi-I (10%);
4. megacapillari alla capillaroscopia.

In accordo con i criteri classificativi ACR del 1980, si può porre diagnosi in presenza di scleroderma prossimale (criterio maggiore) oppure in presenza di due condizioni fra sclerodattilia, ulcere necrotiche, fibrosi bilaterale alle basi polmonari alla radiografia del torace (criteri minori). Questi criteri sono ormai superati in quanto permettono di porre una diagnosi tardiva. Sono stati recentemente approvati i criteri ACR/EULAR 2013<sup>1</sup> che considerano diversi items e permettono la diagnosi di SSc conclamata quando il punteggio cumulativo degli items presentati dal paziente è uguale o superiore a 9 (Tab. 1).

Tabella 1

Item	Sub-item(s)	Weight/score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints ( <i>sufficient criterion</i> )	–	9
Skin thickening of the fingers ( <i>only count the higher score</i> )	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions ( <i>only count the higher score</i> )	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease ( <i>maximum score is 2</i> )	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) ( <i>maximum score is 3</i> )	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

\*These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a systemic sclerosis study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (eg, nephrogenic sclerosing fibrosis, generalised morphea, eosinophilic fasciitis, sclerodema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy).

†The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients with a total score of  $\geq 9$  are classified as having definite systemic sclerosis. SSc, systemic sclerosis.

Anche questi criteri non soddisfano però appieno la ricerca di una diagnosi precoce e per questo motivo è stato creato il progetto VEDOSS (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis)<sup>2</sup> in cui sono stati individuati tre caratteristiche: fenomeno di Raynaud con anomalie capillaroscopiche, presenza di puffy fingers (mani edematose e paffute) e positività di anticorpi specifici per SSc. La contemporanea presenza dei tre segni permette di poter porre diagnosi di SSc.

La capillaroscopia riveste un ruolo di primo piano nella diagnosi delle affezioni che rientrano nell'ambito degli '**scleroderma spectrum disorders**' (sclerosi sistemica, connettivite mista, connettivite non differenziata, dermatomiosite) ed è considerata un'indagine di 'primo livello' nei pazienti con f.di Raynaud per la ricerca dello scleroderma pattern (megacapillari e aree avascolari). Esistono inoltre anticorpi specifici che possono indicare dei subset di malattia: gli anticentromero per la forma cutanea limitata; gli anti RNA polimerasi I e III e gli antitopoisomerasi per la forma cutanea diffusa.

Le indagini per la diagnosi di malattia, per la ricerca e la stadiazione dell'impegno d'organo comprendono inoltre:

- spirometria, DLCO, TC torace ad alta risoluzione per lo studio dei polmoni;
- ECG Holter, ecocardiogramma con eventuale cateterismo dx, RMN cardiaca per lo studio del cuore;
- manometria esofagea e rettale, radiografia ed esofagogastroduodenoscopia per lo studio del digerente.

Lo studio della funzionalità polmonare e cardiaca sono raccomandate ogni sei mesi nel follow-up della SSc.

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

Hoogen F, Khanna D, Johnson SR, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.

Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2087-93.

Dott.ssa Annamaria Iuliano, UOSD Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [aiuliano@scamilloforlanini.rm.it](mailto:aiuliano@scamilloforlanini.rm.it)

# La clinica delle Spondiloartriti sieronegative

## V. Bruzzese

Le spondiloartriti (SpA) sieronegative rappresentano un gruppo di patologie appartenenti alla stessa famiglia, in quanto sono caratterizzate da fisiopatogenesi e sintomi clinici comuni.

Le principali forme di spondiloartriti sono la Spondilite anchilosante (AS), la Spondiloartrite psoriasica (PsA), le Enterospondiloartriti, le Artriti reattive, la sindrome di Reiter e le Spondiloartriti indifferenziate. Recentemente è stata introdotta un'altra forma denominata "SpA non radiografica". Questa forma è caratterizzata dalla presenza di dolore lombare infiammatorio cronico con evidenza alla Risonanza Magnetica Nucleare di sacro ileite e/o edema osseo, in assenza di lesioni articolari alla radiologia convenzionale. È questa una forma precoce di SpA che in circa il 50% dei casi, a 10 anni, evolve verso una AS, ma che può evolvere in qualsiasi altra forma o rimanere tale per tutta la vita. L'importanza di questa condizione consiste nell'approccio terapeutico precoce anche con farmaci biologici per bloccare l'evoluzione della malattia ed evitare la disabilità. Questo approccio terapeutico è conforme alle più recenti linee guida che evidenziano nel "Treat to Target" e nel "Tight control" due strategie importanti per il raggiungimento della remissione completa dell'attività di malattia<sup>1</sup>.

I sintomi clinici comuni che caratterizzano le SpA sono la dattilite (dito a salsicciotto), l'entesite, il coinvolgimento della colonna vertebrale e delle articolazioni sacroiliache con il dolore lombare cronico di tipo infiammatorio, l'artrite periferica asimmetrica e le manifestazioni extraarticolari di cui l'uveite anteriore risulta la più frequente. Inoltre la frequente associazione con la positività per l'HLA-B27 e la sieronegatività per il fattore reumatoide caratterizzano queste forme.

Il dolore lombare infiammatorio cronico rappresenta il sintomo fondamentale per le SpA ad interessamento assiale. Esso si caratterizza per un dolore più intenso a riposo con picco di intensità durante la notte e al risveglio al mattino e miglioramento durante la giornata con l'attività fisica. Le SpA con interessamento periferico sono invece caratterizzate dall'artrite asimmetrica, dalla dattilite o dall'entesite.

La AS si caratterizza per un peculiare interessamento assiale che porta alla rapida formazione di sindesmofiti. Nella fase iniziale si possono riconoscere con la radiologia convenzionale della colonna alcune alterazioni, quali lo "squadrimento della vertebra", per erosione dei pinnacoli anteriori, superiori ed inferiori (Romanus lesion). Nelle fasi tardive, non curate, si evidenzia alla radiologia convenzionale la tipica colonna "a canna di bambù". Alcune forme si complicano con una spondilodiscite infiammatoria definita come "Andersson lesion", che in alcuni casi può anche essere l'unico segno clinico dell'esordio di una SpA<sup>2</sup>.

Il paziente con AS presenta una rapida compromissione della mobilità della colonna con rigidità, ipercifosi ed impossibilità ad alzare la testa (uomo che non vede mai il cielo). L'HLA B27 è presente in circa il 90% dei casi.

La PsA si caratterizza per l'entesite e la presenza di psoriasi cutanea e/o onicopatia psoriasica. In alcuni casi la psoriasi insorge dopo l'interessamento articolare o può essere presente solo nei familiari del paziente. La classificazione è stata recentemente rivista e semplificata in due forme principali: la periferica e l'assiale. Il tipo periferico può essere oligoarticolare con interessamento di meno di 5 articolazioni o poliarticolare con interessamento di più di 5 articolazioni; la forma assiale si manifesta con o senza artrite periferica, nel cui contesto possono occorrere l'artrite distale interfalangea e l'artrite mutilante.

La PsA ha un decorso spesso fluttuante con remissioni e riattivazioni. L'interessamento assiale è caratterizzato da sacroileite e formazioni di sindesmofiti, più grossolani di quelli della AS. L'interessamento periferico può essere anche aggressivo, con distruzioni articolari soprattutto a livello delle interfalangee distali delle dita delle mani e dei piedi con il tipico quadro radiologico della "pencil in cup". Nella forma mutilante la distruzione delle falangi delle mani porta al caratteristico aspetto del dito "a canocchiale".

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) si possono complicare, nel loro lungo decorso, con un interessamento articolare sia esso assiale che periferico. Il coinvolgimento articolare in corso di MICI si presenta con una frequenza intorno al 20% dei pazienti. Interessante notare che la SpA può precedere in alcuni casi l'insorgenza della MICI, soprattutto per la colite ulcerosa e che in altri casi la stessa malattia intestinale può decorrere in maniera asintomatica o paucisintomatica e l'espressione articolare è preponderante. In corso di Enterospondiloartriti l'interessamento cutaneo è caratterizzato dall'eritema nodoso e dal pioderma gangrenoso.

Le SpA reattive sono forme ben conosciute e nosologicamente ben definite. Le SpA secondarie ad infezioni intestinali e genito urinarie, le artriti virali, l'artrite di Lyme sono le forme più frequenti. La sindrome di Reiter è una SpA reattiva caratterizzata dalla triade: uretrite (o enterite), congiuntivite ed artrite.

Recentemente sono state descritte delle forme con interessamento articolare sia assiale che periferico, associate a caratteristiche patologie cutanee che comprendono il Pioderma gangrenoso, l'Acne conglobata e l'Idradenite suppurativa. La prima forma descritta con tutte e tre le manifestazioni cutanee ed un interessamento assiale tipico di una SpA è stata denominata sindrome PASS<sup>3</sup>.

Una successiva descrizione comprendeva le tre forme cutanee con un interessamento articolare periferico, denominata sindrome PAPASH<sup>4</sup>. Precedentemente le tre manifestazioni cutanee venivano incluse in una sindrome denominata PASH<sup>5</sup>, in cui l'interessamento articolare era assente. Sono forme a verosimile predisposizione genetica in cui un "trigger" a partenza dalle lesioni cutanee determina una attivazione dell'inflammosoma con iperproduzione di citochine infiammatorie, in particolare Interleukina-1 e TNF $\alpha$ . Queste ultime determinano l'infiammazione articolare. Si tratta di malattie autoinfiammatorie in cui c'è una disregolazione del sistema dell'immunità innata.

La sindrome PASS può essere considerata il prototipo di queste forme e può essere sicuramente annoverata tra le SpA di tipo reattivo.

Le SpA sono malattie complesse, spesso subdole, la cui diagnosi non è sempre facile. Una diagnosi precoce è comunque indispensabile per poter attuare una terapia specifica che possa bloccare l'evoluzione delle malattie, molto spesso di tipo invalidante.

## BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 6-16.
2. Bruzzese V. Spondylodiscitis as the only clinical manifestation of the onset of psoriatic spondyloarthritis. *Reumatismo* 2011; 63: 38-43.
3. Bruzzese V. Pyoderma Gangrenosum, Acne Conglobata, Suppurative Hidradenitis and Axial Spondyloarthritis. Efficacy of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Therapy. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 413-5.
4. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne and Hidradenitis Suppurativa (PAPASH): A new Autoinflammatory Syndrome Associated with a Novel mutation of the PSTPIP1. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 762-4.
5. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, et al. Pyoderma Gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) -a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 409-1.

Dott. Vincenzo Bruzzese, UOC Medicina Interna, Presidio Nuovo Regina Margherita, ASL Roma 1.

Per la corrispondenza: [vinbruzzese@tiscali.it](mailto:vinbruzzese@tiscali.it)

## Il Sessione

### Terapia innovativa dell'Artrite Reumatoide

#### P. Conigliaro

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia cronica progressiva ed invalidante che coinvolge le articolazioni diartroidali e determina una perdita della funzionalità articolare, riduce la qualità di vita ed aumenta la morbilità e mortalità di chi ne è affetto<sup>1</sup>. La perdita della tolleranza verso il self rappresenta il primo evento immunologico che porta allo sviluppo dell'autoimmunità. Soggetti con suscettibilità genetica sotto l'influenza di fattori ambientali, come il fumo di sigaretta e l'esposizione a trigger infettivi, possono sviluppare fenomeni autoimmunitari come la produzione di anticorpi anti-peptidi ciclici citrullinati (ACPA) e fattore reumatoide (FR)<sup>2</sup>. Diversi aplotipi HLA e non-HLA possono esercitare un ruolo importante nello sviluppo o meno degli ACPA. Il FR e gli ACPA sono dei marcatori sierologici dell'AR; durante la fase immunologica preclinica della malattia la presenza degli autoanticorpi è stata dimostrata. La presenza degli ACPA, inoltre, rappresenta un fattore di rischio indipendente di sviluppo della malattia conclamata in pazienti con artrite indifferenziata o artralgie. Gli autoanticorpi si associano inoltre ad una malattia erosiva, aggressiva, ad una perdita di massa ossea, all'infiammazione sistemica e locale e ad una maggiore mortalità<sup>3-6</sup>. Tuttavia, sebbene il FR e gli ACPA sono marcatori distintivi della malattia, esiste una minoranza di pazienti affetti da AR in cui tali anticorpi non si riscontrano a livello sierico; in questo caso si parla di "artrite sieronegativa"<sup>7</sup>.

Negli ultimi anni la terapia dell'AR è profondamente cambiata; l'avvento dei farmaci biotecnologici ha migliorato la prognosi *quoad validitatem* dei malati. Gran parte del merito è dovuto al migliore armamentario terapeutico e al sempre più diffuso intervento precoce. Fino a pochi anni fa, i soli farmaci disponibili per l'AR erano i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), il cortisone ed i farmaci anti reumatici modificatori di malattia (DMARDs). Oggi, l'arrivo dei farmaci biologici ha notevolmente modificato l'evoluzione della patologia e ridotto nettamente la disabilità<sup>8</sup>. Le raccomandazioni EULAR aggiornate al 2013 indicano i DMARDs come prima strategia terapeutica alla diagnosi di AR. Si tratta di farmaci che diminuiscono i segni e i sintomi della malattia e ne ritardano la progressione del danno osseo radiologico. Fanno parte di questa classe il Methotrexate, la Sulfasalazina, la Leflunomide, l'Azatioprina e l'Idrossiclorochina. In particolar modo, come primo trattamento viene suggerito il Methotrexate in monoterapia o in associazione con glucocorticoidi oppure combinato con altri DMARDs. Qualora ci fossero controindicazioni per il Methotrexate, si dovrebbe considerare l'uso della Leflunomide o della Sulfasalazina. Qualora non si arrivi al target prefissato, ovvero la remissione clinica oppure la bassa attività di malattia, con il primo DMARD, la strategia terapeutica dovrebbe vagliare l'utilizzo di un altro DMARD oppure di un agente biologico<sup>9</sup>.

Nove diverse terapie biologiche hanno l'indicazione per il trattamento dell'AR: sette sono inibitori delle citochine proinfiammatorie, uno è rivolto contro i linfociti B e l'ultimo contro i linfociti T. Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab ed Infliximab hanno come bersaglio il TNF $\alpha$ ; Anakinra è un inibitore del recettore della IL1; Tocilizumab

agisce impedendo il legame dell'interleuchina 6 con il proprio recettore. Rituximab ed Abatacept funzionano rispettivamente contro i linfociti B ed i linfociti T. La risposta clinica alla terapia impiegata dipende da molteplici fattori quali età, sesso, fumo, geni, positività degli autoanticorpi, attività di malattia, numero di farmaci precedentemente impiegati e terapia concomitante<sup>10</sup>. Un altro fattore che determina la risposta clinica è la strategia terapeutica impiegata. Diversi studi hanno dimostrato come una strategia intensiva di tipo "tight control" sia superiore alla terapia convenzionale<sup>11</sup>. Recentemente sono state pubblicate le raccomandazioni "treat to target" del 2014 in cui si evidenzia come in presenza di una malattia attiva il principale target terapeutico dovrebbe essere la remissione clinica nei pazienti con malattia precoce (inferiore ad un anno) e la bassa attività di malattia nei pazienti con malattia di lunga durata. Questi target terapeutici dovrebbero valutati periodicamente (ogni 1-3 mesi) mediante l'uso di indici compositi e la terapia modificata considerando le comorbidità e altre fattori inerenti al paziente. Una volta che il target terapeutico è stato raggiunto, dovrebbe essere mantenuto nel tempo, per almeno 3-6 mesi, e la terapia dovrebbe essere modificata qualora il target non venga mantenuto<sup>12</sup>. Nuovi farmaci biologici sono attualmente studiati come farmaci diretti contro IL-6 (Sirukumab, Olokizumab, Sarilumab, Clazakizumab), farmaci diretti contro i linfociti B (Ocrelizumab), farmaci diretti contro IL-17 (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab) questi ultimi che tuttavia sembrano dimostrare un'efficacia inferiore a quella degli anti-TNF. Recentemente sono stati approvate due nuove terapie sintetiche: Tofacitinib, approvato da FDA nel Novembre 2012 e da EMA che ha dato un parere positivo a Gennaio 2017; Baricitinib che ha ricevuto parere positivo dall'EMA a Dicembre 2016. Tofacitinib è un inibitore di JAK3 che previene la fosforilazione di STAT, la sua traslocazione nel nucleo e attivazione della trascrizione di geni che codificano per citochine pro-infiammatorie. Baricitinib è un inibitore selettivo di JAK 2 e JAK1 inibisce la fosforilazione di STAT3 e STAT4 e la produzione di IL-17 e IL-22. Tofacitinib e Baricitinib sono terapie orali con efficacia simile a quella dei biologici ed un minore costo<sup>13</sup>. Le terapie per l'AR insieme ad un approccio di tipo "tight control" permetteranno ad un maggior numero di pazienti di raggiungere la remissione clinica e ritarderanno la progressione del danno osseo con il fine ultimo di ridurre l'invalidità ed aumentare la qualità della vita dei malati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Calabrò A, Caterino AL, Elefante E, et al. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2016; 34: 357-72.
2. Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, et al. Autoantibodies in inflammatory arthritis. Autoimmun Rev 2016; 15: 673-83.
3. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. Ann Rheum Dis 2004; 63: 1587-93.
4. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 144-52.
5. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic

- bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 226.
6. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-6.
  7. Alessandri C, Conti F, Conigliaro P, Mancini R, Massaro L, Valesini G. Seronegative autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 52-9.
  8. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-7.
  9. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509.
  10. Daïen CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 386148.
  11. Pincus T, Castrejón I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. *Bull Hosp Jt Dis* 2013; 71 Suppl 1: S33-40.
  12. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 3-15.
  13. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388: 2023-2038.

Prof.ssa Paola Conigliaro, Specialista in Reumatologia, Ricercatore Universitario, UOC Reumatologia, Università di Roma Tor Vergata

Per la corrispondenza: [paola.conigliaro@uniroma2.it](mailto:paola.conigliaro@uniroma2.it)

# La terapia del Lupus Eritematoso Sistemico

## GD. Sebastiani

Le malattie autoimmuni sistemiche (MAIS) sono un vasto gruppo di condizioni morbose che presentano caratteristiche cliniche e laboratoristiche sia specifiche o fortemente suggestive per una diagnosi precisa, sia aspecifiche e condivise tra molte di esse.

Tra esse, il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è il prototipo delle malattie autoimmuni sistemiche. E' caratterizzato dalla produzione di numerosi autoanticorpi e da sintomi che possono riguardare tutti gli organi e apparati. La malattia colpisce prevalentemente il sesso femminile (F:M=9:1), ed esordisce prevalentemente tra i 20 e i 40 anni di età. E' bene tuttavia ricordare che ci sono casi ad esordio giovanile (il 20% dei casi esordisce prima dei 16 anni) e in età senile (il 15% dei casi esordisce dopo i 55 anni). L'incidenza del LES è di 2-8 casi/100.000/anno, mentre la prevalenza è circa 10 volte maggiore. La malattia è più frequente e più grave in alcuni gruppi etnici, quali Afro-Americani e Ispanici.

Il LES esordisce più spesso con sintomi cutanei, dell'apparato osteoarticolare ed ematologici<sup>1</sup>. Molto frequente è anche l'impegno renale. In questo caso, i sintomi sono più insidiosi e in alcuni casi si riscontrano soltanto alterazioni dell'esame delle urine.

La diagnosi può essere difficile, specie nelle prime fasi della malattia. Si basa sull'insieme dei dati clinici e di alcune caratteristiche di laboratorio, quali la positività degli anticorpi anti-nucleo (presenti nella quasi totalità dei casi), degli anticorpi anti-dsDNA (presenti all'esordio in circa il 50% dei casi), la riduzione dei fattori C3 e C4 del complemento. I criteri classificativi, sviluppati per confrontare casistiche provenienti da centri differenti, rappresentano un valido aiuto per la diagnosi<sup>2</sup>.

La prognosi della malattia è molto migliorata nel corso dei decenni; attualmente la sopravvivenza a 10 anni è circa del 90%, mentre fino a qualche decade fa era solo del 50%<sup>3</sup>. Il miglioramento della prognosi è legato soprattutto alla maggior precocità della diagnosi e alla disponibilità di trattamenti farmacologici efficaci<sup>4</sup>.

La remissione completa della malattia in assenza di terapia si osserva in una piccola percentuale di pazienti, mentre nella maggior parte dei casi è necessario proseguire i farmaci per stabilizzare la malattia. I farmaci tradizionali nel lungo termine possono avere effetti collaterali importanti (infezioni, osteoporosi, malattie cardiovascolari). Inoltre, alcuni casi di LES sono resistenti agli schemi terapeutici convenzionali. Per questi motivi non si esauriscono gli sforzi tesi ad identificare schemi terapeutici più efficaci e con minori effetti collaterali. A questo scopo, ci si è mossi verso due direttive fondamentali: l'ottimizzazione dell'uso di farmaci già esistenti, e la ricerca di nuovi farmaci. Un esempio di ottimizzazione di schemi terapeutici già in uso nel LES è lo schema di induzione della

remissione della nefrite lupica con dosi di ciclofosfamide più basse, e quindi meno tossiche, rispetto a quelle previste nei protocolli classici nell'NIH Statunitense.

Lo schema dell'Euro-Lupus, un gruppo Europeo di ricerca sul LES, ha dimostrato pari efficacia e minor tossicità rispetto a schemi con dosi più elevate di ciclofosfamide. Per quanto riguarda la ricerca di farmaci innovativi, abbiamo esempi sia di farmaci già utilizzati nel trattamento di altre malattie, quali il Rituximab, che di farmaci espressamente studiati per il LES, quali Belimumab ed Epratuzumab.

In particolare il Belimumab, di recente approvato per il trattamento del LES attivo, ha dimostrato nei trials clinici finora condotti la sua efficacia e buona tollerabilità. Belimumab è un anticorpo monoclonale interamente umanizzato che si lega in modo specifico al BAFF (B-cell activating factor), il che impedisce l'interazione del BAFF con il suo recettore. Il trattamento con Belimumab provoca la riduzione dei linfociti B periferici, sia naive che attivati. Due studi RCT di fase III (BLISS-52 e BLISS-76) hanno confrontato Belimumab al dosaggio di 10 mg/Kg con placebo, come trattamento addizionale ai farmaci già in atto (corticosteroidi e immunosoppressori)<sup>5,6</sup>. I partecipanti ai trials dovevano avere una malattia in fase di attività clinica (valutata tramite l'indice clinimetrico di attività del LES SELENA-SLEDAI) e positività degli autoanticorpi (ANA o anti-dsDNA). In entrambi gli studi l'endpoint primario era l'efficacia, valutata tramite l'indice SRI (SLE Responder Index) a 52 settimane. I risultati hanno evidenziato che la risposta era significativamente maggiore con Belimumab rispetto al placebo.

Il Belimumab è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con LES attivo nonostante la terapia standard. I pazienti con attività di malattia elevata, in particolare con impegno muscoloscheletrico e mucocutaneo, hanno mostrato di trarre i maggiori vantaggi dalla terapia con Belimumab. Il farmaco non è ancora stato valutato, e di conseguenza non è indicato, nei pazienti con nefrite lupica grave, cioè con proteinuria maggiore di 6 g/die o creatinina < 221 micromol/L. E' attualmente in corso uno studio (BLISS-LN) per valutare l'efficacia del Belimumab nei pazienti con nefrite lupica attiva.

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il CD20 sulla membrana dei linfociti B, che conduce alla deplezione delle cellule B mature e dei precursori dei B dallo stadio pre-B fino alle cellule memory. Lo studio LUNAR, uno studio RCT di fase III condotto con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tollerabilità del Rituximab in 144 pazienti con glomerulonefrite lupica attiva, non è riuscito a dimostrare una differenza significativa rispetto al placebo in termini di efficacia, nonostante la percentuale di risposta fosse maggiore nei pazienti con Rituximab (57% vs 46%)<sup>7</sup>. Lo studio prevedeva due infusioni di Rituximab, 1 g ciascuna, a distanza di due settimane, da ripetere dopo sei mesi, in aggiunta alla terapia standard (steroidi e micofenolato). I risultati negativi del LUNAR contrastano con una vasta letteratura e con l'esperienza clinica maturata nei più qualificati centri per il LES a supporto dell'efficacia del Rituximab nei pazienti con LES refrattario alle terapie tradizionali. I motivi del fallimento del Rituximab nello studio LUNAR, come anche nell'analogo studio EXPLORER che ha valutato il Rituximab nel LES senza impegno renale<sup>8</sup>, sono molteplici. Tra i più importanti, la popolazione trattata differente da quella che tradizionalmente trae beneficio dal farmaco, cioè i pazienti con LES refrattario alla terapia standard; l'inclusione di pazienti già in trattamento con immunosoppressori e

steroidi a dosi elevate; l'esiguità della casistica. A questo proposito, occorre sottolineare che l'*effect size*, cioè la differenza tra farmaco e placebo, era maggiore nel LUNAR rispetto ai trials con il Belimumab, che tuttavia avevano arruolato una casistica più numerosa.

Di recente, uno studio in aperto ha valutato Rituximab in associazione a micofenolato, in assenza di steroidi, nei pazienti con nefrite lupica attiva, mostrando risultati molto promettenti. I risultati di questo studio hanno stimolato il RITUXILUP, un trial RCT che valuta Rituximab in associazione a micofenolato, senza corticosteroidi, nei pazienti con nefrite lupica. Inoltre, il gruppo Europeo per lo studio del LES, di cui fa parte anche il nostro centro, sta conducendo lo studio RING, che valuta il Rituximab nei pazienti con nefrite lupica che hanno fallito gli schemi di trattamento convenzionali.

## Conclusioni

Nonostante i progressi nel campo della diagnosi e della terapia del LES, molto deve ancora essere fatto al fine di migliorare la prognosi di questi pazienti, ridurre la mortalità, ridurre le comorbidità indotte dalla terapia farmacologica e dall'attività di malattia, ridurre l'utilizzo di corticosteroidi, ridurre la frequenza delle riacutizzazioni. A tale proposito, sono stati creati network collaborativi internazionali, con l'intento di dare una risposta ai bisogni tuttora non soddisfatti (*unmet needs*) dei pazienti affetti da questa grave malattia autoimmune. Gli sforzi dei ricercatori sono tesi ad incrementare l'efficacia dei trattamenti già esistenti, attraverso il monitoraggio del livello dei farmaci, e alla scoperta di nuove terapie basate su agenti biologici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sebastiani GD, Prevete I, Piga M, et al. Early Lupus Project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus* 2015; 24: 1276-82.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
3. Cervera R, Khamashta MA, Sebastiani GD, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003; 82: 299-308.
4. Houssiau FA, Vasconcelos C, Sebastiani GD, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 61-4.
5. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721-31.
6. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3918-30.

7. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-26.
8. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 201; 20: 709-16.

Dott. Gian Domenico Sebastiani, Direttore U.O.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [GSebastiani@scamilloforlanini.rm.it](mailto:GSebastiani@scamilloforlanini.rm.it)

# La Terapia della Sclerosi Sistemica

## S. Antonelli

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia cronica autoimmune caratterizzata prevalentemente da tre aspetti: fibrosi cutanea e di alcuni organi interni, alterazione del microcircolo, attivazione immunitaria con presenza di specifici autoanticorpi. La gestione del paziente affetto da SSc rappresenta ancora oggi una sfida perché l'armamentario terapeutico disponibile è limitato e nessuna terapia ha di fatto dimostrato essere capace di modificare radicalmente il decorso della malattia. Infatti, nonostante le recenti acquisizioni terapeutiche, le complicanze cardiopolmonari rappresentano una causa di elevata mortalità<sup>1</sup>. In considerazione della mancanza di una "terapia di fondo" e della variabilità clinica della malattia la strategia terapeutica si fonda sulla cosiddetta "organ-targeted therapy" che si traduce nell'uso di specifici farmaci correlati all'impegno dell'apparato colpito.

### Trattamento dei disordini vascolari

La vasculopatia rappresenta un costante impegno in corso di SSc e coinvolge il microcircolo sia dei vasi periferici che viscerali e l'ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) conseguente all'angiopatia obliterante del circolo polmonare ne è un chiaro esempio<sup>2</sup>. Nell'ultimo decennio si è rivolta particolare attenzione allo screening diagnostico di questa patologia al fine di identificarla già nelle prime fasi di malattia. L'introduzione degli antagonisti recettoriali dell'endotelina, degli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5), e dei nuovi analoghi della prostaciclina, soprattutto se utilizzati in combinazione e nelle prime fasi di malattia, ha migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da IAP. Inoltre, sia l'antagonista recettoriale dell'endotelina "Bosentan" che l'inibitore della PDE-5 "Sildenafil" hanno dimostrato in Trials Controllati Randomizzati (RCT) efficacia sia nel fenomeno di Raynaud che nella prevenzione di nuove ulcere digitali<sup>3,4</sup>.

### Terapia immunosoppressiva

Nonostante ancora oggi manchino delle chiare evidenze sulla loro utilità, alcuni immunosoppressori rappresentano un efficace ausilio terapeutico contro l'impegno di organi interni, primo tra tutti il polmone. Lo Scleroderma Lung Study-1, il primo RCT che includeva pazienti con impegno interstiziale polmonare trattati con ciclofosfamide (CFX) per via orale al dosaggio di 1-2 mg/kg/die, ha evidenziato un miglioramento, anche se modesto, della Capacità Vitale Forzata (FVC), in assenza di incremento della Capacità di Diffusione al Monossido di Carbonio (DLCO)<sup>5</sup>. Recenti pubblicazioni "open-label", supportate da analisi retrospettive, hanno indicato come il Micofenolato Mofetile (MMF), al dosaggio variabile da 1000 a 3000 mg/die, sia efficace nell'interessamento cutaneo e polmonare in corso di SSc<sup>6,7</sup>.

### Trapianto autologo di midollo

Il trapianto autologo ematopoietico di midollo (HSCT), introdotto negli ultimi decenni, ha trovato una collocazione nel trattamento di pazienti con grave

impegno cutaneo e/o viscerale, non responsivo ad altre terapie<sup>8</sup>. Sebbene i risultati degli studi clinici abbiano evidenziato che la marcata immunosoppressione seguita da trapianto di cellule staminali autologhe sia risultata vantaggiosa rispetto alla immunosoppressione tradizionale, il limitato numero di pazienti e la mancanza di altri RCT non consente di trarre conclusioni attendibili. Si attendono i risultati di trials tuttora in corso.

## **Terapia biologica**

Gli ultimi venti anni sono stati caratterizzati dall'impiego di farmaci "biotecnologici" in corso di malattie autoimmuni come l'Artrite Reumatoide (AR) o il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) ma solo alcuni studi open-label hanno preso in considerazione il loro utilizzo, sia in termini di efficacia che di sicurezza, nella SSc<sup>9</sup>. Partendo dal presupposto che il "transforming growth factor  $\beta$ " (TGF- $\beta$ ) ha un ruolo chiave nei disordini a carattere fibrotico, l'impiego dell'inibitore del TGF- $\beta$  è sembrato essere una strategia terapeutica efficace. Al momento però l'unico RCT che ha visto l'impiego di CAT-192, anticorpo diretto contro il TGF- $\beta$ , somministrato fino al dosaggio massimo di 10 mg/kg, non ha prodotto il risultato sperato<sup>10</sup>. Pochi i dati a disposizione sull'efficacia e sicurezza degli inibitori del TNF. Infliximab somministrato per via e.v. alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6, 8, 14, 28, ha dimostrato efficacia solo sulla stabilizzazione delle manifestazioni cutanee, mentre Etanercept, anticorpo diretto contro il recettore del TNF, utilizzato in 18 pazienti affetti da SSc, ha prodotto miglioramento dell'impegno articolare ma non della fibrosi. Promettenti risultati sono stati ottenuti dall'utilizzo di un anticorpo monoclonale anti CD20, il Rituximab, che ha dimostrato efficacia nelle manifestazioni fibrotiche cutanee e polmonari<sup>11-13</sup>. Al momento sono disponibili dati provenienti solo da studi "open-label" di piccole dimensioni, ma è ipotizzabile a breve l'introduzione del farmaco in RCT. Ulteriori speranze giungono da un inibitore specifico della c-Abl kinasi, Imatinib mesilato, utilizzato in ematologia per la cura della Leucemia Mieloide Cronica (LMC) che ha dimostrato efficacia in modelli animali e recentemente anche nell'uomo nell'inibire la fibrosi cutanea e polmonare<sup>14</sup>.

## **ACE-inibitori**

La crisi renale sclerodermica (CRS) rappresenta una delle più rilevanti complicanze in corso di SSc. È stato più volte sottolineato che l'uso di prednisolone a dosaggio superiore di 20 mg/die può predisporre allo sviluppo della CRS. Per tale motivo si raccomanda di non superare, ove possibile, tale dosaggio e di monitorare la Pressione Arteriosa e la funzionalità renale. In caso di insorgenza della CRS è raccomandato l'uso di ACE-inibitori anche se il loro impiego non è in grado di migliorare consistentemente la prognosi.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 5: 1027-36.

2. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-35.
3. Hachulla E, Denton CP. Early intervention in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: an essential component of disease management. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 314-20.
4. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1475-8.
5. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al.; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
6. Le EN, Wigley FM, Shah AA, et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1104-7.
7. Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 1436-7.
8. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 498-506.
9. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR. Biologic therapy for systemic sclerosis: a systematic review. *J Rheumatol* 2011; 38: 289-96.
10. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al. Cat-192 Study Group; Scleroderma Clinical Trials Consortium. Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 323-33.
11. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1433-9.
12. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1636-7.
13. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 271-80.
14. Iwamoto N, Distler JH, Distler O. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of systemic sclerosis: from animal models to clinical trials. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 21-7.

Dott. Salvatore Antonelli, U.O.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: santonelli@vilcor.it

# Spondiloartriti sieronegative: nuove opzioni terapeutiche

## F. Sensi

### Premessa

Le spondiloartriti (SpA) comprendono un gruppo di malattie di interesse reumatologico caratterizzate da comuni aspetti clinici come la presenza di un'artrite infiammatoria asimmetrica, di un interessamento delle articolazioni sacroiliache, di manifestazioni extra-articolari (cutanee, oculari, mucose) o di una familiarità per psoriasi, sacroileite, spondilite, uveite o enterite. Le SpA sono definite sieronegative per l'assenza del fattore reumatoide.

L'approccio farmacologico si fonda sull'uso di farmaci antinfiammatori (non steroidei, cortisonici) e di farmaci che possano modificare il decorso naturale della malattia (methotrexate, leflunomide, salazopirina, ciclosporina). Tuttavia la scelta del farmaco e delle sue modalità di somministrazione sono condizionate dal tipo di SpA e dalla sua prevalente espressione clinica (assiale o periferica).

Attualmente la definizione del ruolo del Tumor Necrosis Factor (TNF)-alfa nella patogenesi, non solo dell'artrite reumatoide ma anche delle SpA, ha profondamente modificato le strategie terapeutiche. Infatti sono disponibili farmaci in grado di bloccare il TNF-alfa, mediante un recettore solubile (etanercept) o un anticorpo monoclonale (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab), che hanno come indicazione, oltre l'artrite reumatoide, anche la spondilite anchilosante e l'artrite psoriasica. L'introduzione di questi trattamenti definiti "biologici" ha rappresentato una rivoluzione terapeutica.

L'uso dei farmaci biologici anti TNF-alfa nel trattamento delle SpA, ha mostrato, negli anni, di non riuscire però a raggiungere alcuni obiettivi. Il 40% circa dei pazienti in trattamento non ha un adeguato controllo della malattia o risulta intollerante al trattamento che può anche associarsi ad un aumentato rischio di infezioni o a comparsa di neoplasie. Inoltre, l'efficacia risulta ridursi nel tempo e non è stata evidenziata una sufficiente inibizione della progressione del danno radiologico.

### Nuove opzioni terapeutiche per il trattamento delle SpA

Nuove molecole, con differenti meccanismi di azione rispetto all'inibizione del Tumor Necrosis Factor (TNF)-alfa, hanno recentemente dimostrato di essere efficaci nel trattamento dell'artrite psoriasica (Apremilast, Secukinumab, Ustekinumab) e della spondilite anchilosante (Secukinumab).

#### Apremilast

Apremilast è un inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4), agisce a livello intracellulare per modulare una rete di mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori. La PDE4 è una PDE specifica per l'adenosin monofosfato ciclico (cAMP) ed è la PDE dominante nelle cellule infiammatorie.

L'inibizione della PDE4 aumenta i livelli intracellulari di cAMP, che a sua volta provoca una sottoregolazione della risposta infiammatoria modulando l'espressione di TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 e altre citochine infiammatorie. L'AMP ciclico modula inoltre i livelli di citochine antinfiammatorie, come IL-10. Questi mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori sono coinvolti nell'artrite psoriasica e nella psoriasi.

Apremilast, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD. La dose raccomandata di Apremilast è 30 mg due volte al giorno, assunta per via orale, alla mattina e alla sera, a distanza di circa 12 ore, senza limitazioni per quanto riguarda l'assunzione di cibo. È previsto uno schema di titolazione iniziale. Dopo la titolazione iniziale non è richiesta una nuova titolazione.

La sicurezza e l'efficacia di Apremilast sono state valutate in 3 Studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (Studi PALACE 1<sup>1</sup>, PALACE 2<sup>2</sup> e PALACE 3<sup>3</sup>), con disegno simile, in pazienti adulti con PsA attiva, nonostante un precedente trattamento con DMARD biologici.

In totale 1493 pazienti sono stati randomizzati e trattati con placebo, Apremilast 20 mg o Apremilast 30 mg, somministrati per via orale due volte al giorno. I pazienti in questi Studi avevano una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi. Apremilast è stato usato in monoterapia (34,8%) o in associazione a dosi stabili di DMARD a basso peso molecolare (65,2%). Il trattamento concomitante con DMARD biologici, inclusi bloccanti del TNF, non era consentito. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta *American College of Rheumatology* (ACR) 20 alla settimana 16. Il trattamento con apremilast ha prodotto miglioramenti significativi dei segni e sintomi della PsA, valutati secondo i criteri di risposta ACR 20, rispetto al placebo, alla settimana 16. Le risposte ACR 20/50/70 risultavano mantenute alla settimana 24.

Tra i pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con Apremilast 30 mg due volte al giorno, i tassi di risposta ACR 20/50/70 sono stati mantenuti fino alla settimana 52 negli Studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 combinati. Tra i 497 pazienti inizialmente randomizzati ad Apremilast 30 mg due volte al giorno, 375 (75%) pazienti continuavano a seguire questo trattamento alla settimana 52. In questi pazienti, le risposte ACR 20/50/70 alla settimana 52 erano pari rispettivamente al 57%, 25% e 11%. Le risposte osservate nel gruppo trattato con apremilast sono risultate simili nei pazienti che assumevano e nei pazienti che non assumevano DMARD, incluso MTX, in concomitanza. I pazienti trattati in precedenza con DMARD o medicinali biologici che hanno ricevuto Apremilast hanno conseguito una risposta ACR 20 alla settimana 16 superiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo.

Negli Studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, i miglioramenti nel punteggio dell'attività di malattia per 28 articolazioni (*Disease Activity Scale*, DAS28) misurata con la proteina C reattiva (CRP) e nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto un criterio di risposta per la PsA (*PsA response criteria*, PsARC) modificato, sono stati maggiori nel gruppo apremilast rispetto al placebo alla settimana 16 (rispettivamente valore p nominale  $p \leq 0,0004$ , valore  $p \leq 0,0017$ ). Questi miglioramenti risultavano mantenuti alla settimana 24.

Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con Apremilast a loro assegnato

all'inizio dello Studio, il punteggio DAS28 (CRP) e la risposta PsARC sono stati mantenuti fino alla settimana 52.

## **Secukinumab**

Secukinumab è un anticorpo monoclonale IgG1/k completamente umano che lega selettivamente e neutralizza la citochina proinfiammatoria interleuchina-17A (IL-17A). Secukinumab ha come bersaglio l'IL-17A e ne inibisce l'interazione con il suo recettore che è espresso su diversi tipi di cellule compresi i cheratinociti. Di conseguenza secukinumab inibisce il rilascio di citochine proinfiammatorie, chemochine e mediatori di danno tissutale e riduce il contributo mediato da IL-17A alla patogenesi delle malattie autoimmuni e infiammatorie.

Livelli clinicamente rilevanti di secukinumab sono reperibili a livello cutaneo dove riducono i markers infiammatori locali. Come diretta conseguenza il trattamento con secukinumab riduce eritema, indurimento e desquamazione presenti nelle lesioni della psoriasi a placche. IL-17A è una citochina di origine naturale che è coinvolta nelle normali risposte infiammatorie e immunitarie. IL-17A gioca un ruolo chiave nella patogenesi della psoriasi a placche, dell'artrite psoriasica e della spondilite anchilosante ed è iperespressa nella cute lesionata rispetto a quella non lesionata nei pazienti con psoriasi a placche e nel tessuto sinoviale nei pazienti con artrite psoriasica. La frequenza di cellule produttrici di IL-17A è stata significativamente maggiore anche nel midollo osseo subcondrale a livello delle faccette articolari di pazienti con spondilite anchilosante.

La sicurezza e l'efficacia di Secukinumab sono state valutate in 1.003 pazienti in due Studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati su pazienti con artrite psoriasica attiva nonostante la terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o DMARD. I pazienti in questi Studi presentavano una diagnosi di PsA da una mediana di 3,9 a 5,3 anni. La maggioranza dei pazienti presentava anche lesioni cutanee compatibili con psoriasi attiva o una storia documentata di psoriasi. Oltre il 62% e il 47% dei pazienti con PsA presentava rispettivamente entesite o dattilite al basale.

Per entrambi gli Studi, l'obiettivo primario era la risposta ACR 20 alla settimana 24. Negli Studi 1 e 2 sull'artrite psoriasica, il 29% e il 35% dei pazienti, rispettivamente, era stato precedentemente trattato con un agente anti-TNF $\alpha$  e aveva interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per intolleranza. Lo Studio 1 sulla PsA (FUTURE 1<sup>4-5</sup>) ha valutato 606 pazienti, il 60,7% dei quali assumeva in concomitanza MTX. I pazienti randomizzati a Secukinumab hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 4, seguita da 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni mese a partire dalla settimana 8. I pazienti randomizzati al placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (early rescue) e gli altri pazienti in placebo alla settimana 24 sono passati al trattamento con Secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea) seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese.

Lo Studio 2 sulla PsA (FUTURE 2<sup>6</sup>) ha valutato 397 pazienti, il 46,6% dei quali assumeva in concomitanza MTX. I pazienti randomizzati a Secukinumab hanno ricevuto una dose di 75 mg, 150 mg o 300 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguite dalla somministrazione della stessa dose ogni mese a partire dalla settimana 4. I pazienti randomizzati al trattamento con placebo che non avevano risposto alla settimana

16 (early rescue) sono passati al trattamento con Secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 16, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. I pazienti randomizzati al trattamento con il placebo che avevano risposto alla settimana 16 sono passati al trattamento con Secukinumab (150 mg o 300 mg per via sottocutanea) alla settimana 24, seguito dalla somministrazione della stessa dose ogni mese. Il trattamento con Secukinumab ha determinato un miglioramento significativo degli indici di attività della malattia rispetto al placebo alla settimana 24.

Nei pazienti con PsA sono state osservate risposte simili per l'endpoint primario e per i principali endpoints secondari indipendentemente dal fatto che fossero o meno in trattamento concomitante con MTX. Alla settimana 24, i pazienti trattati con Secukinumab con uso concomitante di MTX hanno avuto sia una risposta ACR 20 superiore che una risposta ACR 50 superiore. I pazienti trattati con Secukinumab senza uso concomitante di MTX hanno avuto una maggiore risposta ACR 20 e ACR 50. I pazienti trattati con Secukinumab, sia quelli mai trattati con anti-TNF $\alpha$  sia quelli anti-TNF $\alpha$ -IR, hanno avuto una risposta ACR 20 significativamente superiore rispetto al placebo alla settimana 24, con una risposta leggermente superiore nel gruppo di pazienti mai trattati con anti TNF $\alpha$ .

Nel sottogruppo di pazienti anti-TNF $\alpha$ -IR, solo il dosaggio di 300 mg ha mostrato una percentuale di risposta ACR 20 significativamente superiore rispetto al placebo) e ha dimostrato maggiore beneficio clinico significativo del 150 mg su molteplici endpoint secondari. Nello Studio 1 sulla PsA, l'inibizione della progressione del danno strutturale è stata valutata radiologicamente ed è stata espressa in termini di variazione dell'indice totale di Sharp modificato (mTSS) e dei suoi componenti, dell'indice di erosione (ES) e dell'indice di restringimento della rima articolare (JSN), alla settimane 24 e 52, rispetto al basale. L'inibizione del danno strutturale è stata mantenuta con il trattamento di Secukinumab fino alla settimana 52.

La sicurezza e l'efficacia di Secukinumab sono state valutate in 590 pazienti in due Studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo effettuati in pazienti affetti da spondilite anchilosante (AS) attiva con Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)  $\geq 4$  nonostante la terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARDs).

In questi Studi i pazienti presentavano una diagnosi di AS da una mediana di 2,7 a 5,8 anni. Per entrambi gli Studi, l'endpoint primario era un miglioramento di almeno il 20% dei criteri di valutazione stabiliti da parte della Società Internazionale sulle spondiloartriti (ASAS 20) alla settimana 16.

Negli Studi 1 e 2 sulla spondilite anchilosante, il 27,0% e il 38,8% dei pazienti, rispettivamente, era stato precedentemente trattato con un agente anti-TNF $\alpha$  e aveva interrotto il trattamento per mancanza di efficacia o per intolleranza (pazienti anti-TNF $\alpha$  - IR).

Lo Studio 1 sulla AS (MEASURE 1<sup>7</sup>) ha valutato 371 pazienti, dei quali il 14,8% e il 33,4% ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. I pazienti randomizzati a Secukinumab hanno ricevuto una dose di 10 mg/kg per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 4, seguita da 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni mese dalla settimana 8. I pazienti randomizzati al placebo che non avevano risposto alla settimana 16 (early rescue) e tutti gli altri pazienti in placebo alla settimana 24 sono stati avviati al trattamento con Secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea), seguito dalla

somministrazione della stessa dose ogni mese.

Lo Studio 2 sulla AS (MEASURE 2<sup>8</sup>) ha valutato 219 pazienti, dei quali l'11,9% e il 14,2% ha utilizzato in concomitanza MTX o sulfasalazina, rispettivamente. I pazienti randomizzati a Secukinmab hanno ricevuto una dose di 75 mg o 150 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguita dalla somministrazione della stessa dose ogni mese dalla settimana 4. Alla settimana 16, i pazienti che erano stati randomizzati al braccio placebo al basale sono stati di nuovo randomizzati per ricevere Secukinumab (75 mg o 150 mg per via sottocutanea) ogni mese. Nello Studio 2 sull'AS, il trattamento con Secukinumab 150 mg, ha determinato un importante miglioramento di tutti gli indici relativi all'attività di malattia rispetto al placebo alla settimana 16.

## Ustekinumab

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano che lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie. Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12Rβ1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che Ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpo-mediata delle cellule con i recettori di IL-12 e/o IL-23. IL-12 e IL-23 sono citochine eterodimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria. IL-12 stimola le cellule *natural killer* (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4+ verso il fenotipo T *helper* 1 (Th1), IL-23 induce il *pathway* del T *helper* 17 (Th17). Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi e l'artrite psoriasica. Attraverso il legame alla subunità p40 condivisa di IL-12 e IL-23, Ustekinumab può esercitare i suoi effetti clinici sia nella psoriasi che nella artrite psoriasica interrompendo i pathway citochinici di Th1 e Th17, che sono cruciali per la patologia di queste malattie. Ustekinumab ha mostrato di migliorare i segni ed i sintomi, funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute e di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico nei pazienti adulti con PsA attiva.

La sicurezza e l'efficacia di Ustekinumab sono state valutate in 927 pazienti in due Studi clinici, randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo in pazienti con PsA attiva ( $\geq 5$  articolazioni tumefatte e  $\geq 5$  articolazioni dolenti) nonostante la terapia anti-infiammatoria non steroidea (FANS) o la terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). I pazienti in questi Studi avevano una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi. I pazienti erano randomizzati per ricevere il trattamento con Ustekinumab 45 mg, 90 mg o placebo per via sottocutanea alle settimane 0 e 4 seguite da una somministrazione ogni 12 settimane. Circa il 50% dei pazienti ha continuato con dosi stabili di MTX ( $\leq 25$  mg/settimana). Nello Studio 1 della PsA (PSUMMIT I<sup>9-10</sup>) e nello Studio 2 della PsA (PSUMMIT II<sup>11</sup>), 80% e 86% dei pazienti, rispettivamente, erano stati trattati precedentemente con i DMARD. Nello Studio 1 non è stato consentito un precedente trattamento con agenti anti fattore di necrosi tumorale (TNF) $\alpha$ . Nello Studio 2, la maggior parte dei pazienti (58%, n = 180) aveva ricevuto in precedenza uno o più trattamenti con

un agente anti-TNF $\alpha$ . Il trattamento con Ustekinumab ha portato alla settimana 24 miglioramenti significativi nella valutazione dell'attività della malattia a confronto con il placebo. L'endpoint primario era la percentuale dei pazienti che raggiungeva la risposta American College of Rheumatology (ACR) 20 alla Settimana 24. Le risposte ACR 20, 50 e 70 sono continuamente migliorate o sono rimaste costanti fino alla Settimana 52 (Studio 1 e 2 sulla PsA) e Settimana 100 (Studio 1 sulla PsA). Nello Studio 1 sulla PsA, le risposte ACR 20 alla Settimana 100 sono state raggiunte da 57% e 64%, per 45 mg e 90 mg, rispettivamente. Nello Studio 2 sulla PsA, le risposte ACR 20 alla Settimana 52 sono state raggiunte da 47% e 48%, per 45 mg e 90 mg, rispettivamente. Il danno strutturale sia nelle mani che nei piedi è stato espresso come la modifica nel punteggio totale di van der Heijde-Sharp (vdH-S score), modificato per la PsA attraverso l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali della mano, rispetto al basale. È stata eseguita una analisi integrata pre-specifica che combina i dati provenienti da 927 soggetti provenienti sia dallo Studio 1 sulla PsA che dal 2. Ustekinumab ha dimostrato una diminuzione statisticamente significativa del tasso di progressione del danno strutturale rispetto al placebo, come misurato dal cambiamento dal basale alla Settimana 24 nel punteggio totale vdH-S score modificato. Questo effetto è stato guidato dallo Studio 1 sulla PsA. L'effetto è considerato dimostrato indipendente dall'uso concomitante di MTX ed è stato mantenuto fino alla Settimana 52 (analisi integrata) e 100 (Studio 1 sulla PsA).

## BIBLIOGRAFIA

1. Schafer PH, Chen P, Fang L, Wang A, Chopra R. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res* 2015; 2015: 906349; Epub 2015 Apr 20.
2. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *Rheumatol* 2016; 43:1724-34.
3. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1065-73.
4. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. Secukinumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year follow-up from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 347-55.
5. Strand V, Mease P, Gossec L, et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Rheum Dis* 2017; 76: 203-7.
6. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol* 2016; 43:1713-7.
7. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised

phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2016; doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730.

8. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2016; 76: 571-92.
9. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382: 780-9.
10. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 990-9.
11. Spadaro A, Montepaone M, Lubrano E. A novel biological target for the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy* 2014; 6: 515-8.
12. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1000-6.

Dott. Felice Sensi, U.O.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [FSensi@scamilloforlanini.rm.it](mailto:FSensi@scamilloforlanini.rm.it)

# Terapia Osteoporosi Severa e non

## M. Marini

La fragilità ossea è una conseguenza dell'Osteoporosi, aumenta il rischio di frattura nelle donne in menopausa e nella popolazione dai 50 anni in poi.

È stato osservato che il rischio di frattura aumenta in maniera esponenziale con valori densitometrici di T score  $<-2,5$  SD (rilevati con densitometria ossea DXA). Tale valore rappresenta quindi, secondo OMS, la soglia per diagnosticare la presenza di Osteoporosi.

Il frequente riscontro di fratture, per lo più vertebrali, in pazienti che non evidenziano osteoporosi rilevabile densitometricamente ha dato sempre più importanza alla valutazione dei fattori di rischio indipendenti dalla Densità minerale ossea (BMD), nella valutazione del rischio di frattura.

L'utilizzo di algoritmi (DEFRA- FRAX) consente la valutazione del rischio di frattura a dieci anni integrando il valore rilevato densitometricamente ad altri fattori di rischio quali la comorbidità, l'utilizzo di farmaci osteopenizzanti, le pregresse fratture, l'abitudine al fumo, l'abuso di alcool, storia familiare di fratture di femore etc.

Sulla scorta di tali dati inoltre alcune riflessioni sono state fatte circa la definizione di Osteoporosi Severa. Nella pratica clinica tale condizione è ormai riconosciuta anche in quei pazienti che pur non presentando un valore densitometrico uguale o inferiore a  $-2,5$  SD presentano due o più fratture da fragilità<sup>1</sup>.

Ancora troppo spesso si ignora che l'osteoporosi, in particolare nella sua forma più severa, aumenta considerevolmente il rischio di **una o più fratture**, anche soltanto **per un minimo sforzo**, come il sollevamento di una busta della spesa, la torsione del busto o un saltello. L'osteoporosi rappresenta un problema socialmente molto rilevante che, se aggravato da fratture, influenza negativamente la durata e la qualità della vita delle persone, soprattutto donne, che ne soffrono, impegnando rilevanti risorse economiche da parte del SSN, anche in rapporto al costante allungamento della vita media della popolazione italiana. È doveroso per gli specialisti delle malattie ossee invitare i soggetti più a rischio, come le donne in menopausa o chi assume cortisone, a non sottovalutare il problema, specie in caso di dolore alla colonna, improvviso o persistente, possibile sintomo di frattura vertebrale da fragilità ossea, la cui incidenza è molto più alta di quanto si pensi.

Si calcola che **nei prossimi 40 anni, in Italia**, in assenza di percorsi diagnostici e terapeutici mirati per la popolazione a rischio, **l'incidenza delle fratture da fragilità ossea raddoppierà**. Per meglio mettere a fuoco questo preoccupante scenario si consideri che la frattura vertebrale, la complicanza più frequente e temibile dell'osteoporosi, costituisce il primo momento del cosiddetto 'effetto domino', che consiste nella probabilità 5 volte maggiore che possano verificarsi altre fratture vertebrali o in altre sedi (omero, polso, femore) entro un anno dalla prima frattura vertebrale.

Nonostante questo dato certo e drammatico, risulta che in Italia è ancora molto alta la percentuale dei pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche non trattati, con rilevante e concreto aumento del rischio di aggravamento e complicanze della loro condizione.

Anche la temibile frattura di femore da osteoporosi non può considerarsi risolta solo con l'intervento chirurgico, ma necessita - come tutte le fratture - di essere opportunamente trattata anche con la terapia farmacologica, contrariamente a quanto oggi, invece e purtroppo, solo raramente viene fatto. Particolare preoccupazione suscita il dato recentemente pubblicato secondo il quale circa il 70% dei pazienti italiani fratturati di femore sottoposti ad intervento chirurgico non segue poi un adeguato trattamento farmacologico. Tale trattamento oggi può e deve essere attuato nel rispetto e secondo le indicazioni della nuova Nota 79 recentemente emanata da AIFA. Tale nota individua i soggetti a rischio di osteoporosi severa e stabilisce per loro il percorso terapeutico più appropriato da seguire.

Dati incoraggianti però sono quelli ricavati dalle schede di dimissione ospedaliera negli anni 2000-2009 elaborati dal Ministero della Salute Italiano. L'elaborazione dei suddetti dati mostra una diminuzione del numero di ospedalizzazioni per frattura femorale e della loro incidenza ogni 10.000 ospedalizzazioni nelle donne tra i 65 ed i 75 anni di età<sup>2</sup>.

Le Note rappresentano uno degli strumenti utilizzati da AIFA per il controllo dell'aspetto economico. Definiscono la rimborsabilità dei farmaci ma lasciano al medico la libertà prescrittiva e garantiscono al cittadino un uso appropriato dei farmaci. Responsabilizzano il medico che non adotti un trattamento terapeutico adeguato in caso di diagnosi certa. Solo con la sensibilizzazione della classe medica, dal medico di famiglia a tutti gli specialisti coinvolti nella gestione della patologia osteoporotica, sarà possibile garantire alla popolazione una corretta ed esaustiva informazione su una patologia che può essere prevenuta e trattata grazie alle indicazioni della nuova Nota 79 la cui corretta applicazione consentirà di contrastare efficacemente l'osteoporosi e le sue complicanze fratturative.

Le novità introdotte dalla nuova nota concordano con la necessità di agire sempre più tempestivamente per prevenire le fratture da fragilità.

Il trattamento della Osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura secondo una appropriatezza prescrittiva che tenga conto delle evidenze di efficacia, dei dati di sicurezza, della aderenza e della persistenza alla terapia, dei costi e della tipologia del paziente.

I provvedimenti non farmacologici quali la dieta, l'attività fisica e l'eliminazione dei fattori di rischio modificabili (fumo, igiene di vita...) dovrebbero essere raccomandati a tutti.

L'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura a dieci anni è particolarmente elevato come nei pazienti con precedenti fratture da fragilità, quelli in terapia cortisonica o che presentino notevole decremento della BMD.

I farmaci attualmente utilizzati per il trattamento dell'Osteoporosi appartengono essenzialmente a due grandi classi che agiscono su differenti fasi del metabolismo osseo: gli antiassorbitivi, che bloccano l'attività degli osteoclasti, delle cellule cioè che

distruggono l'osso, e gli stimolatori della formazione di nuovo osso, che promuovono l'azione degli osteoblasti, delle cellule cioè che costruiscono l'osso. Tra i primi, quelli maggiormente e da più tempo utilizzati, sono i bisfosfonati; si tratta di agenti che combattono la distruzione dell'osso e che determinano un aumento della massa e della densità ossea<sup>3</sup>.

Di sicura efficacia è il teriparatide, un farmaco che interviene rapidamente sulla formazione di nuovo osso e che risulta particolarmente indicato nei soggetti con Osteoporosi ad alto rischio di frattura e in quelli che sono andati già incontro a eventi fratturativi su base osteoporotica. La lunga esperienza con la molecola consente di considerarla un presidio farmacologico di particolare efficacia e sicurezza<sup>4</sup>.

Un farmaco con specifica indicazione per l'Osteoporosi è il Denosumab. Si tratta del primo farmaco biologico contro l'osteoporosi ed è un anticorpo monoclonale ad azione antiriassorbitiva. Si caratterizza, oltre che per l'efficacia e la sicurezza, anche per la comodità di somministrazione, che si effettua per via sottocutanea ogni 6 mesi. Questo nuovo farmaco favorisce un rapido incremento della densità ossea e riduce significativamente il rischio di fratture a livello della colonna vertebrale, del femore e di altri siti scheletrici<sup>5</sup>. Denosumab agisce inibendo il RANKL, un mediatore che è alla base del riassorbimento osseo.

Indipendentemente dalla scelta terapeutica attuata, risultano essenziali la supplementazione con Calcio e vitamina D e le misure di prevenzione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nuti R, Brandi ML, Isaia G, Tarantino U, Silvestri S, Adami S. New perspectives on the definition and management of severe osteoporosis: the patient with two or more fragility fractures. *J.Endocrinol Invest* 2009; 32: 783-8.
2. Piscitelli P, Feola M, Rao C, et al. Ten years of hip fractures in Italy: for the first time a decreasing trend in elderly women. *World J Orthop* 2015; 5: 386-391.
3. Freemantle N, Cooper C, Roux C, et al. Baseline observations from the POSSIBLE EU<sup>®</sup> study: characteristics of postmenopausal women receiving bone loss medications. *Arch Osteoporos* 2010; 5: 61-72.
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in post-menopausal woman with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
5. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension Study. *Osteoporos Int* 2015; 26: 2773-83.

Marina Marini, U.O.S.D. Reumatologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: MMarini@scamilloforlanini.rm.it

Conferenza

21 febbraio 2017

---

## **I vaccini nel XXI secolo, tra evidenze scientifiche e disinformazione. Il punto sull'immunoprofilassi delle infezioni critiche: tubercolosi, malaria, HIV, HCV**

**F. Belli**

### **INTRODUZIONE**

Storicamente attribuiamo alla scienza vaccinologica poco più di due secoli di vita: se è vero che E. Jenner approntò il suo medicamento anti-vaiolo a cavallo fra '700 e '800 del millennio trascorso<sup>1</sup>, tuttavia passarono diversi decenni prima che fossero allestiti nuovi vaccini, efficaci e sicuri, sfruttando le conoscenze microbiologiche emerse nel XIX e XX secolo. Così abbiamo avuto un vaccino anti-tifo sul finire della I guerra mondiale; fra le due guerre anti-difterite, tetano e colera nonché, a partire dal 1922, il BCG, unico vaccino veramente efficace in grado di stimolare l'immunità cellulo-mediata. Ancora, nel ventennio dopo la seconda guerra mondiale, i vaccini anti-pertosse, anti-influenza (per alcuni ceppi, incrementati negli anni successivi), anti-febbre gialla e i due fondamentali vaccini anti-poliomielite, Salk e Sabin, che hanno ridotto drasticamente l'impatto della malattia. Infine, nel ventennio fra il 1960 e il 1980 sono stati introdotti i vaccini anti-parotite, morbillo, rosolia, meningite meningococcica, infezioni pneumococciche, epatite B, influenza b e, da ultimo, papillomavirus<sup>2</sup>. In effetti, il vaccino anti-HPV è stato l'ultimo introdotto, di rilevanza globale: negli ultimi trent'anni assistiamo ad una certa stasi nel settore della ricerca di nuovi vaccini in infettivologia o miglioramento e superamento di altri ormai datati, cosa che, come vedremo, ha ricadute importanti, in senso negativo, sull'intero settore della prevenzione delle malattie infettive a livello mondiale. Ricordiamo le previsioni di R. Gallo e L. Montagner, i "padri" di HIV, i quali, in disaccordo su tutto, nel 1986 erano concordi solo sul fatto che di lì a 5-10 anni avremmo avuto sicuramente un vaccino contro l'infezione da HIV!<sup>3</sup> E quello contro il virus dell'immunodeficienza acquisita non è il solo bersaglio vaccinale mancato negli ultimi decenni: epatite C, malaria, tubercolosi per un nuovo vaccino, tante infezioni tropicali continuano a rimanere "orfane" di un qualsivoglia efficace e sicuro presidio preventivo e terapeutico su base vaccinica<sup>4</sup>.

In duecento anni molti modi, storici, obsoleti e attuali, metodi e approcci sono stati utilizzati per preparare un vaccino<sup>5</sup>: ricordiamo brevemente l'impiego di materiale patogeno; microrganismi vivi ma inattivati o attenuati (apatogeni), microrganismi uccisi, microrganismi like, tutti con inalterate e forti capacità immunogene; microrganismi modificati; sub-unità microbiche; vaccini coniugati e/o trasportati da carriers molecolari; vaccini con adiuvanti naturali o sintetici; peptidi sintetici; vaccini genetici (geni microbici inseriti in plasmidi e introdotti nell'ospite); vaccini a base di molecole, proteiche o glucidiche, ricombinanti; DNA nudo; geni

*F. Belli – "I vaccini nel XXI secolo, tra evidenze scientifiche e disinformazione..."*

veicolati da virus; vaccini a base di cellule immuni, naturali o modificate, ad es., cellule dendritiche; vaccini che sfruttano nuove tecnologie di editing genetico, ad es., CRISPR-Cas9<sup>6</sup>.

Efficacia e sicurezza, queste le due prerogative maggiori che si richiedono ad un vaccino anti-infettivo, specie se impiegato nell'infanzia: nella stragrande maggioranza dei casi le risposte sono state positive, se analizziamo risultati e maneggevolezza relativamente all'elenco su riportato. L'impiego dei vaccini nell'infanzia è stato ed è uno degli interventi più efficaci di salute pubblica per combattere le malattie infettive; la vaccinazione è vitale non solo per prevenire le infezioni, ma anche per mitigare la gravità della malattia infettiva<sup>7,8</sup> e persino per prevenire alcune forme di tumore (ad es., carcinomi della cervice e del fegato)<sup>9</sup>. EPI, il programma di intensificazione delle vaccinazioni, stabilito dall'OMS nel 1974, ha fortemente ridotto il peso globale di poliomielite, morbillo, tetano, epatite B, difterite e altre malattie infettive. Comunque, la copertura vaccinale rimane bassa in molti LMICs (Low and Middle Income Countries). Di conseguenza, milioni di bambini in questi paesi continuano a morire a causa di quelle malattie infettive che potrebbero essere prevenute con i vaccini<sup>10</sup>.

La sicurezza, oggetto da sempre di dibattiti e contestazioni, può essere dimostrata in migliaia di pubblicazioni di ieri e di oggi: per riportare un esempio, relativo ai tanto discussi rapporti tra vaccini e patologie neuropsichiche, in un recente studio dell'Istituto Superiore di Sanità non è segnalata alcuna complicanza in merito né a breve né a lungo termine in seguito alla somministrazione di oltre 38.000 dosi di vaccini obbligatori nell'infanzia<sup>11</sup>.

Contestazioni ed oppositori i vaccini li hanno sempre avuti, ma mai come in questi anni ci troviamo di fronte ad un'avversione massiccia, organizzata e crescente, nonostante ci troviamo in un'epoca in cui notizie e informazioni corrono e raggiungono tutti in tempo reale; o, forse, ci chiediamo, proprio per questo? Due frasi sintetiche tratte da altrettanti libri usciti di recente fotografano la situazione: "I vaccini hanno salvato la vita a milioni di persone, eppure, dopo decenni di ottimismo, tornano a intimorire, soprattutto i genitori" (E. Biss)<sup>12</sup>; "Il paradosso: i vaccini sono uno degli interventi medici più sicuri ed efficienti, probabilmente quello che ha salvato più vite, ed altrettanto probabilmente il più contestato" (A. Grigoglio)<sup>13</sup>.

In questa breve rassegna passeremo in esame la situazione vaccinale internazionale e italiana, in particolare, soprattutto riguardo le vaccinazioni dell'infanzia, le cause dell'attuale momento di stagnazione o persino di regresso della copertura vaccinale, lo stato delle cose riguardo la ricerca di nuovi vaccini, preventivi o curativi, in patologie tra le più diffuse e letali al mondo.

## **BREVI NOTE STATISTICHE**

Nel 1974 fu lanciato dall'OMS l'EPI (Expanded Program on Immunization), con gli obiettivi di vaccinare tutti i bambini con BCG, DTP (difterite-tetano-pertosse), anti-polio e anti-morbillo; il completamento delle 3 dosi di trivalente entro il 1° anno di vita fu adottato come indicatore di immunizzazione ottimale<sup>11</sup>.

Dopo 26 anni, nel 2000, la copertura globale era attestata intorno all' 85%, almeno per DTP; in seguito, si sono registrati solo modesti incrementi, un solo punto percentuale nel 2014, ma diverse regressioni in varie parti del mondo.

Tra gli altri risultati, tutti al di sotto delle aspettative iniziali, segnaliamo come la vaccinazione anti-morbillo si sia attestata oggi intorno al 36-38% entro il 2° anno di vita, 55-56% negli anni successivi. 12 milioni di bambini nel mondo non ricevono nessuna dose di DTP e 7 milioni non completano il ciclo: si trovano soprattutto in India, Nigeria, Pakistan, Indonesia, Congo ed Etiopia. 30 paesi rimangono, come copertura vaccinale, tra l'85 e l'80%, 20 tra il 70 e il 79%, 15 paesi < il 70%. Per l'epatite B, la copertura completa (3 dosi) rimane insufficiente nei paesi con maggior diffusione della malattia, Africa e sud-est asiatico. Il ciclo completo dell'antipolio rimane insufficiente in Africa (77%).

In definitiva, Africa e larga parte dell'Asia rimangono fortemente deficitari nella copertura vaccinale dell'infanzia, mentre l'unico continente veramente virtuoso è l'Australia.

La fondazione Bill e Melissa Gates, che da anni finanzia la ricerca per nuovi vaccini, ha lanciato un programma di monitoraggio, basato sull'indice VCI: "Vaccine Confidence Index"<sup>14</sup>, che valuta l'atteggiamento verso i vaccini in diversi paesi. L'indice si basa su un questionario sottoposto ai genitori di bambini < 5 anni: si chiede loro se e quanto avessero esitato prima di vaccinare i figli e se l'esitazione si fosse trasformata in rifiuto; per ora l'inchiesta ha coinvolto 5 paesi: Gran Bretagna, Pakistan, India, Georgia e Nigeria, ma presto verrà estesa ad altre nazioni. Fra i risultati: il persistere dopo 10 anni dai boicottaggi nella Nigeria del nord (vedi oltre) di pregiudizi e riluttanza a vaccinare contro la polio (74.2% della popolazione); una discreta % di riluttanti anche in Gran Bretagna (24%), nelle contee dove lavorava Wakefield; ma anche in un paese come la Georgia, non coinvolto da boicottaggi o campagne antivaccinali in loco, la % di contrari è notevole, 60%.

Un raffronto fra la situazione vaccinale vent'anni fa e oggi, nel mondo, per quanto riguarda le tre vaccinazioni base DTP, dimostra che le aree con minor copertura sono rimaste sostanzialmente invariate in Africa, mentre progressi anche consistenti sono da registrare in Asia centro-settentrionale e America del sud atlantica, ma anche vistosi cali in paesi sconvolti da guerre civili e nel sub-continente indiano. Questi dati indicano chiaramente dove i programmi internazionali di intensificazione dell'immunizzazione dell'infanzia hanno fallito e dove bisogna agire con ancor maggior energia, nonostante le difficoltà locali, i rischi e i pericoli per gli operatori sanitari.

Vediamo ora qualche altro dato significativo, in Italia e nel mondo. Le vaccinazioni anti-morbillo e anti-poliomielite presentano dati simili: i paesi con copertura vaccinale ottimale, pari o superiore al 95%, sono pochi (Messico, Scandinavia e Asia, eccetto l'India per il primo, Brasile, Scandinavia, Cina e Asia centrale per la seconda) e a risentirne sono soprattutto i paesi belligeranti, Siria, Nigeria, Afghanistan e Pakistan, in cui la % di vaccinati è in calo anche vistoso (vedi oltre per i reports di alcune situazioni locali) tanto da registrare il riaffacciarsi della poliomielite o l'esplosione di epidemie, anche con numerosi decessi, di morbillo. L'anti-HBV è ottimale in Asia, tranne l'India, tant'è che registriamo un

marcato decremento dell'infezione nelle nuove generazioni, mentre è largamente insufficiente in Africa, America del nord e molti paesi europei. Infine il BCG, le cui indicazioni e limiti saranno illustrate più avanti, è largamente impiegato in Cina, Messico, Sud-America e persino in alcuni stati africani, specie quelli d'influenza francese; in Occidente, nord-America, Europa, nonché in Australia è consigliato in casi eccezionali.

Passiamo ora al nostro paese. La quota protettiva, per i singoli e per la comunità, del 95% per le vaccinazioni obbligatorie dell'infanzia, dopo essere stata sfiorata nei primi anni del 2000 si è ora più allontanata e la media nazionale per DTP è attestata intorno al 93.3%, ma con trend in calo. Poche le regioni virtuose con %  $\geq$  al 95% per i tre vaccini, Lazio, Abruzzo, Molise, Basilicata, Calabria e Sardegna; l'Alto Adige, regione di frontiera ove passano o si fermano migliaia di migranti provenienti perlopiù dai Balcani e dal medio-oriente, è fortemente deficitario, con valori dell'87% nella popolazione autoctona. Stessa situazione per l'anti-poliomielite: copertura nazionale media del 95.3%, regioni virtuose distribuite a macchia di leopardo, Alto Adige < al 90% e in ulteriore calo. L'anti HBV è attestata intorno al 92%, ma all' Alto Adige si aggiunge, con una bassa copertura, il Friuli, altra regione di frontiera e critica nel passaggio dei migranti provenienti dall'est. Infine, le altre vaccinazioni dell'infanzia sono attestate attorno all'85%, con valori regionali simili a quanto finora illustrato.

## **SITUAZIONE VACCINALE INTERNAZIONALE: ALCUNI ESEMPI DI CATTIVA GESTIONE NELLA PREVENZIONE E NELLA SALUTE PUBBLICA**

Riportiamo ora una serie di eventi, politici, economici o di (mal) gestione della salute pubblica, di un passato più o meno recente o contemporanei, che hanno avuto conseguenze negative se non decisamente nefaste sui programmi di vaccinazione della popolazione, soprattutto infantile.

**Gli esempi, negativi, che vengono dall'America.** Anche in USA la copertura vaccinale è inadeguata: se la quasi totalità dei bambini, fra gli otto mesi e i sei anni, inizia il ciclo di vaccinazioni obbligatorie, anche e soprattutto per iscriversi a scuola, tuttavia le successive dosi-richiamo spesso vengono disattese e molte vaccinazioni rimangono incomplete. Solo il 46% dei bambini bianchi e il 34% dei bambini afroamericani completa le vaccinazioni obbligatorie. Entro i 2 anni, solo il 67% dei bambini completa le vaccinazioni trivalente, morbillo, parotite, rosolia e poliomielite. Quando i bambini entrano nella scuola dell'obbligo solamente il 16% è immunizzato contro HBV. Una battuta che gira in Texas: "Vacciniamo di più il bestiame dei nostri figli!". Nel 1994 il presidente B. Clinton avviò un programma di vaccinazioni di massa gratuito, soprattutto per i bambini senza assicurazione, ma negli stati a maggioranza repubblicana il programma non fu attuato. Dato che il governo americano comprava i vaccini dai produttori privati ad un prezzo scontato del 50-80%, molti produttori, non avendo più i guadagni previsti, sospesero la produzione di vaccini. I pediatri americani chiedono fino a 300 dollari per un ciclo di vaccinazione completa a bambino: molti non possono permetterselo. Inoltre, in alcuni stati del sud, la distribuzione e l'arrivo dei vaccini nelle zone più decentrate incontra ancora notevoli difficoltà: accesso alle cure negato negli USA<sup>5</sup>!

**L'impatto delle crisi economiche in Grecia e sud-America.** La crisi economica in Grecia ha determinato, in campo sanitario, un peggioramento dello stato di salute

complessivo, un ridotto accesso e fruizione delle cure, specie di quelle più costose e per malattie croniche, la cui domanda è invece incrementata, aumento delle differenze fra classi sociali, anche in tema di salute e cure. I prestiti onerosi da restituire ad altri stati membri della CEE hanno comportato pesanti tagli e limitazioni alla spesa pubblica (- 24%). Le prestazioni sanitarie garantite sono diminuite, tra queste anche alcune vaccinazioni: anti-HBV, anti-morbillo, anti-influenza. Dati epidemiologici dimostrano il peggioramento dello stato di salute complessiva, tra cui l'aumento globale delle malattie infettive (nell'ordine del 13%/anno) o il riaffacciarsi di infezioni che sembravano dimenticate: tra queste, si sono registrati casi di malaria (40 dei 63 nuovi casi del 2014 sono autoctoni!); l'HIV è aumentato del 57%. Tutto ciò è conseguenza di un calo della prevenzione, della soglia di attenzione e dello smantellamento delle reti di sorveglianza precedentemente attive<sup>15</sup>.

I paesi dell'America latina, che nonostante la crisi economica e la richiesta di tagli da parte degli investitori stranieri, non hanno proceduto in tal senso, hanno visto rimanere lo stato di salute della popolazione sui medesimi livelli: il caso Grecia dimostra che le politiche di austerità non pagano in termini di buona salute e assistenza ai cittadini, innescando una pericolosa spirale verso il peggioramento della salute pubblica.

**La "leggenda" della diffusione dell'AIDS mediante un vaccino anti-polio.** Nel 1992 su alcune riviste fu pubblicata la notizia che l'HIV si era diffuso, alla fine degli anni '50, in seguito ad una campagna vaccinale anti-poliomielite in Congo, Burundi e Rwanda: il vaccino era stato preparato coltivando il poliovirus in cellule di rene di cercopitechi, scimmie suscettibili all'infezione da retrovirus. Oggi conosciamo diversi ceppi di HIV diffusi nella zona e non possiamo attribuirne la propagazione ad un solo evento, compreso un ipotetico vaccino contaminato, ad esempio quello incriminato del 1957-60. Alcune dosi di vaccino residue sono state esaminate nel 2000: erano negative sia per il DNA di primati che per acidi nucleici di retrovirus. HIV-1 ha acquisito la sua struttura genetica attuale e, per ora, definitiva, circa 80 anni fa, dunque molto prima degli eventi incriminati accaduti in Congo. La trasmissione del virus dell'AIDS mediante vaccini è dunque smentita da studi molecolari. Tuttavia l'area attorno al fiume Congo, oltreché una delle più colpite dalla pandemia HIV, è rimasta anche una delle meno recettive in fatto di vaccinazioni di massa, circostanza alla quale gli eventi narrati, le notizie infondate diffuse e non smentite e le paure scaturite hanno senz'altro contribuito<sup>16</sup>.

**Nigeria: guerra e vaccini.** L'obiettivo di eradicare la poliomielite nel mondo dal 2005 è fallito. Molte le cause, diverse a seconda delle realtà locali: ad esempio, in seguito a boicottaggi, la vaccinazione era stata molto ridotta negli stati della Nigeria del nord alcuni anni prima. Di recente, poi, nello stesso paese e in altri in guerra (Siria, Pakistan, Afghanistan) abbiamo assistito al calo di questa e altre vaccinazioni per gli eventi bellici e per il crollo dei sistemi sanitari; la malattia si è riaffacciata, specie nei campi profughi. In Nigeria il boicottaggio, gestito probabilmente da terroristi affiliati a Boko Haram o altre fazioni islamiche estremiste, consistette nel diffondere notizie false quali l'insorgenza di sterilità o dell'infezione da HIV legate a vaccini manipolati dai cristiani; la popolazione ancora oggi nel 75% dei casi mantiene pregiudizi o è riluttante a vaccinare<sup>17</sup>.

**Poliomielite: Pakistan e l'“affair” Bin Laden.** Clamorosi errori sono stati fatti anche da noi “occidentali”. Il segretario americano alla Difesa L. Panetta ha confermato voci insistenti secondo cui nella caccia a Osama Bin Laden in Pakistan nel 2011 è stata sfruttata anche una campagna porta a porta per la vaccinazione anti-polio con l'obiettivo di raccogliere informazioni sul jihadista più ricercato al mondo. L'anno dopo medici dell'OMS e del volontariato sono stati massacrati dalla popolazione locale e nell'area non si vaccina praticamente più contro la poliomielite<sup>18</sup>.

**Il ritorno della poliomielite.** Una delle conseguenze della guerra civile in Siria è il disastro sanitario, senza precedenti negli ultimi 70 anni, che ha comportato, tra l'altro, un crollo delle vaccinazioni dell'infanzia e il riaffacciarsi di malattie infettive come la poliomielite. In precedenza, in Siria, grazie a una campagna globale di vaccinazione iniziata nel 1988 si era azzerato il numero di casi della malattia dal 1999: dopo 14 anni sono stati segnalati diversi casi, ad Aleppo e nei campi profughi al confine con la Turchia. Attualmente la polio è endemica ancora in Afghanistan, Pakistan e Nigeria, paesi in cui la trasmissione del virus non si è mai interrotta, sconvolti da guerre civili, che rendono difficile, se non impossibile, la vaccinazione. In Siria i tassi di vaccinazione sono crollati dal 95% del 2010, anno precedente lo scoppio della guerra civile, al 45% del 2013 e tendono ancora a scendere. Nel frattempo aumentano anche i casi di morbillo, tifo, epatite A, tubercolosi, leishmaniosi e crolla o cessa la copertura vaccinale anche per altre patologie infettive. Il 60% degli ospedali ha subito danni irreparabili, il 78% delle ambulanze è stato danneggiato, 87 tra medici e infermieri sono stati uccisi, 104 feriti e 21 rapiti. I farmaci primari non sono più prodotti o non disponibili<sup>19</sup>.

L'Italia è stata dichiarata polio-free nel 2002, quasi 50 anni dopo l'inizio delle vaccinazioni<sup>20</sup>.

#### **Alcuni esempi di epidemie legate a inadeguata copertura vaccinale:**

- Tra il 1989 e il 1991: epidemia di morbillo, 55.000 casi e 139 decessi, in USA, in stati ove la vaccinazione era stata sospesa;
- 1993: OLANDA, epidemia di poliomielite in aderenti a sette religiose autoctone che rifiutano la vaccinazione;
- 1993: RUSSIA, 4000 casi di difterite in seguito alla sospensione della vaccinazione per mancanza di dosi del vaccino;
- 2014/5: nuova epidemia di morbillo, in USA, in seguito ad abbassamento della copertura vaccinale in alcuni stati; epicentro: Disneyland<sup>21-24</sup>.

**Un problema ricorrente: il morbillo.** Ricordiamo che la riduzione della mortalità per morbillo è uno dei 3 indicatori proposti dall'OMS per valutare lo stato di benessere dell'infanzia (gli altri riguardano la polmonite e la diarrea). Nel 2000 l'OMS ha lanciato un'ulteriore campagna d'immunizzazione contro il morbillo, per aumentare la copertura vaccinale e ridurre morbilità e mortalità<sup>25</sup>. Un primo report, nel 2014, ha evidenziato, in alcuni stati-guida di tutti i continenti, che là dove la vaccinazione anti-morbillo era stata adottata ed eseguita in maniera massiccia, pur non arrivando in nessun caso a superare il 90% di copertura, indicato dall'OMS quale obiettivo primario, la morbilità era scesa del 73%, passando da 146 a 40 casi per milione, mentre la mortalità era scesa del 79%, con un numero di decessi anno passato da 546.000 a 115.000. Si stima che il vaccino abbia

salvato 17 milioni di bambini e che in 22 paesi la malattia sia stata eradicata. Morbilità e mortalità rimangono su valori elevati con scarsa o nessuna decrescita in Nigeria e Congo, che racchiudono la maggioranza dei decessi. In Etiopia e Angola si sono avute forti epidemie. Un aumento dei casi è stato segnalato in Somalia, Russia e alcuni stati del Pacifico.

Ricordiamo anche le conseguenze della frode di Wakefield sui presunti rapporti fra vaccini e autismo: nonostante la sconfessione del medico inglese e la sua radiazione, nelle contee ove praticava, la percentuale di bambini vaccinati rimane ancora al di sotto della media britannica di oltre il 25%<sup>26</sup>.

L'epidemia di Ebola in Africa occidentale ha determinato un ulteriore collasso dei sistemi sanitari in paesi già poveri e la riduzione della copertura vaccinale, nei bambini, verso morbillo, poliomielite, tubercolosi, tetano, difterite, pertosse, HBV; ridotte sono anche le risorse per le terapie farmacologiche contro tubercolosi, malaria e HIV. In alcune zone la vaccinazione anti-morbillo è calata del 75% e si registrano focolai epidemici, anche con diversi decessi<sup>27</sup>.

La copertura vaccinale inadeguata è stata un fattore determinante della recente epidemia di morbillo che ha colpito gli Stati Uniti da dicembre 2014. Negli USA, il morbillo era stato praticamente debellato fin dall'anno 2000, grazie alla diffusione del vaccino trivalente contro morbillo, parotite e rosolia: negli ultimi 15 anni i casi registrati sono stati solo un centinaio. L'ultima epidemia, iniziata poco prima del Natale 2014 e protrattasi nei primi mesi del 2015, ha avuto come epicentro Disneyland. Il tasso di copertura vaccinale negli stati americani più colpiti è compreso tra il 50 e l'86%, quindi ben al di sotto del 95% necessario per avere un effetto protettivo sull'intera comunità<sup>24</sup>.

## **CALO O STAGNAZIONE DELLA COPERTURA VACCINALE: SINTESI DELLE CAUSE; DIFFERENZE TRA PAESI OCCIDENTALI E LMICs**

Mentre nei paesi occidentali sono da imputare perlopiù fattori culturali, sociali e psicologici e, da alcuni anni, il fenomeno della disinformazione, tutti materia di approfondimento nei prossimi paragrafi, nei LMICs le cause della regressione o quanto meno della mancata progressione della copertura vaccinale vanno ricercate in eventi, talora drammatici, quali: guerre, crisi economiche e socio-sanitarie, difficile accesso alle cure, differenti culture sanitarie, sfiducia nella medicina occidentale. Dobbiamo inoltre considerare le caratteristiche della famiglia, le abitudini dei parenti, conoscenze o inadeguate informazioni. Gli operatori della sanità, per quanto riguarda le vaccinazioni dei bambini, sono spesso in contrasto sull'argomento con i parenti e non riescono a informare adeguatamente sulla sicurezza e i rischi connessi con le vaccinazioni o con le malattie infettive stesse, in caso di mancanza di profilassi vaccinale. Pertanto, è importante che i "caregivers" siano ben preparati, così da divulgare e informare adeguatamente in una popolazione (spesso la stessa cui appartengono) sulle vaccinazioni dei bambini. Buona informazione significa anche spiegare gli schemi di vaccinazione, l'importanza della compliance, sgombrare il campo da notizie false e dai cosiddetti "antivaccination rumours"; gli operatori devono saper entrare in empatia con i bambini e i loro familiari o tutori, in

modo da spiegare tutto questo, farsi accettare, far accettare il vaccino e saper rispondere ad ogni tipo di domanda<sup>28</sup>.

## IL “CASO” ITALIA

Il nostro paese si trova in un situazione particolare: dopo aver raggiunto nel 1995 un valore superiore al 90% di copertura nazionale media per le vaccinazioni obbligatorie (tra i più alti in assoluto al mondo), si è assistito ad un periodo di stagnazione durato 10-12 anni e quindi ad un lento, costante calo. Il fenomeno riguarda anche le vaccinazioni facoltative e consigliate, come ad esempio l’anti influenzale stagionale. In occidente, un evento così particolare interessa solo il nostro paese (e, da poco, anche la Francia), tanto da essere stati richiamati dall’OMS ad una maggior vigilanza e attenzione, anche perché l’Italia è un paese cruciale e critico di transito e soggiorno di migliaia di migranti e non siamo colpiti da devastanti crisi economiche, come ad esempio la Grecia o altri fenomeni socio-sanitari in senso peggiorativo, come il sud-America. Anzi, il nostro SSN è ancora portato a modello di assistenza capillare, almeno per le prestazioni essenziali. Quali, allora, le cause? Si tratta di una fenomenologia complessa e multifattoriale, che sintetizziamo nei punti seguenti<sup>29</sup>.

- Rapporti tradizionalmente difficili tra la nostra prevalente cultura umanistica, scienza e politiche socio-sanitarie.
- Crescente sfiducia nella medicina ufficiale di stampo occidentale, cui si contrappone una lenta ma costante diffusione di “medicine” e pratiche alternative cosiddette “naturali” o legate a miti e culture a noi estranee ed esotiche, comunque non scientifiche e non mediche.
- Paure più profonde, radicate nella mente e nell’inconscio umano, non sempre facilmente esprimibili e razionalmente giustificabili; a ciò si intrecciano culture e tradizioni locali.
- Rifiuto del progresso, asocialità, tendenza a chiudersi in isolati familiari o comunque clan avulsi da quanto proposto dalla comunità scientifica e sanitaria.
- Ricerca scientifica e produzione dei vaccini, da parte delle multinazionali del farmaco, in scarsa considerazione, poco conosciuta se non addirittura osteggiata: i legami tra vaccini e produttori sono visti solo nell’ambito di interessi economici, un intreccio negativo e non coincidente con la salute del singolo o della comunità; la prospettiva scientifica non è considerata.
- I vaccini sono ritenuti come realtà esterne ed estranee, mostri chimici e artificiali o, peggio, geneticamente modificati, che si devono combattere e rifiutare.
- Enorme diffusione da parte dei mass-media degli insuccessi, poca attenzione ai buoni risultati ottenuti (MALASANITA’!!!).
- Mancata comprensione che i vaccini proteggono non solo i singoli, ma la popolazione intera, interrompendo la catena epidemiologica del contagio (una società di singoli, non di gruppo: caratteristica tipicamente italiana).
- Ipervalutazione della unità madre-figlio, intoccabile dall’esterno, comprese le pratiche mediche e l’inoculazione di fattori estranei, vaccini inclusi.
- Fiducia eccessiva negli stili di vita naturalisti, iperigienisti e genericamente naturali: chi li segue non si ammala, non ha bisogno di cure o prevenzione.

- Incompleta o superficiale comunicazione e informazione da parte della classe medica, spesso troppo generica e massimizzata, che non tiene conto delle differenze culturali e di preparazione dei singoli; in questo scenario si inserisce:
- La maggior risonanza mediatica da parte degli anti-vaccinisti, con argomentazioni anche e soprattutto non scientifiche, spesso “di pancia”, in grado comunque di far presa sull’emotività, le paure, le credenze, le suggestioni.

Ma, a parer nostro, la causa più importante che in Italia e nei paesi occidentali sta contribuendo a (ri)mettere in discussione l’importanza e il valore delle vaccinazioni, soprattutto in età pediatrica, è la disinformazione e la diffusione di informazioni false, specie attraverso la rete informatica, internet e i social network.

## **VACCINI E DISINFORMAZIONE: IL RUOLO DELLA RETE**

La situazione è stata studiata e approfondita dal gruppo di W. Quattrococchi, dell’IMT Alti Studi di Lucca, che afferma: “E’ questa l’era della disinformazione? La diffusione di informazioni false, leggende metropolitane e teorie del complotto attraverso internet e i social network è semplicemente inarginabile. I meccanismi di aggregazione delle informazioni sui social da una parte e i confirmation bias o i pregiudizi di conferma, dall’altra – per cui tendiamo a privilegiare le informazioni che confermano le nostre opinioni – concorrono a polarizzare le posizioni. Se una persona ritiene che i vaccini siano dannosi per la salute, troverà in rete innumerevoli conferme alla propria tesi e non si curerà delle informazioni di segno opposto. E poco importa se le seconde siano accreditate da tutta la comunità medica e scientifica: l’autorevolezza non è un fattore. La tanto celebrata democrazia dell’informazione in rete potrebbe mettere in profonda crisi la relazione tra informazione e conoscenza acquisita, favorendo i meccanismi della disinformazione. Con buona pace di chi aveva auspicato la nascita di una nuova era dell’informazione”. In rete i confini tra informazione e disinformazione sono spesso sottili.

La diffusione incontrollata di tesi pseudoscientifiche, secondo il World Economic Forum, è uno dei rischi principali per la società, al pari del terrorismo: l’era della disinformazione. La selezione dei contenuti avviene per pregiudizio di conferma, portando alla formazione di gruppi solidali su specifici temi che tendono a rinforzarsi e ignorare tutto il resto. Fermare una notizia infondata diventa praticamente impossibile. La disinformazione è indipendente dal livello di istruzione e riguarda molti temi sanitari, come le medicine alternative e i vaccini. Il ruolo dei social media nella diffusione e nella popolarità di tesi alternative è decisivo. Tra i maggiori pericoli per la società vi è la viralità legata a informazioni infondate o false e loro diffusione (massive digital misinformation). Il WEB ha cambiato il modo in cui le persone si informano, interagiscono tra loro, trovano amici, argomenti e comunità di interesse, filtrano informazioni e formano le proprie opinioni. Questo scenario, unito all’incapacità di comprendere efficacemente un testo scientifico (in Italia il fenomeno riguarderebbe il 50% della popolazione fra 15 e 65 anni), e all’esposizione selettiva del contenuto, guidata principalmente dal pregiudizio di conferma (il confirmation bias, CB) a determinati contenuti può creare veri e propri fenomeni di massa attorno a informazioni false. Ecco dunque nascere la misinformation<sup>30-32</sup>.

La nostra razionalità viene meno, soppiantata da un sistema di informazione che permette di prendere tutto ciò che a ognuno più aggrada ed è più conforme al proprio pensiero,

alimentando la formazione di argomentazioni strampalate o false o addirittura pericolose. Il passo successivo è la diffusione e la viralità delle notizie, comprese quelle che, nate per scherzo o colpevolmente false, acquistano credito come vere.

Sono nate diverse associazioni internazionali sul WEB che si battono contro ogni tipo di vaccino: tra queste, la COMILVA conta il maggior numero di “affiliati” ed ha ormai una diffusione capillare.

Nei nostri social network il numero di utenti che segue fonti di informazione alternativa e si aggregano tra loro è tre volte quello di coloro che seguono le informazioni scientifiche. La selezione dei contenuti avviene per pregiudizio di conferma o CB, e questo porta alla formazione di gruppi solidali su specifici temi o narrazioni che tendono a rinforzarsi e nello stesso tempo a ignorare tutto il resto. Questo contesto rende di fatto molto difficile informare correttamente e fermare una notizia infondata diventa impossibile. Che sia il caso di cambiare la dicitura di era dell’informazione in era della credulità?

Di recente è stato lanciato in rete un sondaggio per rilevare, fra favorevoli e contrari ai vaccini, il numero di contatti e le conseguenti aggregazioni tra utilizzatori dei social network: dopo tre giorni i secondi superavano i primi in ragione di 3:1.

## **CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE PRIMA PARTE**

Vi è una generalizzata, mancata comprensione che i vaccini proteggono non solo i singoli, ma la popolazione intera, interrompendo la catena epidemiologica del contagio: è una misura preventiva per l’intera società.

Manca una corretta valutazione dei rischi (ad es.: senza vaccini, quali scenari si aprirebbero in tema di salute pubblica, in infettivologia in particolare, e dunque anche da un punto di vista socio-economico? Mancano queste valutazioni da opporre e confrontare, in un contesto con e senza vaccini).

La propaganda anti-vaccini è stata spesso montata con frode, con dati infondati e inventati (vedi caso Wakefield), successivamente svelati dalla scienza e anche da inchieste giudiziarie, ma i mass-media raramente riportano le fonti della parte lesa, le condanne per frode e diffusione di notizie false e pericolose, la conclusione dei dibattiti.

Nei paesi in via di sviluppo (LMICs), secondo la dizione e la classificazione della Banca Mondiale, sono fondamentali le strategie per trasmettere informazioni precise sui vaccini ai vaccinandoli (o, meglio, ai loro tutori, dato che parliamo di bambini) da parte degli operatori della sanità (caregivers), come misura fondamentale e imprescindibile per arrivare ad una copertura vaccinale ottimale. Pertanto è ancor più importante e prioritario informare ed educare i caregivers in questi paesi critici.

Ma in un mondo globalizzato, anche e soprattutto nella diffusione delle notizie, disinformazione e ignoranza costituiscono due concreti pericoli nel settore della prevenzione delle malattie infettive e delle vaccinazioni; ci tornano a mente le ammonitrici parole di E. Boncinelli: “i peggiori pericoli per la conoscenza sono l’ignoranza e la presunzione di sapere: chi presume di sapere non studia, non ricerca, non s’informa, non riflette”.

## **NUOVI VACCINI PER INFEZIONI CRITICHE: SARANNO UN DETERRENTE POSITIVO PER TUTTO IL MOVIMENTO?**

A livello internazionale, sottolineiamo invece un altro fattore: Il deterrente negativo rappresentato da una certa stasi nella ricerca scientifica da trent'anni a oggi (gli ultimi vaccini sono stati quelli anti-HBV e anti-HPV, concepiti negli anni '80 del secolo passato), da una serie di insuccessi e dall'incapacità (finora) di allestire vaccini contro malattie infettive diffuse e letali (tubercolosi, malaria, HIV, HCV, dengue e altre infezioni tropicali), la cui introduzione, al contrario, costituirebbe un deterrente positivo e una nuova spinta a tutto il settore. Un successo della ricerca in questo campo e l'introduzione di nuovi vaccini di provata efficacia e sicurezza contro una o più fra queste patologie preminenti, nonché il miglioramento dei vaccini già in uso, agirebbero da traino nell'immunoterapia e nella medicina preventiva, stimolerebbero nuova ricerca e nuovi fondi pubblici e privati, abbattendo barriere di paure e incertezze, complessivamente, anche nell'impiego dei vaccini in altre malattie infettive.

### **Nuove metodologie, in genetica e biologia molecolare, per i prossimi vaccini.**

Ricordiamo, in particolare:

- **CRISPR-Cas9**<sup>6,33</sup>: nuova tecnica di editing genetico, che permette di manipolare tratti specifici di un genoma in maniera semplice, economica e rapida, introducendo o eliminando sequenze, inducendo mutazioni, interferendo con l'espressione dei geni. Riproduce un meccanismo naturale di difesa dei batteri. La CRISPR non genera OGM, perché non introduce nelle cellule materiale genetico esogeno, ma semplicemente modifica tratti del DNA endogeno, proprio della cellula. Pertanto non necessita della procedura di registrazione del brevetto.
- **Chemical glycobiology**<sup>34-37</sup>: un nuovo sintetizzatore di carboidrati complessi o glicani ad alta automazione. Tecnica e macchina collegata aprono una nuova strada, simile a quella che ha portato in genetica e proteomica alla sintesi e al sequenziamento di DNA e proteine. E' possibile costruire carboidrati complessi anche molto ramificati, come antigeni naturali, superando le problematiche che fin qui hanno consentito di assemblare solo molecole più piccole, poco ramificate e in tempi lunghi.

In questa seconda parte della nostra trattazione faremo il punto sulla ricerca di un vaccino in 4 infezioni critiche e diffuse, quali malaria, tubercolosi, HCV e HIV; "lo stato dell'arte" è sintetizzato bene da R. M. Zinkernagel, premio Nobel per la Medicina nel 1996 per i suoi studi sull'immunità cellulo-mediata: "tutti i vaccini che funzionano bene (vaiolo, varicella, tetano, poliomielite) conferiscono protezione attraverso la stimolazione della produzione di anticorpi neutralizzanti. Viceversa, tutti quelli che non funzionano (malaria, tubercolosi, lebbra, HCV, HIV), non sono efficaci perché non sono in grado di stimolare l'immunità cellulare T-dipendente"<sup>38</sup>.

Quante e quali sono le probabilità di avere a breve/medio termine vaccini efficaci e sicuri nelle 4 infezioni di cui ci occuperemo? Mentre per la tubercolosi non si parte da zero, dal momento che, in alcune situazioni, soprattutto in età pediatrica, disponiamo ancora del "vecchio" BCG, per le altre infezioni siamo ancora alla ricerca di un primo vaccino, efficace

e sicuro: la prospettiva sembra buona per un anti-malarico a breve termine, più complessa per un anti-HIV e ancor più difficoltosa per un anti-HCV.

Esaminiamo ora brevemente, nelle quattro infezioni citate, problemi; indicazioni, obiettivi e bersagli; conoscenze più recenti; sperimentazioni in atto; prospettive dei vaccini allo studio e in allestimento.

## **MALARIA**

Ci sono attualmente molti progetti per lo sviluppo di più vaccini: sono tutti perlopiù ancora in fase di sperimentazione, in trial clinici preliminari; dovranno necessariamente essere accompagnati ad un impegno parallelo per migliorare gli strumenti diagnostici e la biodisponibilità nelle zone a rischio. Il complesso ciclo vitale dei plasmodi, che comprende fasi diverse in ospiti diversi, condiziona l'allestimento di un vaccino: quello che si dimostrasse efficace nel neutralizzare il plasmodio in uno stadio del suo ciclo vitale, potrebbe non riuscire a inibire la crescita dei patogeni in uno stadio diverso. *Pl. falciparum* ha un genoma complesso, con oltre 5.400 geni e le proteine codificate sono solo in parte note e sequenziate<sup>39-41</sup>; inoltre < 10% sono immunogene e la risposta immunitaria evocata nell'ospite, umorale o cellulare, talora non è né protettiva né tantomeno neutralizzante. La risposta immune di un ospite dopo contatto con i plasmodi è imprevedibile: spesso non riscontriamo anticorpi efficienti e in quantità accettabile nemmeno nei sani esposti, nei malati l'immunoreazione è inevitabilmente ancor meno pronta e valida<sup>42</sup>.

I plasmodi variano le molecole di superficie, eludono il sistema immunitario e creano problemi per l'allestimento di vaccini. Un nuovo approccio consiste nel riprodurre gli anticorpi ad ampio spettro prodotti da soggetti immuni in aree endemiche, capaci di neutralizzare quasi tutti gli antigeni di superficie del plasmodio<sup>43</sup>. Bersaglio di questi anticorpi sono alcune proteine di superficie, dette RIFIN, codificate da più geni e contenenti una frazione altamente immunogena, detta LAIR-1, a sua volta codificata da un gene specifico. RIFIN+LAIR-1 si candidano per nuovi vaccini attualmente in sperimentazione<sup>44</sup>. I primi vaccini sperimentati, con scarso ed effimero successo, hanno avuto come bersaglio un solo stadio del parassita, sporozoite, merozoite o gametocita; abbiamo ora compreso che un vaccino risolutivo deve colpire più stadi, neutralizzando antigeni o proteine in comune alle diverse forme del parassita e pertanto è auspicabile il passaggio a questo nuovo approccio. Per ora siamo in grado di allestire vaccini il cui bersaglio sono antigeni maggiori di una determinata fase del parassita, come CSP (circumsporozoite) degli sporozoiti, vaccini che con determinati accorgimenti stimolano sia l'immunità umorale che quella cellulare<sup>45, 46</sup>.

Sono stati sequenziati i genomi sia delle zanzare anofele che dei plasmodi che infettano l'uomo e le scimmie antropomorfe: sono stati dedotti molti dati sull'origine filogenetica e sull'evoluzione dei parassiti patogeni<sup>41, 42</sup>.

Sono stati inoltre individuati:

- I geni (geni FIKK, specie-specifici) che permettono al parassita di rimodellare gli eritrociti e di eludere il sistema immunitario<sup>41</sup>.
- In *Pl. falciparum* due geni, chiamati RH5 e CyRPA, essenziali per l'infettività, che mostrano una grande variabilità, tale da determinare continue mutazioni, rendono i

parassiti elusivi per l'immunità dell'ospite e, finora, quasi impossibile allestire un vaccino. Si tratta di proteine di superficie essenziali per l'adesione del parassita ai globuli rossi<sup>41</sup>.

- Una molecola che agisce dopo la penetrazione dei plasmodi nell'organismo e risulta tossica scatenando una reazione infiammatoria e contribuendo all'anemia; è un glicosilfosfatidilinositolo (GPI) e nelle zone endemiche per la malaria tutta la popolazione presenta elevati anticorpi verso di essa; ha potenzialità immunogena e si pensa di utilizzarla, inattivata, in un vaccino<sup>35</sup>.
- Proteine dell'immunità innata che interferiscono con la crescita dei plasmodi nelle zanzare: TEP1 e LRIM1 che legano il parassita e lo uccidono, impedendo la trasmissione; invece CTL4 e CTLMA2 favoriscono la crescita dei parassiti e la possibilità di infezione<sup>47, 48</sup>.
- Una resistenza naturale alla malaria legata a mutanti del gene per la glicoforina C eritrocitaria, che di norma lega la proteina BAEBL di *Pl. falciparum* permettendone la penetrazione nei globuli rossi<sup>49</sup>.

I vaccini attualmente in sperimentazione, almeno 20 secondo le rassegne più aggiornate<sup>39,40</sup>, possono essere classificati in: 1) vaccini pre-eritrocitari; 2) vaccini eritrocitari o della fase ematica; 3) vaccini delle fasi post-eritrocitarie; 4) vaccini bloccanti la trasmissione della malaria (da soggetto infetto a sano, tramite le zanzare); 5) vaccini associati alla gravidanza. Tutti questi hanno come bersaglio *Pl. falciparum*; nei confronti dell'infezione da *Pl. vivax*, sono in sperimentazione due ulteriori vaccini, uno della fase pre-eritrocitaria e uno eritrocitario.

Il vaccino più promettente, appartenente al primo gruppo, è noto come **RTS-S**<sup>50</sup>. Stimola sia l'immunità umorale che quella cellulare, si da prevenire l'invasione degli epatociti. La proteina CSP (circumsporozoite) è il bersaglio maggiore. Viene coniugato con HBsAg. Si tratta di una molecola antigenica comprensiva delle sequenze conservate del ceppo standard di laboratorio 3D7 di *Pl. falciparum*; include la porzione R (repeat), che è una singola catena polipeptidica corrispondente alla sequenza di CSP tetrapeptidica altamente conservata con ripetizioni tandem e la porzione T (epitopi T), che a sua volta include epitopi separati di cellule T, ovvero gli epitopi immunodominanti di Cd4+ - Th2R - e Cd8+ - Th3R-. Il peptide ottenuto RT è fuso con l'N-terminale di HBsAg, la porzione S, a cui è infine aggiunta una seconda porzione S non fusa di HBsAg, da cui il nome completo di RTS-S. Il vaccino in trials clinici di fase 3 ha protetto dalla malaria giovani e bambini per 18 mesi dopo 3 dosi. Per ora, l'unico mezzo di laboratorio per controllarne l'efficacia è la titolazione degli anticorpi indotti e la conta Cd4+.

I vaccini anti-malaria non potranno mai essere risolutivi al 100% e le cure farmacologiche, compresa la recente ed economica artemisina, nonché le misure antizanzare dovranno sempre affiancare gli auspicabili, efficaci vaccini: questo perché nelle popolazioni vaccinate i tassi di protezione non raggiungeranno, nemmeno da vicino, il valore del 90-100% ottenibile in altre infezioni. Molti continueranno a non avere accesso alle cure e il problema si trasferirà anche ai vaccini, proprio là ove l'infezione incide maggiormente, specie < 5 anni, prevale la povertà, i sistemi sanitari sono deficitari; parliamo soprattutto dell'Africa sub-sahariana.

Inoltre ci chiediamo: a) quanto durerà l'effetto protettivo; b) se avremo un vaccino universale, indipendente da 3 variabili: variabilità del vettore zanzara, variabilità dei plasmodi, variabilità delle risposte immuni; c) se si verificheranno resistenze ai vaccini da parte dei plasmodi nel prosieguo del loro utilizzo.

**Un nuovo approccio nella lotta alla malaria (e non solo...): modificazioni genetiche indotte nei vettori.** Con la tecnica CRISPR e la procedura detta "Gene Drive"<sup>51, 52</sup> si cerca di ottenere zanzare immunogeneticamente resistenti alla malaria. Con la CRISPR, la velocità di trasmissione del nuovo carattere di generazione in generazione è molto più alta di quanto previsto, la reazione genetica diviene autocatalitica; il gene modificato produce nuove e numerose copie di molecole che eseguono la CRISPR: una reazione esplosiva. In poche generazioni, assistiamo alla nascita anche del 97% di mutanti: partendo da un unico insetto modificato, in una sola stagione la resistenza indotta potrebbe interessare l'intera popolazione di zanzare in una data area geografica. Altri progetti riguardano: *Aedes aegypti*, vettore della Dengue<sup>53</sup>; sono state create femmine che, una volta accoppiate, generano solo maschi, così che dopo diverse generazioni l'area in cui sono state liberate queste femmine, per mancanza di esemplari dei due sessi che possano accoppiarsi, diviene priva di insetti; *Anopheles Gambiae*, nel cui genoma è introdotto un gene letale per le larve o in cui si induce una mutazione che rende il parassita infertile<sup>54</sup>.

Sussistono tutti i problemi relativi alla liberazione nell'ambiente di insetti OGM, specie con tecniche nuove, dagli effetti ancora imprevedibili e non controllabili, ad esempio la liberazione di insetti con altre mutazioni geniche, non previste, potenzialmente nocive. Al riguardo manca una legislazione adeguata e al passo con le velocissime novità tecnologiche; in alcuni paesi endemici per la malaria la liberazione di insetti OGM è proibita. Ma la CRISPR-Cas9, come già detto, non genera mutanti OGM in senso stretto del termine.

## **TUBERCOLOSI**

Superare in sicurezza ed efficacia il BCG: questo è il primo obiettivo di chi si occupa di allestire un nuovo vaccino anti-tubercolare. Introdotto nel 1922, molte nazioni utilizzano ancora il BCG nei programmi di controllo e prevenzione della tubercolosi, specialmente per i bambini. L'efficacia protettiva del BCG nel prevenire forme gravi di tubercolosi, come la meningite e la miliare diffusa, nei bambini è > all'80%, mentre la sua efficienza nel prevenire la malattia polmonare negli adolescenti e negli adulti è decisamente scarsa, < 40-50%. Negli adulti è pertanto raccomandato e praticato, come prassi clinica consolidata, nei soggetti immunodepressi, specie se con patologie e infezioni croniche concomitanti, quali l'AIDS, ma in associazione con la chemioprolifassi con isoniazide. In molti paesi africani e asiatici il vaccino è distribuito a tutti i bambini < i tre anni. Negli USA il BCG è raccomandato in alcune situazioni specifiche:

- Bambini con test cutaneo negativo, frequentemente esposti a pazienti non trattati o sottotrattati o con tubercolosi multi-resistente.
- Operatori sanitari che lavorano in ambienti in cui è stata riscontrata un'alta concentrazione di pazienti con tubercolosi multi-resistente e là dove il controllo contro la malattia non è risultato efficace.

La tubercolosi rimane una delle massime emergenze sanitarie a livello mondiale, soprattutto nell' Africa australe, in America del sud e Asia; si pone concordemente l'urgenza dello sviluppo di un nuovo vaccino più efficace, che prevenga tutte le forme della patologia tubercolare, comprese quelle che rappresentano un'emergenza nell'emergenza: infezione multi-resistente, fasce d'età più deboli, persone coinfecte con HIV, malaria, HBV/HCV, sifilide.

Da un punto di vista biologico, i micobatteri, all'interno di cellule dell'ospite ove rimangono protetti anche per anni, non possono essere attaccati dagli anticorpi neutralizzanti, ma è richiesto l'intervento dell'immunità cellulare e in particolare dei linfociti T attivati e specifici: situazione che si riflette sulla produzione di un vaccino specifico.

Tra le conoscenze acquisite di recente sulla biologia di *M. tuberculosis*, che possono aiutare a preparare un nuovo vaccino, sono emersi diversi geni e numerose mutazioni implicate nella virulenza e nella immunoevasione del batterio; ricordiamo:

- Mutanti capaci di bloccare la maturazione dei fagosomi: in questi micobatteri la sintesi di particolari glicolipidi, contenenti acil-trealosio, è alterata, suggerendo che queste molecole e loro varianti abbiano un ruolo critico nella protezione intracellulare dei micobatteri e nel parassitismo e nella sopravvivenza endomacrofagica<sup>58</sup>.
- Mutazioni dei geni coinvolti nella biogenesi dell'involucro cellulare (*fadD28*), nel sistema di secrezione (*espL/Rv3880*), nella biosintesi della molibdotterina (*moaC1* e *moaD1*), nonché geni di un nuovo locus scoperto (*Rv1503c-Rv1506c*): sono proprio questi ultimi geni mutati implicati nella sintesi dell'acetil-trealosio.
- Geni (*secA2*) coinvolti nell'apoptosi dei macrofagi infettati e loro eliminazione da parte di Cd8+, nonché un'inibizione o un'esaltazione dell'apoptosi in micobatteri *secA2*-mutanti, quest'ultimo evento utilizzato in vaccini sperimentali<sup>59</sup>.

Per sviluppare nuovi vaccini, più efficaci, dobbiamo stimolare tanto l'immunità adattativa e la memoria immunologica che si ottiene attraverso di essa quanto i percorsi dell'immunità innata, recuperando su base moderna, genetica e molecolare, i sempreverdi concetti di recettività e resistenza.

Le reviews più aggiornate<sup>55-57</sup> segnalano complessivamente una decina di vaccini preventivi in avanzata fase di sperimentazione e almeno tre terapeutici; il più promettente, fra i primi, è l'**MVA85A**: è basato sull'antigene 85A espresso dal vaccinia-virus modificato tipo Ankara. Si usano protocolli di vaccinazione costituiti da BCG cui segue di rinforzo il nuovo vaccino. E' sperimentato in trials di fase II su bambini piccoli e adulti HIV+, in cui si è dimostrato sicuro ma di efficacia non superiore al vecchio BCG. Nei soggetti vaccinati si evidenzia un aumento di cellule Cd8+ citotossiche specifiche per l'Ag85. Stimola cellule Th1 e Th17 antigene-specifiche, nonché cloni Cd4+ antigene-specifici con la capacità, una volta attivati, di secernere gamma-IFN o TNF-alfa. Sembra sia in grado di stimolare anche cellule T Cd1 ristrette che riconoscono antigeni a base di glicolipidi/glicoproteine.

Il "gold standard" sarà comunque raggiunto solo quando potremo disporre di più tipi di vaccini: preventivi; in grado di impedire la progressione delle infezioni latenti; terapeutici, che affianchino gli antibiotici antitubercolari; polivalenti.

I nuovi vaccini dovranno tener conto, e dunque differenziarsi, a seconda se i soggetti non siano mai venuti a contatto con *M. tuberculosis* o se al contrario abbiano già subito una immunosensibilizzazione, per via naturale o con altri vaccini (BCG). Prima di abbandonare completamente il BCG, ricordiamoci che ha dimostrato una certa efficacia anche nella lebbra e come supporto immunostimolante in numerose terapie di malattie neoplastiche e degenerative, nelle quali continuerà ad essere impiegato ancora a lungo.

## **EPATITE C**

L'enorme successo della terapia antivirale, nell'infezione da HCV, che negli ultimi anni ha radicalmente modificato storia naturale e prognosi della malattia, spinge sempre più a investire su nuovi farmaci: la ricerca di un vaccino risente di fondi che si sono assottigliati drammaticamente. Eppure, un vaccino anti-HCV resta in prospettiva il miglior presidio preventivo per evitare la progressione della malattia verso la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma. Il problema maggiore nell'allestimento di un vaccino anti-HCV rimane la variabilità del virus (10 volte superiore a HIV), arma di adattabilità e strumento di immunoevasione nei confronti dell'ospite.

Il primo incontro fra HCV e ospite è con l'immunità innata di questi, seguito in un secondo tempo da quella adattativa, cellule Cd4+, Cd8+ e B; non conosciamo bene la transizione dall'una all'altra, ma sappiamo che si tratta di meccanismi da cui dipende o meno la clearance spontanea del virus nell'infezione primaria, in una fase anteriore all'evoluzione in danno d'organo e malattia epatica cronica. La prima linea di difesa è regolata dall'interferon in diverse tipologie, alfa/beta, lambda e gamma e dai geni successivamente attivati dall'interferon. Le cellule NK nel fegato sono aumentate: insieme alle cellule dendritiche (DCs) costituiscono una importante componente cellulare dell'immunità innata intraepatica. NK possono uccidere gli epatociti infettati dal virus e producono IFN-gamma e TNF-alfa che limitano la replicazione virale. DCs attivano le NK e inducono un'adeguata risposta Cd4+ e Cd8+, inoltre possono giocare anche un ruolo determinante nel mantenere uno stato di tolleranza inducendo cellule Treg. L'immunità naturale anti-HCV è estremamente complessa e polimorfa: potremo mai riprodurla, sia pur solo in parte, in un vaccino efficiente, che deve tener conto anche e soprattutto della variabilità del virus?

Fra le conoscenze più recenti, utilizzabili per allestire un vaccino, segnaliamo:

- Diversi tipi di alleli HLA e alotipi sono riconosciuti in chi elimina spontaneamente HCV;
- Sottotipi NK sono associati ad una miglior clearance del virus e alla sua eradicazione, altri all'evento opposto;
- Il fenomeno è stato segnalato anche per DCc: il subset BDCA3+CD141+ rilascia forti aliquote di IFNlambda;
- SNPs nella regione promoter del gene per IL28B/IFNlambda3 sono criticamente coinvolti nell'efficacia dei trattamenti con interferon in pazienti con HCV cronico. Gli stessi SNPs per IL28B sono implicati anche nell'eradicazione spontanea di HCV, anche se non ne conosciamo i meccanismi e, sembra, nella risposta individuale ai vaccini in sperimentazione.

Pertanto si cerca di riprodurre queste situazioni favorevoli legate a mutazioni di geni cruciali per l'immunità dell'ospite, nel preparare i nuovi vaccini.

Rassegne aggiornate<sup>60-62</sup> segnalano una dozzina di vaccini in corso di sperimentazione in trials clinici nell'uomo e una decina che lo saranno a breve, dopo aver superato le prime osservazioni negli scimpanzé (cosa consentita solo in alcuni paesi); si tratta in tutti i casi di vaccini allestiti con le procedure più innovative, a base di proteine ricombinanti, peptidi antigenici sintetici, genetici a DNA, veicolati da vettori virali modificati, impostati su cellule immunitarie. Nessuno di questi tuttavia si è finora segnalato per efficacia e sicurezza superiore agli altri, come invece avviene per alcuni vaccini anti-malaria o anti-tubercolosi (vedi sopra).

Comunque numerosi sono ancora gli interrogativi e le questioni aperte; la gravità della malattia epatitica e la risposta ai farmaci antivirali sono influenzate dal genotipo: sarà così anche per i futuri vaccini? A seguito dell'infezione con HCV, l'organismo reagisce con una risposta immune precoce mediata da anticorpi neutralizzanti che legano le particelle virali circolanti, ma si può arrivare ad una spontanea clearance del virus solo mediante una potente, specifica, diretta e a lungo termine reazione delle cellule T che deve essere innescata anche da un auspicabile efficace vaccino.

In definitiva un vaccino anti-HCV ideale dovrebbe indurre una potente risposta anticorpale e cellulare, riconoscere tutti i genotipi e inibire la trasmissione da cellula a cellula. Pertanto si devono includere epitopi di HCV sia delle proteine strutturali (core, E1, E2), soprattutto per stimolare una robusta risposta di anticorpi neutralizzanti, sia epitopi delle proteine NS3-4-5, riconosciute perlopiù da cellule T in modo da evocare una forte reazione di queste.

Lo sviluppo di vaccini protettivi e/o terapeutici anti-HCV potrà essere uno dei punti fondamentali nella strategia che aiuterà a risolvere i problemi sanitari e socio-economici legati all'infezione da HCV. La terapia con farmaci anti-HCV è estremamente costosa: è dunque necessario sviluppare vaccini preventivi e terapeutici. Un vaccino profilattico veramente efficace dovrebbe indurre sia una forte risposta anticorpale neutralizzante, sia stimolare l'immunità cellulare, entrambe a lungo termine in modo da controllare l'infezione globalmente. Inoltre, i vaccini terapeutici dovrebbero essere impiegati insieme ai nuovi farmaci e agli schemi di terapia IFN-free. E' stato stimato che una strategia anti-HCV che comprenda vaccini preventivi, vaccini terapeutici e farmaci anti-virali innovativi potrebbe eradicare l'infezione nel mondo in 15-20 anni.

## **HIV**

L'aderenza variabile alla terapia HAART, la limitata accessibilità ai farmaci, la carenza di infrastrutture sono ostacoli nei percorsi di salute pubblica che dimostrano come un vaccino anti-HIV sia necessario. Mentre la terapia HAART ha mostrato clamorosi progressi nel trattamento dell'AIDS, il virus persiste nei suoi reservoirs che possono provocare nuove infezioni acute, suggerendo che c'è solo una piccola finestra temporale nella quale un vaccino possa agire<sup>63-65</sup>. Se siamo riusciti ad ottenere una risposta anticorpale neutralizzante verso antigeni virali dell'envelope, peraltro funzionalmente

Insufficiente, siamo ancora ai primi passi per ottenere vaccini che stimolino una valida reazione T citotossica; per quest'ultima bisogna arrivare al cuore dell'HIV, alle proteine codificate dai geni pol, gag, nef, tat. I vaccini attivi contro l'HIV dovranno andare oltre la produzione di anticorpi, attivando l'intero sistema immunitario<sup>66-68</sup>. "Per ottenere un vaccino efficiente contro l'AIDS, probabilmente sarà necessario simulare una risposta immunitaria che non esiste in natura" (M. Essex, Harvard School of Public Health)<sup>69</sup>.

Diverse sono state negli ultimi anni le conoscenze sull'interazione virus HIV – ospite che saranno senz'altro indispensabili nella preparazione di vaccini, preventivi e/o terapeutici, finalmente validi e sicuri: ricordiamone alcune.

La glicoproteina ENV è un trimero: ogni monomero include la più piccola gp41 infissa nel capsido e la più grande gp120 che forma la parte superiore. Ogni particella virale possiede in superficie circa 15 di questi trimeri, disponibili per agganciare i recettori Cd4 e CCR5; ogni trimero muta frequentemente, soprattutto gli epitopi più periferici ed esposti che pertanto non vengono riconosciuti né da anticorpi né da cellule dell'ospite. Al contrario, epitopi più interni sono meglio conservati (come quelli attaccati dagli anticorpi naturali VRC01/2): verso questi dobbiamo indirizzare la risposta anticorpale, evocata da vaccini cosiddetti "universali". Finora, indirizzando la risposta anticorpale verso gli epitopi esterni, abbiamo sbagliato bersaglio<sup>70,71</sup>.

Punto critico è la scelta dei vettori virali che esprimono geni di HIV nei vaccini: adenovirus hanno talvolta propagato l'infezione, citomegalovirus si è dimostrato più affidabile<sup>72</sup>.

Diverse sono le nuove acquisizioni sulla resistenza naturale e l'immunità adattativa verso HIV: iperespressione di SERIN5, che neutralizza Nef; proteine anti-HIV APOBEC3G e TRIM5, prodotte da T-memory; anticorpi naturali VRC01/2 che neutralizzano il 90% dei ceppi di HIV legandosi a epitopi non-mutanti<sup>73-78</sup>.

Conosciamo più in dettaglio la struttura delle molecole Env di HIV (gp160, gp41/gp120), antigeni verso i quali gli anticorpi fino ad oggi impiegati nei vaccini sperimentali hanno fallito e la struttura dei recettori (Cd4, CCR5) attraverso i quali il virus entra nelle cellule; CCR5 ha siti di legame diversi per farmaci, chemochine specifiche e gp120 virale e di questo ne dobbiamo tener conto nell'uso di anticorpi neutralizzanti<sup>79</sup>.

Infine, sono meglio noti i meccanismi di integrazione e latentizzazione di HIV nelle cellule dell'ospite e la persistenza in reservoir particolari, come subsets T memory: da questi dobbiamo cercare di snidare il virus con nuovi farmaci e vaccini<sup>67,74</sup>.

Le rassegne più complete e aggiornate al riguardo<sup>63-65</sup>, riportano i tanti fallimenti degli ultimi trent'anni: vaccini perlopiù in grado di stimolare solo la produzione di anticorpi neutralizzanti verso proteine dell'envelope; oggi, come abbiamo detto, si cerca di allargare il panorama dei bersagli virali da colpire e di coinvolgere soprattutto l'immunità cellulare. In varie parti del mondo, tenendo conto anche della diversità geografica di HIV, suddiviso in 5 cladi e alcune centinaia di ceppi, cui corrispondono differenti risposte immunitarie, sono oggi in sperimentazione almeno 23 vaccini preventivi che rispondono ai seguenti, nuovi approcci e possono essere classificati in: vaccini che stimolano una risposta anticorpale V2-specifica, zona vulnerabile di HIV; vaccini che stimolano una risposta anticorpale

polifunzionale; vaccini che stimolano una forte risposta di anticorpi neutralizzanti; vaccini che stimolano cellule T della memoria effettrici, nei siti d'infezione delle mucose.

In generale, i nuovi vaccini genetici, allestiti pertanto con le tecnologie più moderne, hanno come obiettivi: impedire a HIV di **entrare** nelle cellule umane, bloccando o competendo con i recettori e corecettori di superficie dei Cd4+; impedire a HIV di **replicarsi**, introducendo nei Cd4+ geni codificanti per piccoli frammenti di RNA regolatori, in grado di bloccare la replicazione del virus; impedire a HIV di **passare** da cellula a cellula.

Per quanto riguarda i vaccini terapeutici, gli ultimi approcci prevedono l'utilizzo del corpo virale di HIV privato di gp120, o di vaccini genetici a base di antigeni singoli o multipli di HIV o geni codificanti, o di cellule dendritiche autologhe. I vettori virali, abbandonati perlopiù gli adenovirus, sono poxvirus, canarypox, fowlpox.

In conclusione, nella lunga e ancor piena di ostacoli, strada che conduce ad un vaccino efficace e sicuro anti-HIV, si deve tenere ben presente di:

- stimolare la sintesi di anticorpi neutralizzanti che tengano conto della diversità geografica del virus, distribuito in 5 cladi e alcune centinaia di ceppi;
- stimolare una robusta risposta T citotossica;
- stimolare una immunoreazione polimorfa verso le proteine prodotte da geni dell'envelope, del core e funzionali;
- stimolare una forte immunoreazione locale a livello delle mucose;
- percorrere la doppia strada dei vaccini preventivi e terapeutici, questi ultimi in combinazione con HAART.

Gli istituti di ricerca pubblici e privati e le organizzazioni internazionali dovranno trovare anche il modo di rendere i vaccini disponibili a quanti ne hanno più bisogno e cioè a quelle popolazioni "sfavorite" che oggi sopportano la gran parte del peso della pandemia da HIV.

## CONCLUSIONI GENERALI

Chiudiamo con alcune brevi riflessioni<sup>28, 80, 81</sup>.

La sorveglianza della copertura vaccinale non è semplice da rilevare, mancando indicatori e sistemi universalmente validati: qualunque metodo, convenzionale o elettronico, non è esente da errori e può condurre ad una raccolta dati imprecisa. Inoltre vi è differenza dei tempi e degli intervalli di tempo delle notifiche: in alcuni paesi si possono avere dati sulle vaccinazioni solo ogni 3-5 anni, come è stato evidenziato soprattutto per il morbillo e la poliomielite. Anche l'analisi statistica in questo settore appare non uniforme e alquanto imprecisa, proprio perché alla base vi sono errori nella raccolta dei dati presentati. Gli stessi problemi si riflettono su altri aspetti della sorveglianza, che riguardano la programmazione, i costi, la registrazione dei risvolti clinici e delle complicanze.

Sappiamo che anche per i vaccini, come per i farmaci, esistono in diversi paesi problemi di accesso e disponibilità. Nei paesi del “terzo mondo” spesso i vaccini vengono somministrati tardi, con conseguenze infettivologiche nei primi mesi/anni di vita; chiamiamo in causa barriere psicologiche e culturali, mancanza di educazione sanitaria delle madri o dei tutori, difficoltà a ripetere le dosi-richiamo, schemi vaccinali troppo complessi per quei paesi (non simultaneità delle vaccinazioni), specie là dove deve reiterarsi la necessità di andare in ambulatori lontani e sia difficoltoso l’arrivo di sanitari nei villaggi, condizioni economiche o sociali o politico-militari mutevoli nell’arco di poco tempo, improvvise carenze di dosi. Talora un programma vaccinale subisce non solo ritardi, ma brusche interruzioni quando in un paese o sua parte accadono eventi drammatici, come un conflitto (Siria) o un disastro ambientale (Haiti): cosa si interrompe, la campagna vaccinale, la registrazione statistica o entrambe?

Scopo delle vaccinazioni non è solo di immunizzare il singolo ricevente, ma anche e soprattutto di ridurre progressivamente la frequenza della malattia nella popolazione e la circolazione del patogeno, fino alla scomparsa dell’una e all’eradicazione dell’altro; si possono ottenere tali scopi se la quota di vaccinati supera costantemente, senza riduzioni del tasso, il 95%. Se la vaccinazione viene praticata sistematicamente, rimangono suscettibili solo i nuovi nati, a loro volta vaccinati e quindi in un paese, in pochi anni, con questa strategia, si può arrivare a debellare una malattia infettiva al 100%.

Ribadiamo l’importanza di un sostenibile accesso ai vaccini: nel 2014 50 paesi (il 26% degli aderenti all’OMS) ha dichiarato di aver avuto problemi di approvvigionamento e stoccaggio superiori a 1 mese, tanto da dover sospendere i programmi di vaccinazione; il 62% di queste nazioni era LMICs.

Stante una stagnazione nella copertura vaccinale globale, miglioramenti nei servizi di immunizzazione devono essere cercati e attuati, affinché tutti i bambini siano protetti da vaccini preventivi contro le malattie infettive. Lasciamo, da ultimo, questo messaggio:

*“Vaccinare e vaccinarsi è un obbligo civile nei confronti della collettività”.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Jenner E. An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae. Echo Library, London, 2009.
2. Plotkin SA. Vaccination in the 20° century. J Infec Dis 1993; 168: 29-33.
3. Atti “International Symposium on AIDS”, Milano, 10-14 Novembre 1986. AMCLI Ed, Milano, 1986.
4. Cheesbrough M. Laboratory Practice in Tropical Countries. Cambridge University Press, Cambridge, 1998.
5. Beardsley T. Frontiers in medicine: Vaccines. Science 1994; 265: 1371-404.
6. Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science 2014; 346.(6213): n. 1258096.
7. Bucci E. Cattivi scienziati. Torino: Add ed, 2015.

8. Chauke-Moagi BE, Mumba M. New vaccine introduction in the East and Southern African sub-region of the WHO African Region in the context of GIVS and MDGs. *Vaccine* 2012; 30: C3-8.
9. Oyo-Ita A, Wiysonge CS, Oringanje C, et al. International for improving coverage of child immunization in LMICs. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD008145.
10. Levine OS, Bloom DE, Cherian T et al. The future of immunization policy, implementation and financing. *Lancet* 2011; 378: 439-48.
11. [www.EPICENTRO.ISS.IT](http://www.EPICENTRO.ISS.IT).
12. Biss E. *Le illusioni degli antivaccinisti*. Milano: Ponte alle Grazie ed, 2015.
13. Grignolio A. *Chi ha paura dei vaccini?* Torino: Codice ed, 2015.
14. [www.vaccineconfidence.org](http://www.vaccineconfidence.org).
15. Kondilis E, Giannakopoulos S, Gavana M, et al. Economic crisis, restrictive policies, and the population's health and health care: the Greek case. *Am J Pub Health* 2013; 103(6): 973-9
16. Chitnis A, Rawls D, Moore J. Origins of HIV-1 in colonial french equatorial Africa? *AIDS Res Hum Retrov* 2000; 16: 5-8.
17. Omole O, Welye H, Abimbola S. Boko Haram insurgency: implications for public health. *Lancet* 2015; 385: 941.
18. Kluger J. Polio and politics. A great scourge might soon be gone, but war, mistrust and even the death of Osama bin Laden could get in the way. *Time* 2013; 181: 32-7.
19. Aylward RB, Alwan A. Polio in Syria. *Lancet* 2014; 383: 489-91.
20. Iannazzo S, Rizzuto E, Pompa MG. Polio vaccination failure in Italy, years 2006-2010. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (Suppl 2): 98-102.
21. U.S. multi-state measles outbreak. *Am Nurse* 2015; 47: 5.
22. Van der Maas NA, Mollema L, Berbers GA, et al. Immunity against poliomyelitis in the Netherlands, assessed in 2006 to 2007: the importance of completing a vaccination series. *Euro Surveill* 2014; 19: 20705.
23. Onishchenko GG, Ezhlova EB, Mel'nikova AA. Actual problems of vaccine prophylaxis in the Russian Federation. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2014; 1: 9-19.
24. Halsey NA, Salmon DA. Measles at Disneyland, a problem for all ages. *Ann Intern Med* 2015; 162: 655-6.
25. Perry RT, Murray JS, Gacic-Dobo M, et al. Progress towards regional measles elimination, worldwide, 2000-2014. *WHO Bull, Weekly Epidemiological Record* 2015; 90: 623-32.
26. Maisonneuve H, Floret D. Wakefield's affair: 12 years of uncertainty whereas no link between autism and MMR vaccine has been proved. *Presse Med* 2012; 41: 827-34.
27. Takahashi S, Metcalf JE, Lessler J, et al. Reduced vaccination and the risk of measles and other childhood infections post-Ebola. *Science* 2015; 347: 1240-2.
28. Lukusa LA, N Mbeye NN, Adeniyi FB, et al. Protocol for a systematic review of the effects of interventions to inform or educate caregivers about childhood vaccination in low and middle-income countries. *BMJ* 2015; 81: 113-7.
29. Zollo F, Quattrocioni W. Emotional dynamics in the age of misinformation. *PLoSone* 2015; n. 0138740.

30. Del Vicario M, Quattrociochi W. The spreading of misinformation online. PNAS 2016; n. 1517441113.
31. Scudellari M. The science myths that will not die. Nature 2015; 528: 322-5.
32. Plotkin SA. Vaccination in the 20<sup>o</sup> century. J Infec Dis 1993; 168: 29-33.
33. Barrangou R. Cas9 targeting and the CRISPR revolution. Science 2014; 344: 707-8.
34. Abstract by “237<sup>o</sup> American Chemical Society Congress”, Salt Lake City, 2009
35. Seeberger PH. Organic synthesis: scavengers in full flow. Nat Chem 2009; 1: 258-60.
36. Seeberger PH. Chemical glycobiology: why now? Nat Chem Biol 2009; 5: 368-72.
37. Kamena F, Tamborrini M, PH Seeberger, et al. Nat Chem Biol 2008; 4: 238-40.
38. Zinkernagel RM, Hengartner H. On immunity against infections and vaccines: credo 2004. Scand J Immunol 2004; 60:9-13.
39. Hoffman SL, Vekemans J, Richie TL, et al. The march towards malaria vaccines. Vaccines 2015; 33: 13-23.
40. Quattara A, Laurens MB. Vaccines against malaria. Clin Infect Dis 2015; 60: 930-6.
41. Sundaraman SA, Plenderleith LJ, Hahn B, et al. Genomes of cryptic chimpanzee Plasmodium species reveal key evolutionary events leading to human malaria. Nat Comm 2015; 7: n. 11078.
42. Holt RA, Subramanian GM, Halpern A, et al. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. Science 2002; 298: 129-49.
43. Kabanova A, Perez L, Lanzavecchia A, et al. Antibody-driven design of a human cytomegalovirus gHgLpUL128L subunit vaccine that selectively elicits potent neutralizing antibodies. PNAS 2014; 111: 17965-70.
44. Tan J, Pieper K, Lanzavecchia A, et al. A LAIR1 insertion generates broadly reactive antibodies against malaria variant antigens. Nature 2016; 529:105-9.
45. Rosas JE, Hernandez RM, Gascon AR, et al. Biodegradable PLGA microspheres as a delivery system for malaria synthetic peptide SP166. Vaccine 2001; 19: 4445-51.
46. Lozano JM, Espejo F, Patarroyo ME, et al. Protection against malaria induced by chirally modified *P. falciparum*'s MSP-1 42 pseudopeptides. Biochem Biophys Res Commun 2005; 329: 1053-66.
47. Blandin S, Shiao SH, Kafatos FC, et al. Complement-like protein TEP1 is a determinant of vectorial capacity in the malaria vector *Anopheles gambiae*. Cell 2004; 116: 661-70.
48. Osta MA, Christophides GK, Kafatos FC. Effects of mosquito genes on Plasmodium development. Science 2004; 303: 2030-2.
49. Maier AG, Duraisingh MT, Cowman AF, et al. Plasmodium falciparum erythrocyte invasion through glycophorin C and selection for Gerbich negativity in human populations. Nat Med 2003; 9: 87-92.
50. Aponte JJ, Aide P, Alonso PL, et al. Safety of the RTS.S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controller phase I/IIb trial. Lancet 2007; 370: 1543-51.
51. Gantz V, Pennisi E. Gene drive turns mosquitoes into malaria fighters. Science 2015; 350: 1014.
52. Reid W, O'Brochta DA. Applications of genome editing in insects. Curr Opin Insect Sci 2016; 13: 43-54.

53. Ferguson NM. Modeling the impact on virus transmission of Wolbachia-mediated blocking of Dengue Virus infection of *Aedes aegypti*. *Science Transl Med* 2015; 7: 279-87.
54. Gantz VM, Bier E. The mutagenic chain reaction (MCR): a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 2015; 348: 442-4.
55. Lerm M, Netea MG. Trained immunity: a new avenue for tuberculosis vaccine development. *J Int Med* 2015; 279: 337-46.
56. Tye GJ, Lew MH, Choong YS, et al. Vaccines for tuberculosis: lessons from the past translating into future potentials. *J Immunol Res* 2015; ID 916780.
57. O'Shea MK, Mc Shane H. A review of clinical models for the evaluation of human tuberculosis vaccines. *Human Vaccines Immunoth* 2016; 12: 1177-87.
58. Brodin P, Poquet Y, Levillain F, et al. High content phenotypic cell based visual screen identifies *M. tuberculosis* acyltrehalose containing glycolipids involved in phagosome remodelling. *PLOS Pathogenes* 2010; n.10.1371.
59. Hinchey J, Lee S, Porcelli SA, et al. Enhanced priming of adaptative immunity by a proapoptotic mutant of *M. tuberculosis*. *J Clin Invest* 2007; 117: 79-88.
60. Yoshio S, Kanto T. Host-virus interactions in epatitis B and epatitis C infection. *J Gastroenterol* 2016; 51: 409-20.
61. Abdelwahab KS, Said ZNA. Status of hepatitis C virus vaccination: recent update. *Worl J Gastroenterol* 2015; 22: 862-73.
62. Ghasemi F, Rostami S, Meshkat Z. Progress in the development of vaccines for hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11984-12002.
63. Shin SY. Recent update in HIV vaccine development. *Clin Exp Vaccine Res* 2016; 5: 6-11.
64. Stephenson KE, D' Couto HT, Barouch DH. New concepts in HIV-1 vaccine development. *Curr Opin Immunol* 2016; 41: 39-46.
65. Gray GE, Laher F, Corey L, et al. Approaches to preventative and therapeutic HIV vaccines. *Curr Opin Virol* 2016; 17: 104 9.
66. Caskey M, Klein F, Lorenzi JCC, et al. Viraemia suppressed in HIV-1 infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117. *Nature* 2015; 522: 487-91.
67. Chomont N, El-Far M, Ancuta P, et al. HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 2009; 15: 893-900.
68. Scheid JF, Mouquet H, Nussenzweig C, et al. Broad diversity of neutralizing antibodies isolated from memory B cells in HIV-infected individuals. *Nature* 2009; 458: 636-40.
69. Padian NS, Isbell MT, Essex M, et al. The future of HIV prevention. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60 Suppl 2:S22-6.
70. Lymkis D, Julien JP, de Val N et al. Cryo EM structure of a fully glycosilated soluble cleaved HIV-1 envelope trimer. *Science* 2013, n. 1245627.
71. Julien JP, Cupo A, Sok D, et al. Crystal structure of a soluble cleaved HIV-1 envelope trimer. *Science* 2013; n. 1245625.
72. Benlarech A, Patterson S, et al. Adenovirus vector vaccination induces expansion of memory Cd4+ T cells with a mucosal homing phenotype that are readily susceptible to HIV-1. *PNAS* 2009; 106: 19940-5.

73. Rosa A, Chande A, Pizzato M, et al. HIV-1 Nef promotes infection by excluding SERINC5 from virion incorporation. *Nature* 2015, 526: 212-7.
74. De Pasquale MP, Kourteva Y, Allos T, et al. Lower HIV provirus levels are associated with more APOBEC3G protein in blood resting memory Cd4+ lymphocytes of controllers in vivo. *PLoS ONE* 2013; n.10.1371.
75. Zhou T, Georgiev I, Wu X, et al. Structural basis for broad and potent neutralization of HIV-1 by antibody VRC01. *Science* 2010; 329: 811-7.
76. Wu X, Yang ZY, Li Y, et al. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1. *Science* 2010; 329: 856-61.
77. Hatziioannou T, Ambrose Z, Chung NPY, et al. A macaque model of HIV-1 infection. *PNAS* 2009; 106: 4425-9.
78. Santiago ML, Montano M, Greene WC, et al. Apobec3 encodes Rfv3, a gene influencing neutralizing antibody control of retrovirus infection. *Science*. 2008; 321: 1343-6.
79. Tan Q, Zhu Y, Li J, et al. Structure of the CCR5 chemokine receptor HIV entry inhibitor maraviroc complex. *Science* 2013; n. 1241475.
80. Cutts FT, Claquin P, Danovaro-Holliday C et al. Monitoring vaccination coverage: defining the role of surveys. *Vaccine* 2016; 34: 4103-9.
81. Subaiya S, Dumolard L, Lydon P, et al. W.H.O. weekly epidemiological record. 2015; 46: 617-32.

Prof. Dr. Francesco Belli, Docente di Immunologia, Corso di Laurea in Biotecnologie,  
“Sapienza” Università di Roma.

Per la corrispondenza: [f.belli11@virgilio.it](mailto:f.belli11@virgilio.it)

## Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli

### “Atti della Accademia Lancisiana”.

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

**Testi.** I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: [lancisi@aruba.it](mailto:lancisi@aruba.it)) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

**Abbreviazioni e simboli.** Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

**Bibliografia.** Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

*Citazioni da riviste:* 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

*Citazioni da libri ed altre monografie:* 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium*, 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

**Tabelle e figure.** Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

