



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

**ANALISI DELLA GESTIONE DA PARTE DEI MEDICI DI
MEDICINA GENERALE DELLE VACCINAZIONI
ANTINFLUENZALE E ANTIPNEUMOCOCCICA IN PAZIENTI
CON CONNETTIVITI SISTEMICHE**

Relatore

Chiar.mo Prof. Giuseppe MURDACA

Correlatore

Dott. Giovanni NOBERASCO

Candidato

Alessandro LIMONGELLI

Anno accademico 2019-2020

Al nonno Franco

Sommario

ABSTRACT	2
INTRODUZIONE	3
Il sistema immunitario	3
Generalità	3
I linfociti	5
Linfociti B.....	5
Linfociti T	5
Linfociti NK.....	6
Citochine	7
Immunità innata	10
Immunità cellulo mediata	11
Tolleranza immunologica	13
Autoimmunità.....	15
Connettiviti sistemiche	17
LES.....	17
Artrite reumatoide.....	21
Sindrome di Sjögren	23
Sclerosi Sistemica.....	26
Epidemiologia	30
Aumentato rischio di infezioni da Influenza e S. Pneumoniae	33
Vaccinazioni	35
Vaccino antinfluenzale	36
Vaccino antipneumococcico	39
Linee guida EULAR per vaccinazioni in pazienti con Connettiviti Sistemiche	40
STUDIO	43
SCOPO DELLO STUDIO	43
MATERIALI E METODI	43
RISULTATI	46
DISCUSSIONE	52
CONCLUSIONI	56
Allegato 1	57
BIBLIOGRAFIA	60

ABSTRACT

Introduzione: Le malattie autoimmuni sistemiche interessano più del 5% della popolazione e hanno un carico elevato in termini di morbilità e mortalità, dovuti principalmente alle disfunzioni multiorgano e all'aumentato rischio infettivo molto spesso sotto terapia immunosoppressiva.

Materiali e Metodi: Abbiamo reclutato per lo studio 109 medici di medicina generale, provenienti dalle regioni Puglia e Liguria, con età media di 60,4 anni (34-70), proponendo un questionario per valutare le opinioni sulle vaccinazioni in presenza di connettiviti sistemiche ed acquisire informazioni circa la copertura vaccinale totale degli assistiti a carico.

Risultati: I principali risultati riguardano la copertura vaccinale antinfluenzale. Il 40% degli intervistati dichiara una copertura tra 0-20%, il 45% tra 20-40%, il 11% tra 40-60% e il 4% oltre 80%. Il 69% dei medici si rivolge ad uno specialista in caso di dubbi, il 16% chiede aiuto ad altre figure, il 2% fa riferimento alle linee guida, mentre il 6% non si rivolge a nessuno. Per il 50% le terapie specifiche in atto possono modificare la risposta alla vaccinazione, mentre il 32% non lo ritiene vero, e il 18% non sa rispondere. Tra le terapie possibili, è emerso come i medici considerino più influenti sulla risposta vaccinale i corticosteroidi e DMARDs, al contrario della quasi totalità dei farmaci biologici, in linea con i dati riportati per gli effetti collaterali dei farmaci proposti nel questionario.

Conclusioni: I risultati del nostro studio sottolineano la necessità di un trattamento e un follow-up continuo e specialistico di questi pazienti colpiti da malattie molto complesse, con diverse componenti multiorganiche e possibili terapie immunosoppressive anche di forte livello con farmaci biologici. Necessitano una più adeguata formazione di linee guida al fine di mantenere una corretta gestione immunologica e profilattica di questi pazienti. Questo studio si va ad inserire in un filone di studi atti ad evidenziare la necessità di un'indicazione per la cura di questi pazienti.

INTRODUZIONE

Il sistema immunitario

Generalità

Il sistema immunitario si è evoluto per proteggere gli organismi pluricellulari dagli agenti patogeni.

Una risposta immunitaria efficace contro un patogeno dipende da interazioni finemente regolate tra diversi tipi di cellule: cellule immunitarie innate che montano una prima linea di difesa contro patogeni, cellule presentanti l'antigene che indicano l'infezione alle cellule linfoidi per coordinare la risposta adattativa e generare le cellule della memoria, che prevengono future infezioni.

Il coordinamento richiesto per lo sviluppo di una risposta immunitaria completa è reso possibile dall'anatomia e dalla microanatomia specializzate del sistema immunitario. Gli organi linfoidi primari, tra cui il midollo osseo e il timo, regolano lo sviluppo delle cellule immunitarie da precursori immaturi. Gli organi linfoidi secondari, tra cui la milza, i linfonodi e i siti specializzati nell'intestino e in altri tessuti della mucosa, coordinano l'incontro dell'antigene con i linfociti specifici per l'antigene e il loro sviluppo in cellule effettrici e cellule della memoria. I vasi sanguigni e i sistemi linfatici collegano questi organi, unendoli in un insieme funzionale.

Tutte le cellule del sangue mature funzionalmente specializzate (globuli rossi, granulociti, macrofagi, cellule dendritiche e linfociti) derivano da un singolo tipo di cellula, la cellula staminale ematopoietica (HSC). Il processo mediante il quale le HSC si differenziano in cellule ematiche mature si chiama emopoiesi (1).

Una HSC che è indotta a differenziare (sottoporsi ad ematopoiesi) perde la sua capacità di autorinnovamento e fa una delle due scelte di impegno di discendenza. Può diventare un progenitore eritroide mieloide comune (CMP), che dà origine a tutti i globuli rossi (linea eritroide), granulociti, monociti e macrofagi (linea mieloide) o può diventare un progenitore linfoide comune (CLP), che genera linfociti B, linfociti T e cellule NK. Le cellule mieloidi e le cellule NK sono facenti parte del sistema immunitario innato e sono le prime cellule a rispondere alle infezioni o ad altri insulti. I linfociti sono cellule della risposta immunitaria adattativa e generano una raffinata risposta immunitaria antigene specifica che induce anche la memoria immunitaria.

I progenitori mieloidi danno anche origine a un gruppo di cellule fagocitiche (monociti, macrofagi e cellule dendritiche) che hanno anche una funzione di cellule presentanti l'antigene (APC). Le APC mieloidi sono considerate ponti cellulari tra il sistema immunitario innato e quello adattivo perché entrano in contatto con un patogeno nel sito di infezione e comunicano questo incontro ai linfociti T nel linfonodo ("presentazione dell'antigene") (2).

I linfociti

Linfociti B

A seguito della stimolazione con l'antigene, le cellule B secernono anticorpi con siti di legame dell'antigene identici a quelli sul recettore dell'antigene della membrana delle cellule B.

Tutti gli anticorpi condividono una struttura comune di quattro catene polipeptidiche, costituite da due catene leggere (L) identiche e due catene pesanti (H) identiche. Ogni catena leggera è legata alla catena pesante con un legame disolfuro tra i corrispondenti residui 81 di cisteina.

Il sequenziamento degli aminoacidi delle catene leggere di anticorpi ha rivelato che la metà ammino terminale (circa 110 aminoacidi) della catena leggera era estremamente variabile, mentre la sequenza della metà carbossil terminale poteva essere classificata in uno dei due principali tipi di sequenza. La metà N-terminale delle catene leggere è quindi indicata come la regione variabile, o VL, della catena leggera, e la parte meno variabile della sequenza è definita la regione costante, o CL. Le due principali sequenze di regioni costanti della catena leggera sono chiamate catene kappa o lambda (3).

Linfociti T

Le cellule T legano antigeni complessi costituiti da peptidi situati nel solco delle proteine MHC legate alla membrana. Quando il recettore delle cellule T entra in contatto con il suo antigene peptidico MHC sulla superficie di una cellula presentante l'antigene, le due membrane cellulari vengono poste in stretta vicinanza l'una con l'altra. Ciò aggiunge un ulteriore livello di complessità al processo di attivazione delle cellule T che non troviamo nel processo di attivazione delle cellule B.

Il recettore delle cellule T è associato a un numero variabile di molecole accessorie sulla superficie cellulare. Tuttavia, le uniche due molecole di questo tipo che riconoscono anche l'antigene peptidico MHC sono CD4 e CD8. Le cellule T mature possono essere suddivise in due popolazioni in base alla loro espressione di CD4 o CD8 sulla membrana plasmatica. Le cellule T CD4⁺ riconoscono i peptidi che sono combinati con molecole MHC di classe II e funzionano principalmente come cellule T helper o regolatorie, mentre le cellule T CD8⁺ riconoscono l'antigene che è espresso sulla superficie delle molecole MHC di classe I e funzionano principalmente come linfociti T citotossici (4).

Linfociti NK

Le cellule natural killer (NK) costituiscono un terzo ramo di cellule linfoide, insieme ai linfociti B e T del sistema immunitario adattativo, tutti differenziati dal progenitore linfoide comune in tre linee differenti. Al contrario dei linfociti B e T, i cui recettori presentano un'enorme diversità per gli antigeni estranei, le cellule NK esprimono un numero limitato di recettori che consentono alle cellule di essere attivate da indicatori di infezione, cancro o danno tissutale. A differenza delle cellule B e T, che richiedono giorni di attivazione, proliferazione e differenziazione per generare gli anticorpi e una risposta immunitaria cellulo mediata, le cellule NK sono pre programmate per rispondere immediatamente agli stimoli appropriati, rilasciando delle proteine effettrici, granuli secretori preformati che uccidono le cellule alterate inducendo l'apoptosi. Questo meccanismo di citotossicità mediata dalle cellule viene anche effettuato dalle cellule T citotossiche, che compaiono giorni dopo rispetto all'azione delle cellule NK. L'attività citotossica mediata dalle cellule NK è potenziata dall'IFN- α prodotto precocemente durante le infezioni da virus (questo è un esempio di regolazione a feedback positivo nell'immunità innata). Oltre a rilasciare mediatori citotossici, le cellule NK attivate secernono anche citochine: le citochine proinfiammatorie IL-6 e TNF- α , così come gli IFN di tipo I e l'IFN di tipo II, IFN- γ , che aumenta l'azione macrofagica e aiuta anche ad attivare e la risposta adattativa. Pertanto, insieme agli IFN di tipo I prodotti da cellule infette da virus o indotte durante le risposte innate da PAMP virali, le cellule NK sono una parte importante della risposta innata precoce contro infezioni virali (così come contro cellule tumorali e altre infezioni) (5).

Citochine

Le molecole che permettono la comunicazione tra le cellule del sistema immunitario sono chiamate citochine. In generale, le citochine sono molecole solubili, sebbene alcune esistano anche in forme legate alla membrana. L'interazione di una citochina con il suo recettore su una cellula bersaglio può causare cambiamenti nell'espressione delle molecole di adesione e dei recettori sulla membrana bersaglio, permettendole di spostarsi da una posizione all'altra. Le citochine possono anche segnalare a una cellula immunitaria di aumentare o diminuire l'attività di particolari enzimi o di cambiare il suo programma trascrizionale, alterando e migliorando così le sue funzioni effettrici.

Sebbene il termine citochina si riferisca a tutte le molecole che comunicano tra le cellule immunitarie, il nome chemochina viene utilizzato specificamente per descrivere quella sottopopolazione di citochine che condividono lo scopo specifico di mobilitare le cellule immunitarie da un organo, o da una parte di un organo a un altro.

Le citochine si legano a recettori specifici sulle membrane delle cellule bersaglio, innescando percorsi di trasduzione del segnale che alla fine alterano l'attività degli enzimi e l'espressione genica. La suscettibilità di una cellula bersaglio a una particolare citochina è determinata dalla presenza di specifici recettori di membrana (6).

Le citochine finora individuate appartengono a sei gruppi: la famiglia delle Interleuchine 1 (IL-1), la famiglia delle ematopoietine (citochine di Classe I), la famiglia degli Interferoni (citochine di Classe II), la famiglia del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF), la famiglia dell'interleuchina 17 (IL-17) e la famiglia delle chemochine.

Le citochine della famiglia delle interleuchine 1 (IL-1) sono in genere secrete molto presto nella risposta immunitaria da cellule dendritiche, monociti o macrofagi. La secrezione di IL-1 è stimolata dal riconoscimento di antigeni virali, parassiti o batterici da parte dei recettori immunitari innati. I componenti della famiglia IL-1 sono generalmente proinfiammatori, nel senso che inducono un aumento della permeabilità capillare nel sito di secrezione di citochine, insieme a un'amplificazione del livello di mobilitazione dei leucociti nei tessuti infetti. Inoltre, IL-1 ha effetti sistemici e segnala al fegato di produrre proteine di fase acuta come gli interferoni di tipo I (IFN β e α), IL-6 e la chemochina CXCL8. Queste proteine inducono inoltre molteplici effetti protettivi, tra cui la distruzione dell'RNA virale e la generazione di una risposta di febbre sistemica (che aiuta ad eliminare molti ceppi batterici sensibili alla temperatura). L'IL-1 attiva anche le cellule T e B per l'induzione della risposta immunitaria adattativa (7).

Gli interferoni di tipo I sono composti da interferoni α , una famiglia di circa 20 proteine correlate e interferone- β , che vengono secreti dai macrofagi attivati e dalle cellule dendritiche, nonché dalle cellule infette da virus. Anche gli interferoni α e β sono secreti da cellule viralmente infette dopo il riconoscimento dei componenti virali da parte dei recettori per il riconoscimento dei pattern (PRR) situati sulla superficie cellulare o all'interno della cellula. I PRR intracellulari possono interagire con acidi nucleici di derivazione virale o con particelle virali endocitate. Gli interferoni di tipo I secreti quindi interagiscono a loro volta con i recettori degli interferoni legati alla membrana sulle superfici di molti tipi di cellule diverse. I risultati della loro interazione con questi recettori includono l'induzione di ribonucleasi che distruggono l'RNA virale (e cellulare) e la cessazione della sintesi proteica cellulare. Pertanto, gli interferoni impediscono alle cellule viralmente infette di replicarsi e di creare nuove particelle virali. Tuttavia, inibiscono contemporaneamente le normali funzioni cellulari e distruggono le cellule viralmente infette in modo che l'infezione non possa diffondersi.

L'interferone di tipo II, noto come interferone- γ , è prodotto da cellule T e NK attivate e viene rilasciato come dimero. L'interferone- γ è un potente modulatore della risposta immunitaria adattativa, che favorisce lo switch delle cellule T verso il tipo TH1 e induce l'attivazione di macrofagi, con conseguente distruzione di eventuali patogeni intracellulari e la differenziazione delle cellule T citotossiche. Tutti e tre i tipi di interferone aumentano l'espressione delle proteine complesse MHC sulla superficie delle cellule, migliorando così le loro capacità di presentazione dell'antigene (8).

La famiglia di citochine della famiglia della necrosi tumorale (TNF) regola lo sviluppo, la funzione effettrice e l'omeostasi delle cellule che partecipano al sistema scheletrico, neuronale e immunitario, tra gli altri. Esistono due membri della famiglia TNF: TNF- α e TNF- β . Entrambi sono secreti come proteine solubili. Il TNF- α (comunemente chiamato TNF) è una citochina proinfiammatoria, prodotta principalmente da macrofagi attivati, ma anche da altri tipi di cellule tra cui linfociti, fibroblasti e cheratinociti in risposta a infezione, infiammazione e fattori di stress ambientale (9).

La famiglia di citochine descritta più di recente, la famiglia IL-17, comprende interleuchine 17A, 17B, 17C, 17D e 17F. La segnalazione attraverso la maggior parte dei membri di questa famiglia culmina nella generazione di uno stato infiammatorio. I recettori dell'IL-17 si trovano su neutrofili, cheratinociti e altre cellule. I membri della famiglia IL-17 sembrano quindi essere un ponte di collegamento tra l'immunità innata e adattiva. Le citochine IL-17 non condividono la stessa sequenza con altre citochine, ma

la sequenza amminoacidica di IL-17A è identica al 58% a un frame di lettura aperto (ORF13) trovato in un herpesvirus tropico a cellule T (10).

Immunità

Immunità innata

Le risposte immunitarie innate cellulari agiscono contro l'invasione da parte di un agente infettivo che supera le barriere epiteliali iniziali, e in genere iniziano entro pochi minuti dall'invasione. Queste risposte sono innescate dalla superficie cellulare o dai recettori intracellulari che riconoscono i componenti molecolari conservati dei patogeni.

Alcuni tipi di globuli bianchi (macrofagi e neutrofili) sono attivati per fagocitare rapidamente e distruggere i microbi extracellulari attraverso il processo della fagocitosi. Altri recettori inducono la produzione di proteine e altre sostanze che hanno una varietà di effetti, tra cui l'attività antimicrobica diretta e lo stravasamento di liquidi, cellule e molecole nei siti di infezione. Questo afflusso provoca edema e altri cambiamenti fisiologici che generano poi l'infiammazione.

Le risposte innate e infiammatorie locali di solito sono utili per eliminare agenti patogeni e cellule morte o danneggiate e promuovere la guarigione. Le cellule natural killer reclutate nel sito possono riconoscere e uccidere cellule infette da virus, alterate o stressate. Tuttavia, in alcune situazioni queste risposte innate e infiammatorie possono essere dannose, portando a conseguenze locali o sistemiche che possono causare danni ai tessuti e occasionalmente la morte. Per prevenire queste risposte potenzialmente dannose, si sono sviluppati meccanismi regolatori che di solito limitano tali effetti avversi.

I fagociti esprimono sulla loro superficie una varietà di recettori, alcuni dei quali riconoscono direttamente specifici componenti molecolari conservati sulle superfici dei microbi, come i componenti delle pareti cellulari di batteri e funghi. Questi pattern conservati, solitamente presenti in molte copie sulla superficie di un batterio, di una cellula fungina, di un parassita o di una particella virale, sono chiamati modelli molecolari associati al patogeno (PAMP). Possono essere espressi dai microbi indipendentemente dal fatto che i microbi siano o meno patogeni (causano la malattia); quindi si è iniziato ad usare il termine MAMP (microbe associated molecular pattern), più generico(11).

I recettori che riconoscono i PAMP sono chiamati recettori per il riconoscimento dei pattern (PRR). Esistono altri PRR che, dopo il legame con PAMP, non attivano la fagocitosi ma innescano altri tipi di risposte. La maggior parte dei PAMP che inducono la fagocitosi sono componenti della parete cellulare, inclusi carboidrati complessi come

mannani e glucani, lipopolisaccaridi (LPS), altre molecole contenenti lipidi, peptidoglicani e proteine di superficie.

I recettori toll-like (TLR) sono stati la prima famiglia di PRR scoperti, e sono ancora i più studiati in termini di struttura, per come legano i PAMP e attivano le cellule, e per l'ampia e serie di risposte immunitarie innate che inducono.

Oltre ai ligandi microbici, i TLR riconoscono anche i DAMP, i componenti autoendogeni rilasciati da cellule morte/morenti o tessuti danneggiati. Tra i DAMPs riconosciuti dai TLR a membrana plasmatica vi sono le heat shock proteins (Hsp) e proteine cromatiniche, più frammenti di componenti della matrice extracellulare (come fibronectina e ialuronina) e lipoproteine a bassa densità ossidate e amiloide- β .

Mentre gli acidi auto-nucleici di solito non attivano il PRR intracellulare, in determinate circostanze (come quando sono legati da anticorpi anti-DNA o anti-cromatina in soggetti con lupus eritematoso autoimmune) possono essere endocitati e attivare TLR endosomali / lisosomiali, contribuendo alla malattia (12).

Immunità cellulo mediata

Il sistema immunitario innato avvia la risposta al patogeno e avvisa il sistema immunitario adattivo della presenza e della natura di quel patogeno.

Gli anticorpi generati dalle cellule B attivate proteggono l'organismo dal patogeno in diversi modi: possono neutralizzare il patogeno legandosi e bloccando i recettori che il patogeno utilizza per ottenere l'ingresso in una cellula; possono opsonizzare il patogeno legando e reclutando cellule fagocitiche; possono fissare il complemento legandosi al patogeno e avviando la cascata del complemento, che perfora le membrane cellulari. Inoltre, possono cooperare con altre cellule del sistema immunitario legando e reclutando le attività delle cellule citotossiche, e linfociti natural killer (NK), in un processo chiamato citotossicità cellulo mediata da anticorpi (ADCC).

La capacità degli anticorpi di mediare queste risposte dipende non solo dalla loro specificità di antigene, ma anche dal loro isotipo, che determina se un anticorpo fisserà il complemento, a quali recettori le porzioni Fc si andranno a legare, e quindi, quali effetti cellulari avranno.

Gli anticorpi sono molecole effettrici versatili che svolgono un ruolo diretto nella risoluzione delle infezioni bloccando l'ingresso degli agenti patogeni nelle cellule

(neutralizzazione) e reclutando molecole citotossiche e cellule citotossiche per uccidere gli agenti patogeni (tramite fissazione del complemento, opsonizzazione e ADCC) (13). Le cellule effettrici citotossiche includono i linfociti T citotossici CD8⁺ cellule del sistema immunitario adattativo, linfociti NKT, che collegano il sistema immunitario innato e adattivo, e cellule NK, che sono strettamente associate al sistema immunitario innato ma condividono caratteristiche funzionali con i linfociti della risposta adattativa. Gli effettori CTL, NKT e NK inducono tutti la morte cellulare innescando l'apoptosi nelle loro cellule bersaglio. Queste cellule citotossiche non solo eliminano gli obiettivi infettati da agenti patogeni intracellulari (virus e batteri), ma svolgono anche un ruolo critico nell'eliminazione delle cellule tumorali e delle cellule che sono state stressate da temperature estreme o traumi. Le cellule NK svolgono anche un ruolo nel rigettare le cellule dai trapianti di organi allogenici. Quindi, la risposta immunitaria mediata dalle cellule è pronta a riconoscere e attaccare qualsiasi cellula che presenti caratteristiche di "non self" (14).

Tolleranza immunologica

La risposta inappropriata del sistema immunitario, che dirige l'attività immunitaria umorale e / o mediata delle cellule T contro gli auto-componenti, è la causa di malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide (AR), la sclerosi multipla (SM), il lupus eritematoso sistemico (LES) e alcuni tipi di diabete, tra le malattie più frequenti.

L'autoimmunità deriva da un fallimento del sistema immunitario dell'ospite nel distinguere il self dal non self, causando la distruzione delle cellule e degli organi. Sebbene in aumento, l'autoimmunità è ancora rara, il che suggerisce che devono esistere meccanismi per proteggere un individuo da questo tipo di attacco autoimmunitario. Questo processo e i meccanismi che lo controllano sono genericamente definiti tolleranza immunologica. (Fig. 1)

Nella prima fase di questo processo, un fenomeno chiamato tolleranza centrale cancella i cloni di cellule T o B prima che le cellule possano maturare, se possiedono recettori che riconoscono gli antigeni self con elevata affinità. La tolleranza centrale si verifica negli organi linfoidi primari: il midollo osseo per le cellule B e il timo per le cellule T. Poiché la tolleranza centrale non è perfetta e alcuni linfociti autoreattivi si ritrovano nella periferia e nei tessuti linfoidi secondari, esistono altri sistemi di controllo. Questi comprendono la tolleranza periferica, che rende inattivi alcuni linfociti autoreattivi nei tessuti linfoidi secondari e ne genera altri che inibiscono attivamente le risposte immunitarie contro se stessi. La possibilità di danni da linfociti autoreattivi è ulteriormente limitata dalla durata della vita dei linfociti attivati, che è regolata da programmi che inducono la morte cellulare (apoptosi) in seguito alla ricezione di segnali specifici (15).

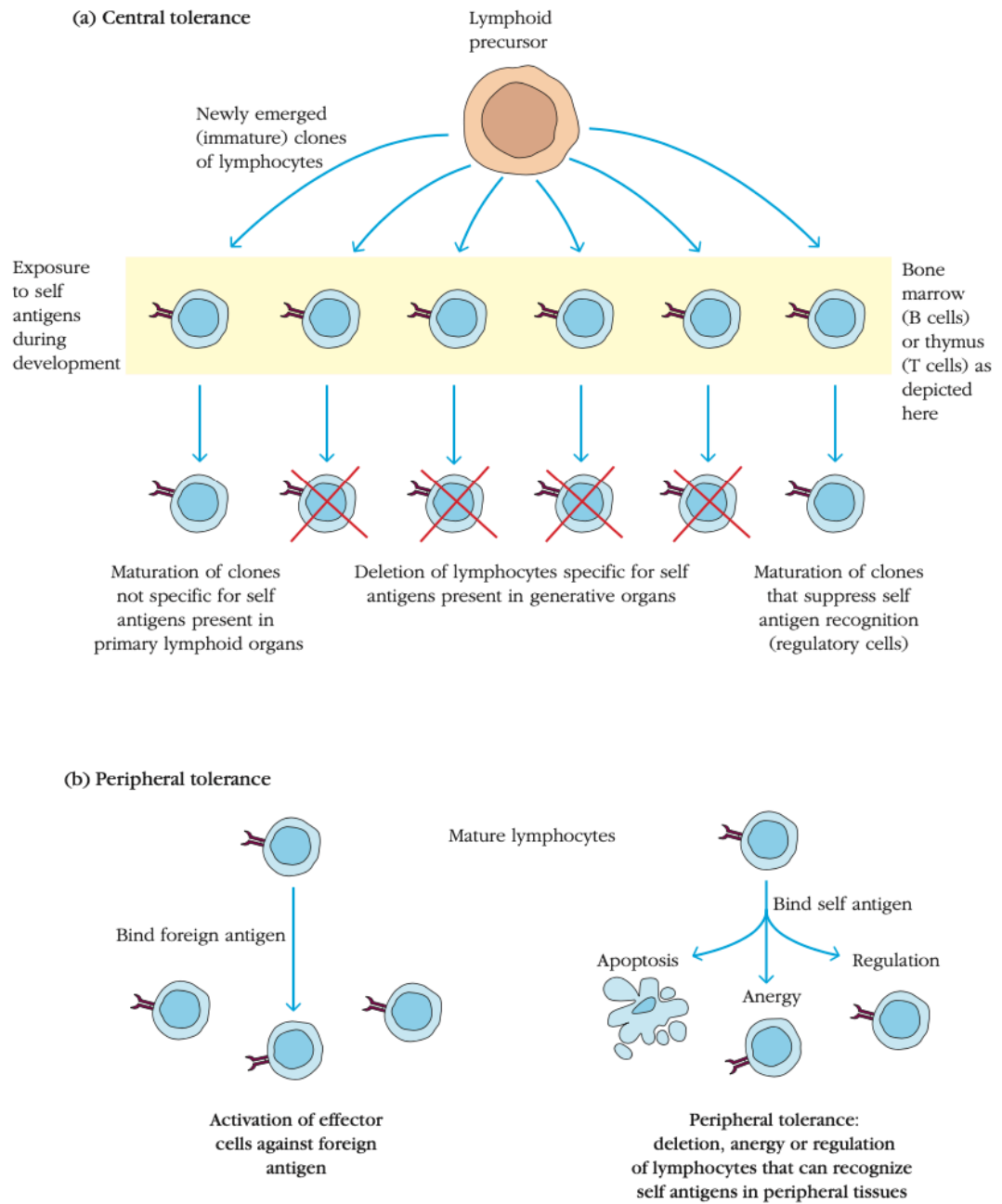


Fig. 1 (1)

Autoimmunità

Le malattie autoimmuni umane si verificano frequentemente (interessano in totale più del 5% della popolazione mondiale) e hanno un carico significativo di morbilità e mortalità sulla popolazione umana.

La malattia autoimmune è causata dal fallimento dei processi di tolleranza sopra descritti per proteggere l'ospite dall'azione dei linfociti autoreattivi. Ne derivano malattie dalla distruzione di proteine, cellule e organi da parte di autoanticorpi o cellule T autoreattive. Ad esempio, gli autoanticorpi sono i principali responsabili della tiroidite di Hashimoto, in cui gli anticorpi reattivi con antigeni specifici della tiroide causano una grave distruzione dei tessuti. D'altra parte, molte malattie autoimmuni sono caratterizzate dalla distruzione dei tessuti mediata direttamente dalle cellule T. Un esempio ben noto è l'artrite reumatoide (AR), in cui le cellule T autoreattive attaccano il tessuto articolare, causando una risposta infiammatoria che provoca gonfiore e distruzione del tessuto. Altri esempi di malattia autoimmune mediata da cellule T comprendono il diabete mellito insulino-dipendente o di tipo 1 (T1DM) e la sclerosi multipla (SM) (16).

Alcuni alleli all'interno dell'MHC sono stati collegati a diversi disturbi autoimmuni. La più forte associazione tra un allele HLA e l'autoimmunità si osserva nella spondilite anchilosante, una malattia infiammatoria delle articolazioni vertebrali. Gli individui che esprimono HLA B27 hanno 90 volte più probabilità di sviluppare la spondilite anchilosante rispetto agli individui con un allele HLA diverso in questo locus. Questo non implica necessariamente la sindrome, non tutti gli individui che esprimono HLA B27 sviluppano questa malattia; questo suggerisce che la relazione tra gli alleli MHC e lo sviluppo della malattia autoimmune è multiforme.

Nelle malattie autoimmuni sistemiche, la risposta immunitaria è diretta verso un'ampia gamma di antigeni target e coinvolge numerosi organi e tessuti. Queste malattie riflettono un difetto generale nella regolazione immunitaria che provoca la produzione di cellule T iperattive e / o cellule B. Il danno tissutale è in genere molto diffuso, sia dalle risposte immunitarie mediate dalle cellule sia dal danno cellulare diretto causato da autoanticorpi o dall'accumulo di complessi immunitari (17).

È utile dividere lo sviluppo di malattie autoimmuni in quattro fasi:

1. *Fase di suscettibilità*: prima della malattia, ovunque sono soddisfatte le condizioni preliminari per un successivo inizio. Ciò include induzione di tolleranza alterata

o soglie di segnalazione immunitaria alterate. La fase di suscettibilità potrebbe essere ereditata o acquisita, permanente o transitoria.

2. *Fase di inizio*: prima dell'insorgenza della malattia clinica, ma caratterizzata dalla presenza di una risposta autoimmune (con la presenza di autoanticorpi).
3. *Fase di propagazione*: questa corrisponde alla malattia classica definita, caratterizzata da una risposta immunitaria specifica per la propagazione della malattia.
4. *Fase di regolazione / risoluzione*: in molti casi durante la propagazione della malattia si attivano anche percorsi immunoregolatori, che possono provocare nel tempo un'inibizione naturale della malattia clinica. In rari casi, questi percorsi inibitori possono portare a una risoluzione permanente. Questa fase di risoluzione fornisce importanti prove che l'omeostasi può essere ristabilita anche dopo lo sviluppo del fenotipo amplificato (18).

Studi recenti hanno dimostrato che i singoli eventi proteolitici nelle prime fasi dell'elaborazione dell'antigene possono svolgere ruoli critici nella definizione degli epitopi generati. Studi hanno dimostrato in modo conclusivo che la scissione precoce da parte di AEP determina i successivi eventi proteolitici. Le modifiche dell'antigene che influenzano questa scissione iniziale cambiano radicalmente gli epitopi caricati su molecole MHC di classe II (19).

Una delle caratteristiche centrali dell'autoimmunità umana è la tendenza del processo ad amplificare progressivamente con l'accumulo di significativi danni ai tessuti immuno-mediati. Inoltre, nella stragrande maggioranza dei casi, una volta iniziata tale amplificazione, è molto improbabile che il processo si risolva spontaneamente. Gli autoantigeni stessi possono essere molto importanti in questa fase, sia in termini di acquisizione delle proprietà adiuvanti che di regolazione dei livelli di espressione.

L'associazione di risposte specifiche di autoanticorpi con fenotipi distinti suggerisce che l'espressione o la forma di autoantigeni in specifici tessuti bersaglio può svolgere un ruolo importante sia nel focalizzare la risposta immunitaria sia nel generare danno ai tessuti. Al momento si sa molto poco su tali parametri in vivo nei tessuti target rilevanti, sia in circostanze normali che patologiche (20).

Recenti studi sulle miopatie autoimmuni hanno iniziato a fornire importanti spunti su questo problema. Gli autoantigeni specifici della miosite sono espressi a livelli molto bassi nel controllo dei muscoli, ma a livelli elevati nella miosina, dove l'espressione dell'antigene è ai massimi livelli nella rigenerazione delle cellule muscolari (21).

Connettiviti sistemiche

LES

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi e da un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Si presenta più comunemente nelle donne durante gli anni della gravidanza. Sebbene l'eziologia del LES sia sconosciuta, sia i fattori genetici che quelli ambientali contribuiscono alla perdita dell'autotolleranza.

Pazienti che soddisfano 4 degli 11 i criteri sono classificati con LES con una certezza del 95% circa, sebbene molti individui che soddisfano solo due o tre criteri può anche essere considerato come affetto da LES. Più recentemente, il Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) hanno proposto e convalidato uno schema di classificazione rivisto che cerca di migliorare sensibilità e specificità mediante l'inclusione di una gamma più ampia di criteri immunologici e clinici. Un paziente soddisferà il Classificazione SLICCs di LES in caso di lupus comprovato da biopsia nefrite con un autoanticorpo (anticorpo ANA o anti dsDNA) o se vengono soddisfatti almeno 4 criteri predefiniti (1 di questi 4 criteri deve essere clinico e uno deve essere immunitario). (Fig. 2)

Il lupus è presente in tutto il mondo; la suscettibilità è legata alla razza e all'etnia, nonché alle esposizioni ambientali. I tassi di incidenza in tutto il mondo variano da 1,9–8,7 / 100000 e i tassi di prevalenza variano da 19,3–207 / 100000; tuttavia, i tassi di incidenza negli afroamericani, nei Caraibi africani, negli ispanici e negli asiatici sono circa tre volte maggiori rispetto ai caucasici. Sebbene i dati epidemiologici siano scarsi, sembra che l'incidenza del LES in Africa sia inferiore. I dati provenienti da modelli animali suggeriscono che ciò potrebbe essere una conseguenza di un effetto protettivo dell'infezione della malaria (22).

Gli ANA sono presenti in oltre il 98% dei pazienti con diagnosi certa di LES. Gli ANA più comunemente riscontrati includono DNA a doppio filamento (anti ds-DNA), antigeni nucleari estraibili (Sm, RNP, Ro e La), istoni, e cromatina. Gli ANA specifici sono associati a sottogruppi di malattie come gli anticorpi anti-Ro con SLE cutaneo e neonatale subacuto, anti-dsDNA e anticorpi anti-C1q con malattia renale (23).

Il sistema muscolo-scheletrico è il sistema più comunemente interessato da LES; il dolore articolare è il sintomo di presentazione in circa il 60-70% dei pazienti e l'85% ha un coinvolgimento articolare dopo 5 anni (24).

Il modello di coinvolgimento articolare è solitamente simmetrico e interessa le piccole articolazioni delle mani, dei polsi e delle ginocchia. Il dolore alle caviglie, gomiti, spalle o anche il coinvolgimento monoarticolare è meno tipico. A differenza dell'artrite reumatoide, la rigidità mattutina è tipicamente limitata a diversi minuti. L'artrite da lupus è tipicamente non erosiva e non deformante. La mialgia generalizzata è estremamente comune nel lupus. Spesso colpisce i deltoidi e i quadricipiti e si verifica durante i momenti di fase acuta. Cause di malattia muscolare secondaria al trattamento con corticosteroidi, statine e antimalarici o in associazione con anche l'ipotiroidismo sono frequenti e devono essere considerate nella valutazione di un paziente affetto da lupus con mialgia (25).

La pelle è comunemente colpita nel LES, con un'ampia varietà di lesioni, dall'eritema malare a lupus bolloso e lesioni discoidi (DLE). Le lesioni cutanee associate al LES sono generalmente classificate come lupus eritematoso cutaneo acuto, lupus eritematoso cutaneo subacuto (SCLE) e lupus eritematoso cutaneo cronico (CCLE). L'eruzione cutanea malare si verifica tipicamente sulle guance e sul naso, ma può includere la fronte e il mento, risparmiando le pieghe naso-labiali (a differenza della dermatite seborroica). In genere inizia come piccole macule o papule eritematose che si fondono, è spesso associato all'esposizione al sole e guarisce senza cicatrici. Il SCLE è caratterizzato da lesioni cutanee ricorrenti e senza cicatrici. L'eruzione cutanea distintiva è costituita da papule e placche eritematose, con o senza squame aderenti pitiriasiformi, che si riscontrano sulle estremità e sul tronco, risparmiando di solito la testa e il collo. Queste lesioni possono assumere una forma ciclica anulare con pallore centrale e minuscole vescicole ai margini attivi e possono essere scambiate per eritema multiforme. Le lesioni discoidi sono solitamente localizzate alla testa e al collo in aree fotoesposte, con una predilezione per le orecchie e le aree periorbitali (26).

Il coinvolgimento gastrointestinale è molto comune nel LES, con incidenze riportate tra il 15-75%. Il dolore addominale acuto è comune nel LES con incidenze segnalate fino al 40%. La diagnosi differenziale include vasculite intestinale (45,5%), pancreatite (10,8%), malattia epatobiliare (18,8%) e pseudo ostruzione intestinale (IPO) (3,3%). I disturbi gastrointestinali potenzialmente fatali sono correlati all'ischemia dell'intestino tenue e crasso derivante da vasculite dei vasi medi e piccoli o da complicanze trombotiche degli anticorpi antifosfolipidi (APL). Circa la metà dei pazienti con LES con dolore addominale

acuto presenta ischemia intestinale; la mortalità associata è alta, quindi l'ipotesi diagnostica iniziale e l'intervento precoce sono fondamentali (27).

Il lupus colpisce i polmoni in diversi modi coinvolgendo la pleura, il parenchima polmonare e i vasi sanguigni. La caratteristica complicante più frequente e importante è l'infezione. La pleurite è la manifestazione polmonare più frequente, riportata con un'incidenza tra il 40 e il 56% dei pazienti. La polmonite lupica è molto meno frequente, circa il 10% degli affetti, e si presenta con dispnea, tosse, lieve dolore toracico di origine pleurica e febbre (28).

La nefrite lupica è una manifestazione comune della malattia con un impatto significativo su morbilità e mortalità. L'esordio della nefrite si verifica frequentemente entro 2 anni dalla diagnosi, ma può verificarsi in qualsiasi momento, quindi il monitoraggio dell'attività renale è obbligatoria. Clinicamente i pazienti sono asintomatici a meno che non presentino una sindrome nefrosica o abbiano sviluppato una malattia renale allo stadio terminale. La diagnosi si basa tipicamente sull'esame delle urine, sebbene un aumento della creatinina o un'ipertensione inspiegata possa indicare un coinvolgimento renale. La presenza di proteinuria, ematuria o piuria in assenza di altre eziologie dovrebbe richiedere una valutazione per la nefrite lupica. Una raccolta delle urine nelle 24 ore rimane la metodica più accurata della perdita di proteine urinarie; tuttavia, il rapporto proteine/creatinina in un esame urine è comunemente usato per il monitoraggio dei pazienti (29).

Gli obiettivi del trattamento del lupus sono fermare o rallentare l'infiammazione, prevenire o limitare il danno irreversibile agli organi e sopprimere la risposta immunitaria che attiva l'infiammazione, oltre che prevenire le riacutizzazioni. L'efficacia dei farmaci deve essere bilanciata rispetto alla loro tossicità, pertanto il trattamento deve essere adattato al singolo paziente in base alle manifestazioni della malattia. In generale, una malattia più lieve richiede un trattamento con dosi meno potenti o inferiori di farmaci antinfiammatori e immunosoppressivi rispetto a una malattia più attiva e grave che colpisce organi principali come il rene o il cervello. Per il trattamento si usano FANS, antimalarici, basse e alte dosi di corticosteroidi, azatioprina, micofenolato mofetile come immunosoppressore (30).

	1971 ACR	1982 ACR	1997 ACR	2012 SLICC
Cutaneous manifestation	6 items <ul style="list-style-type: none"> • Facial erythema (butterfly rash) • Discoid rash • Raynaud's phenomenon • Alopecia • Photosensitivity • Oral or nasopharyngeal ulceration 	4 items <ul style="list-style-type: none"> • Malar rash • DLE lesion • Photosensitivity • Oral ulcers 	4 items <ul style="list-style-type: none"> • Malar rash • Discoid rash • Photosensitivity • Oral ulcers 	4 items <ul style="list-style-type: none"> • ACLE/SCLE • CCLE • Oral ulcers • Nonscarring alopecia
Joints	1 item Arthritis without deformity \geq one peripheral joint, characterized by pain, tenderness or swelling	1 item Nonerosive arthritis \geq 2 peripheral joints, characterized by pain, tenderness or swelling	1 item Nonerosive arthritis \geq 2 peripheral joints, characterized by pain, tenderness or swelling	1 item Synovitis \geq 2 peripheral joints, characterized by pain, tenderness, swelling or morning stiffness \geq 30min
Serositis	1 item Serositis (any of the following): pleuritis, rub, history, evidence of both pleural thickening and fluid, pericarditis, EKG	1 item Serositis (any of the following): pleuritis, pericarditis	1 item Serositis (any of the following): pleuritis rub, evidence of pleural effusion, pericarditis, EKG	1 item Serositis (any of the following): pleuritis, typical pleurisy $>$ 1day, history, rub, evidence of pleural effusion, pericarditis, typical pericardial pain $>$ 1day, EKG evidence of pericardial fusion
Renal disorder	2 items <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria \geq 3.5g/day • Cellular casts 	1 item Renal disorder (any of the following): proteinuria $>$ 0.5g/day, cellular casts	1 item Renal disorder (any of the following): proteinuria $>$ 0.5g/day, cellular casts	1 item Renal disorder (Any of the following): urine protein/creatinine ratio or urinary protein concentration of 0.5 g of protein/24 h, Red blood cell casts
Hematologic disorder	1 item Hematologic disorder (any of the following): hemolytic anemia, leukopenia ($<$ 4000/mm ³) \geq 2 occasions, thrombocytopenia ($<$ 100,000/mm ³)	1 item Hematologic disorder (any of the following): hemolytic anemia, leukopenia ($<$ 4000/mm ³), thrombocytopenia ($<$ 100,000/mm ³)	1 item Hematologic disorder (any of the following): hemolytic anemia with elevated reticulocytes, leukopenia $<$ 4000/mm ³ on \geq 2 occasions, lymphopenia $<$ 1500/mm ³ or \geq 2 occasions, thrombocytopenia $<$ 100,000/mm ³	3 items <ul style="list-style-type: none"> • Hemolytic anemia • Leukopenia or lymphopenia ($<$4000/mm³, $<$1000/mm³ separately at least once) • Thrombocytopenia ($<$100,000/mm³) at least once
Immunologic abnormal	2 items <ul style="list-style-type: none"> • LE cells • Chronic false-positive serological test for syphilis 	2 items <ul style="list-style-type: none"> • Positive lupus erythematosus preparation, anti-dsDNA and anti-Sm and false-positive for syphilis serological test • Positive ANA 	2 items <ul style="list-style-type: none"> • Positive anti-dsDNA, anti-Sm or antiphospholipid antibodies • Positive ANA (by immunofluorescence or an equivalent assay) 	6 items <ul style="list-style-type: none"> • Positive ANA • Positive anti-dsDNA (except ELISA) on \geq 2 occasions • Anti-Sm • Antiphospholipid antibody (including lupus anticoagulant, false-positive RPR, anticardiolipin, anti-β2 glycoprotein 1) • Low complement (C3, C4 or CH50) • Direct Coombs test in the absence of hemolytic anemia
Diagnosis	Satisfy 4 or more items	Satisfy 4 or more items	Satisfy 4 or more items	Satisfy 4 items (with one having to be a clinical item and one having to be an immunologic item), e.g. lupus nephritis, in the presence of at least one of the immunologic variables

Fig. 2 (22)

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR) è una delle malattie infiammatorie croniche più comuni. L'AR è una malattia infiammatoria cronica delle articolazioni ad eziologia sconosciuta in cui il tessuto bersaglio principale è la membrana sinoviale delle articolazioni, delle borse e delle guaine tendinee. Una volta iniziato il processo infiammatorio, la sinovia infiammata può invadere ed erodere cartilagine e ossa sottostanti. A differenza delle malattie autoimmuni che colpiscono singoli organi o tessuti, l'AR è una malattia infiammatoria sistemica che probabilmente comprende una sindrome eterogenea con variazioni nell'espressione clinica. L'incidenza dell'AR è 0,1-0,2 per 1000 della popolazione per i maschi e 0,2-0,4 per 1000 per le femmine (31).

Sono stati descritti molti autoantigeni associati all'AR e per alcuni esistono correlazioni del modello di artrite in vivo. Nel 1998, van Venrooij e colleghi hanno riferito per la prima volta che i pazienti con artrite reumatoide avevano anticorpi che riconoscevano i peptidi deaminati di fillagrina. Utilizzando test basati su peptide citrullinato anticiclico (anti-CCP) di nuova generazione, la presenza di questi anticorpi, è ora un test sia sensibile (fino all'80%) che altamente specifica (> 95%) per il diagnosi di AR (32).

La clinica dell'artrite reumatoide è molto variabile, i pazienti normalmente presentano un dolore articolare simmetrico, più visibile alle articolazioni metacarpo-falangee e interfalangee prossimali, e meno tipicamente a polsi, pollici e metatarsofalangee alle dita dei piedi. Quando l'esordio invece è sulle grandi articolazioni, questo si evidenzia a spalle, gomiti, ginocchia e caviglie, ed è associato ad una prognosi peggiore di malattia. I pazienti riferiscono sintomi molto presenti al mattino, con dolore e rigidità nei primi trenta minuti dopo il risveglio, con tendenza al miglioramento durante la giornata. All'esame obiettivo si nota gonfiore e dolorabilità articolare nelle articolazioni colpite, con mobilità alterata. Per valutare il dolore viene usato lo squeeze test, una manovra che prevede di schiacciare le nocche delle mani o dei piedi attraverso le articolazioni metacarpofalangee o metatarsofalangee. Una volta sospettata la diagnosi di AR, si richiede il dosaggio di fattore reumatoide e anti-CCP, insieme a VES e PCR, emocromo e pannello metabolico completo.

Il coinvolgimento extrarticolare è comune. Uno studio italiano ha riscontrato un coinvolgimento nel 40% dei pazienti con AR durante il loro decorso di malattia. Si può riscontrare cheratocongiuntivite, infiammazione della cornea e della congiuntiva. Il coinvolgimento pleuropolmonare è comune con versamenti pleurici riscontrati

occasionalmente, noduli polmonari si notano in pazienti con malattia di lunga durata e presenza di noduli reumatoidi sottocutanei (33).

Sono stati stabiliti nelle linee guida per la diagnosi di AR, dei criteri che hanno una sensibilità del 91–94% e una specificità dell'89%. I nuovi criteri, stabiliti da un gruppo direttivo composto da membri dell'ACR e dell'EULAR e pubblicati nel 2010, si basano su un punteggio ponderato intorno a quattro domini, compresa la distribuzione e il tipo di coinvolgimento articolare (sono incluse articolazioni dolenti e gonfie, con punteggio 0 – 5 punti), sierologia (punteggio 0–3) che include FR o anti-CCP, ed è ponderata in base ai livelli di anticorpi, alla durata della sinovite (punteggio 0–1) e alla VES o alla proteina C-reattiva (punteggio 0 -1) (34).

Il trattamento dell'AR dovrebbe essere iniziato il più presto possibile dopo la diagnosi, con l'obiettivo di trattare anche la malattia in fase lieve. La monoterapia con un DMARD è la prima scelta, si usa come prima linea il metotrexate, che ha un'efficacia di raggiungimento della remissione nel 30-40% dei pazienti. In alternativa si utilizza leflunomide. L'introduzione di una terapia mirata utilizzando agenti biologici ha trasformato il trattamento dell'AR. Gli inibitori del TNF sono le terapie di prima linea usati in caso di incompleta o inefficace risposta ai DMARD. Questi agenti biologici possono essere usati singolarmente e, se usati in combinazione con il metotrexate, hanno un'efficacia superiore rispetto all'uso singolo. Il meccanismo non è chiaro ma può essere correlato a riduzioni dell'immunogenicità, agli effetti che variano in base all'emivita del farmaco usato, o agli effetti immunologici combinati di anti TNF e farmaci biologici. Il Rituximab è un anticorpo monoclonale umanizzato che riconosce il recettore CD20 umano, espresso su linfociti B, anche in fase di maturazione pre-B o immaturi, ma non sulle plasmacellule. Inizialmente è stato sviluppato e poi concesso in licenza per il trattamento del linfoma non Hodgkin. Gli effetti terapeutici dell'anti-CD20 sono correlati alla deplezione dei linfociti B, che può variare da paziente a paziente a causa della singola variabile genica, e alle varie vie con cui viene indotta l'apoptosi (35).

Sindrome di Sjögren

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune sistemica cronica caratterizzata da disfunzione delle ghiandole lacrimali e salivari. La SS colpisce prevalentemente le femmine (rapporto femmine-maschi 9: 1) in quarta e quinta decade di vita. Tuttavia i sintomi possono essere presenti per un tempo molto più lungo e di solito c'è un ritardo di 5-10 anni nella diagnosi di SS. La sindrome è associata alla presenza di HLA di classe II. E' stata vista la presenza di HLA DR3 e DR2 nella SS primaria (36).

Sono state redatte linee guida contenenti criteri diagnostici, validati da ACR e EULAR, approvate nel 2016. I criteri di classificazione possono essere applicati a qualsiasi paziente che presenta almeno secchezza oculare od orale, o che presenta almeno una manifestazione extraghiandolare (37).

La SS viene spesso definita come sindrome secca, con la presenza quasi costante di xerostomia. La bocca secca insieme alla sensazione di occhio asciutto o cheratocongiuntivite secca, sono i sintomi principali della SS. Il problema oculare riguarda il film lacrimale, che ha il compito di mantenere in salute la superficie oculare. Tra i vari componenti della lacrima, le ghiandole di Meibomio secernono un film lipidico, che impedisce un'evaporazione troppo rapida del film lacrimale. Questo porta alla sensazione di occhio secco e alla possibile alterazione della cornea per esposizione agli agenti esterni. Il test di Schirmer valuta l'imbibizione di carta bibula, inserita nel fornice congiuntivale, come millimetri di carta imbibita nel tempo. Un risultato minore di 10mm /5 min indica una diminuzione della produzione quantitativa di lacrime. L'instillazione di gocce di verde di lissamina viene invece usata per controllare la severità del danno oculare. (38)

Tra le manifestazioni cliniche extraghiandolari troviamo eccessiva stanchezza. Circa il 70% dei pazienti con SS convivono con una stanchezza disabilitante che riduce la qualità di vita. E' spesso associata ad artralgia, malessere, obnubilamento mentale, venendo scambiata spesso per fibromialgia o sindrome della stanchezza cronica (39).

Il coinvolgimento muscoloscheletrico si presenta con un'incidenza tra il 50 e il 75%. L'artralgia è simmetrica e senza evidenze di sinovite o erosioni. Il coinvolgimento è equamente diviso tra grandi e piccole articolazioni, e il 10-20% dei pazienti ha oligoartriti o monoartriti ricorrenti nel corso della vita. Da un punto di vista clinico è difficile differenziare pazienti con SS primaria con coinvolgimento articolare simmetrico, da pazienti con AR presentanti una sindrome secca.

La cute è coinvolta in circa il 50% dei pazienti, con lesioni vasculitiche o non vasculitiche. Le lesioni non vasculitiche più frequenti sono pelle secca, prurito e cheilite angolare. Meno comunemente ritroviamo alopecia, vitiligine, lesioni simil eritema nodoso. Le lesioni vasculitiche includono porpora non palpabile causata da ipergammaglobulinemia, porpora palpabile e vasculite orticaria. I pazienti con vasculite hanno una maggior prevalenza di ANA, anti Ro/SSA e FR positivi rispetto ai pazienti con coinvolgimento cutaneo non vasculitico (40).

La tosse è un disturbo comune nei pazienti con SS ed è il risultato di una tracheobronchite secca (secchezza tracheale e bronchiale). Un coinvolgimento polmonare clinicamente significativo è riportato nel 9-12% dei pazienti con SS. Le manifestazioni polmonari comprendono malattia delle grandi vie aeree e delle piccole vie aeree, iper-reattività bronchiale, infezioni respiratorie ricorrenti, malattia polmonare interstiziale, ipertensione polmonare, pleurite e amiloidosi polmonare. La malattia polmonare interstiziale è sempre più riconosciuta come una manifestazione extraglandulare di SS e può precedere la diagnosi di SS (41).

Il coinvolgimento cardiaco clinicamente significativo è raro nella SS primaria. I pazienti possono sviluppare pericardite, pericardio ispessito o disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Possono essere riscontrate anomalie del ritmo derivanti da disfunzione autonoma. Come i pazienti con altre malattie infiammatorie croniche, i pazienti con SS corrono un rischio maggiore di aterosclerosi prematura ed eventi cardiovascolari. Alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, sono più prevalenti nei pazienti con SS (42).

Ad oggi non esiste una cura per la SS. I farmaci usati sono sintomatici, come terapia sostitutiva per migliorare la qualità di vita del paziente. L'uso di lacrime artificiali e saliva sostitutiva sono la prima linea di trattamento (43).

Per le manifestazioni sistemiche si ricorre a farmaci biologici in SS con danno d'organo. I linfociti B svolgono un ruolo importante nello sviluppo delle SS, soprattutto per la loro infiltrazione nelle piccole ghiandole salivari e la formazione del centro germinativo, che sono caratteristiche importanti per la diagnosi di SS e provano che i linfociti B svolgono un ruolo importante nella genesi della malattia. Il Rituximab è un anticorpo chimerico monoclonale anti-CD20 (una proteina di membrana specifica dei linfociti B), che agisce inducendo una deplezione dei linfociti B tramite un effetto tossico diretto su queste cellule, con una durata da 4 a 12 mesi. Piccoli studi randomizzati controllati con placebo,

ma anche studi più grandi hanno rivelato che il trattamento con Rituximab mostra effetti benefici per i pazienti con SS (44).

Sclerosi Sistemica

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia cronica del tessuto connettivo di origine autoimmune, caratterizzata da infiammazione, anomalie funzionali e strutturali diffuse nei piccoli vasi sanguigni e fibrosi progressiva della pelle e degli organi viscerali.

Come le altre malattie del tessuto connettivo, la sclerosi sistemica è molto più diffusa nelle donne, con età di insorgenza compresa tra 40 e 60 anni (45).

Le indagini genetiche si sono concentrate su geni che hanno dimostrato di essere associati a SSc, tra cui quelli implicati nella via di signaling dell'interferone (IFN), nell'attivazione delle cellule T e B e nell'immunità innata. La maggioranza di questi geni mutati è condivisa con altre malattie autoimmuni, indicando quindi quanto sia importante la disregolazione del sistema immunitario per la patogenesi della sclerosi sistemica (46).

Le caratteristiche patologiche tipiche della SSc sono una microangiopatia obliterante non infiammatoria e la fibrosi della pelle e degli organi interni. Il danno vascolare è il primo e il principale evento nella patogenesi della SSc. I pazienti con SSc diagnosticata, mostrano lesioni vascolari diffuse caratterizzate da una lieve proliferazione intimale nelle arterie di piccole e medie dimensioni. Negli stadi avanzati compare la fibrosi dell'avventizia e la scomparsa dei capillari. I cambiamenti fibrotici sono più evidenti nella pelle, nei polmoni, nel tratto gastrointestinale (GI), nel cuore, nei tendini e nel tessuto perifascicolare che circonda il muscolo scheletrico.

Il coinvolgimento vascolare è una caratteristica precoce della SSc e il danno vascolare ha un impatto importante sul decorso della malattia. Si presenta con una risposta anormale del flusso sanguigno alla stimolazione vasomotoria e all'esposizione al freddo, con una produzione alterata dei fattori che mediano la vasodilatazione (ossido nitrico e prostaciline) e la vasocostrizione (endotelina). I capillari hanno un'aumentata permeabilità, una maggiore migrazione dei leucociti transendoteliali fino ad arrivare all'attivazione delle cascate fibrinolitiche e l'aggregazione piastrinica con trombosi (47).

La fibrosi interstiziale e vascolare sono caratterizzate dalla sostituzione della normale architettura tissutale con tessuto connettivo denso. Sebbene la fibrosi d'organo isolata sia una conseguenza frequente di qualsiasi forma di danno tissutale cronico, la fibrosi che colpisce contemporaneamente più organi è unica della SSc. Tutte le cellule del sistema immunitario sembrano essere coinvolte nella patogenesi della SSc, ma le più importanti sono sicuramente i linfociti B, T e NK, macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche e mastociti (48).

I primi sintomi di SSc sono aspecifici e includono affaticamento, sofferenza muscoloscheletrica (rigidità o dolore). Si notano sensibilità al freddo e fenomeno di Raynaud già all'esordio della malattia, e questo può essere l'unico indizio clinico per il presenza di malattia in fase attiva. Sintomi di dismotilità esofagea con disfagia, pirosi e GERD sono i sintomi più comuni che insieme al fenomeno di Raynaud possono precedere di anni altre manifestazioni di SSc (49).

Esistono due forme di sclerosi sistemica: sclerosi sistemica limitata e sclerosi sistemica diffusa.

La sclerosi sistemica limitata è la variante cutanea limitata di SSc, è più indolente e spesso relativamente benigna. Dopo l'inizio del fenomeno di Raynaud, possono passare diversi anni prima che vengano riconosciuti sintomi o segni di malattia. I sintomi più comuni nei pazienti con lcSSc sono il coinvolgimento del tratto gastrointestinale superiore con disfagia e reflusso gastroesofageo. I capillari dilatati formano lesioni vascolari eritematose visibili (teleangectasia), che si osservano più comunemente sulla punta delle dita, sulle unghie, sui palmi delle mani, sul viso, sulle labbra e all'interno del cavo orale (50).

La sclerosi sistemica diffusa presenta un coinvolgimento cutaneo generalmente più e visibile, ma si ha anche il coinvolgimento degli organi interni sia durante la fase attiva iniziale della malattia sia in quella avanzata. I pazienti con dcSSc hanno un rischio significativo di malattia polmonare interstiziale, disfunzione gastrointestinale grave, cardiopatia progressiva e ulcere digitali ricorrenti durante le fasi infiammatorie e fibrotiche attive iniziali della malattia (51).

Il coinvolgimento cardiovascolare è comune nella sclerosi sistemica e può essere una delle cause di morte dei pazienti. Il coinvolgimento cardiaco primario (anomalie del sistema di conduzione, miocardico e pericardico) è spesso subclinico. Le cardiopatie possono anche verificarsi in seguito ad altre complicanze sistemiche correlate alla sclerosi (ad esempio in corso di ipertensione arteriosa polmonare). La malattia cardiaca si manifesta sia nella forma limitata che in quella diffusa, ma è più comune nei pazienti con forma diffusa rapidamente progressiva, in quelli con anticorpi anti-U3 RNP e in associazione con malattie muscolari periferiche (52).

Il 90% dei pazienti ha disturbi gastrointestinali con un coinvolgimento che può interessare la totalità del tratto. I pazienti possono sviluppare disturbi correlati a ridotta motilità esofagea o gastrica: disfagia e reflusso gastroesofageo sono le manifestazioni più comuni. La malnutrizione è comune e spesso multifattoriale, causata anche da ridotta

apertura orale e ridotta funzionalità nel movimento degli arti superiori. I pazienti possono sviluppare malassorbimento compreso quello secondario a proliferazione batterica intestinale (53).

Il coinvolgimento renale è la principale causa di morte nelle persone con sclerosi sistemica. La forma acuta renale da sclerodermia si presenta tipicamente come emergenza ipertensiva (edema polmonare acuto e un'anemia emolitica microangiopatica) e colpisce il 5-10% dei pazienti con SSc. Il riconoscimento precoce e il trattamento tempestivo con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono fondamentali per il gestione della crisi renale sclerodermica. Altre forme di coinvolgimento renale sono probabilmente sottostimate e poco conosciute, tra queste troviamo proteinuria, albuminuria e glomerulonefrite ANCA associata (54).

L'interessamento polmonare è ad oggi una delle principali cause di morte insieme al coinvolgimento renale. I pazienti risentono molto di un significativo cambiamento della qualità di vita. Il coinvolgimento è spesso asintomatico e non progressivo, tuttavia anomalie polmonari possono essere rilevate in oltre il 40% dei pazienti con test di funzionalità polmonare o TC. In un sottogruppo di pazienti (10-20%), si può arrivare a una grave malattia vascolare polmonare o infiammazione con fibrosi progressiva e conseguente insufficienza respiratoria. Uno studio ha riportato che il 35% di tutti i decessi correlati a SSc erano direttamente attribuibili alla fibrosi polmonare o polmonite interstiziale (55).

La maggioranza dei pazienti (oltre il 95%) con sclerosi sistemica è positiva agli ANA. Gli autoanticorpi specifici associati alla sclerosi sistemica si possono rilevare in almeno la metà dei pazienti e sono clinicamente rilevanti o modificanti la prognosi. Gli anticorpi anticentromero sono associati alla forma limitata e all'ipertensione polmonare, mentre non è comune la loro associazione con fibrosi polmonare o coinvolgimento renale. Gli anticorpi anti Scl-70 sono associati alla forma diffusa, alla fibrosi polmonare e ad un maggior coinvolgimento vasale. Gli anticorpi anti RNA polimerasi III sono associati alla forma diffusa con coinvolgimento renale (56).

La capillaroscopia ungueale è una tecnica di imaging non invasiva che consente di esaminare in situ il microcircolo. Nel letto ungueale i capillari giacciono paralleli alla superficie del pelle piuttosto che perpendicolarmente come in altri siti, permettendo di esaminare i capillari nella loro lunghezza. I capillari normali hanno una forma regolare e omogenea con aspetto simile ad una "forcina". Nel pazienti con sclerosi sistemica si

hanno alterazioni microvascolari viste come capillari giganti, microemorragie, avascolarizzazione e angiogenesi (57).

Il paziente affetto da sclerosi sistemica deve essere curato da medici esperti nella gestione della complessità della malattia. Anche se non esiste una cura conosciuta per la sclerosi sistemica, ci sono possibili trattamenti per molte delle sue manifestazioni cliniche. Normalmente si usa una terapia immunosoppressiva con metotrexate o micofenolato per rallentare la progressione della forma cutanea e per le forme di artrite infiammatoria e fibrosi polmonare; diuretici e inibitori dell'angiotensina per le forme di scompenso cardiaco; analoghi delle prostacicline (iloprost) per le forme di ulcera digitale e ischemia critica e in generale il controllo vasale periferico (58).

Epidemiologia

I tassi di incidenza variano molto tra le malattie autoimmuni, si stima 1/100.000 per la sclerosi sistemica, fino a 20/100.000 per l'artrite reumatoide. I tassi di prevalenza variano da 5/100.000 fino a 500/100.000 (Morbo di Graves, artrite reumatoide e tiroidite). Almeno l'85% dei pazienti con tiroidite, sclerosi sistemica, lupus eritematoso sistemico e malattia di Sjogren sono di sesso femminile. Sebbene la maggior parte delle malattie possa manifestarsi a qualsiasi età, alcune malattie si verificano principalmente nell'infanzia e nell'adolescenza (ad esempio il diabete di tipo 1), nell'adulto (ad esempio miastenia gravis e sclerosi multipla) o negli anziani (ad esempio artrite reumatoide, sclerosi sistemica e vasculiti). Sono state documentate differenze etniche e geografiche nell'incidenza di specifiche malattie autoimmuni. Anche se sono presenti punti in comune, ci sono anche importanti differenze demografiche tra le malattie (59).

Il lupus eritematoso sistemico è presente in tutto il mondo; la suscettibilità è legata alla razza e all'etnia, ma anche alle esposizioni ambientali. I tassi di incidenza a livello mondiale variano da 1,9 a 8,7/100.000 e i tassi di prevalenza variano da 19,3 a 207/100.000. Tuttavia, i tassi di incidenza negli afroamericani, negli ispanici e negli asiatici sono circa tre volte maggiori rispetto ai caucasici. Sebbene i dati epidemiologici siano scarsi, sembra che l'incidenza di LES in Africa sia inferiore. I dati provenienti da modelli animali suggeriscono che ciò potrebbe essere dovuto ad un effetto protettivo della malaria. Anche le manifestazioni cliniche, l'attività della malattia, la mortalità e la risposta alla terapia sono variabili in base all'etnia e tutti gli studi supportano l'osservazione di una maggiore attività della malattia, danno e mortalità nelle popolazioni non caucasiche (60).

L'incidenza dell'AR è 0,1-0,2 per 1000 della popolazione per i maschi e 0,2-0,4/1000 per le femmine. È stata documentata una maggiore incidenza per le popolazioni rurali africane, dove la prevalenza è stata segnalata fino allo 0,1%, e per i nativi americani, dove la prevalenza può raggiungere il 5%. Questa variazione probabilmente riflette fattori ambientali distinti e determinanti sociali e demografiche, su una predisposizione genetica non nota. Il rischio totale nel corso della vita è stato stimato del 4% per le donne e del 3% per gli uomini. (31) Le sindromi autoimmuni poligeniche come l'AR sono malattie a bassa penetranza, dove le soglie di espressione della malattia possono essere più alte nei maschi. Però la preponderanza del sesso femminile implica che i fattori ormonali influenzano fortemente il rischio di malattia. La nulliparità e i primi 3 mesi del periodo

postpartum hanno un rischio maggiore di sviluppo della malattia. Al contrario, l'uso di contraccettivi orali, il periodo di gravidanza e la terapia ormonale sostitutiva, sono tutti associati a un rischio ridotto o ad una malattia meno grave (61).

La SS colpisce prevalentemente le femmine (rapporto femmine maschi 9:1) in quarta e quinta decade di vita. Tuttavia, i sintomi possono essere presenti per un tempo molto più lungo e di solito c'è un ritardo di 5-10 anni nella diagnosi di SS. La prevalenza riportata di SS varia dallo 0,1% al 4,8%. Questa variazione può essere dovuta a diversi criteri di classificazione, differenze geografiche e ambientali e diverse dimensioni degli studi. Quando si applica una definizione più rigorosa ai dati disponibili, la reale prevalenza di SS è stimata intorno all'1%, rendendola la seconda malattia reumatica sistemica più comune dopo l'artrite reumatoide (62).

La SSc è una malattia con distribuzione pressoché uguale in tutte le parti del mondo. L'incidenza è stimata tra i 9 e 19 casi per milione all'anno, e i tassi di prevalenza variano tra 28 e 253 casi per milione. La Sclerosi Sistemica è più diffusa nelle donne, con l'età di esordio più comune compresa tra 40 e 60 anni. L'esordio della malattia tende a manifestarsi in età precoce tra i pazienti di origine africana rispetto ai bianchi. Inoltre, i pazienti africani hanno maggiori probabilità di avere un coinvolgimento cutaneo diffuso, ulcere digitali, ipertensione polmonare e fibrosi polmonare (45).

La predisposizione all'autoimmunità nelle donne è più evidente in alcune malattie rispetto ad altre. Ad esempio il rapporto femmine-maschi di individui che soffrono di malattie come la sclerosi multipla o l'artrite reumatoide è di circa 3:1 (femmine : maschi). Il fatto che le donne siano più suscettibili alle malattie autoimmuni è ormai riconosciuto. Le ragioni non sono del tutto comprese, sebbene i recenti studi stiano cercando a chiarire questa differenza (63).

L'opinione scientifica prevalente è che le differenze di ormone sessuale tra uomini e donne spieghi almeno una parte della differenza osservata nei tassi di autoimmunità. Alcune di queste prove provengono da osservazioni fatte nel LES, dove le donne in età fertile sono a maggior rischio per la malattia. L'aumento delle diagnosi di lupus durante la gravidanza (dove ritroviamo estrogeni elevati) e l'aumento dei tassi di remissione dopo la menopausa (uno stato ormonale con estrogeni bassi) potrebbe essere correlato, considerando gli ormoni sessuali come potenziali regolatori del LES. In linea generale si pensa che gli estrogeni sono associati ad una maggiore immunità mentre gli androgeni sono associati alla sua soppressione (64).

Incidence, prevalence, and sex distribution of autoimmune diseases

Disease	Incidence per 100 000 person-years	Prevalence per 100 000	Percent female (%)
Addison disease ^a	0.6	14.0	93
Chronic active hepatitis	0.7	0.4	88
Glomerulonephritis			
Primary	3.6	40.0	32
IgA	2.4	23.2	67
Diabetes (type 1)			
Age <20	12.2	192.0	48
Age 20 and up ^a	8.1	No data	35
Grave disease/hyperthyroidism			
All ages	13.9	1151.5	88
Ages 10–19	No data	106.9	67
Multiple sclerosis	3.2	58.3	64
Myasthenia gravis	0.4	5.1	73
Myocarditis			
All ages	0.1	No data	45
Ages <15	4.1	No data	44
Pernicious anemia	No data	150.9	67
Polymyositis/dermatomyositis	1.8	5.1	67
Primary biliary cirrhosis	0.9	3.5	89
Rheumatoid arthritis			
Juvenile (age <16) ^a	17	148	68
Adult	23.7	860.0	75
Systemic sclerosis (scleroderma)	1.4	4.4	92
Sjögren disease	3.9 ^b	14.4	94
Systemic lupus erythematosus	7.3	23.8	88
Thyroiditis/hypothyroidism			
Ages >19	21.8	791.7	95
Ages 10–19	No data	532.1	83
Uveitis	18.9	1.7	50
Vitiligo	No data	400.2	52
Wegener granulomatosis ^a	1.0	3.0	51
Primary systemic vasculitis ^a	2.0	14.5	43
Total	90	3225	80

Foto 3 (59)

Aumentato rischio di infezioni da Influenza e *S. Pneumoniae*

I pazienti con connettiviti sistemiche presentano un maggior rischio di infezione, in parte a causa della malattia stessa, ma soprattutto a causa del trattamento con farmaci immunomodulatori o immunosoppressori. Nonostante gran parte delle infezioni sia prevenibile con il vaccino, la copertura vaccinale nei pazienti con connettiviti sistemiche è sorprendentemente bassa.

Con l'uso delle terapie biologiche, dovrebbe essere presa in considerazione la vaccinazione. I vaccini vivi sono controindicati negli individui immunocompromessi, ma i vaccini attenuati possono essere somministrati in sicurezza. Nonostante la ridotta funzione del sistema immunitario (la risposta nei pazienti sottoposti a immunoterapia può avere un impatto negativo sull'efficacia della vaccinazione in questa popolazione) è stata dimostrata un'adeguata risposta umorale alla vaccinazione nei pazienti con malattia, per l'epatite B, l'influenza e lo pneumococco (65).

I pazienti con malattie reumatiche autoimmuni hanno un rischio di infezione circa doppio rispetto a quello dei controlli di pari età e sesso (66).

La letteratura suggerisce che anche prima che l'uso dei corticosteroidi diventasse diffuso, i pazienti con artrite reumatoide avessero una maggiore suscettibilità alle infezioni. Questo è supportato dal fatto che fino al 40% dei pazienti con artrite settica ha AR (67). L'aumento del rischio di infezione nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni sembra essere collegato a un funzionamento immunologico compromesso, e alle terapie immunosoppressive utilizzate per controllare la malattia (68).

Il rischio di infezione dipende anche dal grado di immunosoppressione associato ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs), la maggior parte dei quali ha anche proprietà citostatiche. I corticosteroidi svolgono un ruolo importante in questo contesto perché sono spesso usati insieme ai DMARD e sembrano aumentare gli effetti citotossici, il grado di immunodeficienza e il rischio di infezione in modo dose dipendente. I DMARD biologici (antagonisti del TNF, Rituximab, Abatacept...) sono spesso usati insieme a DMARD tradizionali per pazienti con malattia autoimmune in fase attiva. Questi farmaci amplificano gli effetti immunosoppressivi dei DMARD tradizionali, mostrando però tossicità contro linfociti e inibizione di citochine (69).

Dati presi da un grande studio retrospettivo americano, hanno dimostrato un aumento del rischio di infezione in pazienti sotto terapia con antagonisti del TNF, comparando il periodo di trattamento con DMARDs tradizionali. L'uso dell'antagonista del TNF si è

visto essere anche correlato ad un aumentato rischio di altre infezioni in corso di infezione da pneumococco (70).

L'aumentato rischio di infezione da pneumococco e influenza può essere prevenuto con le vaccinazioni, anche se a seconda dei DMARDs in terapia la risposta immunitaria potrebbe essere variabile. Una meta analisi ha evidenziato che la somministrazione di Metotrexate diminuisce la risposta immunitaria al vaccino anti pneumococcico, e potrebbe modificare la risposta al vaccino antinfluenzale (anche se con quest'ultimo i dati sono discordanti). Non si è dimostrato invece nessun effetto sulla risposta immunitaria nei pazienti in terapia con anti TNF in nessuno dei due vaccini. La risposta immunitaria al vaccino antinfluenza e antipneumococcico è invece ridotta in pazienti con artrite reumatoide in terapia con Rituximab (anche se i dati potrebbero essere stati falsati da un alto numero di individui immunodepressi a rischio di infezione, nonostante la vaccinazione) (71).

Si è visto però come l'iniezione di una seconda dose di vaccino antinfluenzale, a distanza di un mese dalla prima, del vaccino contro il virus pandemico H1N1, sia più efficiente della singola somministrazione in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni (72).

Vaccinazioni

L'idea dell'attenuazione delle infezioni virali è stata sviluppata molto lentamente nel corso del tempo. All'inizio l'idea era analoga all'uso di piccole quantità di veleno per rendere nulli gli effetti tossici. L'uso da parte di Jenner di un poxovirus animale (probabilmente di un cavallo) per prevenire il vaiolo era basato sull'idea che un agente virulento per gli animali potrebbe essere attenuato anche nell'uomo. Sono stati Pasteur e i suoi colleghi a mettere in atto l'idea di attenuazione del patogeno, dimostrando la teoria prima con *Pasteurella multocida*, agente causale di una malattia diarroica in polli, poi con l'antrace nelle pecore.

La svolta è arrivata quando si è capito che le cellule potevano essere coltivate in vitro e usate come substrato per la crescita virale. Enders, Weller e Robbis hanno dimostrato come molti virus potessero sopravvivere in cellule in coltura, compresi i virus della polio e del morbillo. Da qui è stato possibile avere il vaccino orale per la polio, ma anche per morbillo, rosolia e varicella, selezionando dei cloni specifici di cellule (73).

I vaccini, come le infezioni naturali, agiscono attivando una risposta immunitaria innata, che a sua volta attiva una risposta immunitaria adattativa antigene-specifica. L'immunità adattativa fornisce una seconda linea di difesa in una fase successiva all'infezione, caratterizzata da una diversità di anticorpi in grado di riconoscere ed eliminare teoricamente tutti i patogeni conosciuti (74).

Ogni patogeno (o il vaccino) esprime (o contiene) antigeni che inducono l'immunità cellulare mediata attivando sottogruppi altamente specifici di linfociti T e stimolando i linfociti B a produrre anticorpi specifici. Dopo l'eliminazione del patogeno, il sistema immunitario adattativo crea generalmente la memoria immunologica. La memoria immunologica è la base della protezione a lungo termine e l'obiettivo primario della vaccinazione, tramite la generazione di cellule di memoria che possono riattivarsi rapidamente alla successiva esposizione allo stesso patogeno (75).

Vaccino antinfluenzale

Le infezioni da virus influenzali rappresentano un grave problema per la salute pubblica e sono causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo, dato il loro andamento in epidemie stagionali e pandemie periodiche. Nonostante siano una contromisura importante per combattere il virus dell'influenza, e molto efficace se previsto in modo corretto il ceppo (o i ceppi) di virus influenzale circolante, le attuali strategie preventive di vaccinazione spesso forniscono una protezione incompleta a causa della continua deriva antigenica dei ceppi circolanti di virus dell'influenza. La prevenzione e il controllo dell'infezione da virus influenzale con i vaccini dipendono dalla risposta immunitaria dell'ospite, indotta dalla vaccinazione (76).

Il virus dell'influenza è un virus a RNA della famiglia Orthomyxoviridae. I virus influenzali sono divisi in quattro gruppi principali: A, B, C e D. Mentre i virus dell'influenza A, B e C sono tutti in grado di infettare gli esseri umani, solo il tipo A e B sono di primaria importanza per lo sviluppo di malattia nell'uomo, in quanto sono i principali responsabili delle epidemie stagionali e delle pandemie periodiche (77).

Dopo ogni pandemia, tutti e quattro i virus pandemici continuano a circolare negli esseri umani come virus dell'influenza stagionale, dopo essere entrati in competizione con i virus stagionali precedenti. Poiché gli anticorpi contro HA e NA sono solitamente indotti in caso di infezione da virus dell'influenza in individui infetti, sono i virus con mutazioni amminoacidiche in HA e NA che sono responsabili dei cambiamenti antigenici per permettere l'elusione del sistema immunitario dell'ospite, tramite la cosiddetta "deriva antigenica". (Fig. 3) (78).

Le epidemie attuali possono essere visualizzate integrando i dati della sequenza genica del virus con informazioni epidemiologiche, aggiornando continuamente i database per monitorare l'aumento e il calo dei cicli virali (Fig. 4). Per predire la direzione futura dell'evoluzione del virus influenzale vengono utilizzati modelli in silico (informatici) che utilizzano modelli epidemici del passato insieme a informazioni sulla sequenza virale, o le distanze relative delle sequenze di amminoacidi nello spazio 3D costruito su scala multidimensionale. Per modellare quali virus potrebbero circolare in futuro, i virus che possiedono mutazioni casuali nella testa dell'HA vengono prima generati dalla genetica inversa (78).

Le vaccinazioni contro il virus dell'influenza, oltre ai farmaci antivirali, sono attualmente le contromisure più importanti per fornire protezione contro l'infezione da virus

influenzale. Tuttavia, nonostante siano efficaci e forniscano un'ottima protezione quando correttamente abbinati agli attuali ceppi circolanti del virus, i vaccini contro l'influenza stagionale hanno dei limiti, quando non sono abbinati correttamente ai ceppi di virus influenzali circolanti, non forniscono un'immunità ottimale. Un vaccino è considerato efficace almeno al 75% quando protegge da un ampio spettro di virus dell'influenza A, e ha una protezione duratura che dura almeno un anno, con l'obiettivo di una protezione più lunga possibile e che sia adatto a tutte le fasce d'età. Prima che un vaccino possa raggiungere la popolazione umana deve prima essere testato per sicurezza ed efficacia tramite modelli animali (79).

IIV è un termine generico per indicare i vaccini in cui il virus dell'influenza viene coltivato in colture cellulari o uova di gallina embrionate, che vengono purificate e successivamente inattivate chimicamente, generalmente utilizzando formaldeide / β -propiolattone o un detergente che rompe l'involucro del virus. Fino a poco tempo fa, la maggior parte dei vaccini IIV sono stati sviluppati esclusivamente in uova di gallina embrionate. Tuttavia, alcuni recenti vaccini IIV includevano la proteina HA prodotta in linee cellulari. Attualmente, la formulazione IIV viene somministrata come vaccino trivalente (TIIV) o quadrivalente (QIIV) contenente antigeni di due ceppi di virus dell'influenza A (H1N1, H3N2) e uno o due ceppi di virus dell'influenza B rispettivamente a TIIV o QIIV. I ceppi scelti hanno lo scopo di riflettere i virus H1N1, H3N2 e dell'influenza B attualmente in circolazione dei lignaggi Yamagata e Victoria sulla base dei dati e delle raccomandazioni disponibili del Center for Disease Control (CDC). Esistono tre tipi di vaccini IIV, con o senza adiuvanti a seconda del produttore: vaccini a virione intero (WIV), vaccini a virione diviso (split) e vaccini a subunità (78). Dati i limiti nelle attuali strategie di vaccinazione contro il virus influenzale, c'è un rinnovato interesse nello sviluppo di un vaccino antinfluenzale "universale". Negli ultimi anni ci sono stati progressi grazie a molteplici studi che cercano di coprire più bersagli del virus dell'influenza. Sebbene questi approcci siano diversi, includendo strategie sia basate su vettori che su geni, gli studi più promettenti riguardano lo sviluppo di vaccini mirati allo stelo HA, a particelle simili al virus M2e (VLP) e vaccini basati su nanoparticelle (80).

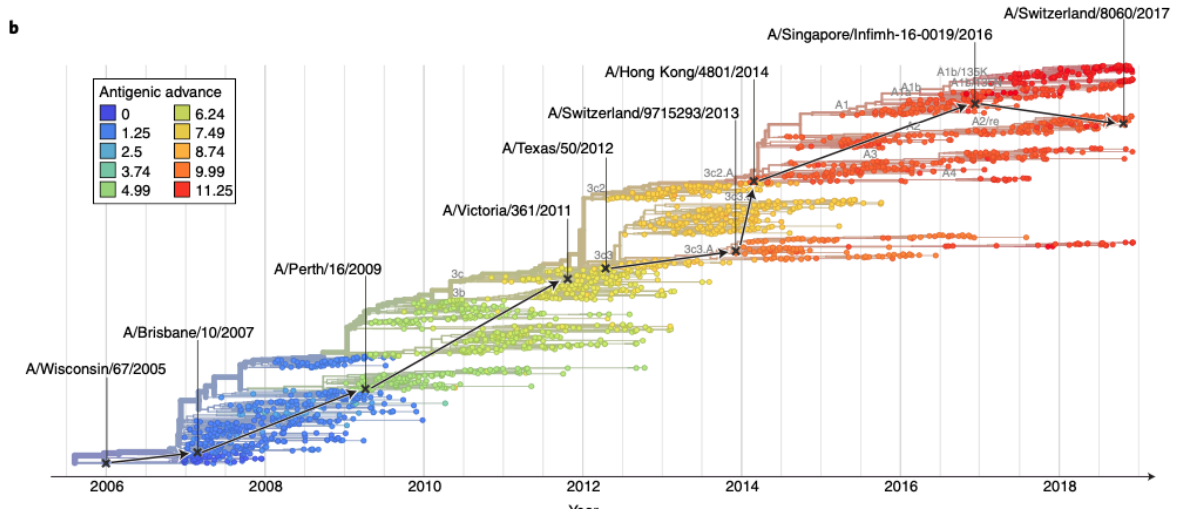
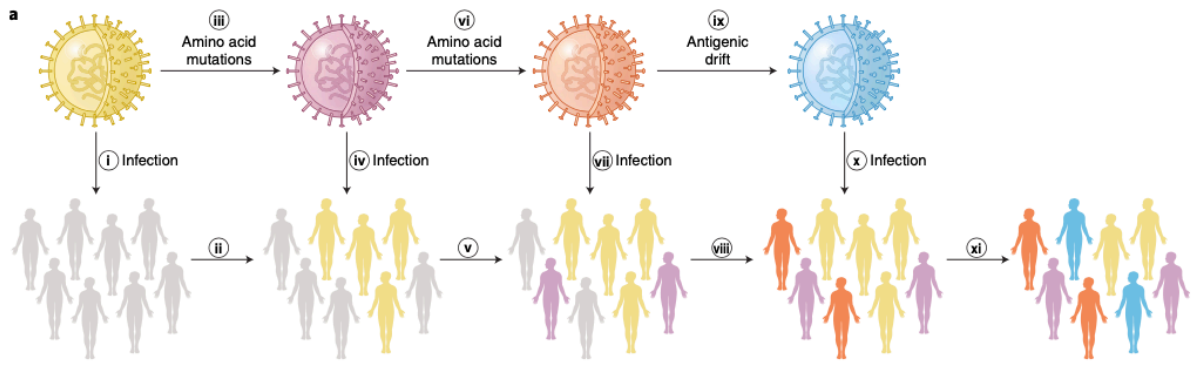
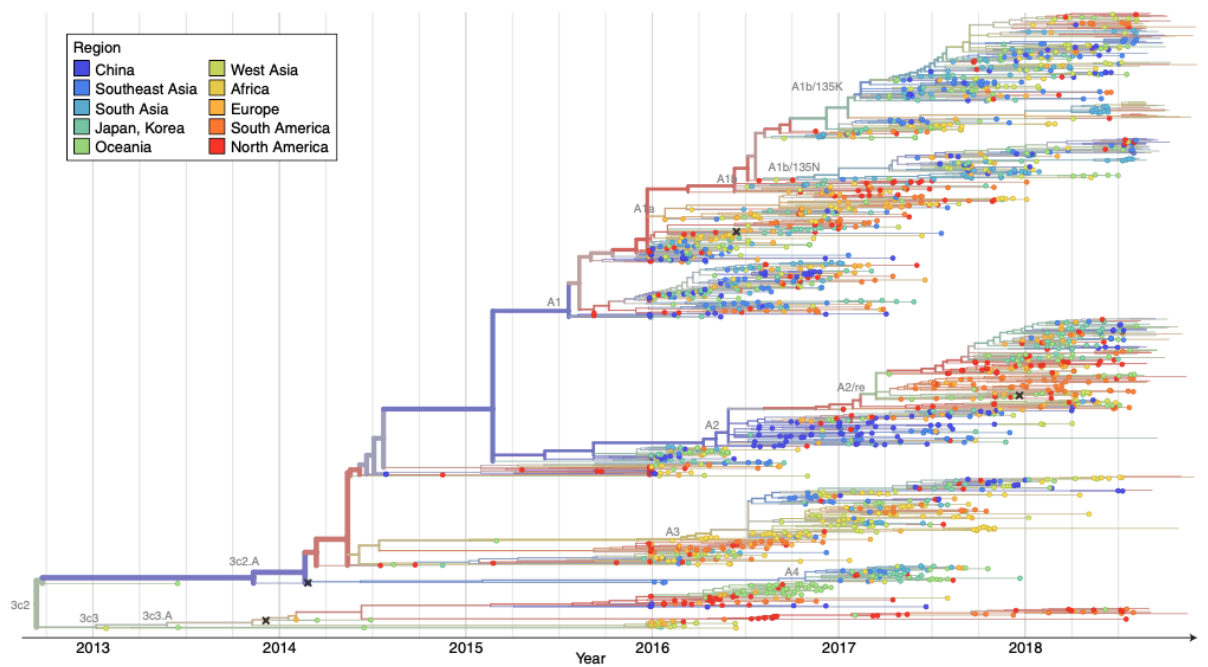


Fig. 4 (78)

Fig. 5 (78)



Vaccino antipneumococcico

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un importante patogeno che causa un'ampia gamma di forme cliniche sia nei bambini che negli adulti. La polmonite pneumococcica è la presentazione comune di malattia pneumococcica non invasiva e invasiva, e colpisce i giovani, gli anziani e gli immunocompromessi. I pazienti con malattie polmonari croniche hanno un rischio ancora più elevato di infezioni da pneumococco. Attualmente sono disponibili due vaccini antipneumococcici per gli individui a rischio di infezione: il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente (PPV23) e il vaccino coniugato proteico pneumococcico 13-valente (PCV13) (81).

Il vaccino 23-valente è stato sviluppato dopo che il CDC ha mostrato un'alta frequenza di batteriemia pneumococcica e meningite da sierotipi non coperti dal precedente vaccino 14-valente. L'uso di PPV23 ha dimostrato essere efficace nel fornire una significativa riduzione dei tassi di malattia pneumococcica invasiva, tuttavia senza impatto sulla mortalità complessiva o sui tassi complessivi di polmonite (82).

Il vaccino 13-valente contiene 7 sierotipi del precedente vaccino PCV7, 5 sierotipi presi da 23-valente e 1 sierotipo scoperto successivamente. Nel febbraio 2010, il PCV13 è stato approvato dalla FDA per l'uso nei bambini di età compresa tra 6 settimane e 71 mesi, per la prevenzione della malattia pneumococcica invasiva e dell'otite media. Nel giugno 2012 poi è stato approvato anche per gli adulti oltre i 50 anni, per la prevenzione della polmonite pneumococcica. Molte delle raccomandazioni sono supportate da evidenze derivanti da trial di immunogenicità, dove più di 800 persone tra i 60 e 64 anni hanno ricevuto una dose di PCV13 o PPSV23 (83).

L'incidenza della malattia pneumococcica invasiva tra adulti è diminuita nei paesi in cui il vaccino fa parte dei programmi di vaccinazione nell'infanzia, a causa dell'aumento dell'immunità di gregge. Tuttavia, la polmonite pneumococcica negli anziani e negli adulti rimane significativa. È improbabile che l'uso di il vaccino da solo sia sufficiente a ridurre l'incidenza di malattie da pneumococco e la mortalità associata all'acquisizione di polmonite comunitaria. Mentre PCV13 ha un'immunogenicità consolidata da vari studi e un profilo di sicurezza d'uso negli adulti, ci sono pochi dati sull'uso di un dosaggio sequenziale o multiplo, e della sua efficacia tra gli adulti. Pertanto, solo pochi paesi (Stati Uniti e Canada) hanno adottato PCV13 insieme a PPV23 per la vaccinazione di routine degli adulti. Altri paesi, attendono ulteriori dati sull'efficacia prima dell'adozione di PCV13 nei programmi di immunizzazione degli adulti (84).

Linee guida EULAR per vaccinazioni in pazienti con Connettiviti Sistemiche

Le malattie infettive sono un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti con malattie infiammatorie reumatiche autoimmuni (AIIRD). L'aumento della suscettibilità alle infezioni in questi pazienti è causato dalla modulazione del sistema immunitario stesso, o dalle terapie in atto per il controllo della malattia cronica (85).

Le prime raccomandazioni per le vaccinazioni in pazienti con AIIRD sono uscite nel 2011, con un ultimo aggiornamento nel 2019, con cui si cerca di rispondere ad alcune domande riguardanti l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza dei vaccini somministrati a pazienti adulti con AIIRD (86).

L'immunogenicità del vaccino antinfluenzale è stata valutata in 26 studi, in cui erano inclusi pazienti con artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico. Molti di questi studi hanno dimostrato immunogenicità molto simile tra i pazienti e il gruppo di controllo (87) (88) (88).

Uno studio giapponese ha seguito un totale di 17735 pazienti con artrite reumatoide per quattro stagioni influenzali, riscontrando come il vaccino antinfluenzale trivalente sia associato ad un più basso tasso di infezione (RR 0.83, 95% CI 0.71-0.95) (89).

Per il Lupus eritematoso sistemico gli studi valutati sono molto simili, con una buona risposta e protezione al vaccino trivalente (90) (91).

La vaccinazione antinfluenzale non ha modificato l'attività della malattia sottostante in pazienti con artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, vasculite ANCA associata o sclerosi sistemica (92) (93).

Gli effetti collaterali del vaccino antinfluenzale sono gli stessi comparabili con persone sane (94) (95) (96).

La somministrazione del vaccino antinfluenzale trivalente è associata ad una ridotta incidenza di infezioni batteriche, ricoveri e decessi in pazienti con artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemica. Con gli aggiornamenti delle linee guida EULAR, la vaccinazione antinfluenzale è fortemente raccomandata per la maggior parte dei pazienti affetti da AIIRD (87) (97).

Nel 2015 uno studio randomizzato controllato con pazienti anziani, ha dimostrato la capacità del vaccino antipneumococcico 13 valente (PCV13) di prevenire infezioni da pneumococco, polmoniti comunitarie e infezioni pneumococciche invasive (98).

Un trial in doppio cieco sull'efficacia clinica del vaccino antipneumococcico 23 valente (PPSV23) nella prevenzione dello pneumococco, non ha dimostrato un aumento dell'efficacia del vaccino rispetto al placebo, evidenziando come sia necessario lo sviluppo di vaccini più efficaci (99).

Rimane comunque dimostrata l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino PPSV23 nei pazienti affetti da artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico e spondiloartriti sieronegative con altre malattie reumatiche (100) (101).

Tre studi hanno valutato la prime boost strategy. Nel lupus eritematoso sistemico la combinazione di PCV7 e PPSV23 non è stata valutata più immunogenica rispetto alla singola somministrazione di PPSV23 (102).

Il secondo studio ha valutato la risposta a medio termine (16-24 settimane) dopo somministrazione di PCV13 seguita da PPSV23, in pazienti con artrite reumatoide. È stata dimostrata l'efficacia, ma senza effetti aggiuntivi dovuti alla seconda somministrazione di PCV13 nello stesso braccio (103).

Il terzo studio aveva come obiettivo l'efficacia a lungo termine della prime boost strategy usando PCV13 e PPSV23, mostrando ridotti livelli di funzionalità anticorpale dopo due anni dalla vaccinazione (104).

Le linee guida e il CDC raccomandano quindi una prima somministrazione di PCV13 seguita da una di PPSV23, con un intervallo minimo di 8 settimane tra le due vaccinazioni, per i bambini, gli adulti sopra i 65 anni e i pazienti a rischio di infezione da pneumococco (105).

La vaccinazione antipneumococcica dovrebbe essere fortemente raccomandata per la maggior parte dei pazienti con AIIRD per vari motivi: (105) (106)

- Aumentato rischio di malattia pneumococcica invasiva e non invasiva in pazienti con AIIRD
- Ottima efficacia, immunogenicità e sicurezza
- Vaccinazione raccomandata sia dal CDC che dalla ESCMID

Secondo le raccomandazioni dell'EULAR, il vaccino antinfluenzale inattivato dovrebbe essere fortemente considerato in pazienti con AIIRD (grado di evidenza Ib-III, forza raccomandazione B-C, Delphi 9.00). Anche se l'esatta incidenza dell'influenza nei pazienti con AIIRD non è nota, la mortalità per infezioni polmonari in questi pazienti è aumentata.

Secondo le raccomandazioni dell'EULAR il vaccino antipneumococcico 23 valente dovrebbe essere fortemente considerato in pazienti con AIIRD (grado di evidenza Ib-III, forza di raccomandazione B-C, Delphi 8.19) (97). (Fig. 5)

Table 2 Recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases with level of evidence, strength of recommendations and results of Delphi voting per recommendation

Recommendation	Category of evidence			Strength of recommendation	Mean (SD) level of agreement by Delphi voting (VAS)
	Increased incidence of VP infection	Efficacy of vaccination	Harms of vaccination		
The vaccination status should be assessed in the initial investigation of patients with AIIRD	–			D	9.50 (0.97)
Vaccination in patients with AIIRD should ideally be administered during stable disease	–			D	8.88 (1.26)
Live attenuated vaccines should be avoided whenever possible in immunosuppressed patients with AIIRD	IV			D	9.25 (1.13)
Vaccination in patients with AIIRD can be administered during the use of DMARDs and TNF α blocking agents, but should ideally be administered before starting B cell-depleting biological therapy	II			B	9.13 (1.02)
Influenza vaccination should be strongly considered for patients with AIIRD	III	Ib	Ib	B–C	9.00 (1.10)
23-valent polysaccharide pneumococcal vaccination should be strongly considered for patients with AIIRD	III	Ib	Ib	B–C	8.19 (1.38)
Patients with AIIRD should receive tetanus toxoid vaccination in accordance with recommendations for the general population. In case of major and/or contaminated wounds in patients who received rituximab within the last 24 weeks, passive immunisation with tetanus immunoglobulin should be administered	–	II	II	B–D	9.19 (1.11)
Herpes zoster vaccination may be considered in patients with AIIRD	III	–	IV	C–D	8.00 (1.59)
HPV vaccination should be considered in selected patients with AIIRD	III	–	–	C–D	8.44 (1.41)
In hyposplenic/asplenic patients with AIIRD, influenza, pneumococcal, <i>Haemophilus influenzae</i> b and meningococcal C vaccinations are recommended	IV			D	9.50 (0.82)
Hepatitis A and/or B vaccination is only recommended in patients with AIIRD at risk	–	II*	III*	D	9.13 (0.89)
Patients with AIIRD who plan to travel are recommended to receive their vaccinations according to general rules, except for live attenuated vaccines which should be avoided whenever possible in immunosuppressed patients with AIIRD	–			D	9.25 (1.24)
BCG vaccination is not recommended in patients with AIIRD	III	–	–	D	9.38 (1.09)

*For hepatitis B only

AIIRD, autoimmune inflammatory disease; BCG, Bacillus Calmette-Guérin; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HPV, human papillomavirus; TNF, tumour necrosis factor; VAS, visual analogue scale; VP, vaccine-preventable.

Fig. 6 (86)

STUDIO

SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio si propone di valutare il tasso di vaccinazione anti influenzale e anti pneumococcica nella popolazione generale, con particolare riferimento ai pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche, cercando di affrontare il tema vaccinale in pazienti con connettiviti sistemiche in corso di terapie anche con farmaci biologici, e l'approccio e le conoscenze possedute dai Medici di Medicina Generale, comparati alle ultime linee guida pubblicate dall'EULAR (European League Against Rheumatism).

MATERIALI E METODI

E' stato proposto ai Medici di Medicina Generale un questionario compilato tra il 25 ottobre 2018 e il 6 Agosto 2019, che proponeva domande riguardanti la vaccinazione nei pazienti con connettiviti sistemiche.

Il questionario era così composto:

- Età
- Sesso
- Città di residenza
- Anno di Laurea
- Numero di assistiti a carico
- Bacino di utenza (abitanti del comune di riferimento)

E' stato richiesto di rispondere poi ad alcune domande riguardanti le vaccinazioni e ad assistiti con malattie autoimmuni, per cercare di correlare la copertura vaccinale totale degli assistiti, e la tendenza alla vaccinazione dei singoli Medici di Medicina Generale dei pazienti affetti da specifiche malattie autoimmuni:

- Nella tua attività pratica esegui vaccinazioni?
- Vaccinazioni per: Artrite Sistemica, Artrite Reumatoide, Artrite Psoriasica, Artrite Idiopatica Giovanile, Lupus Eritematoso, Sjogren, IBD, Altre forme di Artrite.
- Quanti dei tuoi pazienti si vaccinano contro l'influenza stagionale?

- Secondo la tua esperienza i pazienti affetti da patologie autoimmuni sono a maggior rischio di infezioni?
- Tu consigli a questi pazienti di vaccinarsi contro l'influenza stagionale?
- Ritieni che in questi soggetti la vaccinazione sia efficace come nei soggetti sani?
- Ritieni che in questi soggetti la vaccinazione in termini di effetti collaterali sia sicura come nei soggetti sani?
- Ritieni che in questi soggetti la vaccinazione possa determinare un'aggravante della patologia?
- Tu consigli a questi pazienti di rivolgersi allo specialista prima di vaccinarsi?
- Nella tua regione la vaccinazione antinfluenzale per i pazienti con patologia autoimmune: viene rinviata a MMG, viene eseguita in un centro specializzato, viene seguita presso ambulatorio del dipartimento di prevenzione, altro.

L'ultima parte del questionario indagava la terapia in atto del paziente, facendo esprimere al Medico di Medicina Generale l'opinione riguardante la vaccinazione:

- A tuo avviso le terapie specifiche per la patologia autoimmune in atto possono modificare la risposta alla vaccinazione?
- Domande relative all'efficacia della vaccinazione in corso di terapie specifiche, assegnando un punteggio da 0 a 5 (0= nessun effetto e 5= effetto massimo), per ogni terapia proposta, convenzionale (Corticosteroidi, Metotrexate, Azatioprina, Leflunomide, Idrossiclorochina, Ciclosporina A, Micofenolato, Ciclofosfamide) e biologici (anti-TNF α , anti-CD20/Rituximab, Anakinra, Tocilizumab Abatacept, Belimumab, Teriflunomide, Canakinumab, Secukinumab, Ustekinumab, Mitoxantrone)
- A tuo avviso le terapie specifiche per la patologia autoimmune in atto possono favorire la comparsa di reazioni avverse alle vaccinazioni?
- Domande relative all'aumentato rischio di effetti collaterali della vaccinazione in corso di terapie specifiche, assegnando un punteggio da 0 a 5 (0= nessun effetto e 5= effetto massimo), per ogni terapia proposta, convenzionale (Corticosteroidi, Metotrexate, Azatioprina, Leflunomide, Idrossiclorochina, Ciclosporina A, Micofenolato, Ciclofosfamide) e biologici (anti-TNF α , anti-CD20/Rituximab, Anakinra, Tocilizumab Abatacept, Belimumab, Teriflunomide, Canakinumab, Secukinumab, Ustekinumab, Mitoxantrone)

- A chi ti rivolgi in caso di dubbi su questo argomento? (Specialisti, Interne/letteratura, linee guida, Dipartimenti di Igiene, Ufficio vaccinale, Centro regionale per malattie autoimmuni, Ambulatorio vaccinazioni II/III livello, altro)

Sono stati analizzati i dati ricavanti dalla compilazione del questionario, con particolare attenzione alla copertura vaccinale dichiarata, al suggerimento alla vaccinazione in pazienti affetti da patologie autoimmuni sistemiche da parte dei Medici di Medicina Generale, e a chi si rivolgono in caso di dubbi nell'effettuare la vaccinazione. È stato poi analizzato un sottogruppo di risposte suddiviso in due categorie, in base all'anno di laurea (1977-1982 e 1983-2015, rispettivamente con 50 e 56 questionari presenti), senza considerare 3 questionari, per un errore nella compilazione del campo "anno di laurea". Si allega questionario proposto (Allegato 1)

RISULTATI

Sono state analizzate 109 risposte al questionario, compilato nel periodo dal 25 Ottobre 2018 al 6 Agosto 2019.

L'età media dei Medici di Medicina Generale è 60,42 anni (età minima 34 anni, massima 70 anni), e una mediana di 62 anni. Dei 109 intervistati, 76 sono di sesso maschile e 33 di sesso femminile il 70% uomini e 30% donne.

La mediana dell'anno di laurea è il 1983 (1977-2015), con 50 Medici di Medicina Generale laureati tra il 1977 e il 1982, e 56 tra il 1983 e il 2015.

Le risposte provengono dalla Regione Puglia (99 questionari) e dalla Regione Liguria (10 questionari).

La media degli assistiti a carico degli MMG intervistati è risultata essere 1394,31 con una mediana di 1500 assistiti. Per quanto riguarda invece il bacino di utenza, considerato come gli abitanti del comune di riferimento, la media è di 139296,92 con una mediana di 55972 abitanti.

Il 100% degli intervistati alla domanda “Nella tua attività pratica clinica, esegui vaccinazioni?” ha risposto affermativamente, anche se i tassi di copertura vaccinale per il vaccino anti influenzale sono variabili. Su 109 intervistati, 44 riferiscono che una percentuale tra 0-20% si vaccina contro l'influenza stagionale, con una percentuale del 40,37%. 49 Medici di Medicina Generale invece riferiscono una copertura intorno al 20-40% dei loro assistiti, corrispondente al 44,95%. 12 MMG invece dichiarano una copertura tra il 40-60%, con una percentuale del 11,01%. Solo 4 intervistati hanno oltre l'80% dei loro assistiti che si vaccina contro l'influenza stagionale, quindi solo il 3,67% degli intervistati ha una percentuale così elevata.

Riassumendo, il tasso di copertura vaccinale emerso dal questionario è il seguente:

- Tasso di copertura 0-20%: 40,37%
- Tasso di copertura 20-40%: 44,95%
- Tasso di copertura 40-60%: 11,01%
- Tasso di copertura >80%: 3,67%

Quindi l'85,32% degli intervistati, riferisce un tasso di copertura contro l'influenza stagionale inferiore al 40%, e solo il 14,68% riesce a raggiungere un tasso superiore.

Per quanto riguarda le vaccinazioni in pazienti con malattie autoimmuni, la media di Medici che riferisce di vaccinare è 72,20%, con i valori più alti che si raggiungono nei pazienti con Artrite reumatoide (93,46%), Artrite psoriasica (88,89%) e Sindrome di Sjogren (80,37%).

Secondo il 83,5% degli intervistati, i pazienti affetti da patologie autoimmuni hanno un rischio aumentato di infezioni, mentre l'11% non lo ritiene vero, e il 5,5% non sa rispondere a questa domanda.

Mentre il 100% degli intervistati dichiara di effettuare vaccinazioni, il 98,15% (106/109) consiglia ai propri pazienti affetti da malattie autoimmuni, di vaccinarsi contro l'influenza stagionale. Solo 2 intervistati non consigliano la vaccinazione (1,85%).

Questo dato poi non si riflette con le successive domande, il 74,04% dei MMG dello studio ritiene che la vaccinazione sia efficace tanto come nei soggetti sani, il 3,7% che sia più efficace, il 12,96% che sia meno efficace e il 9,26% non sa rispondere.

Invece 97 intervistati su 109 (89,81%), ritiene che in termini di effetti collaterali, la vaccinazione sia sicura come nei soggetti sani, il 4,63% la ritiene meno sicura e il 5,56% non sa rispondere.

Concentrandosi sull'impatto che potrebbe avere la vaccinazione sulla terapia, il 9,17% dei Medici che hanno risposto ritiene che la vaccinazione possa determinare un aggravarsi della patologia, mentre l'85,32% non ritiene ci sia una correlazione tra vaccinazione e malattia di base, il 5,5% non sa rispondere alla domanda.

Mentre il 98,15% dei MMG consiglia ai propri pazienti di vaccinarsi se affetti da malattie autoimmuni, solo 43 di loro consiglia una visita specialistica prima della vaccinazione, il 39,81% del totale, mentre il 60,19% non lo ritiene necessario.

Passando all'impatto che la vaccinazione potrebbe avere sulla terapia di base, il 50% ritiene che la terapia specifica per la patologia autoimmune possa modificare la risposta alla vaccinazione, mentre il 31,48% sostiene che la vaccinazione non abbia nessun effetto sulla vaccinazione, e addirittura il 18,52% non sa rispondere.

L'efficacia della vaccinazione è nulla in media per il 46% degli intervistati, considerando solo gli immunosoppressori convenzionali. Si ha un'eccezione con i corticosteroidi, per cui l'efficacia è nulla solo per il 33%, e il Metotrexate per il 37,6%.

Controllando invece l'efficacia riferita della vaccinazione con i farmaci biologici, è nulla per circa il 58% degli intervistati, mentre ha un effetto massimo per circa il 10%, senza particolari differenze tra gli specifici farmaci proposti.

E' stato chiesto se le terapie specifiche in atto per la patologia autoimmune possono favorire la comparsa di reazioni avverse alle vaccinazioni. Il 17,6% degli MMG lo ritiene vero, il 13,9% non sa rispondere, mentre il 68,5% non indica la terapia come causa di reazioni avverse.

Facendo riferimento ai singoli farmaci, il 47% indica il Metotrexate come terapia che aumenta di reazioni avverse alle vaccinazioni, mentre il 43,75% riferisce lo stesso effetto percepito con i corticosteroidi. La percentuale si attesta in media al 30% per gli altri immunosoppressori convenzionali, mentre scende ancora al 16,67% per i farmaci biologici, che al contrario sono considerati più sicuri dal 43% degli MMG.

Il 97% dei medici dichiara che la vaccinazione anti influenzale per i pazienti con patologie autoimmuni viene fatta direttamente dal Medico di Medicina Generale, mentre il 2% dice che viene eseguita in un centro specializzato e 1% presso ambulatorio del dipartimento di prevenzione.

Infine, in caso di dubbi sulle vaccinazioni, gli MMG si rivolgono a diverse figure, e le risposte sono state varie:

- il 68,52% si rivolge ad uno specialista
- il 7,41% si rivolge ad un centro regionale per malattie autoimmuni
- il 7,41% segue internet/letteratura scientifica
- il 3,7% si rivolge ad un ambulatorio vaccinale di II/III livello
- il 3,7% si rivolge al Dipartimento di Igiene del Policlinico di Bari
- l'1,85% segue le linee guida
- il 0,93% si rivolge al responsabile vaccinazioni della ASL di competenza
- il 0,93% si rivolge all'ufficio vaccinale
- il 5,56% non si rivolge a nessuno

Abbiamo diviso le risposte in due gruppi prendendo in considerazione la mediana dell'anno di laurea, con il primo gruppo di laureati negli anni 1977-1982 e il secondo gruppo negli anni 1983-2015.

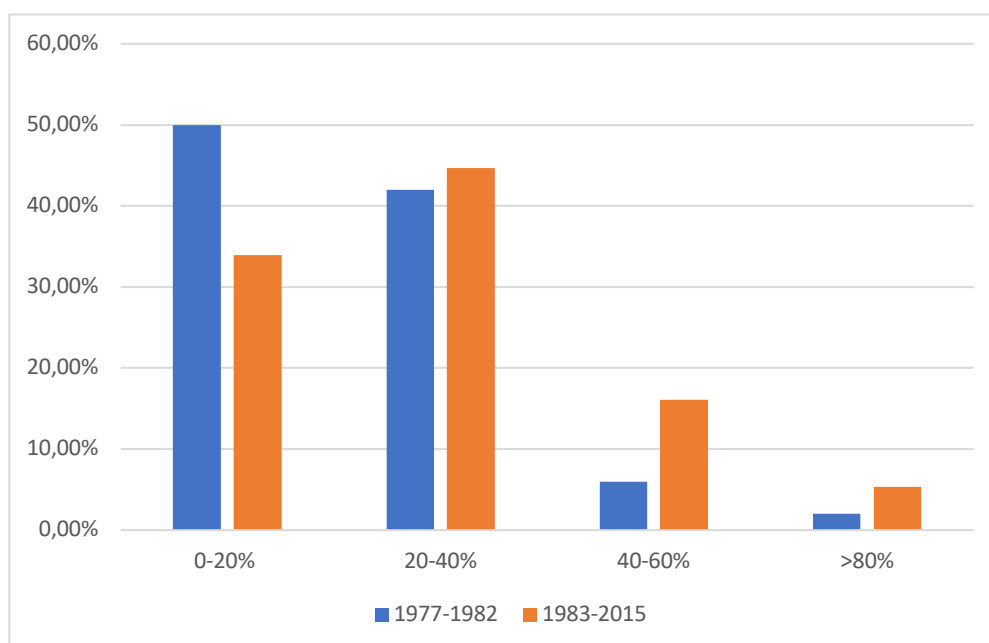
Comparando il tasso di copertura vaccinale per il vaccino antinfluenzale, la percentuale di vaccinazione nel secondo gruppo (1983-2015) è aumentata, ed è molto diminuito il tasso di vaccinazione 0-20%, che nel primo gruppo è risultato del 50%, mentre nel secondo gruppo del 33,93%.

Il tasso di copertura vaccinale del primo gruppo, emerso dal questionario è il seguente:

- Tasso di copertura 0-20%: 50%
- Tasso di copertura 20-40%: 42%
- Tasso di copertura 40-60%: 6%
- Tasso di copertura >80%: 2%

Il tasso di copertura vaccinale del secondo gruppo invece è risultato il seguente:

- Tasso di copertura 0-20%: 33,93%
- Tasso di copertura 20-40%: 44,64%
- Tasso di copertura 40-60%: 16,07%
- Tasso di copertura >80%: 5,36%

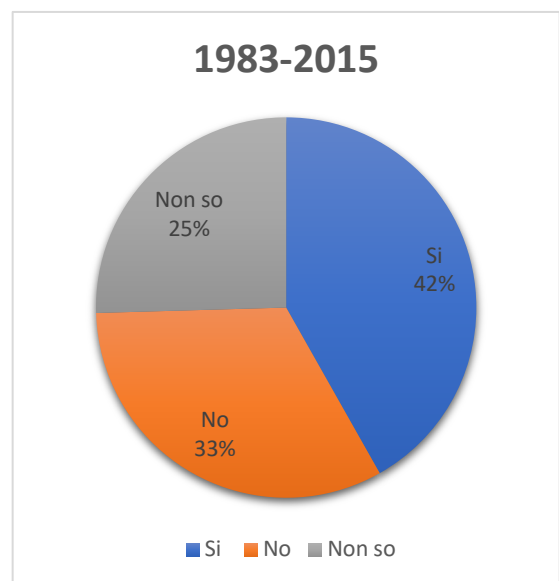
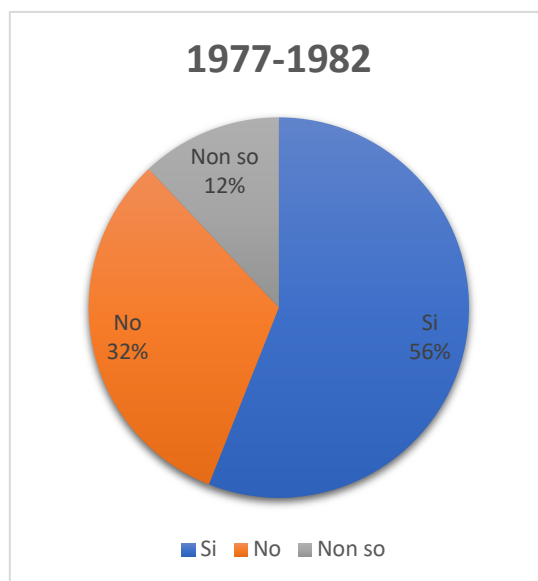


Secondo la loro esperienza, il 78% dei MMG del primo gruppo, ritiene i pazienti affetti da patologie autoimmuni a maggior rischio di infezioni, contro il 87,5% del secondo gruppo.

Entrambi i gruppi ritengono che i pazienti debbano vaccinarsi contro l'influenza stagionale, mentre si notano delle differenze quando viene chiesto se la vaccinazione sia efficace come nei soggetti sani, il primo gruppo risponde "Si" per il 79,6%, mentre il secondo gruppo per il 67,86%. Al contrario, il primo gruppo ritiene meno efficace la vaccinazione per il 10,2%, mentre il secondo gruppo per il 16%.

Entrambi i gruppi ritengono la vaccinazione, in termini di effetti collaterali, sicura come nei soggetti sani, per il 93% circa degli intervistati. Allo stesso modo, non ritengono che la vaccinazione porti ad un aggravamento della patologia per circa l'86% di loro.

Le differenze più significative si riscontrano comparando se le terapie specifiche in atto per la patologia, possano modificare la risposta alla vaccinazione. Il primo gruppo (1977-1982) ha risposto si per il 56%, no per il 32% e non so per il 12%. Il secondo gruppo (1983-2015) invece risponde si per il 42%, no per il 33% e non so per il 25%.



Per quanto riguarda gli immunosoppressori convenzionali, i corticosteroidi sono considerati con un effetto nullo sulla terapia per il 26% nel primo gruppo e per il 37,5% nel secondo gruppo, come il Metotrexate rispettivamente per il 36% e 41%. Per gli altri immunosoppressori convenzionali invece l'effetto nullo sulla vaccinazione viene considerato tale per circa il 55% dei due gruppi senza sostanziali differenze, considerando quindi corticosteroidi e Metotrexate come farmaci relativamente sicuri.

Entrambi i gruppi in caso di dubbi si rivolgono ad uno specialista nel 70% dei casi circa. Il restante 30% è suddiviso equamente, con alcune differenze tra i due gruppi: nel secondo gruppo chi non si rivolge ad uno specialista, si rivolge principalmente ad un ambulatorio di II/III livello, ad un centro regionale e segue le linee guida; nel primo gruppo ci si rivolge più spesso ad Internet/letteratura e l'8% non si rivolge a nessuno, contro invece il 3,6% del secondo gruppo.

DISCUSSIONE

Le malattie autoimmuni sistemiche sono un gruppo di patologie che interessa più del 5% della popolazione. I pazienti affetti da connettiviti sistemiche sono soggetti ad un aumentato rischio infettivo, per un'aumentata morbilità e mortalità, molto spesso dovuta ad un'infezione prevenibile con le vaccinazioni.

Questo problema è dovuto principalmente alle terapie immunosoppressive in atto, e all'efficacia vaccinale che viene modulata in base alla terapia di base presente.

Secondo le linee guida, la vaccinazione è uno strumento efficace per ridurre la mortalità di questi pazienti, ridurre le ospedalizzazioni e tutti i rischi associati. Le linee guida EULAR 2019 indicano la vaccinazione con vaccino antinfluenzale trivalente, associato ad una ridotta incidenza di complicazioni batteriche, ospedalizzazioni, riducendo la mortalità nei pazienti affetti da AR e LES (86).

Lo studio condotto ha visto come il tema delle vaccinazioni in pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche sia molto controverso. In particolare i Medici di Medicina Generale sono molto incerti sulla somministrazione del vaccino in contemporanea ad una terapia immunosoppressiva, con diverse opinioni su immunosoppressori convenzionali e farmaci biologici.

Sebbene il 100% dei MMG intervistati dichiarò di effettuare vaccinazioni nella propria pratica clinica, e il 98,15% di loro consiglia poi la vaccinazione a questi pazienti, i dati successivi sono discordanti.

Secondo le linee guida EULAR aggiornate al 2019, la vaccinazione antinfluenzale dovrebbe essere fortemente considerata nella maggior parte dei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche, così come la vaccinazione antipneumococcica, entrambi con un grado di raccomandazione 2b (86).

E' stato visto come l'11% dei Medici di Medicina Generale non ritenga questi pazienti a maggior rischio di infezioni, pur consigliando la vaccinazione. Diversi studi hanno visto come le complicanze infettive siano la prima causa di ospedalizzazione in quasi tutte le connettiviti sistemiche, con maggior attenzione alla SSc, LES e Sindrome di Sjogren. (93) (90) (38)

Uno studio del 2010 basato sul database EUSTAR, analizza le cause di morte e i fattori di rischio nella Sclerosi Sistemica. Si è visto come tra le cause non direttamente correlate alla Sclerosi sistemica, le infezioni sono al primo posto, con il 33% dei casi. (55)

Dallo studio si è evidenziato come il 77,8% dei medici intervistati ritiene la vaccinazione efficace o più efficace come nei soggetti sani, mentre solo il 9% pensa che la somministrazione del vaccino possa portare ad un aggravamento della terapia.

Diversi studi hanno visto come la sicurezza e l'efficacia della vaccinazione nei pazienti con malattie autoimmuni è comparabile a quella dei soggetti sani, sempre con l'obiettivo di prevenzione delle infezioni e successive comorbidità. Uno studio pubblicato su JAMA ha dimostrato come la sicurezza del vaccino antinfluenzale sia ben documentata nella popolazione generale, e come la somministrazione del vaccino in pazienti con malattie autoimmuni stabili sia sicura (107). Un altro studio ha evidenziato come il vaccino split antinfluenzale trivalente sia sicuro e immunogenico in pazienti con AR e SLA. Come riportato anche da Del Porto et al. nel 2006, l'uso del vaccino riduce significativamente il rischio di infezioni respiratorie e di esacerbazioni della malattia autoimmune. È stato concluso come la vaccinazione antinfluenzale sia sicura per i pazienti affetti da LES, AR o Sjogren, e il vaccino sia efficace e sufficientemente immunogenico (108).

Gli intervistati per il 90% ritengono che la vaccinazione, in termini di effetti collaterali, sia sicura come nei soggetti sani, mentre il 4,5% la ritiene meno sicura e il 5,5% non sa rispondere.

Anche per quanto riguarda la presenza o meno di effetti collaterali, uno studio ha concluso che dopo alcuni anni di controllo dell'incidenza di infezioni respiratorie, si è visto che l'aumentato rischio di riacutizzazioni della malattia autoimmune era associato ad un'infezione virale o batterica, piuttosto che al vaccino stesso (108). In altri studi si è visto come la vaccinazione sia sicura e non induca riacutizzazioni della malattia, che hanno come causa il vaccino. La risposta immunogenica è molto simile a quella osservata in un individuo sano (109).

Nello studio, l'opinione più discordante si ha sull'efficacia della vaccinazione in concomitanza con una terapia specifica. Il 50% dei medici dichiara che le terapie specifiche in atto possono modificare la risposta alla vaccinazione, mentre il 31,5% sostiene che la terapia non influenzi l'efficacia del vaccino, il 18,5% non sa rispondere.

In letteratura è ormai accettato che anche se alcuni farmaci possono ridurre la risposta anticorpale in seguito alla somministrazione del vaccino, comunque si mantiene un'immunogenicità minima per garantire una protezione adeguata. Di questi farmaci,

Azatioprina, anti-TNF e Metotrexate, riducono la risposta, ma non abbastanza da non rendere efficace la vaccinazione. (110)

Andando ad osservare i singoli farmaci, si nota come il 35,78% ritiene i corticosteroidi come farmaci che possono ridurre la risposta alla vaccinazione, così come il Metotrexate per il 33,94% e Azatioprina per il 22,94%. In realtà si può vedere come da numerosi articoli i corticosteroidi non siano associati a effetti collaterali della vaccinazione, e non hanno effetti sulla risposta immune al vaccino (111).

Controllando invece i farmaci biologici tutti si attestano intorno al 16,6% (univa eccezione Leflunomide per il 29,41%), compreso il Rituximab, che si è visto da vari studi, essere la terapia che più facilmente influenza la risposta immune alla vaccinazione.

La terapia che ha come obiettivo la deplezione dei linfociti B, si è notato essere di ostacolo alla risposta immunitaria anticorpale a seguito di vaccinazione antinfluenzale (112).

Alcuni studi hanno analizzato l'intervallo tra la somministrazione del Rituximab e la somministrazione del vaccino. In uno studio si è visto come entrambi i due gruppi di pazienti vaccinati per l'influenza, 4-8 settimane dopo la somministrazione del Rituximab, o 6-10 mesi dopo, La vaccinazione sia stata inefficace nel primo gruppo (4-8 settimane) e modesta nel secondo gruppo (8-10 mesi) (88).

Le nuove linee guida EULAR 2019 infatti ora consigliano di somministrare i vaccini prima dell'immunosoppressione programmata, in particolare se si prevede l'uso di farmaci per la deplezione dei linfociti B, come il Rituximab (86).

Abbiamo deciso di dividere le risposte del nostro studio in due gruppi in base alla mediana dell'anno di laurea (1983), un primo gruppo comprendente gli anni di laurea 1977 al 1982, e il secondo gruppo anni di laurea dal 1983 al 2015.

Le più grandi differenze si sono notate sull'opinione che i medici hanno riguardo la modifica dell'efficacia vaccinale da parte della terapia specifica autoimmune.

Il primo gruppo sostiene che la terapia specifica (Immunosoppressori convenzionali o biologici), possa modificare la risposta alla vaccinazione per il 56% di loro, contro il 41% del secondo gruppo. Questo però si riflette nel secondo gruppo con un aumento degli indecisi, che passa dal 12% del primo, al 25,45% del secondo. Rimangono uguali nei due gruppi i medici che non credono a questa correlazione (32%).

Controllando invece i singoli farmaci, si può vedere come i corticosteroidi vengano ritenuti come farmaci che possono ridurre l'efficacia del vaccino dal 50% del primo

gruppo, contro il 25% del secondo gruppo. Questa differenza si nota anche con il metotrexate, che per il primo gruppo ha una correlazione con la non efficacia del vaccino nel 42% dei casi, mentre nel secondo gruppo si attesta sempre al 25%. In generale poi il primo gruppo ha una tendenza maggiore a considerare le terapie immunosoppressive o con farmaci biologici, come potenziali terapie che possono modificare l'efficacia del vaccino.

Quando è stato chiesto se le terapie in atto potessero favorire la comparsa di reazioni avverse del vaccino, le risposte tra i due gruppi si sono rivelate più allineate: il primo gruppo dice "no" nel 67,35% dei casi, contro il 69,64% del secondo gruppo, e mentre nel secondo gruppo scendono i "sì" (14,2%), sono aumentati i medici indecisi (16,07%).

Questi dati potrebbero essere in linea con una maggior istruzione dei medici più giovani, con le nuove conoscenze uscite negli anni e la tendenza ad un sempre maggiore aggiornamento professionale.

CONCLUSIONI

Dal nostro studio si è visto come il tema delle vaccinazioni è sempre di grande importanza, al cui centro troviamo il Medico di Medicina Generale, che si raffronta direttamente con il territorio e le ultime analisi scientifiche. La scarsa prevalenza delle malattie autoimmuni, e ancor meno il numero di pazienti non seguiti da uno specialista, rendono questo tema molto importante per la corretta gestione del paziente da parte dei MMG. Con questo studio si vuole far notare la necessità di un follow-up continuo e specialistico dei pazienti affetti da malattie autoimmuni, con la spinta a creare delle linee guida più specifiche per questo tipo di pazienti. La mancanza di informazioni adeguate e di un'indicazione completa e univoca è la causa più rilevante di una bassa copertura vaccinale e di un rifiuto al vaccino. L'influenza del medico pesa in modo significativo sulla assunzione del vaccino da parte del paziente, per rafforzare queste raccomandazioni è diventata preponderante la necessità di linee guida che indichino il ruolo dei Medici di Medicina Generale, con una raccomandazione esplicita alla vaccinazione di questi pazienti, insieme ad una maggiore conoscenza sulla sicurezza e immunogenicità di queste vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie autoimmuni.

Allegato 1

Questionario Sull'Atteggiamento Vaccinale nei Pazienti con Connettivite

INFORMAZIONI ANAGRAFICHE

Età
Sesso
Comune - Provincia
Anno di Laurea
Numero di Assistiti a Carico
Bacino d'utenza (abitanti del comune di riferimento)

INFORMAZIONI GENERALI

Quesito	Si	No
Nella tua attività di pratica clinica, esegui vaccinazioni ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quanti dei tuoi pazienti si vaccinano contro l'influenza stagionale?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Secondo la tua esperienza, i pazienti affetti da patologie autoimmuni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sono a maggior rischio di infezioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tu consigli a questi pazienti di vaccinarsi contro l'influenza stagionale?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A chi ti rivolgi nel caso di dubbi su questo argomento?	Selezionare...
Nella tua Regione, la vaccinazione anti-influenzale per i pazienti con patologia autoimmune:	Selezionare...

Quale è la tua opinione in merito alle vaccinazioni nei Pazienti con patologia autoimmune?

Quesito	Si	No
Ritieni che in questi soggetti la vaccinazione sia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
efficace come nei soggetti sani?		
Ritieni che in questi soggetti la vaccinazione, in	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
termini di effetti collaterali, sia sicura come nei		
soggetti sani?		
Ritieni che in questi soggetti la vaccinazione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
possa determinare un aggravarsi della		
patologia?		
Tu consigli a questi pazienti di rivolgersi allo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
specialista prima di vaccinarsi?		

Quale è la tua opinione in merito all'effetto delle terapie rispetto alla vaccinazione?

Quesito	Sì	No
<p>A tuo avviso le terapie specifiche per la patologia autoimmune in atto possono modificare la risposta alla vaccinazione? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Se sì, quanto ritieni che le seguenti terapie modifichino la risposta alla vaccinazione? [0 (nessun effetto), 5 (massimo effetto)]</p>		
Immunosoppressori convenzionali: [Corticosteroidi]	Selezionare...	
Immunosoppressori convenzionali: [Methotrexato]	Selezionare...	
Immunosoppressori convenzionali: [Azatioprina]	Selezionare...	
Immunosoppressori convenzionali: [Leflunomide]	Selezionare...	
Immunosoppressori convenzionali: [Idrossiclorochina]	Selezionare...	
Immunosoppressori convenzionali: [Ciclosporina A]	Selezionare...	
Immunosoppressori convenzionali: [Micofenolato]	Selezionare...	
Immunosoppressori convenzionali: [Ciclofosfamide]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Anti-TNFa]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Rituximab (MabThera)]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Tocilizumab (RoActemra)]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Abatacept (Orencia)]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Anakinra (Kineret)]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Mitoxantrone (Novatrone, Onkotrone)]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Belimumab]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Teriflunomide (Aubagio)]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Canakinubab]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Secukinubab]	Selezionare...	
Farmaci biologici: [Ustekinubab]	Selezionare...	

Quesito Sì No

A tuo avviso le terapie specifiche per la patologia autoimmune in atto possono favorire la comparsa di reazioni avverse alle vaccinazioni?

Se sì, quanto ritieni che le seguenti terapie modifichino la risposta alla vaccinazione?

[0 (nessun effetto), 5 (massimo effetto)]

- Immunosoppressori convenzionali: [Corticosteroidi] Selezionare...
- Immunosoppressori convenzionali: [Methotrexato] Selezionare...
- Immunosoppressori convenzionali: [Azatioprina] Selezionare...
- Immunosoppressori convenzionali: [Leflunomide] Selezionare...
- Immunosoppressori convenzionali: [Idrossiclorochina] Selezionare...
- Immunosoppressori convenzionali: [Ciclosporina A] Selezionare...
- Immunosoppressori convenzionali: [Micofenolato] Selezionare...
- Immunosoppressori convenzionali: [Ciclofosfamide] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Anti-TNFa] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Rituximab (MabThera)] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Tocilizumab (RoActemra)] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Abatacept (Orencia)] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Anakinra (Kineret)] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Mitoxantrone (Novatrone, Onkotrone)] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Belimumab] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Teriflunomide (Aubagio)] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Canakinubab] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Secukinubab] Selezionare...
- Farmaci biologici: [Ustekinubab] Selezionare...

BIBLIOGRAFIA

1. Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP, Kubly J. *Kubly immunology*. 7. ed., international ed., 1. print. New York, NY: Palgrave Macmillan; 2013.
2. Boehm T, Bleul CC. The evolutionary history of lymphoid organs. *Nat Immunol*. febbraio 2007;8(2):131–5.
3. Kurosaki T. Regulation of BCR signaling. *Mol Immunol*. giugno 2011;48(11):1287–91.
4. Yamamoto M, Takeda K. Current Views of Toll-Like Receptor Signaling Pathways. *Gastroenterol Res Pract*. 2010;2010:1–8.
5. Sun JC, Lopez-Verges S, Kim CC, DeRisi JL, Lanier LL. NK Cells and Immune “Memory”. *J Immunol*. 15 febbraio 2011;186(4):1891–7.
6. Abram CL, Lowell CA. The Ins and Outs of Leukocyte Integrin Signaling. *Annu Rev Immunol*. aprile 2009;27(1):339–62.
7. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev*. giugno 2008;223(1):20–38.
8. Sadler AJ, Williams BRG. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol*. luglio 2008;8(7):559–68.
9. Walczak H. TNF and ubiquitin at the crossroads of gene activation, cell death, inflammation, and cancer: The TNF receptor 1 signaling complex. *Immunol Rev*. novembre 2011;244(1):9–28.
10. Ahmed M, Gaffen SL. IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. dicembre 2010;21(6):449–53.
11. Beutler B, Rietschel ETH. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol*. febbraio 2003;3(2):169–76.
12. Palm NW, Medzhitov R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity. *Immunol Rev*. gennaio 2009;227(1):221–33.
13. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Antibody-mediated modulation of immune responses: IgG-mediated inhibition. *Immunol Rev*. 15 giugno 2010;236(1):265–75.
14. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature*. gennaio 2009;457(7229):557–61.

15. Anderson MS, Venanzi ES, Chen Z, Berzins SP, Benoist C, Mathis D. The Cellular Mechanism of Aire Control of T Cell Tolerance. *Immunity*. agosto 2005;23(2):227–39.
16. von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol*. gennaio 2010;11(1):14–20.
17. Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature*. giugno 2005;435(7042):584–9.
18. Robert R. Rich TAF William T Shearer, Harry Schroeder, Anthony J Frew, Weyand CM, Elsevier. *Clinical Immunology (Fifth Edition)* [Internet]. Place of publication not identified: Content Repository Only!; 2019 [citato 14 luglio 2020]. Available at: http://VH7QX3XE2P.search.serialssolutions.com/?V=1.0&L=VH7QX3XE2P&S=AC_T_B&C=Clinical%20Immunology%20%28Fifth%20Edition%29&T=marc&tab=BOOKS
19. Darrah E, Rosen A. Granzyme B cleavage of autoantigens in autoimmunity. *Cell Death Differ*. aprile 2010;17(4):624–32.
20. Kawai T, Akira S. Toll-like Receptors and Their Crosstalk with Other Innate Receptors in Infection and Immunity. *Immunity*. maggio 2011;34(5):637–50.
21. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, Wang K, Levine S, Gabrielson E, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med*. 21 febbraio 2005;201(4):591–601.
22. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *J Autoimmun*. febbraio 2014;48–49:10–3.
23. Gatto M, Iaccarino L, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Clinical and pathologic considerations of the qualitative and quantitative aspects of lupus nephritogenic autoantibodies: A comprehensive review. *J Autoimmun*. maggio 2016;69:1–11.
24. Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. American College of Rheumatology Criteria at Inception, and Accrual over 5 Years in the SLICC Inception Cohort. *J Rheumatol*. maggio 2014;41(5):875–80.
25. Zoma A. Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. novembre 2004;13(11):851–3.
26. Tebbe B. Clinical course and prognosis of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Dermatol*. marzo 2004;22(2):121–4.
27. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Systemic

- Lupus Erythematosus: *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(5):436–41.
28. Mittoo S, Fell C. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 25 marzo 2014;35(02):249–54.
 29. Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol*. 1 febbraio 2004;15(2):241–50.
 30. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. giugno 2014;73(6):958–67.
 31. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S265-272.
 32. van Venrooij WJ, Vossenaar ER, Zendman AJW. Anti-CCP antibodies: the new rheumatoid factor in the serology of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. giugno 2004;3 Suppl 1:S17-19.
 33. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. giugno 2018;45(2):237–55.
 34. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. settembre 2010;62(9):2569–81.
 35. Edwards JCW, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. maggio 2006;6(5):394–403.
 36. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren’s syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. settembre 2010;6(9):529–37.
 37. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren’s Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(1):35–45.
 38. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren’s syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*. giugno 2019;203:81–121.
 39. Bowman SJ. Patient-reported outcomes including fatigue in primary Sjögren’s syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. novembre 2008;34(4):949–62, ix.
 40. Fox RI, Liu AY. Sjögren’s syndrome in dermatology. *Clin Dermatol*. ottobre

2006;24(5):393–413.

41. Hatron P-Y, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. gennaio 2011;40(1 Pt 2):e49-64.

42. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Signorello MC, Gianturco L, Stella D, Boccassini L, et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* giugno 2014;32(3):361–8.

43. Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* luglio 2018;37(7):1743–9.

44. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng W-F, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69(7):1440–50.

45. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* agosto 2003;48(8):2246–55.

46. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Martín J. Immunogenetics of systemic sclerosis: Defining heritability, functional variants and shared-autoimmunity pathways. *J Autoimmun.* novembre 2015;64:53–65.

47. Asano Y. Systemic sclerosis. *J Dermatol.* febbraio 2018;45(2):128–38.

48. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(3):310–21.

49. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(4):101428.

50. Sticherling M. Systemic sclerosis - the dermatological perspective. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* luglio 2019;17(7):716–28.

51. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2 settembre 2019;80(9):530–6.

52. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* luglio 2013;72(7):1188–93.

53. Roberts CGP, Hummers LK, Ravich WJ, Wigley FM, Hutchins GM. A case-control study of the pathology of oesophageal disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Gut.* dicembre 2006;55(12):1697–703.

54. Bruni C, Cuomo G, Rossi FW, Praino E, Bellando-Randone S. Kidney involvement in systemic sclerosis: From pathogenesis to treatment. *J Scleroderma Relat Disord.* febbraio 2018;3(1):43–52.
55. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* ottobre 2010;69(10):1809–15.
56. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* agosto 2005;35(1):35–42.
57. Cutolo M, Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatol Oxf Engl.* novembre 2013;52(11):1933–40.
58. Sobolewski P, Maślińska M, Wieczorek M, Łagun Z, Malewska A, Roszkiewicz M, et al. Systemic sclerosis - multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia.* 2019;57(4):221–33.
59. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* maggio 2003;2(3):119–25.
60. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* marzo 2010;9(5):A277-287.
61. Spector TD, Roman E, Silman AJ. The pill, parity, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* giugno 1990;33(6):782–9.
62. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren’s syndrome. *Autoimmun Rev.* marzo 2010;9(5):A305-310.
63. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* giugno 2007;6(6):366–72.
64. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun.* febbraio 2007;28(1):1–6.
65. Rahier J-F, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology.* 1 ottobre 2010;49(10):1815–27.
66. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* settembre 2002;46(9):2287–93.
67. Goldenberg DL. Infectious arthritis complicating rheumatoid arthritis and other chronic rheumatic disorders. *Arthritis Rheum.* aprile 1989;32(4):496–502.

68. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 maggio 2008;46(9):1459–65.
69. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* luglio 2007;46(7):1157–60.
70. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum.* aprile 2007;56(4):1125–33.
71. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of Methotrexate, Anti-Tumor Necrosis Factor α , and Rituximab on the Immune Response to Influenza and Pneumococcal Vaccines in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis: Immune Response to Influenza and Pneumococcal Vaccines in RA. *Arthritis Care Res.* luglio 2014;66(7):1016–26.
72. Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribi C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: A prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum.* giugno 2011;63(6):1486–96.
73. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci.* 26 agosto 2014;111(34):12283–7.
74. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med.* 17 febbraio 2018;50(2):110–20.
75. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, curatori. *Vaccines. Sixth edition.* Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2013. 14–32 pag.
76. Lopez CE, Legge KL. Influenza A Virus Vaccination: Immunity, Protection, and Recent Advances Toward A Universal Vaccine. *Vaccines.* 3 agosto 2020;8(3):434.
77. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primer.* dicembre 2018;4(1):3.
78. Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med.* 2019;25(2):212–20.
79. Erbeling EJ, Post DJ, Stemmy EJ, Roberts PC, Augustine AD, Ferguson S, et al. A Universal Influenza Vaccine: The Strategic Plan for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Infect Dis.* 02 2018;218(3):347–54.
80. Mascola JR, Fauci AS. Novel vaccine technologies for the 21st century. *Nat Rev*

Immunol. 2020;20(2):87–8.

81. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(6):933–44.
82. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2017;12(1):e0169368.
83. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine.* 2 agosto 2013;31(35):3577–84.
84. Marra F, Vadlamudi NK. Efficacy and Safety of the Pneumococcal Conjugate-13 Valent Vaccine in Adults. *Aging Dis.* 2019;10(2):404.
85. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* settembre 2019;5(2):e001035.
86. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* gennaio 2020;79(1):39–52.
87. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis.* luglio 2008;67(7):937–41.
88. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum.* gennaio 2010;62(1):75–81.
89. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, Inoue E, Tanaka E, Momohara S, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(6):445–50.
90. Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva MB, Skare TL. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta*

Reumatol Port. settembre 2009;34(3):498–502.

91. Crowe SR, Merrill JT, Vista ES, Dedeker AB, Thompson DM, Stewart S, et al. Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: Impact of clinical and demographic features. *Arthritis Rheum.* agosto 2011;63(8):2396–406.
92. Setti M, Fenoglio D, Ansaldo F, Filaci G, Bacilieri S, Sticchi L, et al. Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine.* 26 maggio 2009;27(25–26):3367–72.
93. Litinsky I, Balbir A, Zisman D, Mandelboim M, Mendelson E, Feld J, et al. Vaccination against influenza in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* aprile 2012;30(2 Suppl 71):S7-11.
94. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol.* luglio 1994;21(7):1203–6.
95. Del Porto F, Laganà B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine.* 12 aprile 2006;24(16):3217–23.
96. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis.* giugno 2009;68(6):873–8.
97. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* marzo 2011;70(3):414–22.
98. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med.* 19 marzo 2015;372(12):1114–25.
99. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 25 2017;19(1):15.
100. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist C-A, Laffitte E, Gabay C, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* dicembre 2015;17(1):151.

101. Rezende RPV, Ribeiro FM, Albuquerque EMN, Gayer CR, Andrade LEC, Klumb EM. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. ottobre 2016;25(11):1254–9.
102. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 05 2017;35(37):4877–85.
103. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Jørgensen CS, Kantsø B, Friis-Møller N. Initial Serological Response after Prime-boost Pneumococcal Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol*. dicembre 2017;44(12):1794–803.
104. Bahuaud M, Beaudouin-Bazire C, Husson M, Molto A, Launay O, Batteux F, et al. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Vaccines Immunother*. 03 2018;14(6):1464–70.
105. Esposito S, Bonanni P, Maggi S, Tan L, Ansaldi F, Lopalco PL, et al. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Hum Vaccines Immunother*. 02 2016;12(7):1777–94.
106. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1 giugno 2012;61(21):394–5.
107. Herron A. Influenza Vaccination in Patients With Rheumatic Diseases: Safety and Efficacy. *JAMA*. 6 luglio 1979;242(1):53.
108. Milanovic M, Stojanovich L, Djokovic A, Kontic M, Gvozdenovic E. Influenza vaccination in autoimmune rheumatic disease patients. *Tohoku J Exp Med*. 2013;229(1):29–34.
109. Elkayam O. Safety and efficacy of vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*. dicembre 2006;13(2–4):349–51.
110. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson J-A, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. aprile 2007;46(4):608–11.

111. Inoue S, Shibata Y, Takabatake N, Igarashi A, Abe S, Kubota I. Influence of corticosteroid therapy on the serum antibody response to influenza vaccine in elderly patients with chronic pulmonary diseases. *EXCLI J.* 2013;12:760–5.
112. Huang Y, Wang H, Tam WWS. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(10):1901–8.

