

UNIVERSITÀ DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA



**Coperture vaccinali contro SARS-CoV-2 nei
pazienti affetti da sclerosi sistemica in cura
presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San
Martino di Genova**

Relatore: Prof. Giuseppe Murdaca

**Correlatori: Prof. Andrea Orsi, Dr.ssa Allegra
Ferrari**

Candidata: Monika Mkrtchyan

Anno accademico 2021-2022

Coperture vaccinali contro SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da sclerosi sistemica in cura presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova

Abstract

La sclerosi sistemica (SSc) è una rara malattia autoimmune, a eziologia sconosciuta, caratterizzata da fibrosi diffusa, anomalie vascolari cutanee, articolari e degli organi interni.

Le evidenze scientifiche mostrano che esiti gravi da COVID-19 sono più comuni in questi pazienti che nella popolazione generale.

Ai pazienti con SSc è quindi fortemente consigliato il vaccino contro SARS-CoV-2. Questo studio retrospettivo si proponeva l'obiettivo di valutare l'aderenza alla vaccinazione COVID-19 in una coorte di 91 pazienti affetti da SSc.

L'analisi dell'associazione tra l'aderenza vaccinale e le caratteristiche dei pazienti in studio è stata effettuata mediante regressione logistica multivariata. La coorte in studio presentava un'età media di 67 anni, ed era composta da 16 (17,6%) maschi e 75 (83,4%) femmine. Tra questi, 1 (1,1%) paziente non aveva ricevuto nessuna dose di vaccino, 8 (8,79%) avevano effettuato un ciclo vaccinale primario, e 60 (65,9%) avevano ricevuto almeno una dose booster. Fra questi ultimi 10 (10,9%) erano stati vaccinati con il vaccino aggiornato bivalente Comirnaty Omicron BA1.

Sesso, fumo, comorbidità, complicanze e coinvolgimento polmonare non erano statisticamente associati all'aver effettuato almeno una dose booster successivamente al ciclo vaccinale primario.

Il gruppo di età 65-79 ha mostrato, rispetto al gruppo più giovane di riferimento (25-49), una possibilità 21,9 volte maggiore di aver effettuato almeno una dose booster successiva al ciclo primario (aOR 21,9; p 0,034).

Anche il trattamento immunosoppressivo ha mostrato una certa associazione positiva con la ricezione di almeno una dose booster successiva al ciclo primario (aOR 11,7; p 0,063).

In conclusione, l'adesione alla vaccinazione nei pazienti SSc in studio è stata alta (75%), con una buona proporzione di pazienti vaccinati con dosi booster addizionali. L'età superiore ai 65 anni e la terapia immunosoppressiva rappresentano i maggiori determinanti di adesione alla vaccinazione.

Indice

PARTE GENERALE

- 1. Sclerosi Sistemica**
- 2. Pandemia COVID-19**
- 3. Vaccinazioni anti-SARS-CoV-2**
- 4. Impatto della malattia da COVID-19 nei pazienti affetti da sclerosi sistemica**
- 5. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da sclerosi sistemica**

PARTE SPERIMENTALE

- 1. Background**
- 2. Materiali e Metodi**
- 3. Risultati**
- 4. Discussione e Conclusioni**

Sclerosi sistemica

La sclerosi sistemica è una malattia fibrosa cronica di origine autoimmune appartenente alla famiglia delle connettiviti, che colpisce la cute e molti altri organi, tra cui l'esofago, i polmoni, il cuore, i reni e il sistema muscolo-scheletrico. La sua fisiopatologia è complessa e comporta flogosi a livello del tessuto connettivo e dei piccoli vasi, che determina un danno endoteliale precoce e una degenerazione tissutale fibrotica.

Non è ancora disponibile un trattamento curativo, ma la qualità di vita dei pazienti affetti è notevolmente migliorata grazie ai recenti progressi nella gestione delle complicanze d'organo e nel rallentamento della progressione della patologia [1,2].

La gravità della malattia viene valutata in base al grado e alla gravità dell'ispessimento cutaneo. Di solito si utilizza un semplice esame clinico chiamato MODIFIED RODNAN SKIN SCORE (mRSS), un punteggio semiquantitativo, che va da 0 (normale) a 3 (grave), utilizzato per valutare lo spessore della pelle in 17 diversi siti cutanei (per un punteggio totale da 0 a 51) [3,4].

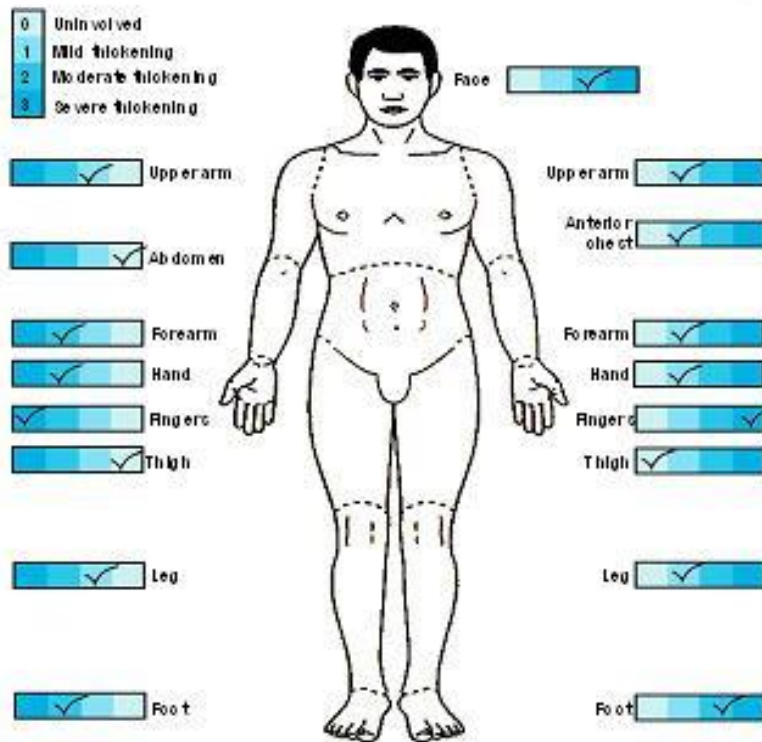


Figura 1 - un esempio di valutazione del modified rodnan skin score [3]

La sclerosi sistemica viene classificata in tre principali categorie.

Sclerosi sistemica limitata (lcSSc), caratterizzata da:

- Fenomeno di Raynaud che precede la comparsa delle manifestazioni di sclerosi cutanea di almeno un anno.
- Coinvolgimento cutaneo limitato a mani, viso, piedi e avambracci (distribuzione acrale)
- Anse capillari ungueali dilatate, di solito senza drop-out capillare
- Una significativa (10-15%) incidenza tardiva di ipertensione polmonare, con o senza calcificazione cutanea, malattia gastrointestinale, teleangectasie (sindrome CREST) o malattia polmonare interstiziale
- Raramente malattia renale

- Presenza di anticorpi anti-centromero (ACA) nel 70-80% dei casi

Sclerosi sistemica diffusa (dcSSc), caratterizzata da:

- Fenomeno di Raynaud, cui fanno seguito in meno di un anno manifestazioni di sclerosi cutanea (es. gonfiore)
- Coinvolgimento della cute troncale e acrale
- Dilatazione dei capillari (megacapillari) della piega ungueale e presenza di aree avascolari
- Incidenza precoce e significativa di coinvolgimento viscerale (malattia renale, polmonare interstiziale, gastrointestinale diffusa e miocardica)
- Presenza di anticorpi anti-Scl-70 (30%) e anti-RNA polimerasi-I, II o III (12-15%)

Sclerosi sistemica limitata senza interessamento cutaneo (lSSc), caratterizzata da:

- Coinvolgimento viscerale (fibrosi polmonare o malattia renale, cardiaca o gastrointestinale)
- Nessun coinvolgimento cutaneo
- Può essere presente il fenomeno di Raynaud
- Possono essere presenti anticorpi antinucleari, anti-Scl-70, ACA, o anti-RNA polimerasi-I, II o III [4].

La distribuzione della malattia varia notevolmente a seconda dell'area geografica e in particolare alla longitudine. La prevalenza è più bassa nei Paesi settentrionali: in alcune regioni, come l'Ontario, l'Oklahoma, Regno Unito e alcune zone dell'Italia settentrionale, è stato riscontrato un numero di casi significativamente superiore alla media.

Si osserva, inoltre, una diversa incidenza per fascia di età (maggiore tra i 40 e i 60 anni) e sesso (rapporto femmine: maschi di 4:1) [5,6].

In Europa, le stime della prevalenza della SSc variano tra 7,2 e 33,9 per 100.000 individui; in Nord America, le stime variano tra 13,5 e 44,3 per 100.000 individui. Le stime dell'incidenza annuale sono state di 0,6-2,3 e 1,4-5,6 per 100.000 per anno in Europa e Nord America, rispettivamente [7].

Nel 2016, il tasso di incidenza in Italia era di 31,0 (95% CI 28,1-34,1) per milione nelle donne e di 4,3 (95% CI 3,2-5,6) per milione negli uomini. Il picco di incidenza si osserva nella fascia di età 55-69 anni. La prevalenza annuale complessiva era di 306,1 (95% CI 301,1-311,2) per milione [8].

In base a questi numeri, la sclerosi sistemica viene considerata una malattia rara, in quanto la sua prevalenza non supera la soglia stabilita nell'Unione Europea fissata allo 0,05 per cento della popolazione, cioè non sono presenti più di 1 caso ogni 2000 persone [9].

La sclerosi sistemica presenta un elevato rapporto standardizzato di mortalità (SMR), che è compreso tra 1,34 e 7,18. Poiché la presentazione e la prognosi della SSc sono altamente eterogenee, il tasso di sopravvivenza a 10 anni è compreso tra il 50 e l'84%.

Nel 27-72% dei casi, la mortalità è dovuta direttamente alla SSc. Le due principali cause di morte sono la malattia polmonare interstiziale (ILD) e l'ipertensione polmonare (PH). Tuttavia, le cause di morte non correlate alla SSc sono in aumento, in particolare le malattie cardiovascolari e le infezioni [10].

Complessivamente, in Italia nei primi cinque anni il tasso di sopravvivenza era del 94% per la forma limitata, rispetto all'85,5% osservato per la forma disseminata. A 10 anni, i tassi di sopravvivenza nei due gruppi erano scesi all'81,7% e al 71,6%, e a 15 anni erano rispettivamente del 69,2% e del 55,1% [11]

Eziologia

La sclerosi sistemica è una malattia multifattoriale in cui interagiscono fattori genetici, immunologici e ambientali.

Nello specifico, la sclerosi sistemica è associata a un'anomala attivazione del sistema immunitario, che inizia a produrre anticorpi contro le cellule e i tessuti del proprio organismo. Si ritiene che questo possa essere causato, in individui suscettibili, da una combinazione di fattori genetici, e fattori ambientali, come l'esposizione a determinati agenti chimici o infezioni virali [12].

La sclerosi sistemica è spesso associata a una sovra-produzione di collagene, una proteina strutturale del tessuto connettivo. Questo può portare a un ispessimento e a una cicatrizzazione del tessuto connettivo, che si manifesta con una varietà di sintomi: cute ispessita e indurita, dolori articolari, difficoltà a deglutire, problemi respiratori e danni agli organi interni come il cuore, i polmoni e i reni [13].

La predisposizione genetica è considerata uno dei possibili fattori che contribuiscono allo sviluppo della sclerosi sistemica [12].

Geni associati alla produzione e secrezione di citochine e chemochine come INF, IGF β , TNF α , IL6, IL13 e di linfociti T e B rivestono particolare importanza nella patogenesi della malattia.

In particolare si è riscontrata un'associazione con:

- geni della regione MHC-HLA (HLA-DQB1, HLA-DQA1, HLA-DRB1)
- geni della regione MHC non HLA (NOTCH4, PSORS1C1)
- geni correlati alla regolazione di INF (IRF5, IRF7, IRF8)

- geni correlati a regolazione dell'inflammation (NLPR1)
- geni correlati all'immunità adattativa (BANK1, BLK, STAT4, CD247, TBX21)
- geni associati a citochine e vie di trasduzione del segnale (TNFAIP3, TNIP1, CD226, NOTCH4, IL1B, IL6, IL10, IL13, IL23R)
- geni del cromosoma X (IRAK1, FOXP3, MECP2)
- mutazioni di introni
- mutazioni siti di splicing [14].

Si ritiene che le infezioni possano contribuire allo sviluppo della sclerosi sistemica innescando una risposta infiammatoria nell'organismo. In particolare, il virus dell'epatite C (HCV), il citomegalovirus (CMV), Herpes virus e batteri come lo streptococco sono stati correlati all'insorgenza di malattia o all'esacerbazione delle sue manifestazioni. I microrganismi causano l'attivazione del sistema immunitario, e lo sviluppo di una reazione autoimmune verso i tessuti dell'organismo. Le infezioni possono anche influenzare il bioma batterico o microbioma che abita l'intestino, alterando l'equilibrio tra il sistema immunitario e i microbi [15,16].

Anche i fattori ambientali possono contribuire all'insorgenza della sclerosi sistemica. Ciò è dovuto all'esposizione a lungo termine a sostanze tossiche e inquinanti ambientali come mercurio, polvere di silice, solventi organici, metalli pesanti, sostanze chimiche, ecc [17].

Un altro fattore ambientale importante sono le radiazioni ultraviolette (esposizione solare o ai lettini abbronzanti), che possono

danneggiare lo strato di collagene della cute e contribuire allo sviluppo della malattia [17].

I raggi ultravioletti possono anche stimolare il sistema immunitario, con conseguente aumento dell'infiammazione della cute. Ciò può esacerbare i sintomi della sclerosi sistemica, come prurito, pelle secca e formazione di ulcere [18].

Patogenesi

Come precedentemente accennato, i meccanismi coinvolti nella patogenesi della sclerosi sistemica includono alterazioni della funzione endoteliale, produzione di citochine e chemochine e attivazione di mediatori fibrotici.

Le alterazioni nella regolazione delle cellule B e T e l'alterata produzione di citochine giocano un ruolo chiave nel danno endoteliale, nell'attivazione e nella proliferazione dei fibroblasti [19].

Un altro aspetto importante è l'interruzione della circolazione sanguigna nei capillari della pelle e degli organi interni, causata dalla costrizione e dall'ostruzione dei vasi sanguigni. Questo conduce a ischemia e ipossia tissutale, che a sua volta stimola la produzione di fibroblasti e collagene.

In risposta al danno, l'endotelio vascolare aumenta la produzione di citochine, fattori di coagulazione e fattori chemiotattici per i fibroblasti e promuove i processi fibrotici.

L'attivazione dei fibroblasti e la loro differenziazione in miofibroblasti porta a un aumento della produzione e della deposizione di collagene I e III e di matrice extracellulare. La produzione di citochine da parte dell'endotelio e dei fibroblasti attivati contribuisce inoltre al mantenimento dell'infiammazione e della risposta immunitaria, potenziando ulteriormente il meccanismo patogenetico. L'infiammazione cronica, l'aggregazione piastrinica, gli eventi trombotici e la proliferazione delle cellule muscolari lisce

nei piccoli vasi portano alla loro obliterazione e alla microangiopatia. L'ischemia tissutale che ne deriva, la fibrosi e la distruzione del tessuto connettivo portano alla sclerosi e all'atrofia [20].

Nello specifico alcune delle alterazioni cellulari e umorali implicano:

- Produzione di IL4: citochina immunoregolatoria, che attiva i fibroblasti e induce il meccanismo della fibrosi, attiva i macrofagi e stimola la produzione di $TNF\alpha$. Induce inoltre la produzione di IL5, IL6, IL13 e IL17 nei linfociti di tipo Th2, nonché quella della stessa IL4, creando un loop di auto-alimentazione [21].
- Produzione di IL6: citochina pro-infiammatoria implicata nella produzione di collagene e nell'attivazione endoteliale [21].
- Produzione di IL13: citochina con attività profibrotica, agisce inibendo la produzione di metalloproteasi (MMP1 e MMP3) e inducendo la produzione di inibitore tissutale di metalloproteasi 1 (TIMP-1) e collagene nei fibroblasti [22].
- Produzione di $TGF\beta$: legandosi a $TGF\beta$ -R attiva ERK, proteine SMAD e MAPK promuovendo la produzione di collagene. Stimola inoltre la produzione di IL4, IL6 e IL13 nei linfociti T [23].
- Anomalie nella omeostasi delle cellule B, con un maggior numero di B naive, ridotto di B memoria e aumento della produzione di IL6 e dei livelli di B cell activating factor (BAF) [24].

- Produzione di anticorpi anti-PDGFR, che promuovono la differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti e la produzione di collagene I [25].
- Alterata funzione delle cellule dendritiche. Infiltrati di cellule dendritiche plasmacitoidi (PDC), in particolare, possono essere rilevati nelle lesioni cutanee della SSc [26].
- Anomalie nell'omeostasi dei linfociti T: l'immunoregolazione, in particolare dei CD8+, è alterata, con un'elevata polarizzazione delle cellule T Helper in Th2, aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie e di macrofagi M2 nelle lesioni sia cutanee che polmonari [21].
Vi è inoltre un maggior reclutamento di linfociti T a livelli cutaneo, dovuto a un aumento dell'espressione di ICAM-1, ligando di LFA1, espresso sulla membrana delle cellule T. In biopsie cutanee si è riscontrata inoltre un'augmentata espressione di CD69, marker precoce di attivazione T, e infiltrazione linfocitaria perivascolare. L'augmentato differenziamento in Th2 e la conseguente produzione di citochine favorisce i processi fibrotici e infiammatori [27].
Altri dati suggeriscono un'alterata funzione dei linfociti Treg e un conseguente controllo deficitario della risposta TCD4+ come fattore favorente fenomeni autoimmuni [28].
- Alterazione della risposta endoteliale con aumento dell'espressione di molecole di adesione e citochine pro-infiammatorie e fattori della coagulazione. Tra le alterazioni comuni nella SSc troviamo proliferazione di cellule muscolari lisce, distruzione della lamina elastica interna e alterati fenomeni coagulativi e fibrotici [29].
- Alterazione nella produzione di anticorpi.

Non sono presenti autoanticorpi patognomonicici di SSc, tuttavia determinati anticorpi sembrano correlati all'interessamento di distretti specifici e la loro titolazione può dare informazioni prognostiche sul coinvolgimento di particolari sedi [30].

Alcuni degli anticorpi più noti associati alla sclerosi sistemica includono gli anticorpi contro la proteina centromerica (Anti-CENP), gli anticorpi contro la topoisomerasi (Anti-topo I), gli anticorpi contro la RNA polimerasi III (Anti-RNA Pol III), gli anticorpi contro il fattore di spike RNA (Anti-U1 RNP) e gli anticorpi contro i fibroblasti (Anti-fibroblasti) [31].

Diversi tipi di anticorpi possono essere associati a diverse forme di sclerosi sistemica e a diversi danni agli organi. Ad esempio, gli anticorpi anti-topoisomerasi (Anti-topo I) sono solitamente associati a danni polmonari e cardiaci, mentre gli anticorpi anti-RNA polimerasi III (Anti-RNA Pol III) sono solitamente associati a danni renali [32].

Clinica

Il quadro clinico della sclerosi sistemica può variare in base alla forma della malattia, alla sua gravità e agli organi colpiti.

Sclerosi sistemica limitata

Può essere suddivisa in quattro sottotipi principali sulla base della presentazione morfologica e clinica: a placche, bollosa, lineare e profonda. I tipi a placca e lineare sono i più comuni [33].

Manifestazioni cutanee

- Variante a placche

La malattia a placche inizia di solito con una chiazza di eritema o edema, che con il tempo diventa più depressa e assume un colore bianco, porcellanato o giallo. A questa fase di solito segue una fase di risoluzione in cui le singole lesioni diventano atrofiche, iperpigmentate o depigmentate. Questo tipo di lcSSc ha una predilezione per il tronco, anche se possono essere colpite le estremità e, in misura minore, la regione della testa e del collo. All'interno del tipo a placche, esistono altre cinque varianti: guttata, generalizzata, cheloidea (nodulare), atrofia di Pasini e Pierini e lichen sclerosante e atrofico [34].

- Variante bollosa

La variante bollosa (o vescicolare) della lcSSc si manifesta con bolle subepidermiche tese che sorgono all'interno delle placche sclerodermoidi colpite

- Variante profonda

La variante profonda lcSSc può interessare gli strati profondi del derma, il pannicolo, la fascia o i muscoli superficiali. I pazienti con questo tipo di lcSSc presentano spesso una sclerosi stretta e rigida con possibile coinvolgimento delle strutture sottostanti. Se la lesione è estesa, questa variante può portare a deformità e disabilità significative.

- Variante lineare

La variante lineare lcSSc è caratterizzata da placche lineari e indurite che spesso coinvolgono i tessuti sottostanti, compreso l'osso. Questo sottotipo rappresenta il 20% di tutti i casi di lcSSc ed è il più comune nei bambini. Le lesioni sono solitamente unilaterali e localizzate all'arto. A seconda del grado di estensione profonda, possono verificarsi disabilità significative, tra cui

discrepanza di lunghezza dell'arto, atrofia dell'arto e contratture [35].

Manifestazioni extracutanee:

Le manifestazioni extracutanee possono essere molto debilitanti e avere un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti, sono comuni e possono includere problemi polmonari. Alcuni di questi sono la fibrosi polmonare, problemi cardiaci come l'insufficienza cardiaca e l'ipertensione polmonare, problemi gastrointestinali come il reflusso gastroesofageo e l'ileo paralitico, problemi renali come la proteinuria e la sindrome nefrosica, problemi neurologici come l'emicrania e la neuropatia periferica e problemi articolari come l'artrite e la sinovite [36].

Sclerosi sistemica diffusa

La sclerosi sistemica diffusa presenta manifestazioni eterogenee che interessano vari organi e apparati. La cute è l'organo di maggior espressione della malattia, ma tutt'altro che infrequente è l'interessamento dell'apparato respiratorio, renale, cardiaco e gastrointestinale [37].

Manifestazioni cutanee:

All'esame della cute esistono importanti differenze cliniche tra i pazienti affetti da lcSSc e quelli affetti da dcSSc. Le placche della lcSSc hanno bordi molto più netti e possono essere molto più eterogenee rispetto alla dcSSc. L'eterogeneità nella lcSSc esiste sia all'interno di una singola placca (dove il centro è più sclerotico e i bordi esterni più infiammati), sia tra placche diverse nello stesso paziente (alcune sono molto più sclerotiche e altre mostrano solo alterazioni della pigmentazione). Dal punto di vista anatomico, la lcSSc può manifestarsi ovunque, mentre la dcSSc ha una

predilezione per le mani e l'area periorale, e successivamente tende a generalizzarsi [38].

Manifestazioni extracutanee:

Il fenomeno di Raynaud è spesso il disturbo iniziale dei pazienti con dcSSc e generalmente si manifesta in più del 95% di questi pazienti. Il tratto gastrointestinale è il secondo organo più comunemente colpito (dopo la cute) e un suo coinvolgimento si verifica nel 70-85% dei pazienti. Il danno gastrointestinale si manifesta principalmente con la fibrosi intestinale che può portare alla paresi gastrointestinale, con conseguenti disfagia, odinofagia, malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), gonfiore addominale, dolore addominale, costipazione e diverticoli.

La malattia polmonare (fibrosi polmonare e malattia polmonare restrittiva, ipertensione polmonare ecc.) si verifica nel 50-90% dei pazienti ed è la causa più comune di morte associata a dcSSc .

Il coinvolgimento renale nella sclerosi sistemica è meno comune e si verifica nel 5-15% dei pazienti con SSc e può successivamente sviluppare insufficienza renale [39].

Comporta l'insorgenza improvvisa di ipertensione, rapido aumento dei livelli sierici di creatina e insufficienza renale oligurica. Si possono riscontrare anche altre anomalie renali più lievi, tra cui una lieve proteinuria, lievi aumenti della creatinina sierica e ipertensione.

Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale comporta principalmente anomalie dei nervi cranici e neuropatia periferica e autonoma.

Sono possibili manifestazioni cardiache, tra cui fibrosi miocardica, insufficienza cardiaca congestizia, aritmie, miocardite e pericardite.

Infine, le malattie genitourinarie sono relativamente comuni e comportano disfunzione erettile negli uomini e dispareunia nelle donne [40].

Tabella I. Manifestazioni cutanee nella sclerosi localizzata e sistemica [40].

Tabella I. Manifestazioni cutanee nella sclerosi localizzata e sistemica.				
	Localizzata		Sistemica	
	Placca	Lineare	Limitata	Diffusa
Morfologia (caratteristiche uniche)	Bordi eterogenei ben definiti	Disposizione lineare	Telangiectasie evidenti	Bordi omogenei e mal definiti
Sede anatomica	Estremità > tronche > faccia	Unilaterale, estremità	Simmetriche, estremità distale superiore (fingers)	Simmetriche, estremità distali e prossimali, viso,(dita)tronco
Complicazioni secondarie	Contratture articolari	Estensione a muscoli, ossa, contrattura articolare e discrepanza degli arti	Calcinosi e ulcerazione	Calcinosi e ulcerazione

Diagnosi

La diagnosi della malattia è principalmente clinica [42].

L'ultimo aggiornamento dei criteri classificativi forniti dall'American College of Rheumatology (ACR) e dalla European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) risale al 2015 e corrisponde al test a punti riportato di seguito:

Tabella 1 – Classificazione ACR EULAR [43].

CRITERIO DI INGRESSO
 Questi criteri sono applicabili a qualsiasi paziente considerato per l'inclusione in uno studio sulla SSc

CRITERIO DI ESCLUSIONE
 Questi criteri non sono applicabili ai pazienti che presentano un disturbo simile alla sclerosi sistemica che spiega meglio i loro sintomi, come ad esempio: fibrosi sclerosante nefrogenica, sclerodema diabeticorum, scleromixedema, eritromialgia, porfiria, lichen sclerosi, graft versus host disease e chierartropatia diabetica

CRITERIO DI ESCLUSIONE
 I pazienti con "ispessimento cutaneo che risparmia le dita" non sono classificati come sclerosi sistemica.

Voci	Sottovoci	Peso
CRITERIO SUFFICIENTE		9
Ispessimento cutaneo delle dita di entrambe le mani che si estende prossimalmente alle articolazioni metacarpo-falangee.		
Ispessimento cutaneo delle dita (contare solo il punteggio più alto)	Dita gonfie Dito intero, distale all'MCP	2 4
Lesioni della punta delle dita <i>(contare solo il punteggio più alto)</i>	Ulcere della punta delle dita Cicatrici da pitting	2 3
Telangectasia		2
Capillari ungueali anormali		2
Ipertensione arteriosa polmonare e/o malattia polmonare interstiziale		2
Fenomeno di Raynaud		3
Anticorpi correlati alla sclerodermia	(qualsiasi anti-centromero, anti-topoisomerasel [anti-Scl 70], anti-RNA polimerasi III)	3

PUNTEGGIO

TOTALE:

I pazienti con un punteggio totale pari o superiore a 9 sono classificati come affetti da sclerosi sistemica definita.

Nel momento in cui un paziente presenta un punteggio uguale o superiore a 9 rientra nei criteri diagnostici di sclerosi sistemica [43].

Per confermare il sospetto di sclerosi sistemica in fase precoce sono necessari esami di laboratorio per la ricerca di anticorpi specifici o la videocapillaroscopia, un test molto sensibile per la rilevazione di alterazioni microvascolari [44].

Terapia

Attualmente non esiste una terapia specifica per la sclerosi sistemica che possa guarire completamente la malattia. Tuttavia, ci sono alcune opzioni terapeutiche che possono aiutare a controllare i sintomi e rallentare la progressione [45].

1. **Terapia farmacologica:** ci sono diversi farmaci che possono essere utilizzati per il trattamento della sclerosi sistemica, tra cui farmaci che riducono l'infiammazione, farmaci immunosoppressori, farmaci che migliorano la circolazione sanguigna e farmaci che riducono la pressione sanguigna polmonare. Il trattamento farmacologico dipenderà dal tipo di sclerosi sistemica e dalla gravità dei sintomi.
2. **Terapia fisica:** la fisioterapia può essere utile per alleviare il dolore muscolare, migliorare la flessibilità articolare e la forza muscolare e prevenire la perdita di funzionalità. Gli esercizi di stretching e la terapia manuale possono essere particolarmente utili per migliorare la mobilità e prevenire la rigidità.
3. **Terapia occupazionale:** la terapia occupazionale può aiutare i pazienti a trovare modi per svolgere le attività quotidiane in modo più efficace e senza aggravare i sintomi.
4. **Gestione del dolore:** il dolore è un sintomo comune nella sclerosi sistemica e può essere gestito con farmaci antidolorifici, terapia fisica e tecniche di rilassamento.
5. **Gestione dei sintomi specifici:** ci sono diverse complicazioni della sclerosi sistemica che possono richiedere un trattamento specifico, come la terapia laser per la cura delle ulcere cutanee

o la dilatazione esofagea per i pazienti con difficoltà di deglutizione.

6. Trapianto di organi: per i pazienti con sclerosi sistemica grave, può essere necessario un trapianto di polmone, cuore o rene [46].

Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva, i farmaci utilizzati includono:

1. Gli antimalarici (nello specifico l'Idrossiclorochina), per ridurre l'attività immunitaria e preservare l'endotelio grazie ad effetti protettivi e antiaggreganti. Di solito vengono ben tollerati, ma vi è un rischio di tossicità retinica, per cui è raccomandato un controllo annuale del campo visivo.
2. Il Metotrexate (MTX), somministrato per via orale o sottocutanea una volta a settimana con una dose di 7,5-15 mg. E' raccomandato per i pazienti con dolori articolari e ispessimento cutaneo in rapida progressione. Interferendo con il metabolismo dell'acido folico, si consiglia l'assunzione di quest'ultimo il giorno successivo al MTX; inoltre è necessaria una valutazione periodica di emocromo e transaminasi.
3. Micofenolato Mofetile, utilizzato alla dose standard di 2g al giorno per os, soprattutto per il trattamento delle fasi iniziali e per un controllo della fibrosi polmonare. Un suo possibile grave effetto collaterale è l'insorgenza di pancreatite.
4. Ciclofosfamide è l'alternativa per limitare la fibrosi polmonare nei soggetti giovani e che non abbiano tollerato il micofenolato [47].

Recentemente sono state testate terapie mirate con anticorpi monoclonali, in particolare con il farmaco Rituximab (anti-CD20).

Una nuova misura terapeutica, ancora in fase sperimentale, riguarda il trapianto autologo di midollo osseo. Il problema, tuttavia, è l'alta mortalità che questa procedura comporta (17%), per cui dovrebbe essere eseguita solo su pazienti selezionati [48,49].

Un altro approccio sperimentale è l'uso di inibitori del TNF-alfa e dell'IL-6 [50].

Per quanto riguarda i trattamenti con un'azione a livello circolatorio, è possibile utilizzare vasodilatatori per contrastare la RFA (Radiofrequency Ablation) e il vasospasmo oblitterante dell'ulcera cutanea [50].

A questo scopo vengono utilizzati i seguenti farmaci:

1. Calcio antagonisti, il cui utilizzo è però limitato dagli effetti collaterali (cefalea, ipotensione, edema agli arti inferiori, ecc)
2. Prostacicline, che hanno un effetto protettivo verso il microcircolo e aumentano la deformabilità degli eritrociti, rilasciando la muscolatura liscia e evitando l'aggregazione piastrinica. L'Iloprost è la molecola più utilizzata, somministrato in infusione lenta (6-8h) per 3-5 giorni al mese in day hospital. Può produrre ipotensione, cefalea e rush. L'Epoprostenolo è un farmaco più potente, ma viene riservato ai casi più gravi.
3. Nitroglicerina topica
4. Inibitori delle fosfodiesterasi (come il Sildenafil)
5. Acido Acetilsalicidico, per via del suo effetto antiaggregante
6. Antagonisti della serotonina [51].

Pandemia COVID-19

La malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) è una malattia altamente contagiosa causata da un virus chiamato coronavirus 2 da sindrome respiratoria acuta grave, (SARS-CoV-2). È comparsa per la prima volta a Wuhan, in Cina, all'inizio del dicembre 2019 ed è stata proclamata una pandemia globale il 13 marzo 2020 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [52].

SARS-CoV-2 è un coronavirus, ovvero un virus capsulato a singolo filamento di RNA positivo il cui nome deriva dalla caratteristica forma “corona-like” osservabile al microscopio elettronico.

I coronavirus sono classificati in quattro generi: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus e Deltacoronavirus, di cui i generi alpha e beta rappresentano i coronavirus umani. SARS-CoV-2 è un beta coronavirus appartenente alla stessa famiglia del virus che causa la SARS (severe acute respiratory syndrome) ed è imparentato, seppur più lontanamente al virus della MERS (Middle East respiratory syndrome) [53,54,55,56].

Dal momento della sua identificazione, a livello globale, sono stati segnalati oltre 675 milioni di casi confermati di COVID-19 e 6.8 milioni di decessi correlati [57].

Il numero di casi segnalati sottostima l'impatto complessivo della pandemia da COVID-19, poiché, soprattutto in alcune aree geografiche, solo una parte delle infezioni acute viene diagnosticata e segnalata. Studi di sieroprevalenza negli Stati Uniti e in Europa hanno dimostrato che nel novembre 2021 più di 3 miliardi di persone, ovvero il 44% della popolazione mondiale, erano state infettate almeno una volta dal SARS-CoV-2 [58].

Secondo il Ministero della Salute italiano al 23 febbraio 2023, il numero totale di casi di COVID-19 segnalati in Italia è di oltre 25,5

milioni e il numero di decessi dovuti alla malattia supera le 188.000 unità [59].

Tra le vie di trasmissione, quella da persona a persona è la principale modalità. Il virus è infatti rilasciato nelle secrezioni respiratorie quando una persona infetta tossisce, starnutisce o parla e può di conseguenza infettare un'altra persona se viene inalato o entra in contatto diretto con le sue mucose. Il contagio può avvenire anche attraverso il contatto con mani, oggetti o superfici contaminate [60].

Il virus può anche essere trasmesso a distanze maggiori attraverso la via aerea (droplets, fino a 2 metri o aerosol, fino ai 10 metri) [61].

Inoltre, l'RNA virale è stato rilevato nei sistemi di ventilazione e nei campioni d'aria dei reparti ospedalieri dei pazienti affetti da COVID-19, compresi quelli con infezione lieve. Tuttavia, tentativi di rilevare virus con intatte capacità replicative in campioni raccolti all'interno delle strutture sanitarie hanno avuto successo solo raramente [62].

Per quanto riguarda il meccanismo con cui SARS-CoV-2 causa danno, una volta inalato, questo si lega alle cellule epiteliali nella cavità nasale e inizia la replicazione. In questa fase, c'è una propagazione locale del virus e una iniziale risposta immunitaria innata. Successivamente, il virus si propaga e migra lungo le vie respiratorie e viene attivata una risposta immunitaria innata più robusta. In questo momento, la malattia si manifesta clinicamente. La risposta infiammatoria iniziale attrae le cellule T al sito di infezione. I pazienti che sviluppano una malattia più grave possono progredire e sviluppare infiltrati polmonari.

In particolare le evidenze mostrano che, nei pazienti che sviluppano una malattia grave, è una risposta immunitaria aberrante dell'ospite che porta allo sviluppo di danno alveolare diffuso bilaterale [63,64].

La reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) è attualmente il metodo più utilizzato in tutto il mondo per la rilevazione di SARS-CoV-2.

I test sierologici sono per lo più utilizzati per studi sierologici sulla prevalenza di anticorpi contro il SARS-CoV-2 nella comunità.

L'imaging radiologico (Rx e TC torace) si è rivelato utile per la diagnosi clinica della malattia da COVID-19, in particolare per valutare le condizioni dei polmoni e identificare eventuali complicanze [65,66].

Il quadro clinico può variare notevolmente da persona a persona. Nella maggior parte dei casi, i sintomi iniziano lentamente e peggiorano gradualmente nell'arco di alcuni giorni [67].

La maggior parte dei casi si manifesta circa quattro o cinque giorni dopo l'infezione, ma il periodo di incubazione può arrivare fino a 14 giorni.

La presentazione iniziale comprende di solito tosse, febbre, mialgia e cefalea [68].

Possono essere presenti anche altri sintomi, tra cui diarrea, mal di gola e alterazione dell'olfatto e del gusto [69].

Il COVID-19 può causare diverse complicanze, tra cui:

- Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) con insufficienza respiratoria [70].
- Complicanze cardiache e cardiovascolari, tra cui aritmie, miocardite, insufficienza cardiaca e shock [71].
- Complicanze tromboemboliche tra cui le trombosi venose profonde e l'embolia polmonare [72].

- Complicanze infiammatorie, come febbre persistente, con marcatori infiammatori elevati (ad esempio D-dimero, ferritina e citochine pro-infiammatorie), che possono influire sul funzionamento di vari organi e sistemi, come quello cardiovascolare, renale e immunitario [73].
- Complicanze neurologiche, come cefalea, perdita dell'olfatto o del gusto, vertigini, disturbi del sonno, alterazione della memoria e della concentrazione [74].
- Complicanze dell'apparato digerente, come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale [75].

Infine, alcune persone possono manifestare effetti a lungo termine come affaticamento, tosse, difficoltà respiratorie e altri sintomi neurologici e psicologici dopo la guarigione da COVID-19 (long COVID) [76].

La malattia può essere classificata sulla base di aspetti clinici, tra cui la gravità della malattia, la presenza o l'assenza di sintomi e la presenza di complicanze.

1. *Classificazione in base alla gravità della malattia:*
 - Forma lieve:** sintomi di lieve sofferenza respiratoria, senza compromissione dei livelli di ossigeno nel sangue.
 - Moderata:** moderata compromissione respiratoria, diminuzione dei livelli di ossigeno nel sangue (SaO₂) fino al 92-94%.
 - Grave:** insufficienza respiratoria acuta, diminuzione dei livelli di ossigeno nel sangue (SaO₂) fino al 90% e oltre.
 - Critico:** disfunzione d'organo multipla, tra cui sistema cardiovascolare, respiratorio, renale e nervoso [77].
2. *Classificazione in base alla presenza di sintomi:*
 - Asintomatico: nessun sintomo o sintomi lievi, come un leggero mal di gola o rinite.

Sintomi lievi: tosse, mal di testa, rinorrea, perdita dell'olfatto o del gusto.

Sintomi gravi: difficoltà respiratorie, dolore toracico, febbre, tosse con espettorato [78].

3. *Classificazione per complicanze:*

Complicanze respiratorie: polmonite, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), bronchite, trombosi polmonare.

Complicanze cardiovascolari: ipertensione arteriosa, infarto del miocardio, aritmie cardiache.

Complicanze del sistema nervoso: alterazione dell'olfatto e del gusto, mal di testa, vertigini, convulsioni, ipossia cerebrale.

Complicazioni renali: insufficienza renale acuta e cronica, presenza di proteine nelle urine.

Altre complicazioni: trombosi, sepsi, malattie reumatiche [79].

Il trattamento del COVID-19 dipende dalla gravità dei sintomi e può variare a seconda delle linee guida nazionali e internazionali. Per i pazienti con sintomi lievi, il trattamento può consistere nel riposo a casa, nell'assunzione di analgesici per ridurre la febbre e il dolore, e nell'assunzione di liquidi per prevenire la disidratazione [80].

Per i pazienti con sintomi più gravi, il trattamento può includere il ricovero in ospedale e l'uso di ossigeno, ventilazione meccanica o altre terapie di supporto respiratorio.

Alcuni pazienti possono anche essere trattati con farmaci antivirali sistemici come il Remdesivir o orali come il Molnupiravir, mentre altri possono ricevere una terapia di anticorpi monoclonali.

In alcuni casi, possono essere somministrati steroidi o altri farmaci per ridurre l'infiammazione [81].

Vaccinazioni anti-SARS-CoV-2

La pandemia da COVID-19 ha spinto la comunità scientifica e le aziende farmaceutiche a lavorare duramente per sviluppare vaccini per contenere la diffusione della malattia. Numerosi vaccini sono stati sviluppati e autorizzati per l'uomo in diversi Paesi. In particolare, i vaccini COVID-19 Comirnaty (BioNTech and Pfizer), COVID-19 Vaccine Valneva, Nuvaxovid (Novavax), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca), Jcovden (Janssen) e VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur) sono attualmente approvati in Europa [82].

L'efficacia del vaccino è influenzata dalla continua acquisizione di mutazioni virali a causa dell'elevato tasso di errore intrinseco della RNA polimerasi virale.

Inoltre, anche se la vaccinazione contro COVID-19 riduce significativamente il rischio di malattia grave, alcuni gruppi di pazienti, come gli anziani, in particolare se di età superiore agli 80 anni, i pazienti immunocompromessi e quelli con co-morbilità, sono a rischio aumentato di malattia grave [83].

Solo durante il primo anno di impiego i vaccini contro COVID-19 hanno salvato oltre 20 milioni di vite nel mondo, modificando sostanzialmente il corso della pandemia [84].

I vaccini contro COVID-19 sono stati sviluppati in tempi record, grazie alla cooperazione internazionale e agli investimenti nella ricerca. Ad oggi, molti vaccini sono stati approvati per l'uso in diversi Paesi. Alcuni di questi si basano su tecnologie già studiate e sviluppate in precedenza per altri vaccini, come quelli contro l'influenza e il virus dell'epatite B. Le metodiche utilizzate sono virus vivi attenuati, virus uccisi, vettori virali e nuove tecnologie come l'mRNA [85].

Nello specifico, i vaccini utilizzati comprendono:

1. Vaccini vettoriali

Utilizzano un altro virus come "vettore", modificato in modo da contenere i geni delle proteine di superficie del virus SARS-CoV-2. Questi geni portano alla produzione delle proteine di superficie virale nell'organismo umano, stimolando il sistema immunitario a sviluppare una risposta immunitaria protettiva [86].

Esistono due tipi principali di vaccini vettoriali contro COVID-19: i vaccini basati su vettori geneticamente modificati e i vaccini basati su vettori attenuati.

Fra i vaccini basati su vettori geneticamente modificati, il vaccino di AstraZeneca/Oxford, utilizza come vettore un virus chiamato Adenovirus delle scimmie, al quale vengono aggiunti i geni che codificano la proteina di superficie della SARS-CoV-2. Dopo l'iniezione del vaccino, il virus modificato penetra le cellule umane e i geni incorporati nel suo DNA causano la produzione di proteine di superficie del SARS-CoV-2. Queste proteine stimolano quindi il sistema immunitario [87].

Fra i vaccini basati su un virus attenuato, il vaccino Sputnik V, utilizza come vettore un virus influenzale attenuato che può infettare gli esseri umani ma che non causa malattia. Il meccanismo che innesta la risposta immunitaria è sovrapponibile a quanto sopra descritto [88].

2. Vaccini basati sull'mRNA (RNA messaggero)

Questi vaccini contengono una piccola quantità di mRNA che codifica le proteine di superficie del virus della SARS-CoV-2. Dopo la somministrazione del vaccino, l'mRNA entra nelle cellule umane, che iniziano a produrre le proteine di superficie

del SARS-CoV-2. Queste proteine stimolano quindi il sistema immunitario.

Esistono due principali vaccini a base di mRNA che sono stati approvati per l'uso in vari Paesi: il vaccino Pfizer/BioNTech e il vaccino Moderna.

Negli studi clinici, questi hanno dimostrato un'elevata efficacia e sicurezza. Il vaccino Pfizer/BioNTech è stato giudicato efficace per oltre il 95% nella prevenzione della malattia COVID-19, mentre il vaccino Moderna è stato giudicato efficace per oltre il 94%. Entrambi i vaccini sono stati inoltre ben tollerati dalla maggior parte dei pazienti, con alcuni effetti collaterali comuni come dolore nel sito di iniezione, affaticamento, mal di testa e dolori muscolari.

I vaccini a base di mRNA sono considerati una delle aree più promettenti della tecnologia dei vaccini e potrebbero essere utilizzati in futuro per combattere altre malattie infettive [89].

3.Vaccini a base di proteine

I vaccini a base di proteine sono già stati utilizzati per combattere altre malattie infettive, come l'epatite B, l'influenza e la poliomielite. Nel caso del COVID-19, la maggior parte dei vaccini a base di proteine contiene una proteina di superficie del virus SARS-CoV-2 chiamata proteina spike.

Alcuni dei vaccini a base di proteine che sono stati approvati per l'uso sono il vaccino Novavax e il vaccino CoronaVac [90].

I vaccini a base di proteine sono altamente sicuri ed efficaci e possono essere prodotti, trasportati e conservati più facilmente rispetto ai vaccini a base di mRNA [91].

Più di 5,55 miliardi di persone nel mondo hanno ricevuto una dose di vaccino Covid-19, pari a circa il 72,3% della popolazione mondiale.

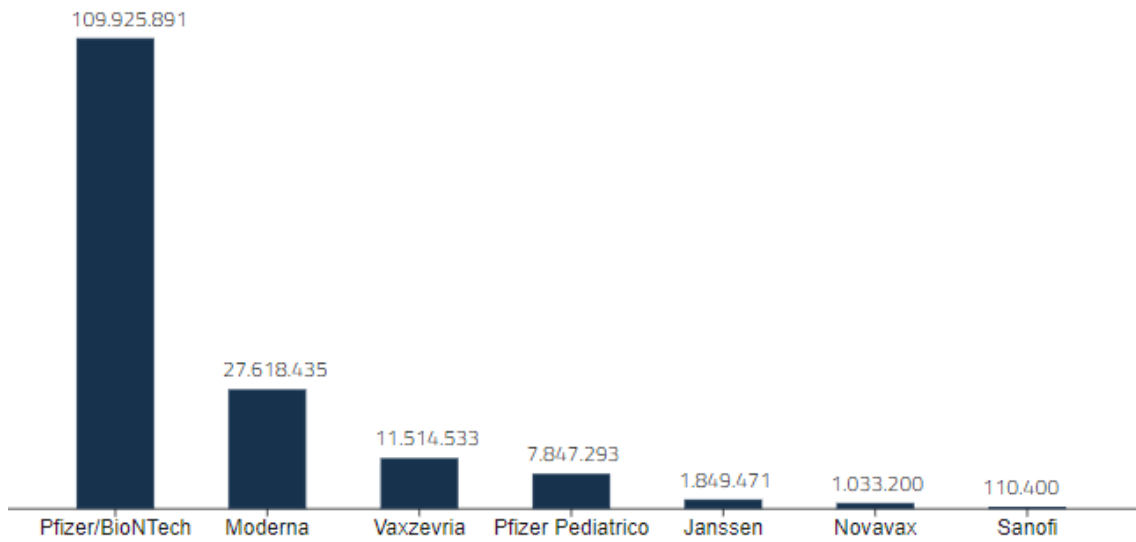
In Italia ed Europa, la campagna vaccinale è partita il 27 dicembre 2020 con il vaccine day (in modo effettivo il 31 dicembre 2020).

I vaccini sono offerti gratuitamente a tutta la popolazione, secondo un ordine di priorità, che tiene conto del rischio di malattia, dei tipi di vaccino e della loro disponibilità.

In Italia, la percentuale di popolazione over 12 vaccinata è così suddivisa:

- Con almeno una dose: 91,60%
- Con un ciclo vaccinale completo: 90,21%
- Con dose booster: 84,82%
- Con seconda dose booster: 31,21% della popolazione appartenente alle categorie prevalenti oggetto prioritariamente di 2^a dose booster
- Con terza dose booster: 15,35% della popolazione appartenente alle categorie prevalenti oggetto prioritariamente di 3^a dose booster [92].

Figura 2 - Distribuzione dosi somministrate per fornitore in Italia al 2 marzo 2023 [92].



Impatto del COVID-19 nei pazienti con sclerosi sistemica

Gli studi dimostrano che i pazienti con malattie infiammatorie croniche hanno un rischio maggiore di contrarre l'infezione da COVID-19 rispetto alla popolazione generale e possono sviluppare sintomi più gravi e un aumento della mortalità.

In particolare, i pazienti con malattia infiammatoria che presentano manifestazioni polmonari o cardiache hanno un rischio maggiore di sviluppare complicazioni a seguito dell'infezione da COVID-19 [93].

Una revisione sistematica condotta nel 2020 e pubblicata su *The Lancet Rheumatology*, ha valutato il rischio di ospedalizzazione e mortalità dovute a COVID-19 in pazienti con diverse malattie reumatiche.

Lo studio ha coinvolto 600 pazienti con diverse malattie reumatiche, come artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico e altre. L'età media dei pazienti era di 60 anni e il 67% di loro erano donne. Tutti i pazienti sono stati infettati da COVID-19 e sono stati ricoverati in ospedale.

I risultati dello studio hanno mostrato che il 31% dei pazienti è stato ricoverato in unità di terapia intensiva (ICU) a causa del COVID-19. Nel 16% dei pazienti si è verificato un esito fatale [94].

L'aumento del rischio di COVID-19 grave e della mortalità rispetto alla popolazione generale può essere legato al fatto che molti pazienti affetti da malattie infiammatorie come la sclerosi sistemica assumono immunosoppressori o altri farmaci che indeboliscono il sistema immunitario, rendendoli più vulnerabili alle infezioni [95].

Uno studio condotto in Canada e pubblicato su *Arthritis & Rheumatology* 2020, ha valutato le caratteristiche associate al ricovero per COVID-19 in pazienti con malattie autoimmuni.

I ricercatori hanno analizzato i dati del registro COVID-19 dell'Alleanza Reumatologica Globale, che comprende i medici che curano i pazienti con malattie reumatiche e che hanno segnalato i casi di COVID-19. Lo studio ha incluso 372 pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e 37 pazienti con altre forme di sclerosi sistemica (SSc).

I ricercatori hanno scoperto che il 21% dei pazienti con LES e il 38% dei pazienti con SSc sono stati ricoverati a causa del COVID-19. Rispetto ai pazienti senza malattia reumatica, che hanno avuto circa il 5% di ricoveri a causa del COVID-19, i pazienti con LES avevano una probabilità 4,4 volte maggiore di essere ricoverati e quelli con SSc una probabilità 8,5 volte maggiore.

Inoltre, i pazienti con LES ricoverati in ospedale avevano maggiori probabilità di avere bisogno di respirazione artificiale (11%) rispetto ai pazienti senza LES (5%). I pazienti con SSc ricoverati in ospedale avevano maggiori probabilità di ricevere l'ossigenoterapia (68%) rispetto ai pazienti senza SSc (34%) [96].

Da un'analisi della mortalità condotta nell'ambito del COVID-19, è emerso che i pazienti affetti da RA avevano un tasso di mortalità del 14%, quelli affetti da LES del 10%, quelli affetti da SSc del 30% e quelli affetti da lupus del 10%.

Lo studio ha dimostrato che i pazienti con sclerosi sistemica avevano il rischio più alto di ricovero al pronto soccorso e di morte per COVID-19 tra tutte le malattie reumatiche, mentre i pazienti con lupus e RA avevano un rischio inferiore [95].

Uno studio italiano ha valutato il rischio di un decorso grave della COVID-19 nei pazienti con malattie autoimmuni. Questo studio è stato condotto su 438 pazienti con malattie autoimmuni ricoverati in Italia con COVID-19. Di questi 438

pazienti, 46 (10,5%) sono deceduti a causa del COVID-19.

Tra i pazienti deceduti, le malattie autoimmuni più frequentemente diagnosticate erano il lupus eritematoso sistemico (11 pazienti) e la sclerosi sistemica (7 pazienti). Complessivamente, la mortalità era più elevata tra i pazienti con malattie autoimmuni sistemiche rispetto alla popolazione generale di pazienti COVID-19 in Italia (10,5% vs 6,9%).

Lo studio ha inoltre rilevato che la presenza di alti livelli di infiammazione nei pazienti con malattie autoimmuni è un fattore di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave. I pazienti che hanno ricevuto una terapia immunosoppressiva sono risultati anche avere un tasso di mortalità più elevato per COVID-19 rispetto a quelli che non hanno ricevuto tale trattamento.

Lo studio, infine, ha mostrato che l'assunzione di corticosteroidi è associata a un rischio maggiore di COVID-19 grave nei pazienti con malattie autoimmuni [98].

Vaccinazione SARS-CoV-2 nei pazienti con sclerosi sistemica

La vaccinazione contro COVID-19 nei pazienti affetti da sclerosi sistemica è molto importante, in quanto questi pazienti sono considerati ad alto rischio di sviluppare forme gravi di COVID-19 [99].

Le indicazioni alla somministrazione dei vaccini ai soggetti affetti da sclerodermia, non sono diverse da quelle individuate per l'intera popolazione di malati con malattie reumatiche autoimmuni.

È stato dimostrato che i vaccini anti COVID approvati sono sicuri nelle persone con malattie reumatiche autoimmuni e in quelle che ricevono farmaci che influenzano il sistema immunitario.

Tuttavia, le vaccinazioni dovrebbero idealmente essere somministrate quando la malattia è in una fase di quiete (talvolta definita bassa attività di malattia o remissione); è inoltre preferibile vaccinare prima dell'immunosoppressione programmata [100].

Un recente studio intitolato effettuato dal Network Italiano della Sclerosi Sistemica (NIR-SS), ha valutato la risposta immunitaria alla vaccinazione anti-COVID-19 nei pazienti con SSc rispetto agli individui sani. Lo studio ha coinvolto 60 pazienti con SSc e 60 controlli sani e ha dimostrato che la risposta immunitaria alla vaccinazione era simile nei due gruppi. Ciò suggerisce che la vaccinazione anti-COVID-19 è efficace nei pazienti con SSc [101].

Tuttavia, gli autori sottolineano che i pazienti con SSc possono avere un sistema immunitario indebolito e quindi essere più suscettibili agli effetti collaterali della vaccinazione. È quindi importante che questi controllino attentamente eventuali sintomi o effetti collaterali dopo la vaccinazione e li segnalino al proprio medico.

In generale, la vaccinazione contro la COVID-19 è considerata sicura ed efficace nei pazienti con SSc e dovrebbe essere presa in considerazione per ridurre il rischio di sviluppare una COVID-19 grave [102].

Analogamente, uno studio statunitense condotto nel 2021, ha esaminato l'efficacia e la sicurezza della vaccinazione COVID-19 nei pazienti con sclerosi sistemica. Sono stati studiati 111 pazienti con sclerosi sistemica che hanno ricevuto il ciclo completo di vaccinazione Pfizer-BioNTech o Moderna. L'età media dei partecipanti allo studio era di 55 anni, l'89% era di sesso femminile e il 77% aveva una forma sistemica.

I risultati dello studio hanno mostrato che dopo un ciclo completo di vaccinazione, il 96% dei pazienti con sclerosi sistemica ha mostrato anticorpi contro COVID-19, indicando una risposta immunitaria efficace. Inoltre, solo il 6% dei pazienti ha riportato effetti collaterali come mal di testa, affaticamento e dolore al braccio nel punto di iniezione. Nessun paziente ha riportato effetti collaterali gravi.

Lo studio conferma l'efficacia e la sicurezza della vaccinazione COVID-19 nei pazienti con sclerosi sistemica e sottolinea l'importanza della vaccinazione in questo gruppo di pazienti vulnerabili [103].

Uno studio britannico pubblicato nell'aprile 2021, ha rilevato che i vaccini COVID-19 sono sicuri per i pazienti affetti da sclerosi sistemica e non causano gravi effetti collaterali. Lo studio è stato condotto su 127 pazienti con sclerosi sistemica che hanno ricevuto la prima dose del vaccino COVID-19. Tra questi, 64 sono stati vaccinati con il vaccino Pfizer/BioNTech e 63 con il vaccino Oxford/AstraZeneca. Dopo la prima dose di vaccino, è emerso che il 60% dei pazienti ha riportato effetti collaterali. Gli effetti collaterali più comuni riferiti dai pazienti comprendevano dolore nel sito di iniezione, affaticamento, mal di testa, dolori

muscolari e brividi. La maggior parte degli effetti collaterali era di natura lieve o moderata.

Dopo la seconda dose di vaccino, il 26% dei pazienti ha manifestato effetti collaterali. Si tratta di una diminuzione rispetto agli effetti collaterali riscontrati dopo la prima dose. Tuttavia, tra i pazienti che hanno ricevuto il vaccino Pfizer/BioNTech, si è registrato un peggioramento più pronunciato della salute dopo la seconda dose rispetto a quelli che hanno ricevuto il vaccino Oxford/AstraZeneca [104].

PARTE SPERIMENTALE

Introduzione

La pandemia da COVID-19 ha posto serie sfide ai sistemi sanitari di tutto il mondo.

La vaccinazione contro il COVID-19 si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di gravi malattie e di morte causate dal virus. Tuttavia, le persone con malattie autoimmuni sottostanti sono maggiormente a rischio di infezioni gravi e complicazioni causate dalla COVID-19. Una di queste malattie autoimmuni è la sclerosi sistemica (SSc) una condizione rara, autoimmune ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da un eccesso di produzione di collagene, che porta all'indurimento e all'ispessimento della pelle e degli organi interni. Secondo le evidenze scientifiche finora raccolte, provenienti dai dati dei registri e delle coorti di singoli centri, le persone affette da SSc sono a maggior rischio di esiti gravi in caso di infezione da SARS-CoV-2 . Questo dipende dalla disfunzione immunitaria sottostante, dall'utilizzo di terapie immunosoppressive, e dal potenziale danno polmonare.

L'aderenza alla vaccinazione contro COVID-19 nelle persone affette da SSc è ancora in fase di studio. Per questo motivo, è stato condotto uno studio retrospettivo con l'obiettivo principale di valutare l'aderenza alla vaccinazione contro COVID-19 in una coorte di 91 pazienti affetti da SSc, in cura presso il reparto di Medicina Interna a indirizzo immunologico presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova (Liguria, Italia).

Metodi

Questo studio retrospettivo si proponeva l'obiettivo di valutare l'aderenza alla vaccinazione contro SARS-CoV-2 in una coorte di 91 pazienti affetti da SSc.

I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche elettroniche di 91 persone con SSc vaccinate presso l'Ospedale San Martino di Genova tra dicembre 2020 e gennaio 2023.

Per ogni paziente sono state raccolte informazioni cliniche e demografiche, tra cui età e sesso, variante della malattia (eg. diffusa, limitata, scleromiosite etc.), comorbidità incluse altre malattie autoimmuni, complicanze della malattia, coinvolgimento polmonare, eventuale terapia immunosoppressiva, e dati anamnestici come durata della malattia e storia di fumo.

È stato inoltre registrato il vaccino COVID-19 ricevuto, compreso il numero di dosi, la data di vaccinazione e il produttore.

Le statistiche descrittive sono state utilizzate per riassumere le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio. In particolare, queste sono state riportate come media e deviazione standard per le variabili continue e proporzioni e percentuali per le variabili categoriche.

Per analizzare l'associazione tra l'aderenza vaccinale e le caratteristiche dei pazienti in studio è stata effettuata un'analisi di regressione logistica multivariata. I risultati sono stati riportati come odds ratio aggiustati (aOR).

Sono stati individuati come statisticamente significativi i risultati con un valore di $p < 0,05$.

Risultati

La coorte in studio comprendeva 91 pazienti. Fra questi 75 (82,4%) erano donne, 16 (17,6%) erano uomini. L'età media era 66,9 (deviazione standard 14,2).

Nella nostra coorte, la maggior parte dei pazienti (46/91; 50,5%) presentava una variante di malattia limitata, 26/91 (28,6%) pazienti presentavano una variante di malattia diffusa. Il restante 20,9% (19/91) presentava un'altra variante tra cui connettivite, MCTD, scleromiosite e malattia senza sclerodermia.

Fra i pazienti con informazioni sulla copertura vaccinale anti-COVID-19 (69/91; 75,8%), 1 (1,1%) non era mai stato vaccinato, 8 (8,8%) avevano ricevuto un ciclo primario di due dosi senza ulteriori somministrazioni, 34 (37,4%) avevano ricevuto 3 dosi, 24 (26,4%) avevano ricevuto 4 dosi e 2 (2,2%) avevano ricevuto 5 dosi.

In generale, il tasso di vaccinazione del campione per cui erano disponibili informazioni sullo stato vaccinale (69/91), superava quello della popolazione generale (98,55% vs. 91,63%)

Tutti i vaccini effettuati utilizzavano una piattaforma a mRNA [Comirnaty (BioNTech and Pfizer), Spikevax (Moderna)].

Fra quelli che hanno effettuato la seconda o terza dose booster in aggiunta al ciclo primario (26/91; 28,6%), 10 (10,9%) erano stati vaccinati con il vaccino aggiornato bivalente Comirnaty Omicron BA1.

Coperture vaccinali per sesso ed età

Tabella 1 – Distribuzione per sesso e fascia d'età del numero di dosi di vaccino anti COVID-19 somministrate

N. dosi	F (n,%)				F Tot	M (n, %)				M Tot
	25-49	50-64	65-79	80+		25-49	50-64	65-79	80+	
0	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	3 (4)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (27,)	7 (9,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	1 (6,3)
3	5 (6,7)	10 (13,3)	9 (12)	5 (6,7)	29 (38,7)	1 (6,3)	2 (12,5)	2 (12,5)	0 (0)	5 (31,3)
4	0 (0)	4 (5,3)	12 (16)	8 (10,7)	24 (32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	1 (6,3)	0 (0)	1 (6,3)
NN	3 (4)	6 (8)	3 (4)	1 (1,3)	13 (17,3)	0 (0)	3 (18,8)	3 (18,8)	3 (18,8)	9 (56,3)
Tot	11 (14,7)	23 (30,7)	25 (33,3)	16 (21,3)	75 (100)	1 (6,3)	5 (31,3)	6 (37,5)	4 (25)	16 (100)

Fra le donne di cui erano disponibili le informazioni di copertura vaccinale, 1/75 (1,3%) non era mai stata vaccinata contro il COVID-19, 7/75(9,3%) erano state vaccinate con un ciclo completo di due dosi senza ulteriori booster, 54/75 (72%) avevano ricevuto almeno una dose booster.

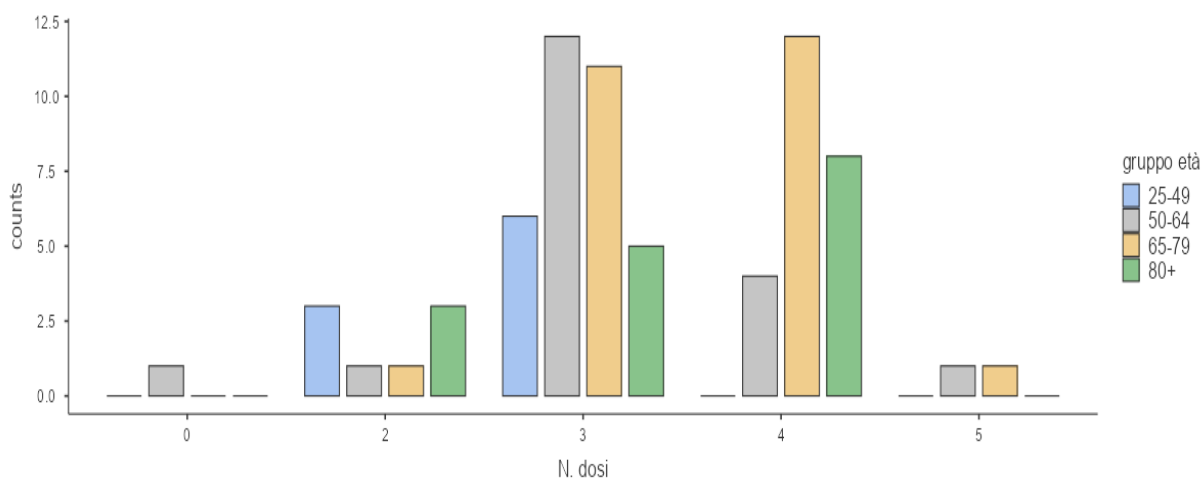
Fra gli uomini di cui erano disponibili le informazioni di copertura vaccinale, tutti erano stati vaccinati con almeno 2 dosi. In particolare, solo 1 persona (1/16; 6,3%) aveva ricevuto un ciclo completo di due dosi senza ulteriori booster, 6/16 (37,5%) avevano ricevuto almeno una dose booster.

Per quanto riguarda l'età, i gruppi 50-64 e 65-79, contenevano il maggior numero di individui vaccinati con dosi addizionali rispetto al ciclo primario. In particolare, 17/28 (60,7%) individui di età 50-64, e 24/31 (77,4%) individui di età 65-79 avevano ricevuto almeno un booster.

Il test del chi quadrato non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel numero di dosi di vaccino effettuate in relazione al sesso e all'età.

Dettagli aggiuntivi sulle proporzioni di copertura vaccinale rispetto a sesso ed età sono presenti in Tabella 1 e Figura 1.

Figura 1 – Distribuzione per fascia d'età del numero di dosi di vaccino anti COVID-19 somministrate



Coperture vaccinali per variante di malattia

Tabella 2 – Distribuzione variante di malattia di dosi di vaccino anti COVID-19 somministrate

N. dosi	connettivite	diffusa	limitata	MCTD	scleromiosite	senza sclerodermia	Tot
0	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(1,1)
2	0 (0)	1 (1,1)	6 (6,6)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	8(8,8)
3	4 (4,4)	11 (12,1)	13 (14,3)	3 (3,3)	3 (3,3)	0 (0)	34(37,4)
4	0 (0)	6 (6,6)	15 (16,5)	2 (2,2)	1 (1,1)	0 (0)	24(26,4)
5	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2(2,2)
NN	2 (2,2)	7 (7,7)	11 (12,1)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	22(24,2)
Tot	7(7,7)	26(28,6)	46(50,5)	5 (5,5)	6(6,6)	1(1,1)	91(100)

La maggior parte dei pazienti presentava una variante di malattia limitata (50,5%) o diffusa (28,6%) dei pazienti presentava una variante di malattia diffusa. Il test del chi quadrato non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel numero di dosi di vaccino effettuate in relazione alla variante di malattia.

Coperture vaccinali per fattore di rischio

Nella coorte in studio, il 58,2% dei pazienti presentava almeno un'altra malattia autoimmune, 90,1% dei pazienti avevano comorbidità, il 65,9% aveva subito complicanze di malattia, il 45,1% presentava coinvolgimento polmonare, e 42,7% erano fumatori (7,7% attuali e 38,5% ex fumatori).

Il test del chi quadrato non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel numero di dosi di vaccino effettuate in relazione ai suddetti fattori di rischio.

Dettagli sulle proporzioni di copertura vaccinale rispetto alla terapia immunosoppressiva e gli altri fattori di rischio sono descritti, rispettivamente, in Figura 2 e Tabella 3.

Figura 2 – Distribuzione dosi di vaccino anti COVID-19 somministrate in relazione al trattamento immunosoppressivo

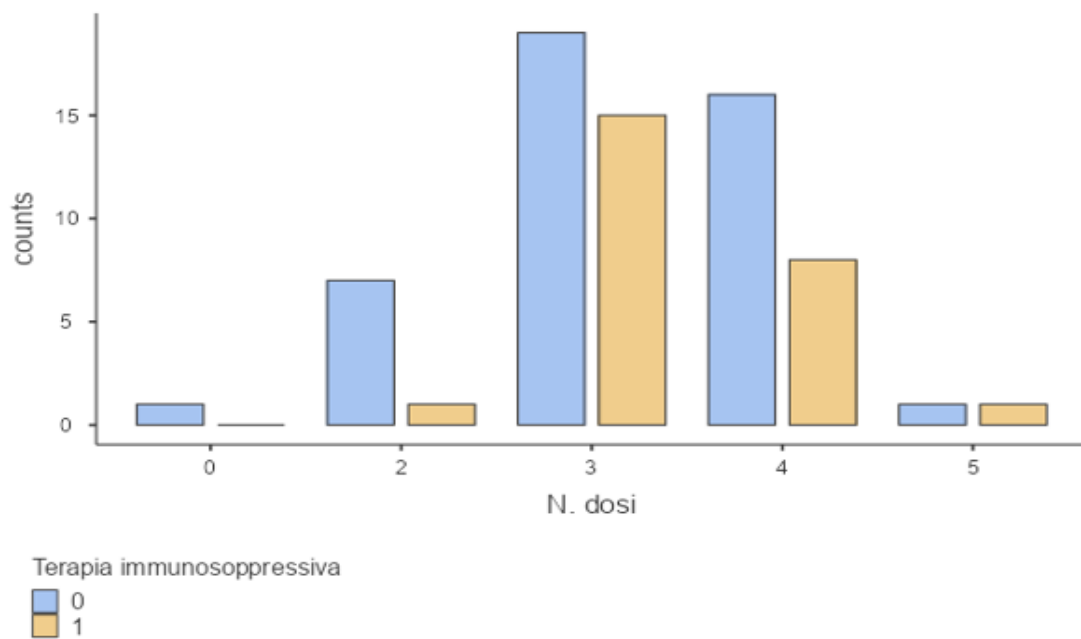


Tabella 3 – Distribuzione dosi di vaccino anti COVID-19 somministrate in base ai fattori di rischio (altre malattie autoimmuni, comorbidità, complicanze di malattia, coinvolgimento polmonare, fumo)

N.Dosi	Altra malattia autoimmune			Comorbidità		Complicanze		Coinvolgimento polmonare			Fumatore		
	No	Si	NN	No	Si	No	Si	No	Si	NN	No	Si	EX
0	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)
2	2 (2,2)	3 (3,3)	3 (3,3)	1 (1,1)	7 (7,7)	5 (5,5)	3 (3,3)	6 (6,6)	1 (1,1)	1 (1,1)	3 (3,3)	1 (1,1)	3 (3,3)
3	6 (6,6)	23 (25,3)	5 (5,5)	4 (4,4)	30 (33)	14 (15,4)	20 (22)	21 (23,1)	13 (14,3)	0 (0)	19 (20,9)	1 (1,1)	14 (15,4)
4	6 (6,6)	14 (15,4)	4 (4,4)	1 (1,1)	23 (25,3)	6 (6,6)	18 (19,8)	11 (12,1)	12 (13,2)	1 (1,1)	15 (16,5)	0 (0)	9 (9,9)
5	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)	0 (0)	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)
NN	6 (6,6)	12 (13,2)	4 (4,4)	3 (3,3)	19 (20,9)	5 (5,5)	17 (18,7)	8 (8,8)	13 (14,3)	1 (1,1)	9 (9,9)	5 (5,5)	7 (7,7)
Tot	21 (23,1)	53 (58,2)	17 (18,7)	9 (9,9)	82 (90,1)	31 (34,1)	60 (65,9)	47 (51,6)	41 (45,1)	3 (3,3)	47 (51,6)	7 (7,7)	35 (38,5)

Fattori associati alla vaccinazione anti-COVID-19

L'analisi di regressione logistica multivariata ha mostrato che sesso, comorbilità, complicanze della malattia e coinvolgimento polmonare non sono statisticamente associati all'aver effettuato almeno una dose booster successivamente al ciclo vaccinale primario.

Il gruppo di età 65-79 ha mostrato, rispetto al gruppo più giovane di riferimento (25-49), una possibilità 21,9 volte maggiore di aver effettuato almeno una dose booster successivamente al ciclo vaccinale primario (aOR 21,9; p 0,034).

Nonostante non rientri nei valori di significatività statistica determinati nei metodi ($p < 0,05$), l'essere in trattamento immunosoppressivo ha mostrato una certa associazione positiva con la ricezione di almeno una dose booster successivamente al ciclo vaccinale primario (aOR 11,7; p 0,063).

Tabella 4 – Analisi di regressione logistica multivariata dell’associazione tra le caratteristiche dei pazienti in studio e il completamento di almeno un ciclo vaccinale primario più booster

Caratteristiche	P value	Odds ratio	CI Lower	CI Upper
Intercept	0.996	6.08e+7	0.0000	Inf
SESSO:				
M – F	0.996	4.70e+7	0.0000	Inf
gruppo età:				
50-64 – 25-49	0.390	2.988	0.2464	36.23
65-79 – 25-49	0.034*	21.883	1.2565	381.11
80+ – 25-49	0.058	11.526	0.9226	144.00
Comorbidità Si/no:				
1 – 0	0.996	8.09e-9	0.0000	Inf
Complicanze si/no:				
1 – 0	0.616	1.603	0.2544	10.10
Terapia immunosoppressiva:				
1 – 0	0.063	11.682	0.8772	155.57
Coinvolgimento polmonare:				
1 – 0	0.746	0.707	0.0866	5.77

Discussione e Conclusioni

Per quanto riguarda le variabili analizzate, l'età compresa tra 65-79 anni è risultata essere l'unica caratteristica della popolazione statisticamente associata con l'effettuazione di almeno un booster in aggiunta al ciclo primario di due dosi. Nonostante non rientrasse nei valori di significatività statistica determinati nei metodi, anche il trattamento immunosoppressivo in atto ha mostrato una certa associazione positiva con la ricezione di almeno una dose booster successivamente al ciclo vaccinale primario. E' possibile che altre differenze nelle caratteristiche del campione studiato in relazione allo stato vaccinale non abbiano raggiunto il valore soglia di significatività statistica a causa dall'eterogeneità della popolazione e della scarsa dimensione del campione analizzato, rappresentati i maggiori limiti del nostro studio.

Nel corso della pandemia da COVID-19, in Europa e in Italia, sono stati resi disponibili diversi vaccini COVID-19, con sicurezza ed efficacia consolidate nella popolazione generale. Tuttavia, per le persone affette da malattie reumatiche sistemiche, che potrebbero avere un profilo di rischio e beneficio unico, sono state inizialmente sollevate preoccupazioni specifiche su come la loro malattia di base o le loro terapie immunomodulanti influenzino i benefici e la sicurezza della vaccinazione COVID-19. Queste preoccupazioni sono state ulteriormente complicate dall'eterogeneità dell'introduzione e dell'accesso al vaccino e dai consigli contrastanti dei medici in risposta alle raccomandazioni delle principali organizzazioni.

Con il passare del tempo, diversi studi sono stati in grado di dimostrare che i vaccini anti-COVID-19 approvati sono sicuri nelle persone con malattie reumatiche autoimmuni e in quelle che ricevono farmaci che influenzano il sistema immunitario. I pazienti con sclerosi sistemica sono potenzialmente a maggior rischio di esiti sfavorevoli legati al COVID-19 a causa di un sistema immunitario alterato, della presenza di un coinvolgimento cardio-polmonare

come fibrosi polmonare e ipertensione arteriosa polmonare e dell'uso di farmaci immunosoppressori. Pertanto, la vaccinazione è fondamentale per ridurre la trasmissione e la gravità dell'infezione da COVID-19 nella popolazione sclerodermica.

Nella popolazione in studio, all'interno del gruppo per cui erano disponibili informazioni sulle coperture vaccinali, il tasso di vaccinazione anti-COVID-19 è risultato superiore rispetto alla popolazione generale, a riprova del fatto che la raccomandazione di cui sono oggetto i pazienti in studio, in quanto fragili e affetti da sclerosi sistemica, seguiti presso l'Ospedale Policlinico San Martino, viene recepita positivamente. Appare quindi fondamentale continuare a sensibilizzare e informare la popolazione target riguardo i benefici dell'immunoprofilassi attiva.

Bibliografia

1. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci*. 2022 Mar;38(3):187-195. doi: 10.1002/kjm2.12505. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35234358.
2. Kucharz EJ, Kopeć-Mędrek M. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Aug;26(5):875-880. doi: 10.17219/acem/64334. PMID: 29068586.
3. Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Oct;104(8):654-66. doi: 10.1016/j.adengl.2012.10.012. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23948159.
4. Cabane J; Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie. Critères de classification des sclérodermies [Classification criteria of scleroderma]. *Presse Med*. 2006 Dec;35(12 Pt 2):1916-22. French. doi: 10.1016/s0755-4982(06)74925-9. PMID: 17159717.
5. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review 2008 – Elsevier
6. (Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):163-9.)
7. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257–73
8. Ciaffi, J., Morabito, M. F., Ruscitti, P., D'Angelo, S., Mancarella, L., Brusi, V., Abignano, G., Pucino, V., Giacomelli, R., Meliconi, R., & Ursini, F. (2021).

Incidence, prevalence and mortality of systemic sclerosis in Italy: a nationwide population-based study using administrative health data. *Rheumatology international*, 41(1), 129–137. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04720-3>

9. *Osservatorio malattie rare. Malattie rare. Disponibile al <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare>. Accesso effettuato il 28/02/2023.*
10. De Almeida Chaves, S., Porel, T., Mounié, M. et al. Sine scleroderma, limited cutaneous, and diffused cutaneous systemic sclerosis survival and predictors of mortality. *Arthritis Res Ther* 23, 295 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02672-y>
11. Pharmastar. (2019, 27 Dicembre). Sclerodermia, la sopravvivenza dipende dall'impegno polmonare. Pharmastar. *Disponibile al: <https://www.pharmastar.it/news/orto-reuma/sclerodermia-la-sopravvivenza-dipende-dall-impegno-polmonare-14300>* Accesso effettuato il 05/03/2023.
12. Hawk A, English JC 3rd. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg*. 2001 Mar;20(1):27-37. doi: 10.1053/sder.2001.23093. PMID: 11308134.
13. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):374-92. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.004. PMID: 16966019.
14. Salazar G, Mayes M, Genetics, Epigenetics, and Genomics of Systemic Sclerosis, *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug;41(3):345-66. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.001. Epub 2015 May 20.
15. Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Jun;18(3):271-90. doi: 10.1016/j.berh.2004.03.001. PMID: 15158741.

16. Bellando Randone S, Guiducci S, Matucci Cerinic M, Systemic sclerosis and infections, *Autoimmun Rev.* 2008 Oct;8(1):36-40. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.022. Epub 2008 Aug 13
17. Hausteil UF. Systemic sclerosis-scleroderma. *Dermatol Online J.* 2002 Jun;8(1):3. PMID: 12165213.
18. Szymańska E, Maj M, Rudnicka L. Twardzina układowa--przebieg kliniczny i możliwości terapeutyczne [Systemic sclerosis--clinical course and treatment possibilities]. *Przegl Lek.* 2005;62(12):1538-41. Polish. PMID: 16786791.
19. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013 Jul-Aug;31(4):432-437. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.010. PMID: 23806160.
20. Denton, C., Black, C. & Abraham, D. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2, 134–144 (2006). <https://doi.org/10.1038/ncprheum0115>.
21. Brown M, O'Reilly S, The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis, *Clin Exp Immunol.* 2019 Mar;195(3):310-321. doi: 10.1111/cei.13238. Epub 2018 Dec 10
22. Oriente A et al Interleukin-13 modulates collagen homeostasis in human skin and keloid fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292:988–94
23. Baraut J et al Transforming growth factor-beta increases interleukin-13 synthesis via GATA-3 transcription factor in T-lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:196.
24. (Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1918–27.)
25. (Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F et al Stimulatory

- autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:2667–76.)
26. (Volkman ER, Tashkin DP, Roth MD et al Changes in plasma CXCL4 levels are associated with improvements in lung function in patients receiving immunosuppressive therapy for systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:305)
 27. (O'Reilly S, Huggle T, van Laar JM. T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. *Rheumatology (Oxf)* 2012; 51:1540–9)
 28. (Radstake TR, van Bon L, Broen J, Wenink M, Santegoets K, Deng Y, Hussaini A, Simms R, Cruikshank WW, Lafyatis R. Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression. *PLoS One*. 2009 Jun 22;4(6):e5981. doi: 10.1371/journal.pone.0005981. PMID: 19543397; PMCID: PMC2695559.)
 29. (Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012 Oct;224(2):309-17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013. Epub 2012 May 18. PMID: 22673743.)
 30. (Skaug B, Assassi S. Biomarkers in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Nov;31(6):595-602. doi: 10.1097/BOR.0000000000000656. PMID: 31436584; PMCID: PMC7185900.)
 31. (Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010 Jan;37(1):42-53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x. PMID: 20175839.)
 32. (Żebryk P, Puszczewicz M. Autoprzeciwiała w twar-dzinie układowej [Autoantibodies in systemic sclerosis].

Postepy Hig Med Dosw (Online). 2015 May 22;69:654-60. Polish. doi: 10.5604/17322693.1154085. PMID: 26035026.)

33. (Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, Goulet JR, Rich E, Grodzicky T, Raymond Y, Sénécal JL. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3902-12. doi: 10.1002/art.24038. PMID: 19035499.)
34. Gupta RA, Fiorentino D. Localized scleroderma and systemic sclerosis: is there a connection? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Dec;21(6):1025-36. doi: 10.1016/j.berh.2007.09.003. PMID: 18068859.
35. (Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, Distler O, Foeldvari I, Kuwana M, Matucci-Cerinic M, Mayes M, Medsger T Jr, Merkel PA, Pope JE, Seibold JR, Steen V, Stevens W, Denton CP. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017 Jan-Apr;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231. PMID: 28516167; PMCID: PMC5431585.)
36. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol.* 2015 Jan-Feb;90(1):62-73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890. PMID: 25672301; PMCID: PMC4323700.
37. (Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial

pneumonia. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):560-7. doi: 10.1148/radiol.2322031223. PMID: 15286324.)

38. (Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orie JE, Bernstein RL, Kiernan JM, Medsger TA Jr. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1990 May;17(5):656-62. PMID: 2359076.)
39. (Reveille JD, Solomon DH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 15;49(3):399-412. doi: 10.1002/art.11113. PMID: 12794797.)
40. (Wells AU. Pulmonary function tests in connective tissue disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;28(4):379-88. doi: 10.1055/s-2007-985610. PMID: 17764056.)
41. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, Cormier C, Allanore Y. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1871-8. doi: 10.1002/acr.21761. PMID: 22730393.
42. Girschick HJ. Sklerodermie im Kindes- und Jugendalter. Neue Aspekte zu Klassifikation, Atiologie und Therapie [Scleroderma in childhood and adolescence. New aspects on classification, etiology and therapy]. *Z Rheumatol*. 2008 Mar;67(2):128-36. German. doi: 10.1007/s00393-007-0253-6. PMID: 18299854.
43. Johnson, S.R. New ACR EULAR Guidelines for Systemic Sclerosis Classification. *Curr Rheumatol Rep* 17, 32 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0506-3>

44. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, Cormier C, Allanore Y. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Dec;64(12):1871-8. doi: 10.1002/acr.21761. PMID: 22730393.
45. Nihtyanova SI, Ong VH, Denton CP. Current management strategies for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Mar-Apr;32(2 Suppl 81):156-64. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24742450.
46. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirjak L, Damjanov N, Del Galdo F, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, Figelstone K, Frerix M, Furst DE, Guiducci S, Hunzelmann N, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Herrick AL, van den Hoogen F, van Laar JM, Riemekasten G, Silver R, Smith V, Sulli A, Tarnier I, Tyndall A, Welling J, Wigley F, Valentini G, Walker UA, Zulian F, Müller-Ladner U; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27941129.
47. (Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M; Gruppo di ricerca sullo studio del polmone della sclerosi sistemica. Ciclofosfamide versus placebo nella malattia polmonare sclerodermica. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120. PMID: 16790698).

48. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, 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. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24442885.
49. (Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(7):883-898. doi: 10.1111/apt.13963. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28185291; PMCID: PMC5576448.)
50. Camino A, Madrid AH, Rebollo JM, Peña G, Socas AG, Moro C. Ablación con radiofrecuencia de taquicardia ventricular monomorfa recurrente en una paciente con esclerodermia sistémica severa [Radiofrequency ablation of recurrent monomorphic ventricular tachycardia in a patient with severe systemic scleroderma]. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Mar;54(3):405-8. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(01)76322-1. PMID: 11262381.
51. Cottin V, Brown KK. Malattia polmonare interstiziale associata a sclerosi sistemica (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019 Jan 18;20(1):13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7. PMID: 30658650; PMCID: PMC6339436.
52. Jakovljevic M, Bjedov S, Jaksic N, Jakovljevic I. COVID-19 Pandemia and Public and Global Mental Health from the Perspective of Global Health Securit. *Psychiatr Danub*. 2020 Spring;32(1):6-14. doi: 10.24869/psyd.2020.6. PMID: 32303023.
53. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra

S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36. PMID: 33664170.

54. Rehman SU, Rehman SU, Yoo HH. COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2021 Oct;142:112015. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112015. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34388532; PMCID: PMC8339548.
55. Rehman SU, Rehman SU, Yoo HH. COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2021 Oct;142:112015. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112015. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34388532; PMCID: PM Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 29;538:226-230. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.069. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33139015; PMCID: PMC7598306.
56. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021 Feb;23(2):e3303. doi: 10.1002/jgm.3303. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33305456; PMCID: PMC7883242.
57. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 Dashboard. Disponibile al: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accesso effettuato il 28/02/2023.
58. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* 2020; 396:313.
59. Ministero della Salute. Dashboard COVID-19.

Disponibile al:

<https://opendata.mds.maps.arcgis.com/apps/dashboards/0f1c9a02467b45a7b4ca12d8ba296596>. Accesso effettuato il 01/03/2023.

60. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:2311.
61. Chagla Z, Hota S, Khan S, et al. Re: It Is Time to Address Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e3981.
62. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020; 582:557.
63. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020 Oct 23;371:m3862. doi: 10.1136/bmj.m3862. PMID: 33097561.
64. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020. PMID: 32269085; PMCID: PMC7144260.
65. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17:701.
66. Van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2021; 73:e1089.
67. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among

close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63:706.

68. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 383:885.
69. Ma Q, Liu J, Liu Q, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2137257.
70. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020; 323:2195.
71. Garg S, Patel K, Pham H, et al. Tendenze cliniche tra gli adulti statunitensi ricoverati con COVID-19, da marzo a dicembre 2020: Uno studio trasversale. *Ann Intern Med* 2021; 174:1409.
72. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ* 2022; 377:e069590.
73. Wang C, Kang K, Gao Y, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 173:499.
74. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly*

Rep 2020; 69:1450.

75. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8:ofab201.
76. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis* 2022; 226:1593.
77. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV* 2021; 8:e24.
78. Yendewa GA, Perez JA, Schlick K, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 among people living with HIV in the United States: A multicenter study from a large global health research network (TriNetX). *Open Forum Infect Dis* 2021.
79. Singson JRC, Kirley PD, Pham H, et al. Factors Associated with Severe Outcomes Among Immunocompromised Adults Hospitalized for COVID-19 - COVID-NET, 10 States, March 2020-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71:878.
80. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Orlando G, Borghi V, Santoro A, Di Gaetano M, Puzzolante C, Carli F, Bedini A, Corradi L, Fantini R, Castaniere I, Tabbì L, Girardis M, Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, Pascale R, Dolci G, Brugioni L, Pietrangelo A, Cossarizza A, Pea F,

Clini E, Salvarani C, Massari M, Viale PL, Mussini C. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e474-e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9. Epub 2020 Jun 24. Erratum in: *Lancet Rheumatol*. 2020 Oct;2(10):e591. PMID: 32835257; PMCID: PMC7314456.

81. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020 Dec 15;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33053381; PMCID: PMC7548059.
82. European Medicine Agency (EMA). COVID-19 vaccines. Disponibile al <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>. Accesso effettuato il 01/03/2023.
83. Wack S, Patton T, Ferris LK. COVID-19 vaccine safety and efficacy in patients with immune-mediated inflammatory disease: Review of available evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Nov;85(5):1274-1284. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.054. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34363909; PMCID: PMC8336973.
84. Watson, O. J., Barnsley, G., Toor, J., Hogan, A. B., Winskill, P., & Ghani, A. C. (2022). Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(9), 1293–1302. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6)
85. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-

Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujadidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbald AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):98. PMID: 33306989; PMCID: PMC7723445.

86. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219.

87. Polack, F.P., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
88. Baden, L.R., et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
89. Voysey, M., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Feb 6;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
90. Keech, C., et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(24):2320-2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920.
91. Sadoff, J., et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 21. doi: 10.1056/NEJMoa2101544.
92. Ministero della Salute. Report vaccini anti COVID-19. Disponibile al <https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/>. Accesso effettuato il 02/03/2023
93. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, Hoff P, Schirmer JH, Zeuner R, Friedrichs A, Steinbach A, Knies C, Markewitz RD, Morrison PJ, Gerdes S, Schreiber S, Hoyer BF. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients

with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1306-1311. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33762264; PMCID: PMC8117443.

94. Saad, M. A., Alfishawy, M., Nassar, M., Mohamed, M., Esene, I. N., & Elbendary, A. (2021). COVID-19 and Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Reported Cases. *Current rheumatology reviews*, 17(2), 193–204. <https://doi.org/10.2174/1573397116666201029155856>
95. Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases". *Clin Immunol*. 2021 Mar;224:108665. doi: 10.1016/j.clim.2021.108665. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33429060; PMCID: PMC7833091.
96. Barbhaiya M, Feldman CH, Guan H, et al. Prevalence and characteristics of SARS-CoV-2 infections in a Canadian cohort of patients with systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *CMAJ*. 2021;193(14):E457-E464. doi: 10.1503/cmaj.202085
97. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US "hot spot". *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(12):2004-2014. doi:10.1002/art.41733.
98. Benucci M, Damiani A, Gobbi FL, et al. SARS-CoV-2 infection and rheumatoid arthritis: epidemiology and clinical implications in a nationwide cohort study. *Clin Exp*

Rheumatol. 2020;38(4):748-753.

99. Anand, S., et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. *Nature*. 2021 Apr;591(7851):666-670. doi: 10.1038/s41586-021-03375-6.
100. European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR). Disponibile al <https://www.eular.org/eular-sars-cov-2-vaccination-rmd-patients>. Accesso effettuato il 02/03/2023.
101. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar-M P, Sharma A, Patel YI, Kennedy NA, Kim AHJ, Sharma V, Sebastian S. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022 Jan;21(1):102927. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102927. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34474172; PMCID: PMC8404391.
102. Matucci-Cerinic M, Guiducci S, Santaniello A, et al. Incidence and characteristics of COVID-19 in Italian patients with systemic sclerosis: A population-based study from the Italian Network of Systemic Sclerosis (NIR-SS). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(5):673-678. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218073.
103. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Patients with Rheumatic Diseases: Interim Results of a Prospective Cohort Study. *Lancet Rheumatol*. 2021 May;3(5):e319-e326. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00108-3. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33880476; PMCID: PMC8049113.
104. Christopher J Edwards, Michael F McDermott, Rachel O'Brien, et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with

Scleroderma: the UK Scleroderma Study Group experience.
Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:e159.