



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

**Studio multicentrico sulla compatibilità fra malattie reumatologiche autoimmuni e
vaccinazione contro influenza e pneumococco**

RELATORE

Prof. Giuseppe Murdaca

CORRELATORE

Dott. Giovanni Noberasco

CANDIDATO

Lorenzo Ieni

Anno Accademico 2019-2020

RINGRAZIAMENTI

Un percorso lungo ben 6 anni volge al termine, ed è finalmente arrivato il momento di festeggiare. Vorrei condividere questo momento, sia di arrivo sia di partenza, con le tante persone che mi hanno accompagnato fin qui, e senza le quali sicuramente questo viaggio sarebbe stato più pesante, faticoso e difficile.

In primis, vorrei ringraziare il professor Giuseppe Murdaca, per avermi accettato come tesista, il cui esperto e cordiale modo di fare e di insegnare è stato il primo motivo che mi ha spinto a rivolgermi a lui, oltre all'interesse per l'ambito in cui opera, nonché il dottor Giovanni Noberasco, il quale si è dedicato come correlatore ed è stato sempre presente, puntuale e paziente nel guidarmi alla realizzazione di questo lavoro per me nuovo, e il dottor Dario Olobardi, che in più di un'occasione ha contribuito fornendomi il suo aiuto.

Vorrei esprimere un ringraziamento particolare alla mia famiglia, soprattutto ai miei genitori e a mio fratello Davide, che mi hanno formato, spesso sopportato e sempre supportato in tutte le mie scelte, e grazie ai quali ho avuto la non comune fortuna di ricevere sostegno, anziché pressione, nei momenti più delicati della vita.

Un grazie speciale lo rivolgo alla mia amata Chiara, il mio punto di riferimento, che ho avuto la fortuna di incontrare proprio durante questi anni: ogni giorno mi dà amore incondizionato e nelle difficoltà mi ha offerto sostegno, con la sua dolcezza e la sua costante vicinanza, e che ha unito al mio mondo il suo, con tante persone meravigliose che mi hanno accolto con gioia e che includo in questa dedica.

In più, desidero ringraziare, non in ordine, i tantissimi amici che hanno contribuito a rendere questo lungo e impegnativo periodo molto più leggero e pieno di ricordi.

Innanzitutto, i miei compagni del “Radiologically Approach”, ossia Pierumberto, Mirko e Samuele, fratelli di lezione, briscola e altri giochi, serate film e feste con dinosauri in gelateria. Un grazie anche all'Oscuro Signore, a Leslie Nielsen e alla mafia russa.

In seguito, i ragazzi e le ragazze del gruppo di Terralba: colleghi meglio dei quali non avrei potuto chiedere, “avvocati di salute”, fra giornate di studio, serate di calcio, uscite ignoranti, feste da Antonino, grigliate in terrazza, tisane, “Gomorra” e minacce in napoletano. Siete parte della mia vita e sono sicuro che lo rimarrete.

Infine, i miei amici storici del “Sacro Ordine”, che in questi anni mi hanno aspettato nonostante i miei periodi di clausura, e coi quali ci sarà sempre un legame che va al di là della scuola, delle “Volte”, dei ritrovi spirituali di Savignone: in questi anni sono cambiato molto, e ciò che sono oggi lo devo soprattutto ad alcuni, ma in generale a tutti voi.

INDICE

1.	ABSTRACT	1
2.	LE MALATTIE REUMATOLOGICHE AUTOIMMUNI	2
	2.1 Generalità sulle malattie reumatologiche autoimmuni	2
	2.2 Sclerosi sistemica	2
	2.3 Lupus eritematoso sistemico	6
	2.4 Altre malattie reumatologiche autoimmuni	10
	2.5 Rischio infettivo correlato alla terapia	14
3.	L'IMMUNOPROFILASSI ATTIVA	17
	3.1 Generalità sulle vaccinazioni	17
	3.2 La malattia da virus influenzale	18
	3.3 La vaccinazione antinfluenzale	20
	3.4 La malattia da <i>streptococcus pneumoniae</i>	22
	3.5 La vaccinazione antipneumococcica	26
4.	OBIETTIVO DELLO STUDIO	28
5.	MATERIALI E METODI	29
6.	RISULTATI	31
7.	DISCUSSIONE	43
8.	BIBLIOGRAFIA	45

1. ABSTRACT

L'obiettivo di questo studio è valutare, su pazienti affetti da malattie reumatologiche autoimmuni, l'uptake vaccinale e la copertura riguardanti la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica.

Lo studio è stato condotto utilizzando dati raccolti sui pazienti in cura presso il dipartimento di Medicina Interna (DIMI) dell'ospedale policlinico IRCCS San Martino di Genova e integrando gli stessi con il contributo fornito dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.

I pazienti sono stati divisi in tre categorie: affetti da sclerodermia, da lupus eritematoso sistemico e da altre malattie reumatologiche autoimmuni.

Nel totale e nelle diverse categorie sono state ricercate correlazioni statisticamente significative tra l'adesione alla vaccinazione e le caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti.

È stata inoltre studiata la copertura di entrambe le vaccinazioni nei vari sottogruppi.

L'età superiore a 65 anni, la presenza di patologie croniche e lo stato di immunosoppressione sono indicazioni alla vaccinazione, per cui è prevedibile che i pazienti che presentano questi criteri saranno interessati da una copertura vaccinale più vasta.

L'età maggiore di 65 anni è un fattore significativo per l'intera coorte di soggetti che hanno preso parte allo studio per quanto riguarda entrambe le vaccinazioni, così come la presenza di patologia polmonare. Altri fattori significativi per l'uptake vaccinale sono la presenza di patologia renale e l'utilizzo di corticosteroidi nei pazienti affetti da LES, mentre una qualsiasi terapia in corso è risultata significativa per tutti i sottogruppi in analisi.

Nonostante le frequenti indicazioni la copertura vaccinale in questi gruppi di pazienti non riesce a raggiungere il target preposto verosimilmente a causa della mancanza di una indicazione univoca per i pazienti con malattie autoimmuni indipendentemente dalle altre condizioni che li caratterizzano (età, terapia in atto, comorbidità).

2. LE MALATTIE REUMATOLOGICHE AUTOIMMUNI

2.1 Generalità sulle malattie reumatologiche autoimmuni

Le malattie reumatologiche autoimmuni sono un gruppo di malattie molto diverse fra loro, per caratteristiche e manifestazioni cliniche, accomunate da una eziologia multifattoriale che comprende una componente autoimmune, da un'epidemiologia che descrive la prevalenza nel genere femminile, e dalla tendenza alla cronicizzazione e all'alternarsi di fasi di remissione e di riacutizzazione. In questa grande famiglia di malattie includiamo diversi tipi di artriti (es. artrite reumatoide), spondiloartropatie (es. artrite psoriasica), vasculiti (es. granulomatosi di Wegener), connettiviti (es. sclerosi sistemica, lupus eritematoso sistemico (LES)).

2.2 Sclerosi sistemica

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia reumatologica autoimmune, ascrivibile alle connettiviti, la cui caratteristica chiave è, oltre all'alterata risposta immunitaria, una vasculopatia del microcircolo e un accumulo di matrice connettivale (fibrosi) in cute e organi interni.

È una patologia tipica della giovane età (picco di insorgenza fra 20 e 40 anni) e del sesso femminile (prevalenza circa di 4:1 rispetto al sesso maschile). Appare come una malattia dall'esordio quasi esclusivamente sporadico, vista la scarsa familiarità (anche fra gemelli omozigoti) e l'assenza di agenti esterni che ne favoriscano l'insorgenza, eccezion fatta per alcune categorie di soggetti esposti a polveri di silicio o solventi organici.

Distinguiamo tre fasi principali di malattia:

- nelle fasi iniziali della malattia è evidente la presenza di infiltrati infiammatori (soprattutto di linfociti T CD4+) a livello perivascolare;
- la vasculopatia che ha origine dal processo di infiltrazione tende a colpire il microcircolo (capillari, arteriole) e le arterie muscolari di piccolo calibro, ossia vasi il cui endotelio risulta danneggiato nella struttura delle giunzioni serrate e nella

membrana basale, che si ispessisce: il meccanismo porta all'apoptosi delle cellule endoteliali e ad alterazioni strutturali (formazione di megacapillari, iperplasia della tonaca intima);

- la fibrosi interstiziale deriva dall'iperproduzione di collagene I e III, fibronectina e GAG da parte dei fibroblasti, e ad essa segue l'atrofia delle aree interessate.

Distinguiamo due tipi di sclerosi sistemica (SSc): sclerosi cutanea limitata (lcSSc) e diffusa (dcSSc). Queste due forme presentano caratteristiche diverse e quindi una prognosi diversa, nonostante la comunanza di alcuni tratti (es. fasi della malattia, megacapillari, comparsa del fenomeno di Raynaud spesso come sintomo d'esordio).

La forma limitata (lcSSc) è più moderata: la sclerosi cutanea compare tardivamente rispetto al Raynaud ed è limitata tipicamente a viso, mani e al limite avambraccia; le manifestazioni sistemiche insorgono anch'esse a distanza di tempo e non sono presenti aree avascolari all'esame capillaroscopico. Distinguiamo forme di lcSSc in base alla presenza di anticorpi anti-centromero (ACA), anti-Th/To, anti-Scl70.

La forma diffusa (dcSSc) è più grave: la sclerosi cutanea insorge rapidamente, spesso entro un anno, dalla comparsa del Raynaud, ed è diffusa anche a tronco ed arti; si ha un interessamento precoce degli organi interni e sono presenti aree avascolari caratteristiche. Anche qui si fa una suddivisione in base agli anticorpi di riscontro: anti-topoisomerasi I, anti-RNA polimerasi I-III, anti-Scl70.

Le manifestazioni cliniche dipendono dai distretti colpiti dalla malattia:

- fenomeno di Raynaud (99-100%): è una manifestazione di vasospasmo, tipicamente di una o più dita della mano, a volte dolorosa, in risposta a uno stress (spesso, nelle sue forme primarie, è dovuto all'esposizione al freddo; nella SSc è un effetto della vasculopatia); esistono tre fasi del fenomeno (ischemica: le dita diventano bianche in seguito allo spasmo; cianotica: si ripristina la circolazione venosa; iperemica: si ripristina la circolazione arteriosa), nell'ambito della SSc è spesso bi- o tri-fasico;
- manifestazioni cutanee (95%): molto frequenti, seguono tre fasi, prima edematosa (mani tumefatte), poi sclerotica (cute tesa, lucida e ispessita, assenza di peli, microcheilia e microstomia ossia assottigliamento delle labbra e della rima orale), infine atrofica (cute lassa e fragile); sono presenti anche alterazioni pigmentarie, teleangectasie e calcificazioni;

- manifestazioni gastrointestinali (90%): coinvolgono soprattutto l'esofago, affetto da danno neuropatico da vasculopatia, fibrosi sostitutiva della tonaca muscolare e infine atrofia della parete; il danno parte solitamente dallo sfintere inferiore, la cui ipotonia può determinare ipomotilità ed insorgenza di piroso retrosternale e reflusso (a cui talvolta fa seguito lo sviluppo di esofagite e, in rari casi, metaplasia di Barrett); a livello intestinale invece si può avere, sempre in seguito a fibrosi parietale ed ipomotilità viscerale, la comparsa di ileo paralitico e malattia diverticolare; raramente si ha coinvolgimento di stomaco, colon o retto;
- manifestazioni respiratorie (70%): possono essere presenti, separatamente o contemporaneamente, quadri di interstiziopatia infiammatoria (NSIP, non specifica, lesioni contemporanee a distribuzione diffusa, o UIP, "usual", lesioni di diverso stadio evolutivo da parenchima sano ad infiammazione a fibrosi a nido d'ape) e ipertensione polmonare da vasculopatia delle arterie polmonari; in questi casi è comune la dispnea, spesso (ma non sempre) da sforzo, grave nel caso di ipertensione polmonare (a cui fa seguito la rapida insorgenza di scompenso cardiaco);
- manifestazioni cardiache: possono essere primarie o secondarie, tra le prime vanno evidenziate fibrosi interstiziale, vasculopatia delle piccole coronarie interne al miocardio (a cui possono seguire disturbi della conduzione e aritmie) e pericardite, tra le seconde si ricorda lo scompenso da ipertensione polmonare;
- manifestazioni renali: la nefropatia sclerodermica si presenta come insufficienza renale ad esordio brusco e sviluppo rapido, dovuta ad una ipertensione accelerata (maligna) che causa anche retinopatia, cefalea e possibile ictus o edema polmonare acuto;
- manifestazioni muscoloscheletriche: l'artropatia è molto comune nella SSc e solitamente si presenta come poliartralgia; può insorgere la "sinovite sclerodermica", in un quadro di articolazione costretta, dalla sclerosi di cute e tessuti circostanti, in contratture in stato di flessione (quadro fibrotico periarticolare); si delinea talora un quadro di miopatia, primitiva o da disuso.

Essendo la SSc una malattia che può colpire diversi organi e alterarne la funzione, per valutarne lo stato di progressione è utile un'indagine ematochimica volta a valutare tutti i profili – epatico, renale, ematologico, elettrolitico, lipidico, glicidico, proteico. È frequente

l'innalzamento della VES e/o della PCR, elementi non specifici quindi non comunque fondamentali per una diagnosi, come invece è la ricerca di anticorpi (soprattutto anti-centromero e anti-topoisomerasi I). Altrettanto imprescindibili sono esami strumentali quali RX torace e tubo digerente, TC torace, prove di funzionalità respiratoria, ECG, ecocardio, ecoDoppler, scintigrafia renale e capillaroscopia, i quali, insieme ai risultati ematochimici, possono permettere di inquadrare localizzazione ed evoluzione della malattia.

La diagnosi di SSc si può effettuare utilizzando dei criteri stabiliti dall'ACR in base ai quali si attribuisce un punteggio che, se pari o superiore a 9, si considera classificabile come sclerosi sistemica:

- ispessimento della cute delle dita (tumefazione → 2, sclerosi → 4)
- lesioni dei polpastrelli (ulcere → 2, cicatrici → 3)
- teleangectasie → 2
- capillaroscopia con megacapillari → 2
- ipertensione polmonare o interstiziopatia polmonare → 2
- fenomeno di Raynaud → 3
- anticorpi specifici → 3

Il decorso della malattia varia principalmente in base al tipo di malattia, e secondariamente alla sua estensione ai vari organi, pertanto è soggettivo: è fondamentale seguire l'evoluzione dei quadri cardiaco, polmonare e renale in quanto il deterioramento di questi distretti rappresenta nella quasi totalità dei casi la causa di morte dei pazienti. La sopravvivenza è dell'80-90% a 5 anni e del 70-80% a 10 anni.

La terapia si avvale sia di accorgimenti quotidiani (mantenere temperatura ambientale fra 20 e 25°C, coprirsi, evitare traumi, prediligere la posizione semiseduta) sia di farmaci mirati per il paziente (es. Ca⁺ antagonisti per i vasi, ACE inibitori per cuore e reni, PPi per tratto GI) uniti a immunosoppressori quali ciclofosfamide e rituximab.

2.3 Lupus eritematoso sistemico

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica, facente parte delle connettiviti, che rappresenta uno degli esempi più classici di patologia dalla fondamentale componente autoimmune con numerose e variegata manifestazioni sistemiche .

È relativamente frequente nelle giovani donne (rapporto fino a 10:1 rispetto al sesso maschile nella fascia d'età fra i 15 e i 40 anni, che scende fino a 2:1 nelle forme pediatriche o ad insorgenza tardiva), specialmente di etnia afro-caraibica o asiatica. Presenta un notevole grado di ereditarietà riscontrabile soprattutto fra gemelli omozigoti, sebbene non trattandosi di una malattia comune la maggior parte dei casi sia di insorgenza sporadica.

Essendo il LES una malattia autoimmune ma comunque ad eziologia multifattoriale, è sempre utile valutare i possibili fattori genetici, ormonali e ambientali:

- fattori genetici: la familiarità della malattia è comprovata dalla concordanza molto frequente in gemelli omozigoti e dalla differente prevalenza in etnie diverse: è stata evidenziata un'associazione fra il LES e alcuni antigeni di istocompatibilità, in particolare HLA-DR2 e HLA-DR3;
- fattori ormonali: la prevalenza nelle donne in età fertile suggerisce un ruolo degli ormoni sessuali nello sviluppo della malattia, fatto successivamente provato dal riscontro di un ruolo opposto nel modulare la risposta infiammatoria fra estrogeni (attivatori) e testosterone (inibitore): è notevole, in questo senso, il fatto che i pazienti maschi presentino livelli bassi di testosterone e che il LES sia più frequente nei maschi che soffrono di ipogonadismo (es. sindrome di Klinefelter);
- fattori ambientali: sono allo studio sia fattori “trigger” (particolare indiziato è il virus di Epstein-Barr) sia fattori di riacutizzazione (es. raggi UV).

Può presentare un'ampia varietà di manifestazioni cliniche:

- manifestazioni costituzionali (molto frequenti, circa 70-90% dei casi): includono febbre (non elevata), astenia e calo ponderale, sono sintomi aspecifici che rappresentano spesso un esordio non semplice da diagnosticare;
- manifestazioni del sistema muscoloscheletrico (55-95%): è frequente la comparsa di artralgie o di artrite, tipicamente simmetrica e non erosiva (salvo alcuni casi) che

colpisce le articolazioni piccole delle mani, i polsi e le ginocchia, e di mialgie; degne di nota, seppur più rare, sono la fibromialgia, causa di compromissione della qualità della vita, e l'osteonecrosi (soprattutto della testa del femore), spesso secondaria all'uso cronico di corticosteroidi;

- manifestazioni mucocutanee (80-90%): le dividiamo, secondo la classificazione di Gillian, in lesioni “non LE specifiche” (es. fenomeno di Raynaud, vasculiti, alopecia) e lesioni “LE specifiche”, a loro volta suddivisibili in lupus cutaneo acuto (es. rash malare), subacuto (es. lesioni anulari o psoriasiformi in aree fotoesposte) e cronico (es. lupus discoide, ossia placche eritematose tipiche di cuoio capelluto, viso e collo che possono causare alopecia cicatriziale);
- manifestazioni renali (30-70%): la nefrite lupica è un fattore prognostico fondamentale (per cui è determinante l'esame bioptico), in quanto distinguiamo 6 diversi tipi di glomerulonefrite (GN), in ordine: malattia glomerulare minima, GN mesangiale, GN proliferativa focale (proteinuria legata a necrosi di <50% dei glomeruli), GN proliferativa diffusa (più frequente, necrosi >50% con atrofia e fibrosi, proteinuria nefrosica con ipertensione), GN membranosa (insufficienza renale cronica con immunocomplessi mesangiali), sclerosi glomerulare;
- manifestazioni del sistema nervoso (20-80%): si parla di LES neuropsichiatrico in cui è possibile riscontrare cefalea, convulsioni, sindromi depressive, disturbi dell'umore e cognitivi;
- manifestazioni cardiovascolari: includono pericardite modesta (frequente, 30%) e vasculiti (20-50%), che raramente possono coinvolgere le arterie coronarie, inoltre è raro il coinvolgimento miocardico; il notevole aumento del rischio di malattia cardiovascolare deriva infatti più che altro dall'aterosclerosi accelerata caratteristica del LES;
- manifestazioni respiratorie: molto comuni, soprattutto pleurite modesta (50%), polmonite non infettiva e sindrome del “polmone coartato”, ossia riduzione dei volumi polmonari spesso correlata a miosite a carico del diaframma;
- manifestazioni gastrointestinali (20-45%): comprendono frequenti sintomi aspecifici (nausea, vomito, addominalgie, anoressia), rari versamenti peritonitici o ascitici (anche secondari a danno renale), vasculite intestinale, rara epatite “lupoide”;
- manifestazioni oculari: si possono avere essudati a livello di retina, cornea o congiuntiva, e in alcuni casi cheratocongiuntivite secca (se in associazione con

sindrome di Sjögren);

- manifestazioni ematologiche (10-80%): molto frequenti sono casi di anemia (in alcuni casi emolitica), leucopenia (soprattutto linfopenia, spesso dovuta alla terapia immunosoppressiva) e piastrinopenia.

Nel LES, in quanto malattia infiammatoria cronica, è di frequente riscontro un aumento dei valori di VES ma non di PCR. Altre alterazioni all'esame ematochimico dipendono dalla soggettività e dall'evoluzione della malattia. Particolare significato, in questo ambito, riveste lo studio degli autoanticorpi, di cui ne esistono diversi tipi di vario e frequente riscontro. Sono molto frequenti gli ANA (anticorpi antinucleo), circa nel 90% dei pazienti, e di notevole importanza gli anticorpi anti-dsDNA, 40-60% circa, in quanto associati all'impegno renale della malattia e il cui andamento riflette le fasi di riacutizzazione della malattia. Altri autoanticorpi di possibile riscontro sono gli anti-RNP, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB e anti-C1q, questi ultimi particolarmente dannosi in quanto interferiscono con la via di attivazione classica del complemento (proteina C1) e amplificano la compromissione renale.

La diagnosi di LES si basa su criteri non patognomonici ma che consentono di effettuare una diagnosi clinica sufficientemente accurata. Si considera determinante la presenza, anche non simultanea, di almeno 4 dei seguenti 11 criteri ACR (American College of Rheumatology), rivisitati nel 1997:

1. rash malare
2. rash discoide
3. fotosensibilità
4. aftosi orale
5. artrite
6. pleurite e/o pericardite
7. impegno renale
8. impegno neurologico
9. alterazioni ematologiche
10. alterazioni immunologiche (es. anti-dsDNA)
11. anticorpi antinucleo

La prognosi dei soggetti affetti da LES è migliorata sensibilmente negli ultimi 50 anni: si arriva oggi ad una sopravvivenza a 10 anni di circa il 90% dei pazienti (prima questo dato si attestava intorno alla metà), in seguito soprattutto a cambiamenti radicali sia nella diagnosi, molto più tempestiva grazie all'adozione di criteri efficaci, sia nella terapia, con l'introduzione dei farmaci immunosoppressori e il perfezionamento dell'uso degli stessi nel tempo. Il miglioramento della sopravvivenza a lungo termine, dovuto ad un'efficace terapia per il controllo dell'infiammazione e dei sintomi più precoci, ha d'altro canto aumentato la frequenza di altre manifestazioni sistemiche e, quindi, l'importanza di considerare attentamente le comorbidità (aterosclerosi precoce, ipertensione, diabete) e di valutare le conseguenze sia di queste sia della terapia nel corso del tempo e in base all'evoluzione del quadro clinico. Laddove infatti nei primi 5 anni di malattia i pericoli maggiori provengono dall'attività di malattia e dalle infezioni per le quali l'organismo immunosoppresso è facile bersaglio, con l'avanzare dell'età a queste cause si sovrappongono gradualmente le malattie cardiovascolari e i tumori, con il danno renale a costituire una minaccia costante da tenere sempre sotto controllo.

La terapia di una malattia complessa come il LES deve tenere conto di riacutizzazioni, varietà dei distretti colpiti e possibili sequele croniche. L'obiettivo della terapia è triplice: induzione (ottenere un controllo rapido e duraturo dell'attività di malattia), prevenzione delle riacutizzazioni, riduzione dell'incidenza di effetti collaterali e sequele a lungo termine. Dipende dal tipo e dall'entità di impegno d'organo e dalla coesistenza di fattori di rischio e comorbidità:

- la terapia della malattia lieve si avvale principalmente di corticosteroidi a basso dosaggio (0,1-0,2 mg/kg/die) e antimalarici (cloroquina 250 mg/die e idrossicloroquina 400 mg), utili soprattutto per la protezione da riacutizzazioni e, quindi, sopravvivenza a lungo termine;
- la terapia della malattia a media attività comprende corticosteroidi a dose più elevata (0,2-0,5 mg/kg/die) e immunosoppressori (azatioprina 1-2 mg/kg/die, metotrexate 7,5-15 mg, ciclosporina 3,5 mg/kg/die oppure micofenolato mofetile 2-3 g/die);
- la terapia della malattia grave prevede, oltre ad un aumento di dosaggio (metilprednisone 1 mg/kg/die e.v. o bolo da 1 g/die), l'associazione con ciclofosfamide (1000 mg/die e.v. o 1-2 mg/kg/die per os) per 6 mesi, e immunosoppressori come indicati in malattia a media attività per il mantenimento.

La prevenzione purtroppo è limitata dalla natura stessa della malattia; è possibile evitare fattori notoriamente dannosi quali esposizione ai raggi UV e terapie ormonali.

2.4 Altre malattie reumatologiche autoimmuni

Di seguito, alcune delle principali malattie reumatologiche autoimmuni, per capire la varietà e la complessità di questo grande gruppo di condizioni patologiche.

L'artrite reumatoide (AR) è una delle malattie osteoarticolari più diffuse (colpisce circa un adulto su 200, la prevalenza aumenta con l'età e il sesso femminile) e severe in termini di danno strutturale e di eventuali complicanze e comorbidità.

Interessa soprattutto le articolazioni dei polsi e le piccole di mani e piedi, in modo solitamente simmetrico. Oltre al numero di articolazioni coinvolte, altri criteri diagnostici sono la sierologia per fattore reumatoide (FR) e anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (ACPA), la durata della sintomatologia oltre le 6 settimane e la positività di VES e/o PCR.

Si distinguono tre forme di AR in base alla sua storia naturale: autolimitante (15%) che dura alcuni mesi o anni, altalenante o lentamente progressivo (70%), rapidamente progressivo (15%).

La caratteristica principale è la sintomatologia algica associata a rigidità articolare e tumefazione, della durata di almeno un'ora, tipicamente dopo periodi di inattività (soprattutto al risveglio al mattino). Spesso si associa a tenosinovite.

Le più comuni manifestazioni extraarticolari, che nel complesso colpiscono circa il 50% dei pazienti, includono noduli sottocutanei di necrosi fibrinoide, porpora, pleurite, pericardite, aterosclerosi accelerata, polineuropatia, cheratocongiuntivite secca, anemia normocromica-normocitica.

Fondamentale è la diagnostica strumentale: i migliori strumenti a disposizione sono la radiografia (mostra chiaramente l'erosione che “rosicchia” i versanti esterni delle articolazioni) e l'ecografia (permette di valutare il versamento intraarticolare e l'attività di malattia).

La terapia mira a spegnere il processo infiammatorio, per ridurre il dolore ed arrestare la progressione del danno articolare e prevenire le comorbidità. A questo scopo, ci si avvale spesso di FANS, cortisonici e DMARDs.

L'artrite psoriasica (AP) è una spondiloartrite associata a psoriasi. Esordisce tipicamente intorno ai 30-40 anni dopo la psoriasi cutanea, con cui dunque condivide l'eziopatogenesi di natura forse microbica su un substrato geneticamente e fenotipicamente (traumi, infezioni) suscettibile la cui conseguenza è la comparsa di un processo infiammatorio autoalimentato.

Il danno si concentra solitamente su cute, entesi (inserzioni di tendini, muscoli e fasce sulle ossa) e membrana sinoviale. Il rachide presenta diversi focolai di infiltrato cellulare a livello entesitico, che causa demineralizzazione ed erosione, e conseguente fibrosi e formazione di sindesmofiti fra le vertebre. L'interessamento delle articolazioni periferiche solitamente assume le caratteristiche di una oligoartrite asimmetrica abbastanza simile all'artrite reumatoide.

I reperti radiografici tipici sono le alterazioni distruttive e proliferative sopracitate. È utile anche l'esame del liquido sinoviale, tipicamente infiammatorio non infettivo con assenza di microcristalli.

La terapia più efficace contro l'AP prevede l'uso di farmaci biologici diretti contro il TNF α , ad esempio adalimumab o etanercept; in alternativa, si possono usare corticosteroidi e DMARDs.

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune caratterizzata da una tipica triade di eventi tromboembolici, poliabortività e presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL). L'incidenza ha il suo picco fra le donne in età fertile, e si associa talvolta a LES, per il quale è fattore prognostico negativo. È la causa di circa il 20% degli aborti ricorrenti.

Gli eventi trombotici, sia venosi sia arteriosi, soprattutto venosi profondi degli arti inferiori o arteriosi cerebrali, sono spesso le più classiche manifestazioni cliniche. Spesso si associano ad embolia polmonare e complicazioni di natura ipertensiva centrale, con conseguente patologia cardiaca.

La poliabortività deriva probabilmente in parte da trombosi placentare ed insufficienza con conseguente sofferenza cronica del feto, in parte da alterazione nella produzione di gonadotropina dovuta al legame tra aPL e trofoblasto.

Altre manifestazioni notevoli sono la frequente piastrinopenia e il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, non solo in forma di ictus ma anche di emicrania o epilessia.

Per la diagnosi, oltre ad anamnesi e clinica, è fondamentale il dosaggio degli aPL.

La terapia, solitamente, è di profilassi per le complicanze: terapia anticoagulante orale

e/o antiaggregante per i pazienti con pregressi eventi trombotici o asintomatici a rischio congenito o acquisito, acetilsalicilato ed eparina nei casi di APS ostetrica. La terapia immunosoppressiva è prevista solo in caso di fallimento della profilassi anticoagulante.

La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune sistemica, facente parte delle connettiviti, che interessa principalmente le ghiandole a secrezione esocrina. È nettamente prevalente nel sesso femminile (20:1), e solitamente insorge fra i 35 e i 45 anni.

Il decorso della malattia, soprattutto se primaria e non associata ad altre manifestazioni autoimmuni, è solitamente lento. Una delle manifestazioni in assoluto più comuni è la cheratocongiuntivite secca, in seguito alla scarsa produzione da parte delle ghiandole lacrimali, spesso riferita come “sabbietta” od “occhio rosso”. Altro coinvolgimento frequente è quello orale: il paziente riferisce secchezza e necessità di bere, difficoltà a parlare e deglutire, e in quadri più evoluti può presentare anche predisposizione alle carie e al reflusso gastroesofageo a causa della carenza di saliva e delle sue attività antibatterica e antiacida.

Essendo la SS una malattia autoimmune, possono essere presenti caratteristiche sistemiche comuni a questo tipo di patologie, quali febbre, astenia, dolenzia diffusa, interessamento vascolare nella forma di porpora o fenomeno di Raynaud, e coinvolgimento d'organo molto variabile sia per localizzazione sia per entità (solitamente non grave). Una menzione a parte la merita il comprovato aumento del rischio di linfoma, fino a 40 volte superiore alla popolazione generale, per il quale bisogna prestare attenzione a eventuali linfadenopatie persistenti, febbre cronica, tumefazioni ghiandolari, splenomegalia e infiltrati polmonari.

È tipico della SS il riscontro di un infiltrato, con una notevole componente linfocitaria, in seguito ad esame bioptico delle ghiandole esocrine dell'organismo, classicamente delle salivari. In base alle manifestazioni cliniche si possono effettuare ricerche specifiche, come il test di Schirmer per valutare la produzione lacrimale con imbibizione di una piccola striscia di carta. Spesso è possibile rilevare alti livelli di fattore reumatoide e anticorpi antinucleo (anti-Ro/SSA sensibili, anti-La/SSB molto specifici, entrambi rispetto a LES).

Per ovviare alla secchezza ghiandola, spesso si usano preparati specifici per i reparti interessati (es. lacrime artificiali, igiene orale, lubrificante vaginale). Risulta efficace l'uso dei DMARDs, con occhio di riguardo verso il rischio di linfoma, e soprattutto dei nuovi biologici.

Le vasculiti sono patologie caratterizzate da infiammazione a carico delle pareti dei vasi sanguigni. Vengono classificate secondo diversi criteri, come diametro dei vasi più spesso colpiti, età di comparsa, presenza di marcatori specifici. Distinguiamo:

- vasculiti delle arterie di grosso/medio calibro (arterite gigantocellulare (o temporale di Horton, GCA), arterite di Takayasu);
- vasculiti delle arterie di medio calibro (poliarterite nodosa (PAN), malattia di Kawasaki);
- vasculiti dei vasi di medio/piccolo calibro o ANCA-associate (granulomatosi con poliangioite di Wegener (GPA), sindrome di Churg-Strauss (sCS), poliangioite microscopica (MPA));
- vasculiti dei piccoli vasi (porpora di Schonlein-Henoch (pSH), crioglobulinemia);
- altre vasculiti (es. malattia di Behçet).

In generale, le vasculiti non hanno manifestazioni d'esordio caratteristiche; esistono tuttavia diversi indizi che possono far nascere il sospetto di una di queste patologie, per esempio:

- un quadro infiammatorio aspecifico con febbre e altre manifestazioni sistemiche come artromialgie e cefalea;
- manifestazioni cutanee, spesso agli arti inferiori, come porpora, livedo reticularis o lesioni orticarioidi;
- mononeurite senza cause metaboliche, carenziali di vitamine o compressive;
- rapida perdita di funzione di un organo, di solito rene, polmone o cuore;
- evento vasculopatico acuto (infarto cerebrale, intestinale, cardiaco) in assenza di fattori di rischio.

La GCA è tipica dell'ottava decade di vita. Frequente è la cefalea, spesso acuta, così come la perdita del visus con rapida cecità e la *claudicatio* masticatoria.

La Takayasu colpisce di solito donne intorno ai 30 anni. Interessa le grandi arterie (arco aortico, succlavia, carotide comune, renale), con stenosi e formazione di aneurismi, e ipoperfusione fino all'ischemia dei distretti interessati.

La PAN solitamente insorge in adulti sopra i 50 anni. L'infiammazione delle arterie muscolari provoca interessamento spesso articolare e, più gravemente, renale e gastrointestinale.

La Kawasaki è tipica dell'infanzia. Richiede attenzione il potenziale interessamento delle coronarie con formazione di aneurismi.

Le vasculiti ANCA-associate sono date dalla attività di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA). Riguardano vasi di medio e piccolo calibro, spesso interessano polmone (soprattutto GPA con infiltrati), rene (MPA con glomerulonefrite, ma anche GPA), articolazioni, cute, SNP, apparati GI e cardiovascolare (attenzione alla cardiopatia in sCS).

La pSH è la più frequente vasculite dell'infanzia, con danno renale solitamente ad andamento benigno da deposito di IgA-immunocomplessi.

La crioglobulinemia è la presenza in circolo di una o più (in tal caso si definisce mista) Ig che precipitano *in vitro* sotto ai 37°C. Le miste sono tipiche di molte malattie infettive, autoimmuni o neoplastiche, soprattutto di infezione cronica da HCV.

La Behçet, più comune nel sesso maschile, presenta una triade caratteristica di afte orali, afte genitali ed uveite, anteriore (prognosi migliore) o posteriore (peggiore).

L'esame obiettivo è dirimente per il sospetto di casi di vasculite; talvolta, esami strumentali (radiografia, ecoDoppler, TC/RM, biopsie) e ricerca di marcatori specifici possono essere di fondamentale aiuto nel percorso di diagnosi.

Le vasculiti primarie rispondono spesso alla terapia con corticosteroidi; fanno eccezione la Kawasaki, per la quale si usa aspirina associata ad Ig, e le vasculiti secondarie, per le quali si deve ovviamente tenere conto della condizione originaria.

2.5 Rischio infettivo correlato alla terapia

L'autoimmunità è un processo anomalo a seguito del quale i meccanismi di difesa dell'organismo aggrediscono elementi propri dell'organismo stesso, danneggiandolo, e creando un ambiente infiammatorio che peggiora ulteriormente il quadro clinico. Pertanto, caratteristica comune a tutte le malattie che riconoscono una componente autoimmune, quindi anche a malattie reumatologiche quali lupus eritematoso sistemico o sclerosi sistemica, è la remissione della sintomatologia e il notevole miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti nei quali viene modulata la risposta immunitaria: sopprimendola, si mitiga il quadro infiammatorio a beneficio del decorso della malattia.

In queste situazioni, è molto frequente l'utilizzo di farmaci appositamente definiti immunosoppressivi. Disponiamo di tre principali opzioni terapeutiche:

- cortisonici: sono molecole con struttura analoga ai corticosteroidi endogeni. La loro azione si concentra sull'inibizione della sintesi di molecole pro-infiammatorie quali prostaglandine e leucotrieni. I principali composti sono cortisone, prednisone,

metilprednisolone, betametasona e desametasona;

- DMARDs (“disease-modifying anti-rheumatic drugs”): a differenza dei primi, questi agiscono sulle cause scatenanti dell’infiammazione. In questa classe di farmaci sono compresi i cosiddetti DMARDs-SM (“small molecules”), come gli antimalarici cloroquina e idrossicloroquina, ciclosporina, metotrexate, leflunomide, azatioprina;
- farmaci biologici (per esteso DMARDs-BT (“biological therapies”), ma si trattano separatamente dai precedenti), sintetici, ad esempio rituximab, infliximab, adalimumab. Tutti questi farmaci intervengono su tappe della risposta immunitaria, per esempio come inibitori del TNF, di interleuchine o di enzimi.

Queste terapie sono molto aggressive nei confronti del sistema immunitario: la conseguenza principale è l’instaurarsi di uno stato di immunosoppressione reversibile farmaco-mediata. Per questa ragione, queste terapie solitamente vengono somministrate a bassi dosaggi, laddove possibile, e soprattutto per periodi di tempo non troppo prolungati.

Chiaramente, uno dei principali effetti collaterali dell’indebolimento delle difese immunitarie è l’aumentata suscettibilità dei soggetti a contrarre infezioni. Noi entriamo a contatto con microrganismi potenzialmente patogenici molto frequentemente: il nostro sistema immunitario ci difende dall’aggressione e dal proliferarsi dei patogeni il più delle volte senza che ce ne accorgiamo.

In più, le malattie reumatologiche autoimmuni, il cui decorso viene rallentato da terapie immunosoppressive, spesso possono coinvolgere svariati apparati dell’organismo, i quali sono anche bersaglio specifico di infezioni. In particolare, l’apparato respiratorio è spesso interessato sia da queste patologie sia da molte infezioni comuni, quali l’influenza o la polmonite da pneumococco. Queste due malattie infettive nella maggior parte dei casi sono considerate frequenti e non particolarmente pericolose per la vita dell’individuo; il discorso cambia per i soggetti che non solo non possono difendersi dal contagio, ma non hanno neanche la capacità di combattere la proliferazione del patogeno e lo sviluppo di sintomatologie molto più violente.

Una persona sotto terapia immunosoppressiva deve quindi prestare particolare attenzione all’aumentato rischio di contrarre infezioni potenzialmente dannose. In questo scenario si introduce il discorso della profilassi: se è vero che una malattia infettiva può evolversi in modo incontrollato in un paziente immunocompromesso, è altrettanto vero che è possibile creare una difesa preventiva “addestrando” l’organismo a riconoscere velocemente e contrastare efficacemente il patogeno, nonostante la propria condizione di

debolezza, con un primo incontro con il microrganismo, a patto che questo avvenga in condizioni favorevoli. La situazione sicuramente migliore si ottiene organizzando una presentazione controllata del patogeno: una versione attenuata o innocua dello stesso può permettere all'ospite immunocompromesso di scongiurare lo sviluppo di una malattia grave, avere il tempo e la capacità di respingere l'invasore e formare una memoria che proteggerà da un'eventuale infezione vera.

3. L'IMMUNOPROFILASSI ATTIVA

3.1 Generalità sulle vaccinazioni

L'immunoprofilassi è la pratica di immunizzazione atta a prevenire un'infezione. Esistono meccanismi di immunoprofilassi attiva (vaccinazioni) e passiva (sieroprofilassi). La seconda conferisce una protezione immediata ma di breve durata, la prima richiede un periodo di latenza in seguito al quale si ottiene un'immunizzazione molto più duratura.

La vaccinazione, ossia tecnica di immunoprofilassi attiva, è una delle modalità più diffuse ed efficaci a nostra disposizione per proteggerci dalle infezioni. Il nome di questa procedura deriva dalla sua storia: essa comincia nel 1796, quando Edward Jenner dimostra che il pus contenuto nelle pustole del vaiolo bovino inoculato nell'uomo conferisce protezione contro il vaiolo umano, vera e propria piaga del tempo. Il vaiolo, oltre ad essere la prima malattia infettiva per la quale viene messo a punto un vaccino, è anche la prima malattia (e tuttora l'unica umana) ad essere completamente debellata (ufficialmente nel 1979) grazie ad una campagna vaccinale globale.

Esistono diversi tipi di vaccini:

- i primi ad essere concepiti sono i vaccini ad organismi inattivati o uccisi (rabbia, pertosse, polio Salk, influenza), il cui svantaggio principale è la sua efficacia relativamente scarsa e breve;
- a subunità, cioè costituiti da componenti (es. anatossine) (tetano, difterite), efficaci ma dalla durata limitata;
- successivamente si inizia a produrre vaccini ad organismi attenuati (MPR, vaiolo, polio Sabin, varicella), il cui punto di forza risiede nel fatto che la replicazione *in vivo* è più fedele alla realtà, quindi più efficace, ma la natura di questa tecnologia impedisce di produrre vaccini contro microrganismi che non crescono in coltura, intracellulari o dotati di ipervariabilità genetica;
- le nuove tecnologie degli ultimi decenni consentono lo sviluppo e la produzione di vaccini a DNA ricombinante (HBV, HPV);
- i vaccini polisaccaridici, inizialmente poco immunogenici, se coniugati con

proteine specifiche consentono il coinvolgimento dei linfociti T e la produzione di IgG ad elevata affinità e suscettibile di richiamo (pneumococco, meningococco A/C/W135/Y, HiB);

- la tecnologia RV (“reverse vaccinology”) si basa sul sequenziamento del genoma e il riconoscimento di bersagli specifici (meningococco B).

3.2 La malattia da virus influenzale

L'influenza è un'infezione acuta delle vie respiratorie causata da virus influenzali. Spesso è causa di epidemie stagionali tipiche dei periodi freddi. È una delle infezioni più diffuse al mondo.

I virus influenzali fanno parte della famiglia Orthomyxoviridae, e ne esistono tre tipi, denominati A, B e C. Il loro genoma, costituito da RNA, codifica per le proteine virali. I virioni sono dotati di due tipi di glicoproteine di membrana, l'emoagglutinina (antigene H) e la neuraminidasi (antigene N): la prima è responsabile dell'ancoraggio del virione al bersaglio, la seconda causa la liberazione dei virioni ottenuti in seguito alla replicazione.

I tre virus dell'influenza hanno la loro principale differenza nella variabilità genetica:

- i virus A tendono a subire frequenti variazioni della struttura dei due antigeni di superficie H ed N, il che causa una riduzione della specificità degli anticorpi che dovrebbero garantire immunità contro il virus, per cui ceppi mutati possono infettare nuovamente organismi immunizzati; le variazioni possono essere maggiori (“shift”, rare, circa ogni 10-20 anni, causano comparsa di nuovi H e/o N) o minori (“drift”, più frequenti ma meno radicali, per cui una eventuale immunizzazione può conservare un'efficacia parziale); i sottotipi più comuni, quasi tutti umani e spesso causa di vere e proprie epidemie, sono:
 - H1N1 (fra le altre, influenza spagnola del 1918, russa del 1977 e pandemia suina del 2009-2010);
 - H2N2 (asiatica del 1957-1958);
 - H3N2 (influenza di Hong Kong del 1968-1969);
 - H5N1, H7N9 (influenze aviarie, il primo generò l'epidemia del 2003, trasmissibile agli umani in pochi casi ma con mortalità molto elevata);

- i virus B sono soggetti solo a variazioni minori (“drift”): esistono due sottotipi, ossia B/Yamagata e B/Victoria, differenziatisi circa 50 anni fa;
- i virus C sono antigenicamente stabili.

Dal momento in cui il virus infetta l'organismo, si ha un periodo di incubazione che solitamente varia da 1 a 3 giorni. La sintomatologia esordisce quindi in modo brusco, e comprende un insieme di sintomi comuni:

- raffreddore
- faringodinia
- tosse secca
- febbre
- artromialgie
- astenia
- cefalea

L'infezione interessa inizialmente le cellule dell'epitelio ciliato delle vie respiratorie: la loro distruzione rende l'apparato respiratorio meno protetto nei confronti di sovrainfezioni batteriche, che rappresentano la complicanza principale dell'influenza (polmonite alveolare batterica da pneumococco o altri meno frequenti, quali stafilococco o HiB). Anche il virus stesso può infettare altre strutture per contiguità e generare quadri di bronchite, polmonite (interstiziale, solitamente) o bronchiolite, e più raramente encefalite.

Un quadro particolare è la sindrome di Reye, tipica dell'infezione da ceppo B trattata erroneamente con acido acetilsalicilico in soggetti giovani, ed è caratterizzata da nausea e vomito, ipoglicemia, epatomegalia e coinvolgimento del sistema nervoso centrale (letargia e coma).

Solitamente, la malattia si risolve nell'arco di qualche giorno in maniera autonoma, senza bisogno di terapie, e con una buona prognosi, pur prestando attenzione a bambini piccoli, anziani, cardiopatici e soggetti con altre comorbidità. È degno di nota che, sebbene sia possibile trattare i sintomi con degli antipiretici, sono da evitare i salicilati. Non è disponibile una vera e propria terapia antivirale per due motivi: innanzitutto il fatto che una terapia mirata debba seguire una diagnosi certa, la quale si effettua con coltura virale che richiede però 2-3 giorni di tempo, dopo i quali solitamente la malattia ha già esaurito il suo

decorso; inoltre i pochi farmaci antivirali disponibili (es. zanamivir) sono costosi e riservati per casi specifici gravi. La somministrazione di antibiotici può essere utile come profilassi o trattamento per sovrainfezioni batteriche.

3.3 La vaccinazione antinfluenzale

Il vaccino antinfluenzale è un preparato a virus inattivato. Si coltiva su uova embrionate di pollo e contiene due ceppi del virus A e uno del virus B, ossia i principali ceppi circolanti.

L'influenza, ancora oggi, provoca circa 500'000 decessi all'anno, soprattutto nelle fasce di popolazione più fragili. Si tratta di un impatto economico e sanitario notevole: infatti, l'adeguata copertura vaccinale, idealmente al 95% della popolazione, e con un obiettivo minimo fissato al 75%, risulta difficile da perseguire per motivi di deficit di offerta e/o di scarsa adesione al programma di vaccinazione, a prova del fatto che l'influenza, forse considerata affine al raffreddore, sia fortemente sottovalutata non solo nelle fasce di popolazione più fragili, ossia anziani e donne in gravidanza (l'influenza può danneggiare il feto causando varie malformazioni, oltre che la salute della donna), ma anche nella popolazione comune che non è esente da complicazioni.

Sono particolarmente allarmanti i dati che riguardano l'incidenza e gli effetti dell'influenza nei bambini:

- i soggetti sani con età compresa fra 5 e 18 anni presentano i tassi d'incidenza di malattia influenzale più alti rispetto alle altre fasce d'età, ma il rischio di complicanze a carico di questi non è inferiore a quello della popolazione generale, con il risultato che si riscontrano tassi più alti di visite, ospedalizzazioni, complicanze e decessi rispetto alla popolazione adulta non anziana;
- i bambini con età compresa fra 2 e 5 anni sono molto suscettibili all'infezione, ma meno rappresentati in termini assoluti;
- i bambini al di sotto dei 2 anni sono da considerarsi un target prioritario per la vaccinazione a causa dell'elevato rischio di sviluppare una forma influenzale grave;
- i bambini sotto ai 6 mesi, non vaccinabili, vanno protetti con immunità di gregge.

I dati provenienti da Paesi quali USA, Canada, Gran Bretagna e Giappone evidenziano che vaccinazioni ad ampio raggio nella fascia d'età pediatrica riduce le visite mediche (ed

eventuali ospedalizzazioni e decessi) non solo fra i bambini stessi, ma anche fra gli adulti e gli anziani, con risultati straordinari:

- negli USA, la vaccinazione del 20-25% bambini (2-18 anni) riduce del 18% le consultazioni mediche per infezioni respiratorie negli adulti;
- in Canada, la vaccinazione dell'83% dei bambini (<15 anni) riduce l'incidenza di influenza nei soggetti non vaccinati del 61%;
- in Gran Bretagna (2014-2015), la vaccinazione del 58,6% dei bambini (4-11 anni) ha ridotto del 90% le visite mediche nei bambini, e dimezzato le visite mediche negli adulti.

Il vaccino è indicato per:

- soggetti anziani (>65 anni)
- bambini (<18 anni)
- affetti da patologie croniche:
 - diabete
 - asma
 - broncopneumopatia cronica ostruttiva
 - fibrosi cistica
 - nefropatie
 - cardiopatie congenite o acquisite
 - tumori
 - malattie dell'emopoiesi
- immunocompromessi
- donne in gravidanza

È raccomandato per:

- lavoratori in settori di pubblica utilità
- lavoratori nel settore della sanità (medici e altro personale)
- soggetti in trattamento prolungato con salicilati
- familiari e contatti di soggetti ad alto rischio

È controindicato per:

- soggetti allergici a proteine dell'uovo o altri eccipienti
- soggetti con anamnesi positiva ad effetti avversi alla vaccinazione

3.4 La malattia da *streptococcus pneumoniae*

Lo *streptococcus pneumoniae*, o pneumococco, è un batterio Gram-positivo, aerobio-anaerobio facoltativo, asporigeno e capsulato. La capsula è formata da un complesso polisaccaridico che determina il sierotipo del batterio (ne esistono più di 90).

È un batterio molto diffuso: è comunemente presente nella popolazione microbica normale del 40-70% degli adulti sani, ogni anno è la causa di svariati milioni di casi di infezioni, e spicca come principale agente eziologico della polmonite acquisita in comunità (CAP).

Esistono fattori predisponenti l'infezione da pneumococco:

- età (bambini e anziani)
- pregresse patologie a carico dell'apparato respiratorio (es. influenza, morbillo)
- malattie croniche (cardiopatie, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete, epatopatie...)
- immunosoppressione
- asplenia funzionale o anatomica
- fumo

Il batterio si diffonde per via aerea. Inizialmente colonizza le mucose respiratorie grazie ad alcune proteine superficiali (adesine) che si legano a recettori glicoproteici dell'epitelio, dispone di proteasi in grado di idrolizzare le IgA che costituiscono il principale fattore di difesa (oltre all'apparato ciliare) ed è particolarmente resistente alla fagocitosi, in virtù della sua capsula e della produzione di tossine (pneumolisina, autolisina), elementi per cui lo pneumococco risulta essere molto invasivo e tendente alla diffusione sistemica.

L'infezione da pneumococco può evolversi in svariate patologie.

Polmonite.

Tra le infezioni gravi, è la più comune. Lo pneumococco è il primo agente eziologico delle polmoniti comunitarie: la forma che ne deriva è spesso alveolare ad estensione lobare, ed evolve lungo le tappe caratteristiche di congestione, epatizzazione rossa, epatizzazione grigia e risoluzione; talvolta comprende il coinvolgimento dei bronchi

(broncopolmonite).

L'esordio è brusco:

- brivido
- tachipnea
- dispnea
- febbre elevata
- tosse produttiva
- dolore toracico
- astenia
- cefalea

Il lavoro cardiaco è aumentato sia dalla febbre sia dall'ostacolo meccanico rappresentato dal polmone epatizzato, per cui in pazienti cardiopatici o anziani si può avere insorgenza di edema polmonare che aggrava il quadro clinico.

Le complicanze principali sono relative alla formazione di ascessi polmonari, atelettasie, diffusione ematica con meningite, endocardite, sepsi.

In assenza di trattamento, solitamente la polmonite si risolve in 7-10 giorni.

Otite media acuta.

Tipica del lattante e del bambino, vede nello pneumococco l'agente eziologico nel 40% dei casi. Diffusissima e spesso autolimitante, presenta alcune complicanze a cui prestare attenzione:

- perdita lieve dell'udito
- disfunzione dell'apparato vestibolare (equilibrio)
- perforazione del timpano
- mastoidite
- labirintite
- complicanze endocraniche (rare):
 - meningite
 - ascesso epidurale
 - empiema subdurale
 - trombosi dei seni venosi

Sinusite paranasale.

Solitamente transitoria, in alcuni casi cronicizza e può diventare terreno fertile per sovrainfezioni. Tipicamente coinvolge i seni etmoidale e mascellare, nei quali si accumula produzione purulenta che può favorire la diffusione e l'insorgenza di complicanze:

- trombosi del seno cavernoso
- ascesso epidurale
- tromboflebite corticale
- meningite

Meningite.

È una possibile e temibile complicanza dell'infezione da pneumococco in altre sedi che migra, per estensione o per via ematica, e intacca le meningi.

Presenta i sintomi delle meningiti:

- febbre elevata
- cefalea intensa
- rigidità nucale
- fotofobia
- vomito a getto
- alterazioni dello stato mentale

Se non trattata adeguatamente, aumenta il rischio di complicanze quali:

- sordità
- paralisi
- disfunzioni cerebrali

Endocardite.

Condizione rara e quasi sempre data da batteriemia piuttosto che da infezione diretta, è caratterizzata da danno (con possibile lesione) a livello valvolare (valvole aortica e mitrale).

Artrite settica.

Condizioni rare, spesso data da batteriemia.

Peritonite.

Si verifica in pazienti con cirrosi e ascite (fattori di rischio).

Sepsi.

Rischio soprattutto per pazienti splenectomizzati. Tasso di morte elevato (15-40%).

La diagnosi microbiologica è fondamentale per l'impostazione di una terapia antibiotica adeguata. Essendo la manifestazione più classica che richieda intervento la polmonite, è utile ottenere un campione di espettorato. In caso di sospetta infezione in altri settori e, soprattutto, di sepsi, si effettuano tre prelievi per l'emocoltura. In presenza di segni di irritazione meningea, si deve prelevare un campione di liquor, in cui sarà possibile riscontrare:

- leucocitosi (>100 cellule/microL)
- ipoglicorrachia (<40% glicemia)
- iperprotidorrachia (>45 mg/dL)

La colorazione di Gram e l'inchiostro di china sono strade percorribili per identificare gli pneumococchi (tipico aspetto di diplococchi a lancetta e marcatura della capsula).

La terapia dell'infezione da pneumococco segue questo schema:

- paziente senza comorbidità: beta-lattamico +/- macrolide
 - amoxicillina/clavulanato 1 g x3 per os per 7 giorni
 - a/c + azitromicina 500 mg o claritromicina 500 mg x2 per os per 6 giorni
- paziente allergico a penicilline: fluorochinolone
 - levofloxacina 750 mg per 7 giorni
 - tetracicline 100-200 mg x2 per 7 giorni
- paziente ospedalizzato (a rischio): beta-lattamico + macrolide / fluorochinolone
 - a/c (2 g x3 e.v.) + azitromicina 500 mg e.v.
 - a/c (2 g x3 e.v.) + claritromicina 500 mg x2 e.v.
 - ceftriaxone 2 g e.v. + azitro/claritro
 - cefotaxime 2 g x3 e.v. + azitro/claritro
 - levofloxacina 750 mg per 7 giorni

3.5 La vaccinazione antipneumococcica

Il vaccino antipneumococcico è un preparato ad antigeni polisaccaridici capsulari coniugati con proteine “carrier”. È denominato PCV13, in quanto è costituito dai 13 sierotipi principali (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) che determinano patologie gravi, ossia meningite e batteriemie (per le quali si ha un'azione protettiva superiore all'80%), mentre è meno efficace per prevenire polmonite (20%) e otite media (25%). Grazie all'inclusione di alcuni dei ceppi maggiormente implicati nelle patologie pediatriche e a maggiore invasività, PCV13 ha soppiantato i suoi predecessori a 7 e 10 sierotipi ed è oggi considerato il migliore per equilibrio fra efficacia immunogenica e ampiezza di copertura.

Attualmente, secondo il PNPV (piano nazionale di prevenzione vaccinale), viene somministrato con 3 dosi nel primo anno di vita:

- prima dose al 3° mese
- seconda dose al 5° mese
- terza dose all'11°-13° mese

Esiste anche una preparazione polisaccaridica non coniugata 23-valente, denominata PPSV23. Il vaccino 23-valente offre una risposta più ampia ma meno immunogenica, pertanto è più indicato come dose di richiamo, anche per gli anziani, così da sfruttare l'immunogenicità di PCV13 precedentemente inoculato. È considerato non efficace al di sotto dei 24-36 mesi, e scarsamente efficace in soggetti non immunocompetenti. L'utilizzo di una dose del coniugato 13-valente deve in ogni caso precedere di almeno 2 mesi la somministrazione del polisaccaridico 23-valente; l'intervallo temporale può essere esteso in soggetti immunocompetenti senza fattori di rischio.

Il vaccino è indicato per:

- soggetti anziani (>65 anni)
- bambini a rischio (>2 anni)

È raccomandato per:

- soggetti a rischio per le seguenti condizioni:
 - cardiopatie croniche
 - pneumopatie croniche
 - cirrosi o altre epatopatie croniche
 - alcolismo

- diabete
- fistole liquorali
- impianto cocleare
- anemia falciforme e talassemia
- immunocompromissione
- asplenia funzionale o anatomica
- tumori
- trapianto d'organo e di midollo
- nefropatie

È controindicato per:

- soggetti con anamnesi positiva ad effetti avversi alla vaccinazione

4. OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è valutare, su pazienti affetti da malattie reumatologiche autoimmuni, specialmente ma non esclusivamente sclerosi sistemica e lupus eritematoso sistemico, la copertura vaccinale contro due patologie, ossia influenza e infezione da pneumococco, potenzialmente gravi soprattutto in questi pazienti e alle quali gli stessi sono particolarmente vulnerabili, sia per la condizione clinica di base sia per lo stato di immunosoppressione determinato dalla terapia. La vaccinazione costituisce una misura profilattica di fondamentale importanza per evitare il contagio, con tutte le sue possibili implicazioni e conseguenze, per esempio frequenza e durata di ricoveri (quindi con un aumento della disponibilità di posti letto da destinare ad altri pazienti), sviluppo di complicanze legate alla malattia e mortalità. L'età superiore a 65 anni, la presenza di patologie croniche soprattutto a carico dell'apparato respiratorio e lo stato di immunosoppressione sono indicazioni alla vaccinazione, per cui è prevedibile che i pazienti che presentano questi criteri saranno interessati da una copertura vaccinale più vasta.

5. MATERIALI E METODI

Informazioni generali sullo studio

Lo studio è stato condotto utilizzando dati raccolti sui pazienti in cura presso il dipartimento di Medicina Interna (DIMI) dell'ospedale policlinico IRCCS San Martino di Genova e integrando gli stessi con il contributo fornito dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. Tutti i pazienti sono di età superiore ai 18 anni e hanno fornito il consenso informato sulla raccolta dei dati per la partecipazione a questo studio, nonché sulla consultazione delle loro cartelle cliniche. Il dipartimento di Igiene ha preso in carico tutti i pazienti per una valutazione ed effettuato un programma di vaccinazione per coloro i quali non erano vaccinati in precedenza e hanno aderito al protocollo di vaccinazione, che prevede la somministrazione di antinfluenzale 13-valente in prima battuta e 23-valente di richiamo.

Informazioni specifiche su tipologia, modalità di raccolta e analisi dei dati

I dati raccolti riguardano le seguenti informazioni:

- età dei pazienti (con particolare attenzione alla soglia dei 65 anni)
- sesso
- data al momento della diagnosi
- anni di patologia (dalla diagnosi ad oggi)
- condizione patologica (lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, altro)
- anamnesi per comorbidità e/o complicanze:
 - neoplasia
 - malattia polmonare
 - ipertensione polmonare
 - malattia gastrointestinale
 - diabete mellito
 - malattia cardiaca
 - malattia renale

- terapia con immunosoppressori:
 - corticosteroidi
 - DMARDs
 - biologici
- vaccino antinfluenzale
- vaccino antipneumococcico
- altre vaccinazioni
- reazioni avverse comuni
- reazioni avverse gravi
- eventi infettivi post-vaccinazione

Tutte le indagini quantitative sono analizzabili tenendo conto dell'età media e mediana, le variabili qualitative invece sono state descritte con proporzioni e percentuali. La correlazione tra la somministrazione del vaccino e gli altri fattori è stata esaminata con il test esatto di Fisher (il risultato si considera significativo se $p < 0,05$) e il test chi-quadrato, con applicazione della correzione di Yates. Per calcolare la regressione logistica binomiale tra le vaccinazioni e le caratteristiche demografiche dei pazienti è stata impiegata la Statistics version 25 del IBM SPSS, in modo tale da valutare l'“odds ratio” (OR).

6. RISULTATI

Caratteristiche demografiche

I dati analizzati si riferiscono al coinvolgimento di 408 (quattrocentootto) pazienti.

L'età media si attesta a 57,51, arrotondabile a 58.

L'età mediana corrisponde anch'essa a 58.

Su un totale di 408 pazienti, 148 rientrano nella fascia d'età al di sopra dei 65 anni, ovvero il 36% dei soggetti che hanno preso parte allo studio (circa 1 su 3).

I 408 pazienti sono così suddivisi: 86 uomini (21%) e 322 donne (79%). Da questo dato, e dal rapporto che si può ricavare (3,75:1), si deduce la marcata prevalenza di malattie reumatologiche autoimmuni nel sesso femminile, a conferma dell'epidemiologia nota delle stesse.

Caratteristiche epidemiologiche

Quasi la metà dei pazienti, cioè 197 (48% del totale), è allo studio per diagnosi di sclerosi sistemica (SSc). Si tratta nella maggior parte di donne (163, ossia l'82%).

100 soggetti dello studio sono invece affetti da lupus eritematoso sistemico (LES). Anche qui, l'81% sono di sesso femminile.

I rimanenti 111 pazienti presentano invece una patologia autoimmune diversa dalle due sopracitate: si contano casi di artrite reumatoide (e altri tipi di artrite), vasculiti (poliangioite, granulomatosi), sarcoidosi, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sindrome di Sjögren, connettiviti indifferenziate, e anche diversi casi di morbo di Crohn.

	TOTALE	SSc	LES	Altra patologia
Età media	57,51	63,06	47,29	56,34
Età >65	148 (36,27%)	99 (50,25%)	13 (13,00%)	36 (32,43%)
Totale	408	197	100	111
Maschi	86 (21,08%)	34 (17,26%)	19 (19,00%)	33 (29,73%)
Femmine	322 (78,92%)	163 (82,74%)	81 (81,00%)	78 (70,27%)

Tabella 1. Dati demografici ed epidemiologici generali e dei gruppi di studio.

Caratteristiche cliniche

Emergono informazioni rilevanti analizzando la presenza di comorbidità tra i pazienti.

La condizione più frequente è la patologia renale: interessa ben 178 pazienti (43% del totale). Solitamente si tratta di glomerulonefrite, che in un numero ristretto di casi comporta insufficienza renale. 37 di questi hanno sviluppato anche patologia cardiovascolare, dato facilmente pronosticabile visto che un fattore comune tra i due settori è l'ipertensione arteriosa sistemica. Degno di nota è il fatto che tra questi non sia compreso nessun soggetto che abbia sviluppato anche ipertensione polmonare. In rapporto al numero di malati per condizione clinica (SSc 197 : LES 100 : altre 111), emerge che la patologia renale ha una stretta correlazione con il lupus (73 : 61 : 44 i casi nelle tre condizioni: è evidente la prevalenza nei casi di lupus).

124 pazienti su 408 (30%) presentano patologia a carico dell'apparato respiratorio, frequentemente nella forma di interstiziopatie (altri casi notevoli sono sarcoidosi e asma), mentre solo 12 sono affetti da ipertensione arteriosa a livello del circolo polmonare (PHA). Di questi 12, ben 11 rientrano anche nel contesto di patologia polmonare (per cui, il 9% dei pazienti di interesse pneumologico hanno anche sviluppato ipertensione); solo un paziente soffre di PHA senza tuttavia aver sviluppato una vera e propria patologia clinica. L'apparato respiratorio appare tutto sommato ben conservato nel lupus (solo 6 casi) e particolarmente suscettibile nella SSc (80, con anche ben 9 dei 12 casi di PHA).

Fra tutti i pazienti, 82 manifestano interessamento cardiovascolare (20%), nella maggior parte dei casi di natura ipertensiva; minori in numero ma di maggiore rilevanza clinica e prognostica sono alcuni casi di cardiomiopatia dilatativa e/o aritmie. Il dato è curiosamente basso rispetto alle aspettative. È anche interessante notare come circa uno su tre di questi pazienti (28 in totale) presenti contemporaneamente patologie cardiovascolari e respiratorie, e quasi la metà abbia compromissione renale, a conferma della stretta correlazione tra il sistema CV e i due apparati. Nei limiti dello studio, le malattie CV risultano essere meno frequenti nei pazienti affetti da SSc (33 su 82) in rapporto alle altre condizioni (LES, altre in generale).

La sindrome metabolica del diabete mellito si è sviluppata in 101 pazienti (25%). Di questi, solo 24 non sono affetti da alcuna altra comorbidità. Prevale nettamente nei pazienti sclerodermici (65 su 101 totali).

In totale, 35 soggetti presentano malattia esofagea, che spesso comporta condizione di reflusso (GERD). La patologia è abbastanza uniformemente distribuita fra le autoimmunità in studio, con una leggera prevalenza nei casi SSc (21) a discapito dei casi LES (6).

20 pazienti (5%) hanno anamnesi positiva per neoplasia: soprattutto si riscontrano casi di dermatofibroma (tumori di origine connettivale), microcitoma polmonare, carcinoma ovarico e mammario, ossia distretti in qualche modo interessati dalle patologie di interesse dello studio. Il rischio di sviluppo di tumori sembra essere tutto sommato non correlato ad una patologia specifica (9 : 4 : 7 i rapporti).

	TOTALE	SSc	LES	Altra patologia
Totale	408	197	100	111
Patologie cardiovascolari	82 (20,10%)	33 (16,75%)	25 (25,00%)	24 (21,62%)
Patologie respiratorie	124 (30,39%)	80 (40,61%)	6 (6,00%)	38 (34,23%)
Patologie renali	178 (43,62%)	73 (37,06%)	61 (61,00%)	44 (39,64%)
Patologie metaboliche	101 (24,75%)	65 (32,99%)	19 (19,00%)	33 (29,73%)
Patologie gastrointestinali	35 (8,57%)	21 (10,66%)	6 (6,00%)	8 (7,21%)
Patologie oncologiche	20 (4,90%)	9 (4,57%)	4 (4,00%)	7 (6,31%)

Tabella 2. Distribuzione delle patologie sistemiche in totale e nei gruppi di studio.

Analisi della terapia

La terapia immunosoppressiva è la prima linea per il trattamento delle malattie oggetto di studio. Essa si avvale di tre classi di farmaci: corticosteroidi, DMARDs e biologici.

In generale, dei 408 pazienti, 64 non sono sotto alcuna terapia, mentre 344 (84%) assumono almeno un farmaco.

Più della metà dei pazienti (217, quindi il 53%) assume corticosteroidi, che risultano essere i farmaci più diffusi, ma anche poco utilizzati in assenza di associazioni: solo 58 pazienti (27%) seguono un piano terapeutico esclusivamente con corticosteroidi; l'associazione più comune (104) è quella con biologici, ma è frequente (74) anche quella con DMARDs. Il più usato è a grande prevalenza il prednisone, molti pazienti usano invece il deltacortene.

I DMARDs sono i farmaci meno utilizzati, su 117 pazienti (28%), e di questi 31 (27%) sono in monoterapia. Oltre alla già citata associazione con corticosteroidi, è utilizzata, seppur meno, anche quella con biologici (31). Fra i DMARDs, sono di ampio uso idrossiclorochina, metotrexate, micofenolato mofetile.

Il dato sui farmaci biologici riporta un uso diffuso sia in generale (200 casi, 49%) sia, a differenza degli altri, anche senza associazioni: ben 84 pazienti assumono solo questi farmaci. Sono considerati molto efficaci soprattutto rituximab, belimumab, etanercept.

Una ristretta percentuale (5%) di pazienti è sotto polifarmacoterapia comprendente tutte e 3 le classi: si tratta di 19 casi.

Nella tabella 3 sono riportati anche i dati sui farmaci relativamente alla patologia. Si evince che i farmaci biologici sono considerati più efficaci nel trattamento della SSc, mentre i corticosteroidi rappresentano la prima scelta negli altri casi.

	TOTALE	SSc	LES	Altra patologia
Totale	408	197	100	111
Corticosteroidi	217 (53,19%)	77 (39,09%)	74 (74,00%)	66 (59,46%)
DMARDs	117 (28,68%)	16 (8,12%)	60 (60,00%)	41 (36,94%)
Biologici	200 (49,02%)	123 (62,44%)	37 (37,00%)	40 (36,04%)

Tabella 3. Distribuzione delle terapie in totale e nei gruppi di studio.

Analisi della copertura vaccinale

Lo studio prevede un'analisi particolarmente accurata dei tassi di vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica, sia in termini assoluti sia in termini relativi ai tre gruppi corrispondenti alle condizioni cliniche (SSc, LES, altre).

Considerando la totalità dei pazienti (408), risulta che 234 (57%) si sono sottoposti a misura profilattica: nello specifico, 233 hanno ricevuto la vaccinazione antinfluenzale (che è l'unica per 196 di questi), mentre a 38 (9%) è stata somministrata la vaccinazione antipneumococcica (solo un paziente, tuttavia, ha esclusivamente questa copertura). 37 pazienti risultano immunizzati contro entrambe le infezioni.

All'interno del gruppo di pazienti SSc, la vaccinazione antinfluenzale risulta più diffusa che negli altri, in quanto accettata da 147 pazienti su 197 (tasso prossimo al 75%, in confronto al 57% della popolazione generale dello studio); d'altro canto, la vaccinazione antipneumococcica è stata ricevuta solo da 8 pazienti (tasso pari al 4% rispetto al 9% della totalità dei pazienti). Da notare che tutti questi 8 sono protetti anche contro il virus influenzale. Ciò è in concordanza con il fatto che la SSc presenta la maggior prevalenza di patologie polmonari. L'età media dei soggetti vaccinati è di 65,3 anni, e in particolare 85 di questi 147 hanno 65 anni o più.

Dei 100 pazienti LES, solo 28 sono vaccinati contro l'influenza, e 7 contro lo pneumococco (tutti e 7 rientrano anche nella prima categoria). I tassi sono dunque inferiori alla popolazione in studio (28% e 7% rispettivamente a confronto con 57% e 9%). L'età media dei soggetti vaccinati è di 50,2 anni: solo 6 di questi hanno raggiunto la soglia dei 65 anni, il che può spiegare il basso tasso di copertura antinfluenzale.

L'ultimo gruppo comprende varie patologie autoimmuni diverse da SSc e LES, e include 111 soggetti. Oltre la metà di questi, 58 (52%), sono protetti dal virus influenzale, e 23 (21%) dallo pneumococco (fra i quali c'è anche l'unico paziente che ha ricevuto solo la vaccinazione antipneumococcica). L'età media dei soggetti vaccinati (59, includendo quest'unico paziente) è di 60,9 anni, e circa la metà di questi (29) rientra nella fascia d'età pari o superiore a 65 anni.

	TOTALE	SSc	LES	Altra patologia
Totale	408	197	100	111
Vaccinazione antinfluenzale	233 (57,11%)	147 (74,62%)	28 (28,00%)	58 (52,25%)
Vaccinazione antipneumococcica	38 (9,31%)	8 (4,06%)	7 (7,00%)	23 (20,72%)
Età media soggetti vaccinati	62,4	65,3	50,2	60,9
Età >65 soggetti vaccinati	120 (51,28%) su 234	85 (57,82%) su 147	6 (21,43%) su 28	29 (49,15%) su 59

Tabella 4. Copertura vaccinale totale e nei gruppi di studio, con attenzione alla fascia d'età >65 anni.

Consideriamo ora le vaccinazioni nel contesto delle comorbidità più significative, ossia a carico di reni, apparato respiratorio e CV.

I pazienti affetti da patologia renale, che sono 178, presentano un tasso di vaccinazione prossimo al 49% (87 soggetti) contro l'influenza, e intorno al 4% (8) contro lo pneumococco.

La malattia polmonare (124 pazienti) è quella che più spinge ad aderire al programma vaccinale: i tassi di antinfluenzale e antipneumococcica sono rilevanti, e si attestano rispettivamente a 77% (95 casi) e 14% (18 casi).

La compromissione cardiovascolare, che interessa 82 pazienti, al contrario vede un sensibile calo della copertura vaccinale, in quanto solo 13 pazienti (tasso 16%) sono vaccinati contro il virus influenzale, e nessuno contro lo pneumococco.

Molti pazienti sono attualmente sotto terapia immunosoppressiva. Si osservi la copertura vaccinale fra questi pazienti, evidenziata con percentuali nella tabella 5.

Dei 217 pazienti in trattamento a base di corticosteroidi, 121 hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale, e 23 l'antipneumococcico.

I pazienti che assumono DMARDs sono 117. Di questi, 63 sono immunizzati contro l'influenza e 23 contro lo pneumococco.

I farmaci biologici sono somministrati a 200 pazienti, dei quali 151 sono protetti dall'influenza e 5 contro l'infezione da pneumococco.

È interessante notare che, dei 233 pazienti vaccinati contro l'influenza, ben 214 sono

sotto terapia immunosoppressiva con almeno uno di questi farmaci, e anche fra i 38 vaccinati contro lo pneumococco sono 34 quelli attualmente in trattamento farmacologico. Ciò vuol dire che la quasi totalità dei soggetti che si sono sottoposti a vaccinazione si considerano effettivamente più a rischio, dato lo stato di immunosoppressione determinato dalla terapia. Solo 19 pazienti nel primo caso, e 4 nel secondo, hanno fatto profilassi pur non assumendo alcun farmaco.

	TOTALE	Vaccinazione antinfluenzale	Vaccinazione antipneumococcica
Totale	408	233	38
Patologie cardiovascolari	82 (20,10%)	13 (15,85%) su 82	0 (0,00%) su 82
Patologie respiratorie	124 (30,39%)	95 (76,61%) su 124	18 (14,51%) su 124
Patologie renali	178 (43,62%)	87 (48,88%) su 178	8 (4,49%) su 178
Terapia con corticosteroidi	217 (53,19%)	121 (55,76%) su 217	23 (10,60%) su 217
Terapia con DMARDs	117 (28,68%)	63 (53,85%) su 117	23 (19,66%) su 117
Terapia con farmaci biologici	200 (49,02%)	151 (75,50%) su 200	5 (2,50%) su 200

Tabella 5. Copertura vaccinale in relazione a comorbidità e terapie.

Odds ratio

L'applicazione della regressione binomiale logistica ci ha permesso di calcolare l'“odds ratio” (OR) aggiustato all'interno di un intervallo di confidenza (C.I. del 95% fra due valori x_0-x_1) e la significatività del risultato (indicata dal dato $p < 0,05$) per le diverse variabili considerate. Lo studio si è concentrato sulla correlazione tra la condizione patologica dei soggetti in studio (dapprima tutti insieme, poi per singolo gruppo, SSc, LES e altre patologie) e la vaccinazione (prima antinfluenzale poi antipneumococcica).

E' stato rilevato un legame significativo tra l'età maggiore di 65 e l'uptake vaccinale: infatti abbiamo osservato un rOR di 33,810 con aOR di 5,408 (95% I.C. da 3,062 a 9,554; $p < 0,001$). Oltre a questa, le correlazioni più significative risultano essere con la presenza

di patologie polmonari o renali e l'assunzione di terapia, in particolare di DMARDs e farmaci biologici. Nelle tabelle da 6 a 13 sono riportati tutti i dati separati per condizione patologica e vaccinazione. In particolare:

- l'età maggiore di 65 anni è un fattore significativo per l'intera coorte di soggetti che hanno preso parte allo studio, non per la singola patologia, per quanto riguarda entrambe le vaccinazioni;
- le stesse osservazioni si possono fare per quanto riguarda la patologia polmonare, aggravata dalle infezioni contro le quali entrambe le vaccinazioni si rivolgono;
- la patologia renale è da considerarsi rilevante principalmente nei gruppi di pazienti affetti da LES, malattia di cui è nota proprio la frequente complicanza glomerulonefritica, mentre il dato perde di significatività negli altri gruppi;
- la terapia, soprattutto qualora si avvalga di farmaci biologici, ma anche spesso di DMARDs e principalmente in un gruppo (pazienti da LES con vaccinazione antinfluenzale) per quanto riguarda i corticosteroidi, è un fattore di grande significatività per lo studio.

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
Sesso maschile	0,077	1,088	0,599 - 1,974	0,782
Età >65	33,810	5,408	3,062 - 9,554	<0,001
Pat. neoplastica	0,984	1,922	0,529 - 6,986	0,321
Pat. polmonare	18,093	3,411	1,938 - 6,004	<0,001
IpT polmonare	0,248	0,611	0,088 - 4,256	0,619
Pat. esofagea	1,083	1,636	0,647 - 4,135	0,298
Diabete mellito	0,460	0,818	0,457 - 1,463	0,498
Pat. cardiov.	0,534	1,274	0,665 - 2,438	0,465
Pat. renale	10,08	0,376	0,205 - 0,688	0,001
Tp. CS	4,987	2,004	1,089 - 3,690	0,026
Tp. DMARDs	1,980	1,496	0,854 - 2,623	0,159
Tp. biologici	46,972	6,188	3,674 - 10,421	<0,001

Tabella 6. Analisi statistica e OR di tutti i soggetti dello studio con vaccino antinfluenzale.

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
Sesso maschile	0,213	0,681	0,133 - 3,481	0,645
Età >65	0,005	1,045	0,302 - 3,617	0,944
Pat. neoplastica	0,541	2,927	0,167 - 51,229	0,462
Pat. polmonare	2,818	2,711	0,846 - 8,689	0,093
IpT polmonare	0,314	2,808	0,076 - 104,231	0,576
Pat. esofagea	3,469	11,413	0,880 - 147,953	0,063
Diabete mellito	0,009	0,941	0,273 - 3,242	0,924
Pat. cardiov.	0,248	1,491	0,310 - 7,179	0,618
Pat. renale	0,068	1,427	0,098 - 20,735	0,795
Tp. CS	0,046	0,747	0,052 - 10,723	0,830
Tp. DMARDs	6,500	29,022	2,179 - 386,529	0,011
Tp. biologici	47,427	88,912	24,791 - 318,885	<0,001

Tabella 7. Analisi statistica e OR di tutti i soggetti affetti da SSc con vaccino antinfluenzale.

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
Sesso maschile	3,931	4,606	1,018 - 20,844	0,047
Età >65	3,553	4,737	0,940 - 23,875	0,059
Pat. neoplastica	0,016	0,826	0,041 - 16,510	0,901
Pat. polmonare	9,279	93,535	5,044 - 1734,398	0,002
IpT polmonare	<0,001	<0,001	<0,001	1,000
Pat. esofagea	0,005	0,911	0,074 - 11,247	0,942
Diabete mellito	6,170	0,082	0,011 - 0,589	0,013
Pat. cardiov.	0,634	0,562	0,136 - 2,321	0,426
Pat. renale	8,484	0,099	0,021 - 0,470	0,004
Tp. CS	6,469	8,608	1,639 - 45,218	0,011
Tp. DMARDs	2,363	2,712	0,760 - 9,675	0,124
Tp. biologici	0,853	1,777	0,525 - 6,017	0,356

Tabella 8. Analisi statistica e OR di tutti i soggetti affetti da LES con vaccino antinfluenzale.

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
Sesso maschile	0,019	1,076	0,381 - 3,034	0,891
Età >65	10,163	6,453	2,051 - 20,306	0,001
Pat. neoplastica	1,435	5,438	0,341 - 86,840	0,231
Pat. polmonare	1,995	2,015	0,762 - 5,327	0,158
IpT polmonare	<0,001	132733349,298	<0,001 ~	0,999
Pat. esofagea	0,744	2,185	0,370 - 12,917	0,389
Diabete mellito	1,216	2,018	0,580 - 7,024	0,270
Pat. cardiov.	1,398	2,086	0,616 - 7,060	0,237
Pat. renale	4,094	0,346	0,124 - 0,967	0,043
Tp. CS	1,668	1,907	0,716 - 5,077	0,197
Tp. DMARDs	3,751	2,813	0,988 - 8,011	0,053
Tp. biologici	2,419	2,417	0,795 - 7,351	0,120

Tabella 9. Analisi statistica e OR di tutti i soggetti affetti da altre patologie con vaccino antinfluenzale.

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
Sesso maschile	0,363	1,345	0,513 - 3,528	0,547
Età >65	16,129	6,146	2,534 - 14,909	<0,001
Pat. neoplastica	0,933	1,983	0,494 - 7,951	0,334
Pat. polmonare	6,113	3,036	1,259 - 7,324	0,013
IpT polmonare	1,500	3,156	0,502 - 19,861	0,221
Pat. esofagea	3,202	0,186	0,029 - 1,174	0,074
Diabete mellito	3,440	0,305	0,087 - 1,070	0,064
Pat. cardiov.	0,002	1,022	0,399 - 2,617	0,963
Pat. renale	3,383	0,385	0,140 - 1,065	0,066
Tp. CS	2,317	1,983	0,821 - 4,787	0,128
Tp. DMARDs	7,104	3,271	1,368 - 7,819	0,008
Tp. biologici	11,311	0,147	0,048 - 0,450	0,001

Tabella 10. Analisi statistica e OR di tutti i soggetti dello studio con vaccino antipneumococcico.

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
Sesso maschile	0,249	2,172	0,103 - 45,779	0,618
Età >65	0,958	3,838	0,260 - 56,709	0,328
Pat. neoplastica	0,347	2,846	0,088 - 92,123	0,556
Pat. polmonare	0,036	1,322	0,073 - 23,961	0,850
IpT polmonare	2,447	20,536	0,466 - 905,946	0,118
Pat. esofagea	0,360	2,670	0,108 - 66,115	0,549
Diabete mellito	0,007	1,153	0,044 - 30,203	0,932
Pat. cardiov.	0,004	1,087	0,076 - 15,486	0,951
Pat. renale	0,583	3,855	0,121 - 122,924	0,445
Tp. CS	3,149	0,043	0,001 - 1,389	0,076
Tp. DMARDs	5,159	20,752	1,516 - 284,156	0,023
Tp. biologici	1,224	0,228	0,017 - 3,130	0,269

Tabella 11. Analisi statistica e OR di tutti i soggetti affetti da SSc con vaccino antipneumococcico.

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
Sesso maschile	0,253	2,494	0,071 - 87,668	0,615
Età >65	1,007	6,296	0,173 - 228,888	0,316
Pat. neoplastica	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
Pat. polmonare	<0,001	415504140,193	<0,001 ~	0,995
IpT polmonare	<0,001	<0,001	<0,001	1,000
Pat. esofagea	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
Diabete mellito	<0,001	<0,001	<0,001	0,996
Pat. cardiov.	<0,001	<0,001	<0,001	0,995
Pat. renale	3,936	0,065	0,004 - 0,968	0,047
Tp. CS	1,842	6,544	0,434 - 98,629	0,175
Tp. DMARDs	<0,001	23277931,652	<0,001 ~	0,996
Tp. biologici	0,576	0,340	0,021 - 5,515	0,448

Tabella 12. Analisi statistica e OR di tutti i soggetti affetti da LES con vaccino antipneumococcico.

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
Sesso maschile	0,623	1,721	0,447 - 6,622	0,430
Età >65	9,740	9,955	2,351 - 42,155	0,002
Pat. neoplastica	0,781	2,676	0,302 - 23,746	0,377
Pat. polmonare	4,853	4,685	1,186 - 18,511	0,028
IpT polmonare	0,101	1,772	0,052 - 60,859	0,751
Pat. esofagea	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
Diabete mellito	0,446	0,559	0,102 - 3,079	0,504
Pat. cardiov.	0,424	1,589	0,394 - 6,405	0,515
Pat. renale	0,793	0,524	0,126 - 2,174	0,373
Tp. CS	0,027	1,113	0,307 - 4,042	0,870
Tp. DMARDs	0,315	1,423	0,415 - 4,875	0,574
Tp. biologici	4,732	0,152	0,028 - 0,830	0,030

Tabella 13. Analisi statistica e OR di tutti i soggetti affetti da altre patologie con vaccino antipneumococcico.

7. DISCUSSIONE

L'influenza stagionale e l'infezione da pneumococco sono causa frequente e diffusa di patologie a carico dell'apparato respiratorio, che in alcuni tipi di soggetti rappresentano un serio pericolo per la salute. Tra questi, sono inclusi i pazienti affetti da malattie reumatologiche autoimmuni, come la sclerosi sistemica, il lupus eritematoso sistemico e altre: si tratta di soggetti resi fragili da vari fattori, soprattutto l'età avanzata, la presenza di una o più comorbidità a carico di apparati spesso danneggiati dalla loro condizione, e lo stato di immunosoppressione determinato da terapie mirate al controllo della sintomatologia. Queste caratteristiche rendono le malattie reumatologiche autoimmuni condizioni dal potenzialmente notevole impatto negativo sulla vita dei pazienti, sia in termini di qualità sia in termini di durata. Poiché queste due infezioni costituiscono una minaccia rilevante in termini di incidenza, morbilità e mortalità di questi soggetti, abbiamo effettuato uno studio volto a valutare la compatibilità fra gli stessi e le misure attualmente disponibili di prevenzione con immunoprofilassi attiva contro i due agenti patogeni, ossia i virus influenzali e lo *streptococcus pneumoniae*.

Sono state prese in considerazione tre tipologie di pazienti principalmente: affetti da sclerodermia, da lupus eritematoso sistemico e da altre malattie reumatologiche autoimmuni in generale. È stata prestata particolare attenzione alle informazioni ricavate dai dati presenti in letteratura, ossia di natura demografica ed epidemiologica per quanto riguarda la distribuzione delle malattie nelle fasce d'età (con un occhio di riguardo per i pazienti al di sopra dei 65 anni, sia per vulnerabilità dei pazienti alle infezioni sia per epidemiologia delle malattie reumatologiche in studio ad eccezione del LES) e fra i due sessi (da cui emerge, in accordo con la letteratura, prevalenza nel sesso femminile), nonché di analisi delle comorbidità conseguenti alla condizione patologica iniziale, ambito in cui i dati raccolti nello studio concordano con quelli ricavati dalla letteratura specialmente sull'interessamento polmonare, prevalente nei pazienti SSc, sul coinvolgimento renale, caratteristico dei pazienti LES, e sulla precoce compromissione cardiovascolare, spesso nella forma di ipertensione e sue conseguenze, in tutta la popolazione.

È stata studiata la copertura di entrambe le vaccinazioni, e soprattutto quella contro l'influenza è emersa per diffusione nella popolazione generale dello studio (57,11%), con una notevole differenza tra pazienti SSc (74,62%, risultato in linea con gli obiettivi preposti) e pazienti LES (28,00%). Questo divario ha ragionevolmente due motivazioni

fondamentali, che risiedono nella natura diversa delle due malattie: la sclerodermia affligge tendenzialmente pazienti anziani, già indirizzati alla vaccinazione antinfluenzale, e danneggia primariamente l'apparato respiratorio ulteriormente minacciato dal virus.

In concordanza con il dato sulla condizione iniziale è l'analisi della copertura vaccinale in relazione alla comorbidità dei pazienti: in questo senso, è determinante la presenza di patologia a carico dell'apparato respiratorio (76,61%) e renale (48,88%). Il dato è molto più significativo per quanto riguarda il danno a livello polmonare per le medesime ragioni: esso è più comune nei pazienti sclerodermici, i quali sia per questo sia per l'età avanzata tendono a vaccinarsi di più.

Inoltre, è stata analizzata la copertura vaccinale fra i pazienti che si avvalgono di terapie immunosoppressive, ed è emerso che tutti e tre i tipi di terapie attualmente disponibili pongono il paziente in uno stato immunosoppressivo che incentiva la vaccinazione, più frequentemente contro il virus dell'influenza; notevole è soprattutto l'associazione fra vaccinazione e assunzione di farmaci biologici (75,50%), molto usati nei pazienti SSc (62,44%).

Pertanto, si può affermare che i fattori principalmente correlati alla vaccinazione, soprattutto antinfluenzale, sono stati l'età avanzata dei soggetti, la presenza di patologia a carico dell'apparato respiratorio, e l'assunzione di terapia immunosoppressiva.

Si può dunque concludere che sarebbe auspicabile la formulazione di linee guida che regolamentino la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica fra i pazienti affetti da malattie reumatologiche autoimmuni, in particolar modo da sclerodermia, indipendentemente dalla presenza di singole indicazioni quali la terapia immunosoppressiva di ogni formulazione, l'età e la patologia polmonare, così da perseguire il raggiungimento di una copertura adeguata in una categoria di pazienti particolarmente vulnerabili ed il conseguente miglioramento nella qualità e nella durata della vita degli stessi.

8. BIBLIOGRAFIA

- Valentini G., Bombardieri S., Cutolo M., Triolo G. et al. – *Unireuma. Reumatologia per studenti e medici di medicina generale*, II edizione – Napoli, Idelson-Gnocchi, 2014
- Moroni M., Antinori S., Vullo V. et al. – *Manuale di malattie infettive*, II edizione – Milano, Edra Elsevier Masson, 2015
- Murdaca G., Noberasco G., Battaglini A., Vassallo C., Giusti F., Greco M., Schiavi C., Sticchi L., Icardi G., Orsi A. – *Systemic Sclerosis and Vaccinations: A Register-Based Cohort Study about Seasonal Influenza and Streptococcus Pneumoniae Vaccination Rate and Uptake from Liguria Regional Center, Northwest Italy* – *Vaccines*, 8, n. 2, 2020
- Cottin V., Brown K. K. – *Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD)* – *Respiratory research*, 20, n. 1, 2019: 13
- Cutolo M., Soldano S., Smith V. – *Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights* – *Expert review of clinical immunology*, 15, n. 7, 2019: 753–764
- Fernández-Codina A., Walker K. M., Pope J. E., Scleroderma Algorithm Group – *Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts* – *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 70, n. 11, 2018: 1820–1828
- Caldas M., Neto F., Azevedo K., Pimenta I., Oliveira A., Piuvezam G. – *Rituximab in systemic sclerosis: A protocol for systematic review* – *Medicine*, 98, n. 38, 2019: e17110
- Jordan S., Distler J. H., Maurer B., Huscher D., van Laar J. M., Allanore Y., Distler O., EUSTAR Rituximab study group – *Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group* – *Annals of the rheumatic diseases*, 74, n. 6, 2015: 1188–1194

- Zanatta E., Polito P., Favaro M., Larosa M., Marson P., Cozzi F., Doria A. – *Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art – Autoimmunity reviews*, 17, n. 9, 2018: 882–889
- Fava A., Petri M. – *Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management – Journal of autoimmunity*, 96, 2019: 1–13
- Sawada T., Fujimori D., Yamamoto Y. – *Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency – Immunological medicine*, 42, n. 1, 2019: 1–9
- Danza A., Ruiz-Irastorza G. – *Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies – Lupus*, 22, n. 12, 2013: 1286–1294
- Wise L. M., Stohl W. – *Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents – Frontiers in medicine*, 7, 2020: 303
- Wasserman A. M. – *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis – American family physician*, 84, n. 11, 2011: 1245–1252.
- Abbasi M., Mousavi M. J., Jamalzahi S., Alimohammadi R., Bezvan M. H., Mohammadi H., Aslani S. – *Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new – Journal of cellular physiology*, 234, n. 7, 2019: 10018–10031
- Shavit E., Alavi A., Sibbald R. G. – *Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature – The international journal of lower extremity wounds*, 17, n. 4, 2018: 218–226
- Barut K., Sahin S., Kasapcopur O. – *Pediatric vasculitis – Current opinion in rheumatology*, 28, n. 1, 2016: 29–38
- Ferraccioli G., Tulusso B., De Santis M. – *Pharmacogenetic of Antirheumatic Treatments: Clinical Implications – The Pharmacogenomics Journal*, 7, n. 1, 2007: 2–9

- Buer J. K. – *A history of the term "DMARD" – Inflammopharmacology*, 23, n. 4, 2015: 163–171
- Broen J., van Laar J. M. – *Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology – Nature reviews. Rheumatology*, 16, n. 3, 2020: 167–178
- Biere B., Bauer B., Schweiger B. – *Differentiation of Influenza B Virus Lineages Yamagata and Victoria by Real-Time PCR – Journal of Clinical Microbiology*, 48, n. 4, 2010: 1425–27
- Bosaeed M., Kumar D. – *Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons – Human vaccines & immunotherapeutics*, 14, n. 6, 2018: 1311–1322
- Coelingh K., Olajide I. R., MacDonald P., Yogev R. – *Efficacy and effectiveness of live attenuated influenza vaccine in school-age children – Expert review of vaccines*, 14, n. 10, 2015: 1331–1346
- Sampaio-Barros P. D., Andrade D., Seguro L., Pasoto S. G., Viana V., Ribeiro A., Aikawa N. E., Timenetsky M., Precioso A. R., Silva C. A., Bonfa E. – *Pandemic non-adjuvanted influenza A H1N1 vaccine in a cohort of patients with systemic sclerosis – Rheumatology (Oxford, England)*, 57, n. 10, 2018: 1721–1725
- Litinsky I., Balbir A., Zisman D., Mandelboim M., Mendelson E., Feld J., Braun Y., Anouk M., Kaufman I., Paran D., Caspi D., Elkayam O. – *Vaccination against influenza in patients with systemic sclerosis – Clinical and experimental rheumatology*, 30, n. 2 Suppl 71, 2012: S7–S11
- Mouthon L., Mestre C., Bérezné A., Poiraudau S., Marchand C., Guilpain P., Guillevin L., Launay O. – *Low influenza vaccination rate among patients with systemic sclerosis – Rheumatology (Oxford, England)*, 49, n. 3, 2010: 600–606
- Mathian A., Pha M., Amoura Z. – *Lupus and vaccinations – Current opinion in rheumatology*, 30, n. 5, 2018: 465–470

- Holvast B., Huckriede A., Kallenberg C. G., Bijl M. – *Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: safe and protective?* – *Autoimmunity reviews*, 6, n. 5, 2007: 300–305
- García-Suárez M., Vázquez F., Méndez F. J. – *Streptococcus pneumoniae virulence factors and their clinical impact: An update* – *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 24, n. 8, 2006: 512–517
- Kim G. L., Seon S. H., Rhee D. K. – *Pneumonia and Streptococcus pneumoniae vaccine* – *Archives of pharmacal research*, 40, n. 8, 2017: 885–893
- Berical A. C., Harris D., Dela Cruz C. S., Possick J. D. – *Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective* – *Annals of the American Thoracic Society*, 13, n. 6, 2016: 933–944
- Elkayam O., Ablin J., & Caspi D. – *Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases* – *Autoimmunity reviews*, 6, n. 5, 2007: 312–314
- Schurder J., Goulenok T., Jouenne R., Dossier A., Van Gysel D., Papo T., Sacre K. – *Pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus* – *Joint bone spine*, 85, n. 3, 2018: 333–336
- Nevares A. M. – *Sclerosi sistemica - Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo* – Manuali MSD Edizione Professionisti
- Teo K. K. – *Sindrome di Raynaud - Disturbi dell'apparato cardiovascolare* – Manuali MSD Edizione Professionisti
- Nevares A. M. – *Lupus eritematoso sistemico - Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo* – Manuali MSD Edizione Professionisti
- Villa-Forte A. – *Arterite di Takayasu - Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo* – Manuali MSD Edizione Professionisti

- Villa-Forte A. – *Poliarterite nodosa - Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo* – Manuali MSD Edizione Professionisti
- Bush L. M., Vazquez-Pertejo M. T. – *Infezioni da pneumococco - Malattie infettive* – Manuali MSD Edizione Professionisti
- Savoy M. L. – *Vaccino anti-pneumococco - Malattie infettive* – Manuali MSD Edizione Professionisti