



UNIVERSITÀ DI PISA

*Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie
in Medicina e Chirurgia*

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di laurea

*Utilizzo delle vaccinazioni in pazienti con malattie
autoimmuni sistemiche: analisi di una coorte di pazienti*

Relatore:

Prof.ssa Marta Mosca

Candidato:

Luca Maggi

Anno Accademico 2015-2016

INDICE

RIASSUNTO	1
INTRODUZIONE	3
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	3
<i>Definizione ed epidemiologia</i>	3
<i>Eziopatogenesi</i>	3
<i>Patogenesi</i>	6
<i>Caratteristiche cliniche</i>	7
<i>Parametri di laboratorio</i>	10
<i>Diagnosi</i>	12
<i>Terapia</i>	15
<i>Prognosi</i>	17
INFEZIONI NEL LES	19
VACCINI	21
VACCINI E AUTOIMMUNITA'	23
RACCOMANDAZIONI EULAR PER L'UTILIZZO DEI VACCINI	29
OBIETTIVI DELLO STUDIO	31
PAZIENTI E METODI	32
DISEGNO DELLO STUDIO	32
VALUTAZIONE DEI PAZIENTI	32
SOMMINISTRAZIONE QUESTIONARIO	34
ANALISI STATISTICA	34
RISULTATI	35
DESCRIZIONE DEL CAMPIONE	35
PAZIENTI CON LES	36
<i>Età alla valutazione e durata della malattia</i>	36
<i>Comorbidità</i>	36
<i>Impegno d'organo cumulativo</i>	36
<i>Impegno d'organo attuale</i>	37
<i>Terapie in atto</i>	38
<i>Valori clinimetrici</i>	39
<i>Profilo anticorpale</i>	40
PAZIENTI NON-LES	40
<i>Età alla valutazione e durata della malattia</i>	40
<i>Terapie in atto</i>	41
RISPOSTE AI QUESTIONARI	42
<i>Utilizzo dei vaccini</i>	42
<i>Reazioni ai vaccini</i>	43
CONFRONTO TRA LES E NON-LES	44
DISCUSSIONE	48
CONCLUSIONE	51

ALLEGATI.....	52
ALLEGATO 1.....	52
ALLEGATO 2.....	53
ALLEGATO 3.....	54
BIBLIOGRAFIA.....	57

RIASSUNTO

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica, a patogenesi autoimmunitaria, con interessamento multisistemico e quadro clinico estremamente variabile. La sopravvivenza dei pazienti affetti da LES negli Stati Uniti e in Europa è, approssimativamente, del 95% a 5 anni, del 90% a 10 anni e del 78% a 20 anni. Le infezioni sono riconosciute come una delle cause principali di mortalità e di morbidità in tali pazienti.

La vaccinazione rappresenta un'efficace strategia per la prevenzione di alcune malattie infettive anche in pazienti con LES; in particolare la vaccinazione contro virus influenzale si è dimostrata sicura in tali pazienti e capace di garantire un effetto protettivo. Raccomandazioni internazionali, infatti, supportano l'utilizzo di tale vaccino nei pazienti con LES. D'altro lato, i dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia di altri vaccini sono più scarsi e frammentari.

Nel corso degli anni 2015-2016 è stato registrato in Toscana un numero inaspettatamente elevato di casi di meningite C. Ne è derivata una campagna di sensibilizzazione diffusa su tutto il territorio regionale e l'attivazione di un programma di vaccinazioni per le categorie a rischio.

Lo scopo principale di questo studio è quello di valutare l'aderenza alle raccomandazioni sulla vaccinazione anti-influenzale e anti-meningococco C in una coorte di pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche. Con questo obiettivo è stato effettuato uno studio trasversale monocentrico in cui sono stati arruolati pazienti consecutivi afferenti al nostro centro con diagnosi di LES; come gruppo di controllo sono stati arruolati pazienti seguiti per altre malattie autoimmuni sistemiche (artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, sclerosi sistemica).

L'obiettivo secondario è quello di valutare l'incidenza di eventi avversi nei pazienti che si sono sottoposti ad una o ad entrambe le vaccinazioni. Questa indagine è stata realizzata mediante la somministrazione di un questionario creato ad hoc.

Dallo studio è emerso che, nella popolazione in oggetto, l'aderenza alle raccomandazioni sulle vaccinazioni è bassa per quanto concerne la vaccinazione antinfluenzale; è stato anche riscontrato un basso tasso di adesione alla campagna di vaccinazione anti-meningococco C.

È emerso inoltre che i vaccini in analisi hanno un alto profilo di sicurezza, dato che pazienti che hanno effettuato tali vaccinazioni non hanno avuto nessuna riacutizzazione della malattia e solo alcuni hanno riferito qualche sintomo avverso aspecifico quali febbre e malessere.

INTRODUZIONE

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Definizione ed epidemiologia

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica, a patogenesi autoimmunitaria, con interessamento multisistemico e quadro clinico estremamente variabile. Come molte malattie autoimmuni colpisce prevalentemente le donne, con un rapporto femmine/maschi di 10:1, che scende a 2:1 nelle forme pediatriche e senili¹. La prevalenza della malattia varia da 10 a 122 casi su 100.000 persone con una differenza tra razza africana con 120 casi su 100.000, con una prevalenza di 50 su 100.000 tra gli Asiatici e 12,5 su 100.000 tra i caucasici. Insorge generalmente in un'età compresa tra i 15 e 40 anni ma può presentarsi a qualsiasi età, anche nella prima infanzia². L'incidenza è stimata tra i 2 e 10 casi di LES su 100.000 abitanti per anno³.

Eziopatogenesi

L'eziologia del LES è sconosciuta, ma la presenza di un numero apparentemente illimitato di autoanticorpi indica che il difetto fondamentale è un deficit della tolleranza immunologica verso gli antigeni self. Come per la maggior parte delle malattie autoimmuni, alla patogenesi del LES contribuiscono fattori genetici e ambientali⁴.

Il LES è una malattia genetica complessa nella quale sono implicati geni MHC (complesso maggiore di istocompatibilità) e vari geni estranei all'MHC. I dati che indicano una predisposizione genetica sono:

- i familiari dei pazienti hanno un rischio più elevato di sviluppare il LES. Fino al 20% dei familiari di primo grado clinicamente sani mostrano autoanticorpi e altre alterazioni immunitarie;
- Il tasso di concordanza è più elevato tra i gemelli monozigotici (>20%) rispetto ai gemelli dizigotici (1-3%);
- Gli studi di associazione con geni del complesso maggiore di istocompatibilità, definito *human leukocyte antigen* (HLA) suggeriscono che questi geni MHC regolino la produzione di determinati autoanticorpi. Alcuni alleli HLA-DQ sono stati associati alla produzione di anticorpi anti-DNAs, anti-Sm e antifosfolipidi, anche se il rischio relativo è basso.
- Alcuni pazienti con LES (6% circa) hanno un deficit congenito delle prime componenti della cascata del complemento, quali C2, C4 o C1q. La carenza di complemento può compromettere la rimozione degli immunocomplessi circolanti da parte dei fagociti mononucleati, favorendone l'accumulo nei tessuti.
- Nei modelli animali di LES, sono stati identificati vari geni predisponenti estranei all'MHC. Il modello animale più studiato è il ceppo murino F1 (NZBxNZW). In varianti di questo ceppo, si sono identificati fino a 20 loci associati alla malattia⁵.

Numerosi dati suggeriscono che, non solo fattori genetici ma anche ambientali e ormonali siano implicati nella patogenesi del LES:

- L'esposizione alla luce ultravioletta (UV) aggrava la malattia in molti pazienti. Questa può infatti indurre apoptosi e alterare il DNA rendendolo immunogeno, probabilmente aumentandone l'affinità per i *Toll Like Receptor* (TLR)⁶. La luce ultravioletta, inoltre, può modulare la risposta immunitaria, ad esempio stimolando i cheratinociti a produrre interleuchina 1 (IL-1), una citochina proinfiammatoria.

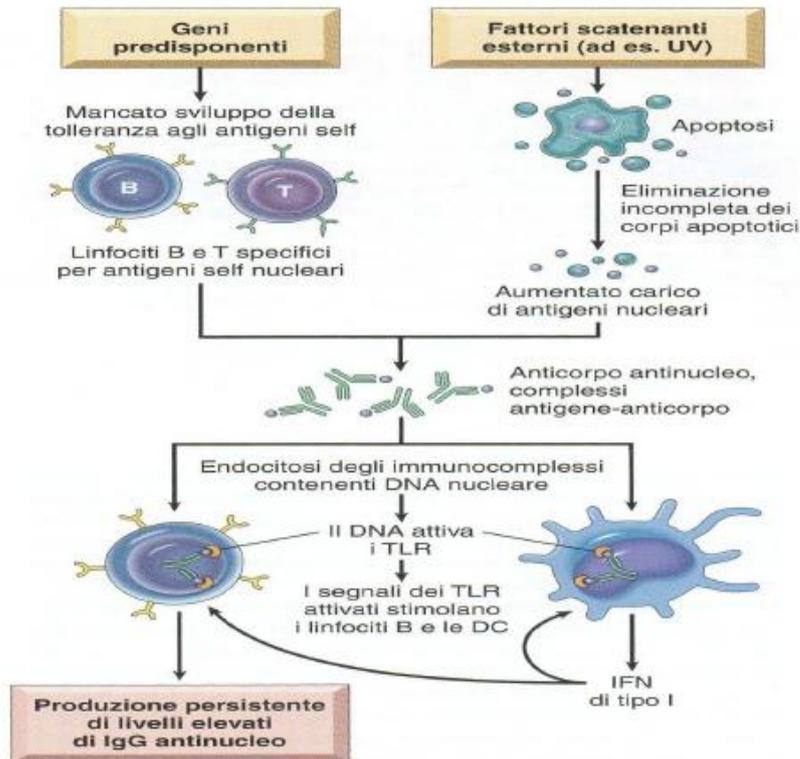
- Gli ormoni sessuali sembrano influire notevolmente sull'insorgenza e sul quadro clinico del LES; nelle donne in età fertile la frequenza del LES è 10 volte superiore rispetto agli uomini di età fra 17 e 55 anni e le riacutizzazioni sono più frequenti durante il ciclo mestruale e in gravidanza.
- Infine, anche i farmaci come l'idralazina, la procainamide e la penicillamina-D possono causare reazioni simili al LES nell'uomo⁷.

Studi clinici e preclinici stanno inoltre rivelando varie aberrazioni immunologiche che nell'insieme possono causare l'attivazione incontrollata e la persistenza di linfociti autoreattivi:

- I deficit di eliminazione dei linfociti B autoreattivi nel midollo osseo e i deficit della tolleranza periferica riducono la tolleranza dei linfociti B agli antigeni self⁸.
- I dati sperimentali dei modelli animali e di alcuni pazienti con LES indicano che anche i linfociti T helper CD4+ autoreattivi ad antigeni self nucleosomiali evadono la tolleranza, contribuendo alla produzione di autoanticorpi patogeni ad alta affinità⁹.
- Il DNA nucleare e l'RNA presenti negli immunocomplessi possono attivare i linfociti B attraverso i TLR che normalmente fungono da sensori dei prodotti microbici, compresi gli acidi nucleici. In tal modo, i linfociti B reattivi contro gli antigeni self nucleari possono ricevere segnali accessori dai TLR e venire attivati, aumentando la produzione di autoanticorpi¹⁰.
- Un'altra citochina verosimilmente implicata nell'attivazione incontrollata dei linfociti B è BAFF (o BLys), un membro della famiglia *tumor necrosis factor* (TNF) che promuove la sopravvivenza dei linfociti B¹¹.

Patogenesi

Risultati ottenuti da studi clinici hanno permesso di sviluppare un'ipotesi patogenetica del LES (Figura 1). Secondo tale ipotesi, l'irradiazione UV e altri fattori ambientali causano apoptosi cellulare, mentre il deficit nella rimozione dei nuclei apoptotici genererebbe un sovraccarico di antigeni nucleari¹². A loro volta, anomalie congenite dei linfociti B e T interferirebbero con la tolleranza immunologica promuovendo la sopravvivenza e l'attivazione dei linfociti autoreattivi che, stimolati dagli antigeni self nucleari, produrrebbero anticorpi antinucleo. Gli immunocomplessi così formati si legherebbero ai recettori Fc dei linfociti B e delle cellule dendritiche e verrebbero internalizzati. Gli acidi nucleici derivati dai nuclei apoptotici, inoltre, legandosi ai TLR, stimolerebbero linfociti B a produrre autoanticorpi e le cellule dendritiche a produrre interferoni e altre citochine, potenziando ulteriormente la risposta autoimmune e l'apoptosi. Il risultato sarebbe un circolo vizioso in cui gli antigeni rilasciati dalle cellule apoptotiche attivano la risposta autoimmune con produzione di autoanticorpi ad alta affinità. Indipendentemente dal processo di formazione, gli autoanticorpi sono senza dubbio mediatori delle lesioni tissutali. Le lesioni viscerali sono dunque causate principalmente dagli immunocomplessi, definita ipersensibilità di tipo III¹³.



(Tratto da: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran-Pathologic basis of disease. 8th ed Elsevier;2010)

Figura 1. Schema patogenetico del LES.

Caratteristiche cliniche

Il LES è una malattia multisistemica con un quadro clinico molto variabile (Figura 2). Il paziente tipico è una giovane donna in età fertile, con alcune delle seguenti manifestazioni cliniche: eritema a farfalla del volto, febbre, dolore articolare senza deformità che interessa una o più articolazioni periferiche (piedi, caviglie, ginocchia, dita, polsi, gomiti, spalle), dolore toracico di tipo pleurítico e fotosensibilità. In molti pazienti, tuttavia, il quadro clinico è subdolo ed enigmatico e può presentarsi come malattia febbrile di origine sconosciuta, o con sintomi costituzionali, o con reperti urinari anomali o disturbi articolari che simulano artrite reumatoide o febbre reumatica.

Manifestazioni cliniche	Frequenza di presentazione
Sintomi costituzionali	70-90%
Artralgie	53-95%
Artrite	53-95%
Alopecia	11-45%
Lesioni cutanee	60-80%
Rash malare	39-61%
Fotosensibilità	11-45%
Sierosite	31-63%
Fenomeno di Raynaud	18-58%
Impegno renale	31-75%
Vasculite	21-50%
Impegno neurologico	20-80%
Linfoadenopatia	10-59%
Impegno gastrointestinale	18-45%
Piastrinopenia	7-45%
Anemia	30-78%
Leucopenia	41-66%

(Tratto da: Mosca M, Bombardieri S. Connettiviti. In: Reumatologia. Ed Idelson-Gnocchi2008:157-69)

Figura 2: Frequenza delle patologie in corso di LES.

Tra i sintomi costituzionali sono compresi: febbre, astenia, perdita di peso, anoressia e malessere generale.

L'interessamento articolare si presenta con artralgia e/o segni di artrite soprattutto a carico delle piccole articolazioni come le interfalangee prossimali e le metacarpo-falangee, dei polsi e delle ginocchia, con distribuzione simmetrica nei due terzi dei casi.

Le lesioni cutanee sono classificate secondo la classificazione di Gilliam che le divide in lesioni specifiche e non-specifiche; quelle specifiche sono distinte ulteriormente in lesioni acute,

subacute e croniche. Le lesioni acute possono presentarsi come il tipico rash a farfalla, eritema generalizzato o come lesioni bollose. Le lesioni subacute si presentano di solito nelle aree fotoesposte e si distinguono in lesioni psoriasiformi o papulo-squamose e lesioni a forma anulare-policiclica con tendenza alla risoluzione centrale. Le lesioni croniche comprendono il lupus eritematoso discoide (LED), il lupus profundus (o panniculite) e il lupus tumidus. Le lesioni non-specifiche comprendono orticaria, vasculite, porpora e livedo reticularis¹⁴.

L'impegno renale è variabile per tipo e gravità e si manifesta entro 2 anni dall'esordio e più raramente dopo i 5 anni¹⁵. Vari segni clinici sono indicativi di interessamento renale: ematuria asintomatica, cilindri eritrocitari, proteinuria, sindrome nefritica, sindrome nefrosica e glomerulonefriti.

Quasi tutti i pazienti presentano alterazioni ematologiche, in alcuni casi anemia, trombocitopenia e leucopenia possono essere le manifestazioni d'esordio, nonché il problema clinico dominante. In altri casi ancora, il problema clinico dominante è rappresentato dall'impegno neurologico (psicosi e convulsioni) o dall'impegno sierositico (pleuropericardite).

Il decorso della malattia è variabile e imprevedibile. In rari casi il decorso è iperacuto e fatale in settimane o mesi. Più spesso, con una terapia appropriata, la malattia ha un andamento altalenante, con riacutizzazioni e remissioni, e può protrarsi per anni o addirittura decenni. In alcuni casi, la malattia ha un decorso benigno per anni, anche senza terapia, con manifestazioni cutanee e lieve ematuria^{13,16}.

La riacutizzazione (o *flare*) è considerata una ripresa dell'attività di malattia in seguito ad un periodo di relativa stabilità o quiescenza, tale da rendere necessaria una modificazione della terapia. La maggior parte delle definizioni di *flare* della malattia tengono conto di una combinazione di dati sierologici e indici di malattia¹⁷. Nella pratica clinica è utile una

stratificazione dei gradi di riacutizzazione in lieve, moderata e grave, tenendo conto dei sintomi, e della necessità di aumentare dosaggio di glucocorticoidi o di introdurre altri farmaci immunosoppressori, per contenere la sintomatologia. Fattori che possono permettere di predire una riacutizzazione sono l'aumento dei titoli anticorpali di anti-DNAs o l'ipocomplementemia in particolare in caso di nefrite lupica^{18,19}. Livelli sierici persistentemente bassi di C1q sono associati a nefrite^{20,21}. Nonostante questo, non tutti i pazienti con marker sierologici hanno una malattia attiva e questi *markers* non predicono necessariamente i *flare*²². Ci sono anche altre caratteristiche cliniche associate ad un aumentato rischio di riacutizzazione come pazienti con interessamento vascolare, renale e neurologico o diagnosi prima dei 25anni^{23,24}.

Parametri di laboratorio

Ci sono diversi parametri di laboratorio che sono alterati nel paziente affetto da LES.

La VES è aumentata nel 54-94% dei pazienti con LES ed è frequentemente associata a febbre, astenia, alopecia e mialgie²⁵. I livelli di PCR invece sono di solito normali o di poco aumentati; livelli notevolmente alti suggeriscono un'infezione intercorrente.

Le gammaglobuline sono aumentate nel 70-80% dei casi²⁶ come espressione dell'iperattività policlonale dei linfociti B.

La complementemia è in genere ridotta, soprattutto nelle fasi di attività di malattia; questo è di solito dovuto ad un eccessivo consumo di tali proteine ma talvolta può essere secondario ad un deficit congenito del complemento. Le frazioni complementari che vengono dosate più comunemente sono C3 e C4.

Il test per gli anticorpi anti-nucleo (ANA) è positivo in quasi tutti i pazienti con LES. In tal caso andranno misurati i vari anticorpi specifici diretti contro antigeni nucleari estraibili, gli anti-ENA, come ad esempio:

- Anti-DNAs e anti-Sm che sono altamente specifici per il LES, ma anti-Sm hanno bassa sensibilità. Sono presenti nel 70 e 30% dei pazienti con LES, rispettivamente^{27,28}.
- Anti-Ro/SSA e anti-La/SSB che sono presenti nel 30 e 20% dei pazienti con LES, rispettivamente, ma sono per lo più associati con la sindrome di Sjögren²⁸.
- Anti-U1 RNP che sono osservati nel 25% dei pazienti con LES, ma si riscontra positività anche in altre condizioni e valori elevati quasi sempre in pazienti con connettivite mista^{27,28}.

In pazienti selezionati sono effettuati altri test tra cui il fattore reumatoide e anti peptide citrullinato. In pazienti con artrite o artralgie, questi due anticorpi sono utili per una diagnosi differenziale poiché possono escludere una diagnosi di artrite reumatoide. Il fattore reumatoide è meno utile poiché positivo dal 20 al 30% dei pazienti LES. Anti-CCP sono invece più utili in quanto altamente specifici per AR^{29,30}.

Nel 30-40% dei pazienti con LES si ritrovano anche gli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL)³¹. Questi anticorpi sono diretti contro epitopi di proteine plasmatiche (protrombina, annessina V, Beta2-glicoproteina I, proteina S e C). Gli aPL più ricchi di significato clinico sono gli anticoagulanti lupici, gli anticorpi anti-cardiolipina e gli anticorpi anti-β2-GPI, in quanto interferiscono con parametri coagulativi come tempo di tromboplastina parziale (PTT). La presenza di questi anticorpi è correlata ad una sindrome clinica definita sindrome da anticorpi antifosfolipidi, presente in alcuni pazienti con LES, e caratterizzata anche da trombosi arteriose e/o venose e impegno ostetrico con perdita fetale e/o embrionale e/o prematurità.

Diagnosi

La diagnosi di LES si basa sugli aspetti clinici caratteristici e sulla presenza degli autoanticorpi³².

I criteri che venivano utilizzati precedentemente, redatti dall'ACR (*American College of Rheumatology*) del 1997, riconoscevano come principale limitazione che il paziente, nonostante la conferma biotipica di nefrite lupica, poteva non soddisfare in pieno i criteri ACR per la diagnosi. Un altro problema riguardava la presenza doppia di sintomi altamente correlati tra loro come fotosensibilità e rash malare, la mancanza di altre manifestazioni cutanee come il rash maculopapulare e policiclico e l'omissione di molte manifestazioni neurologiche tra cui la mielite. Inoltre, questi criteri non includevano informazioni immunologiche come i bassi livelli di complemento. I criteri attuali per la classificazione sono stati stilati nel 2012 dal SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)^{33,34} (Figura 3).

Dopo aver escluso diagnosi alternative, si può fare diagnosi di LES in paziente che soddisfa almeno 4 criteri su 11 secondo l'ACR, o almeno 4 criteri su 17, incluso almeno 1 degli 11 criteri clinici e almeno 1 dei 6 criteri immunologici secondo SLICC. In aggiunta secondo la SLICC si può fare diagnosi se il paziente ha fatto biopsia che mostra nefrite compatibile con LES in presenza di ANA o anti DNAds³⁵. Specificità e sensibilità sono, rispettivamente, pari a circa l'84% e il 97% per SLICC e il 96% e l'83% per ACR³⁶.

Esistono casi di pazienti che non soddisfano in pieno i criteri di classificazione del LES, ma nel quale la diagnosi è probabile. È il caso di quei pazienti che presentano un numero inadeguato dei criteri ACR o SLICC, o quelli che hanno altre manifestazioni del LES non incluse nei criteri precedenti. Si può fare diagnosi di LES in pazienti che soddisfano due o tre criteri ACR o SLICC,

insieme ad almeno un altro sintomo che può essere associato alla malattia, ma non è specifico di LES, come per esempio:

- neurite ottica, meningite asettica;
- ematuria glomerulare;
- polmonite, emorragia polmonare, ipertensione polmonare, interstiziopatia polmonare;
- miocardite, endocardite verrucosa di Libman-Sacks;
- vasculiti addominali;
- fenomeno di Raynaud.

Si considera diagnosi possibile di LES, invece, quelli individui che soddisfano un solo criterio ACR o SLICC e in aggiunta almeno uno dei sintomi elencati precedentemente³⁷.

Questi criteri sono volti a confermare la diagnosi di LES nei singoli pazienti inseriti negli studi clinici e permettono di stimare le probabilità che una malattia sia effettivamente un LES.

	1997 ACR	2012 SLICC
ALTERAZIONI CUTANEE	4 items -Rash malare -Lesione discoide -Fotosensibilità -Ulcere orali	4 items -ACLE/SCLE -CCLE -Ulcere orali -Alopecia
ALTERAZIONI ARTICOLARI	1 item Artrite non erosiva ≥ 2 articolazioni periferiche, caratterizzate da dolore, indolenzimento o gonfiore	1 item Sinovite ≥ 2 articolazioni periferiche, caratterizzate da dolore, indolenzimento, gonfiore or rigidità mattutina ≥ 30 min
ALTERAZIONI SIEROSITICHE	1 item Sierosite (una delle seguenti): pleurite, pericardite, evidenza di versamento pericardico tramite ECG	1 item Sierosite (una delle seguenti): pleurite,, pleurite tipica > 1 die, storia clinica, sfregamento, evidenza di effusione pleurica, pericardite, tipico dolore pericardico >1 die, evidenza di versamento pericardico tramite ECG
ALTERAZIONI RENALI	1 item Alterazioni renali (una delle seguenti): proteinuria > 0.5 g/die, cilindri cellulari	1 item Alterazioni renali (una delle seguenti): rapport o proteinuria/creatininuria proteinuria > 0.5 g/die, globuli rossi nelle urine
ALTERAZIONI NEUROLOGICHE	1 item Alterazioni neurologiche (una delle seguenti): convulsioni, psicosi (in assenza di farmaci o altre alterazioni metaboliche conosciute)	1 item Alterazioni neurologiche (una delle seguenti): convulsioni, psicosi, mononeuriti, mieliti, neuropatia dei nervi periferici o cranici, stato confusionale acuto (in assenza di altre cause)
ALTERAZIONI EMATOLOGICHE	3 items Disordini ematologici (una delle seguenti): - anemia emolitica con elevati reticolociti, - leucopenia $<4000/mm^3$ in ≥ 2 occasioni, linfopenia $< 1500/mm^3$ o in ≥ 2 occasioni, - trombocitopenia $<100,000/mm^3$	3 items -Anemia emolitica -Leucopenia o linfopenia $<4000/mm^3$, $<1000/mm^3$ separatamente almeno una volta) -Trombocitopenia ($<100,000/mm^3$) almeno una volta
ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE	2 items -Positività anti-dsDNA, anti-Sm o anticorpi anti-fosfolipidi - Positività ANA	6 items - Positività ANA - Positività anti-dsDNA (eccetto ELISA) in ≥ 2 occasioni -Anti-Sm -anticorpi anti-fosfolipidi (incluso lupus anticoagulant LAC, anticardiolipina, anti-B2-glicoproteina 1) - Basso complemento (C3, C4 or CH50) - Test di Coombs diretto in assenza di anemia emolitica
DIAGNOSI	Se soddisfa 4 o più criteri	Se soddisfa 4 criteri (con almeno un criterio clinico e almeno un criterio immunologico), per es. nefrite lupica, in presenza di almeno una variabile immunologica

Figura 3: criteri ACR e SLICC a confronto.

Terapia

Non esiste una terapia risolutiva per il LES e le remissioni complete e durature sono rare, pertanto è necessario instaurare uno stretto monitoraggio con piano terapeutico adatto al controllo dei sintomi e alla prevenzione del danno d'organo. Le scelte terapeutiche scaturiscono dal fatto che le manifestazioni patologiche siano potenzialmente letali o abbiano probabilità di causare danno d'organo, seppure potenzialmente reversibile.

Per il trattamento delle forme non potenzialmente letali, per pazienti con astenia, dolori e autoanticorpi, ma senza segni d'interessamento d'organo, l'obiettivo è l'eliminazione dei sintomi. I presidi più importanti sono gli analgesici e gli antimalarici. Per quanto riguarda i FANS sono particolarmente utili nelle artralgie o artriti. Tuttavia, i pazienti affetti da LES sono a rischio di effetti avversi indotti da questi farmaci come meningite asettica, aumento delle transaminasi nel siero, ipertensione e disfunzione renale, e soprattutto gli inibitori selettivi dell'enzima ciclossigenasi-2 (COX-2) possono aumentare il rischio di infarto miocardico. In generale tutti i pazienti con ogni grado di malattia dovrebbero essere trattati con antimalarici come idrossiclorochina, cloroquina, tranne se controindicati. I benefici di questi farmaci sono ampi: attenuano la dermatite, l'artrite e l'astenia. Gli antimalarici hanno anche proprietà cardioprotettive con riduzione della prevalenza della placca carotidea, riduzione dell'ispessimento arterioso e riduzione del colesterolo, i cui alti livelli sono dati dall'utilizzo di steroidi. Tuttavia, la sospensione induce un maggior numero di attacchi e a causa della tossicità di questi farmaci, i pazienti che ne fanno uso dovrebbero sottoporsi a esami oftalmologici annuali.

Nelle forme iniziali, nel caso in cui il paziente abbia una qualità di vita inadeguata, può rendersi necessario un trattamento con glucocorticoidi sistemici a basse dosi. In caso di manifestazioni

che minacciano la vita del paziente o la funzione di un organo, è necessaria l'assunzione di glucocorticoidi ad alte dosi. La maggior parte dei pazienti che presenta un episodio di lupus grave necessita di molti anni di terapia di mantenimento con basse dosi di prednisone o equivalenti di metilprednisolone che possono essere aumentate per prevenire o trattare le riacutizzazioni.

Per il trattamento delle forme gravi di LES con impegno d'organo sono raccomandati, in aggiunta ai glucocorticoidi, gli agenti citotossici o immunosoppressori. Dopo una breve fase di induzione, segue una lunga terapia di mantenimento, con l'obiettivo di indurre una remissione e ripristinare la funzionalità d'organo. Quasi tutti gli studi prospettici controllati in cui venivano utilizzati agenti citotossici, insieme agli steroidi, sono stati condotti in pazienti con nefrite lupica, pertanto le raccomandazioni che seguono si applicano al trattamento della nefrite. La ciclofosfamide e il micofenolato mofetile costituiscono una scelta accettabile per indurre miglioramento nei pazienti gravemente compromessi; l'azatioprina, probabilmente meno efficace, viene usato se i precedenti risultano non tollerati. Per la terapia di mantenimento, il micofenolato mofetile può essere migliore dell'azatioprina nel prevenire le riacutizzazioni e la progressione della nefrite lupica, ma entrambi sono più sicuri della ciclofosfamide. Il metotrexato, un antagonista dell'acido folinico, può avere un ruolo nel trattamento dell'artrite e della dermatite, ma probabilmente non è efficace nella nefrite e in caso di altri interessamenti potenzialmente letali. In alcuni casi è previsto l'uso di ciclosporina e tacrolimus che inibiscono IL-2, soprattutto per casi di nefrite lupica membranosa¹⁶. L'uso di nuovi farmaci biologici per LES è meno diffuso rispetto all'artrite reumatoide. Le terapie dirette contro cellule B sono le più avanzate nel LES e comprendono rituximab e belimumab, mentre non sono ancora entrate nell'uso clinico, ma solo in trials clinici, farmaci anti-T, anti-interferone e anti-citochine come TNF. Rituximab è un anticorpo chimerico monoclonale anti-CD20, una

proteina di membrana presente nelle cellule B e pre-B. Approvato dall'FDA (*Food and Drug Administration*) nel 2006, è stato usato come farmaco *off-label* nei pazienti con LES refrattario e il suo utilizzo è raccomandato da ACR e *European League Against Rheumatism* (EULAR) in pazienti con o senza interessamento renale ma con seri interessamenti di altri organi non responsivi a terapia standard. Belimumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che lega BLyS (stimolatore di linfociti), una citochina della famiglia TNF altamente concentrata nel siero dei pazienti con LES, in grado di promuovere maturazione di cellule B, proliferazione e produzione di immunoglobuline. L'indicazione è limitata ai pazienti con malattia muscoloscheletrica e cutanea in fase attiva che non risponde alla terapia standard con glucocorticoidi e altri immunosoppressori. Primo farmaco approvato dall'FDA, ha mostrato una riduzione significativa dei tassi di riacutizzazioni permettendo l'utilizzo di più basse dosi di corticosteroidi e diminuzione di attività sierologica. Inoltre un grande beneficio si è osservato in pazienti con malattia attiva in terapia steroidea, bassi livelli di complemento e alti livelli di anti DNAs³⁸.

Prognosi

La sopravvivenza dei pazienti affetti da LES negli Stati Uniti, in Canada, in Europa e in Cina è, approssimativamente, del 95% a 5 anni, del 90% a 10 anni e del 78% a 20 anni. Una prognosi sfavorevole (circa 50% di mortalità entro 10 anni) è associata, nella maggior parte delle casistiche, alla presenza, al momento della diagnosi, di elevati livelli sierici di creatinina (>1,4 mg/dL), ipertensione, sindrome nefrosica (proteinuria delle 24 ore >2,6 g), anemia (emoglobina <12 g/dL), ipoalbuminemia, ipocomplementemia, aPL, sesso maschile e appartenenza a particolari gruppi etnici (afroamericani, ispanici e meticci). Nei pazienti affetti da LES è comune la disabilità dovuta principalmente ad astenia cronica, artrite e dolori, oltre

alla nefropatia. Fino al 25% dei pazienti può andare incontro a remissioni, talvolta della durata di alcuni anni, ma raramente permanenti. Sia la malattia che il trattamento della stessa possono contribuire all'aumento dei tassi di mortalità rispetto alla popolazione generale. Ci sono delle differenze nella sopravvivenza basate su etnia, stato socioeconomico, età, sesso e periodo storico. Infatti, durante gli anni '50, le aspettative di sopravvivenza a 5 anni di un paziente con Lupus erano di appena 50% poiché gli strumenti diagnostici e le terapie erano meno sofisticate ed era necessario più tempo per ottenere diagnosi e stabilire una terapia efficace. Nella seconda metà del XX secolo ci sono stati miglioramenti importanti, tanto che nel Nord America la sopravvivenza a 10 anni è passata dal 64% nel 1975, all'87% nel 1990. Ulteriori miglioramenti ci sono stati nella sopravvivenza a 20 anni aumentata nel 2004 fino al 78%. Questa significativa diminuzione dei tassi di mortalità è presumibilmente dovuta a un'aumentata consapevolezza e classificazione della malattia che conduce a una diagnosi più precoce e all'introduzione di migliori terapie per ipertensione, infezioni e insufficienza renale e per tutte quelle comorbidità di cui il paziente lupico soffre. Nonostante l'aumento dei tassi di sopravvivenza, questi pazienti continuano, tuttavia, a incontrare morbidità significative e mortalità.

Malattia cardiovascolare, infezioni e malattia in fase attiva sono le principali cause di morte nella popolazione con LES. Di solito, nei primi anni di malattia, le principali cause di morte sono l'infezione, dovuta all'immunosoppressione, e le complicanze di malattia attiva come nefrite lupica e impegno neurologico. La malattia attiva, intesa come aumento degli indici di attività (SLEDAI e SLICC-DI) che includono nefrite lupica e malattia renale attiva, è direttamente responsabile della aumentata mortalità. Interessante è l'associazione di alti punteggi SLEDAI con morte precoce e di alti punteggi SLICC-DI con la morte tardiva documentata in uno studio di Nossent et al.³⁹. La malattia renale è di solito la complicanza più preoccupante poiché

associata ad elevata mortalità. Tardivamente, le cause di morte comprendono danni cronici a lungo termine del lupus come lo stadio terminale dell'insufficienza renale (ESRD), le complicazioni della terapia e, principalmente, la malattia cardiovascolare. L'aterosclerosi prematura è riconosciuta come causa principale di mortalità e morbidità nel LES. Diversi studi hanno mostrato che pazienti con LES hanno un'aumentata prevalenza di fattori di rischio tradizionali per aterosclerosi come obesità, stile di vita sedentario, ipercolesterolemia con bassi livelli di HDL, alti LDL e trigliceridi, tabagismo, diabete mellito e storia familiare. Il lupus stesso è considerato un fattore di rischio indipendente per malattia ischemica coronarica prematura nelle donne e può aumentare il rischio di ben 50 volte rispetto alla popolazione generale. A questi fattori si aggiungono le altre complicanze come attività e durata della malattia, terapia cortisonica, positività ad anticorpi anti-fosfolipidi, e PCR elevato. In aggiunta, questi pazienti hanno un maggior rischio di sviluppare neoplasie maligne e le forme più comuni comprendono tumori ematologici, neoplasie polmonari e linfomi non-Hodgkin⁴⁰.

INFEZIONI NEL LES

Un crescente numero di studi clinici e sperimentali supporta il ruolo primario delle infezioni nel LES, in particolare il ruolo nell'induzione dell'autoimmunità e nell'esacerbazione del LES⁴¹. È stato infatti dimostrato che infezioni croniche possono attivare cellule B autoreattive e indurre la differenziazione in cellule della memoria, scatenando autoimmunità negli individui suscettibili. Si ritiene che il LES si sviluppi quando fattori ambientali come agenti infettivi, più frequentemente virali (EBV, CMV, Parvovirus B19), agiscono su una base genetica predisponente, portando a perdita di tolleranza verso proteine self. Il mimetismo molecolare, un fenomeno immunologico caratterizzato da un normale risposta immunitaria verso un epitopo estraneo che risulta identico al self, potrebbe essere responsabile della perdita della

tolleranza verso il self portando alla produzione di autoanticorpi⁴². Il caso più evidente è rappresentato dall'infezione da EBV e la sua relazione col LES⁴³. Anche l'eccessiva espressione di geni interferone di tipo 1 (IFN-I), chiamata "*interferon signature*", è stata osservata in molti pazienti con LES e sembra essere uno dei primi step patogenetici del LES e di altre malattie autoimmuni⁴⁴. Recenti studi sull'ipometilazione del DNA suggeriscono un ruolo nell'induzione del LES, infatti alcuni batteri e virus con DNA ipometilato possono indurre varie modificazioni immunologiche simili a quelle osservate nel LES inclusa l'attivazione di TLR-9 che porta ad un'iperespressione dei geni IFN-I, attivazione policlonale B e produzione di IL-6 e autoanticorpi ANA⁴⁵.

Le infezioni sono riconosciute come causa comune di morte nel LES con un tasso di mortalità dal 20 al 55%⁴⁶ e questo aumentato rischio di morte correlato alle infezioni è legato all'uso di immunosoppressori, ma anche alla disfunzione del sistema immunitario. Ci sono diverse anomalie immunologiche, alcune di queste geneticamente determinate che predispongono all'infezione. Il precoce deficit del complemento aumenta il rischio di infezioni da *Streptococcus pneumoniae*, mentre il deficit tardivo aumenta quello di infezioni da *Neisseria meningitidis* e *gonorrhoeae*. Inoltre, una bassa espressione di recettori del complemento CR1, CR2 e CR3 su eritrociti, linfociti B e neutrofili è stata riscontrata nel LES e considerata un fattore predisponente le infezioni⁴⁷. Altri fattori di rischio acquisiti per infezioni sono la leucopenia, la presenza di manifestazioni di malattia grave, come interessamento neurologico e glomerulonefriti, e l'uso di corticosteroidi e ciclofosfamide⁴⁸.

VACCINI

Per contrastare le infezioni, seconda causa di morte nel LES, un metodo efficace di prevenzione è l'immunoprofilassi attiva, ovvero l'uso del vaccino. Questo, infatti, è il miglior presidio profilattico a disposizione per combattere numerose malattie infettive, ancora oggi tra le principali cause di morte nei non vaccinati e responsabili dell'insorgenza di malattie autoimmuni o non-autoimmuni, transitorie o permanenti. La stimolazione del sistema immunitario con produzione di anticorpi umorali antigene-specifici garantisce una protezione a lungo termine e spesso per tutta la vita, al contrario dell'immunità passiva. Un modo di acquisire immunità attiva è sopravvivere alle infezioni. I vaccini garantiscono una risposta simile a quella prodotta dall'infezione naturale, ma senza essere sottoposti alla malattia e alle sue complicanze.

Sono molte le componenti che possono influenzare la risposta al vaccino tra cui la natura e la dose degli antigeni, il tipo di somministrazione e la presenza di adiuvanti. A questi vanno aggiunti fattori riguardanti l'ospite come l'età, i fattori nutrizionali, genetici e le malattie coesistenti.

Esistono 2 categorie di vaccini:

1. vaccini vivi attenuati
2. vaccini inattivati, che a loro volta si suddividono in:
 - interi: costituiti da virus o batteri;
 - frazionati di tipo proteico: con tossoide o a subunità;
 - frazionati di tipo polisaccaridico: puro o coniugato.

I vaccini vivi attenuati sono prodotti modificando il virus o il batterio responsabile della malattia infettiva; questo è reso innocuo dopo ripetute colture, ma mantiene la capacità di replicarsi e stimolare il sistema immunitario. Per produrre immunità, i ceppi attenuati devono riprodursi all'interno della persona vaccinata, pertanto viene somministrata una piccola dose sufficiente a stimolare il sistema immunitario come fosse un'infezione naturale. Questi vaccini possono causare reazioni avverse come risultato dell'incontrollata replicazione, per lo più frequente negli immunodepressi.

I vaccini inattivati sono prodotti tramite inattivazione del batterio o virus con calore o sostanze chimiche, mentre in caso di vaccini frazionati il patogeno è ulteriormente trattato per purificare solo quelle componenti che saranno incluse nel vaccino. Questi vaccini non causano malattia, nemmeno negli immunodepressi, in quanto il microrganismo non può replicarsi all'interno dell'organismo. Per questi vaccini sono tuttavia richieste più dosi per indurre una protezione duratura che altrimenti si ridurrebbe col passare del tempo.

I vaccini polisaccaridici sono vaccini inattivati a subunità composti da una lunga catena di molecole di zucchero che rivestono alcuni batteri come *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae*. Non sono considerati immunogeni nei bambini sotto i 2 anni di età. Inoltre, la somministrazione di ripetuti booster non causa un innalzamento dei livelli di anticorpi. La risposta al vaccino polisaccaridico è tipicamente T indipendente e quindi questi vaccini sono in grado di stimolare cellule B senza l'intervento di linfociti T helper. Questo problema è stato risolto negli anni '80 attraverso un processo di coniugazione tramite il quale il vaccino polisaccaridico è legato a una proteina che cambia la risposta da T indipendente a T dipendente: si ottiene così un aumento dell'immunogenicità nei bambini e una copertura di lunga durata tramite innalzamento dei titoli anticorpali in seguito a booster ripetuti⁴⁹.

VACCINI E AUTOIMMUNITA'

Successivamente ad una vaccinazione, possono presentarsi effetti avversi che vanno da reazioni locali a effetti sistemici come febbre, sintomi simil-influenzali fino a patologie autoimmuni. Alcuni studi hanno recentemente dimostrato l'interessamento del sistema immunitario dopo la vaccinazione sebbene il suo preciso ruolo non è stato ancora ben definito⁵⁰. È stato dimostrato che l'autoimmunità può essere innescata e aumentata dai contenuti immunogeni del vaccino come gli adiuvanti. Questa condizione è stata definita *autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)*. Gli adiuvanti sono utilizzati per potenziare la risposta immunitaria, aumentando l'attività delle cellule dendritiche, dei linfociti, dei macrofagi, quindi aumentano la reazione locale agli antigeni e conseguentemente il rilascio di chemochine e citochine da parte di T helper e mastociti. Gli adiuvanti inoltre garantiscono una protezione fisica agli antigeni e la loro traslocazione ai linfonodi rendendo possibile una esposizione dell'antigene di lunga durata, aumentando l'attivazione di cellule T e B e favorendo una risposta più robusta⁵¹.

Diversi studi su modelli animali hanno mostrato la capacità degli adiuvanti di scatenare fenomeni autoimmuni:

- Il tetramethylpentadecane (TMPD), meglio conosciuto come pristano, è un adiuvante capace di indurre una malattia lupus-like in modello murino di LES. In questo modello, similmente alla malattia nell'uomo, la produzione di autoanticorpi e il danno d'organo dipendono dalla via molecolare del recettore di IFN-I. L'immunizzazione col pristano accelera la produzione di IFN-I da parte di monociti attraverso TLR-7 e la proteina adattatrice MyD88^{52,53}.

- L'immunizzazione con un altro adiuvante, lo squalene, induce artrite in ratti e produzione di anticorpi associati al LES nel topo^{52,54}.

La relazione tra vaccini e autoimmunità è bidirezionale. Da una parte, i vaccini prevengono le infezioni, di conseguenza riducono i tassi di mortalità e morbidità nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche e proteggono dall'insorgenza di malattie autoimmuni che in alcuni individui sono innescate dalle infezioni. D'altra parte, diversi dati che descrivono l'autoimmunità post-vaccinazione suggeriscono che i vaccini possono innescare l'autoimmunità e indurre produzione di autoanticorpi.

Nonostante risulti difficile, se non impossibile, delineare una relazione tra la vaccinazione e la diagnosi di autoimmunità, per alcuni vaccini è stato possibile definire questo legame causale. Nel 1976 è stata descritta un'epidemia di sindrome di Guillain-Barrè dopo vaccinazione per influenza suina^{55,56}. Altri studi descrivono mielite trasversa dopo vaccino orale antipolio, artrite post-vaccino DTP (difterite, tetano, pertosse) e MPR (morbillo, rosolia e parotite) e trombocitopenia autoimmune dopo vaccino MPR⁵⁷. L'immunizzazione di cani ha mostrato la produzione di 9 tipi diversi di anticorpi compresi quelli associati a LES⁵⁸. In altri studi su topo e ratto appena nati e predisposti a diabete, sono stati segnalati una maggiore incidenza della malattia dopo specifiche vaccinazioni⁵⁹. Altre malattie autoimmuni come malattie granulomatose di fegato e peritoneo, malattie trombo-emboliche e glomerulonefriti immunomediate e produzione di anticorpi anti-nucleo sono state evidenziate dopo vaccini contenenti adiuvanti composti da olio in salmone⁶⁰. Ne risulta che la vaccinazione è una delle condizioni che può disturbare l'omeostasi in individui suscettibili con particolare attenzione ai gruppi di individui a rischio: pazienti con precedenti fenomeni autoimmuni post-vaccinazione, pazienti con una storia medica di autoimmunità, pazienti con una storia di reazione allergica e individui che sono propensi a sviluppare autoimmunità (avendo una storia familiare di

malattia autoimmune o in quanto portatori asintomatici di anticorpi o portatori di certi tipi di profili genetici).

È importante, tuttavia, sottolineare che, per la stragrande maggioranza degli individui, i vaccini non comportano rischi. Infatti, dati su reazioni autoimmuni post-vaccinazione riportano numeri che si attestano a meno dello 0,01% in tutto il mondo. Inoltre, la maggior parte di queste reazioni risultano lievi e limitate⁵⁰.

Nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche, nella maggior parte dei casi, si potrebbe beneficiare dell'immunizzazione, sebbene possano comparire degli eventi avversi di tipo autoimmune e non.

I vaccini vivi attenuati non dovrebbero essere raccomandati a questi pazienti, sebbene alcuni potrebbero essere presi in considerazione come quelli testati e che hanno mostrato reazioni avverse nei vaccinati.

Ad esempio, l'uso del Bacillo di Calmette-Guerin (BCG) è raccomandato solo a bambini ad alto rischio, adulti esposti a TBC in particolare in aree con ceppi resistenti o senza terapia. Attualmente questo vaccino non va somministrato né nei pazienti immunodepressi né in gravidanza. Sono infatti riportati casi di artrite e riacutizzazioni dopo somministrazione. Inoltre non è stato dimostrato in maniera chiara l'efficacia negli adulti nel prevenire la tubercolosi.

Un altro esempio di vaccino attenuato è il vaccino anti-polio che include un vaccino vivo attenuato orale (OPV) indicato nelle aree endemiche e un vaccino non orale per bambini in aree endemiche e non. Per questo vaccino è stata dimostrata un'associazione a casi di mielite trasversa e a casi di riacutizzazione di LES. Infatti, l'utilizzo nei pazienti immunodepressi non è raccomandato.

Il vaccino per Varicella Zoster (VZV) è un recente vaccino indicato per gli anziani ad alto rischio di *Herpes zoster* soprattutto di nevralgia post-erpetica⁶¹. È stato dimostrato sicuro in pazienti con LES in fase stabile, con bassi livelli di terapia immunosoppressiva⁶².

Il vaccino MPR è una miscela di 3 vaccini vivi (Morbillo, Rosolia e Parotite) indicato per bambini. Sono stati riportati come effetti avversi post-vaccinazione: porpora trombocitopenica autoimmune, artrite cronica, malattie infiammatorie croniche intestinali e mielite trasversa. Attualmente il vaccino è considerato controindicato in pazienti immunodepressi, ma è stato approvato in bambini HIV+ con conta di CD4 >200. Andrebbe usato nei pazienti con malattie autoimmuni reumatiche solo se il beneficio supera il rischio.

Al contrario, l'uso dei vaccini inattivati sembra ragionevole in pazienti con malattia quiescente o lieve e per quelli con malattia in fase attiva solo se il beneficio supera i rischi come per esempio prima di una splenectomia o durante un'epidemia influenzale.

Il vaccino contro HBV (HBVv) è di tipo inattivato ed è attualmente indicato per bambini, personale sanitario e pazienti in dialisi, adulti con cirrosi, HIV, attivi sessualmente e con più partner e viaggiatori in zone endemiche. Numerose reazioni avverse sono state descritte dopo HBVv come sindrome di Guillan-Barrè, porpora trombocitopenica idiopatica, neurite ottica, glomerulonefriti e mieliti trasverse⁶¹. Una potenziale associazione con vasculiti e diagnosi di LES o riacutizzazioni è stata documentata da case series e case reports, supportando un'associazione del vaccino col LES^{63,64}.

Un altro importante vaccino inattivato è quello anti-influenzale. Oggi è raccomandato ai soggetti di età uguale o superiore ai 65 anni, bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza, donne in gravidanza e categorie di lavoratori a rischio⁶⁵. Nella letteratura sono presenti diversi studi

che hanno preso in esame la sicurezza e l'efficacia protettiva di questo vaccino nei pazienti con LES. Dopo il vaccino anti-influenzale, nello studio di Herron et al., un paziente su 20 ha sviluppato una seria riacutizzazione di una preesistente nefrite⁶⁶, e in un altro studio un paziente su 11 ha mostrato un aumento dell'attività di malattia⁶⁷. Inoltre, Abu-Shakra ha valutato i titoli anticorpali in una coorte di 24 pazienti con LES, che hanno mostrato, dopo vaccinazione anti-influenzale, un temporaneo aumento dei titoli di autoanticorpi nel 10-15% dei pazienti⁶⁸ senza però riscontrare un'aumentata attività di malattia⁶⁹. Nonostante queste osservazioni, pazienti con LES con malattia quiescente non hanno mostrato alcun segno clinico o laboratoristico di attività di malattia post-vaccinazione⁶⁶⁻⁷¹. Da questi studi è emerso che, nonostante questo vaccino possa generare fenomeni autoimmuni nei pazienti con LES, non vi è nessun aumento significativo dell'attività di malattia e che il vaccino può considerarsi sicuro. Nella maggior parte degli studi l'efficacia del vaccino è stata stimata tramite misurazione della risposta umorale che molto probabilmente non è sufficiente, infatti i tassi di sierconversione vengono valutati nei soggetti sani, ma mai correlati con l'efficacia clinica nei pazienti con LES. Gli anticorpi prodotti indotti dalla vaccinazione potrebbero infatti avere attività di legame e capacità di neutralizzazione diversa tra pazienti con LES e soggetti sani⁷². Alcuni studi hanno mostrato una normale risposta del sistema immunitario al vaccino e altri una risposta ridotta. In uno studio di Holvast et al., 56 pazienti con LES, a seguito di vaccinazione influenzale hanno mostrato una bassa sierconversione rispetto ai 18 controlli sani⁷⁰. L'uso di terapia immunosoppressiva può ridurre ulteriormente la risposta umorale, come riscontrato nei pazienti sotto terapia con azatioprina o prednisone⁷³. Nonostante la ridotta risposta nella maggior parte dei pazienti questa sembra essere soddisfacente in termini di protezione⁷⁴.

Una ulteriore preoccupazione è legata all'insorgenza di riacutizzazioni post-vaccinazione nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni. In questi pazienti in fase di remissione,

un'esacerbazione è stata però descritta raramente dopo vaccinazione. Uno studio ha valutato gli indici di attività di malattia dopo vaccinazione anti-influenzale in 24 pazienti con LES rispetto a 24 non trattati usati come controlli, riscontrando che gli indici di attività del LES a 6 e 12 mesi non differivano nei due gruppi⁶⁹. Un altro studio ha valutato in 28 pazienti con LES, 14 dei quali avevano ricevuto vaccino anti-influenzale, gli indici di attività di malattia, dimostrando che non vi erano differenze tra pazienti vaccinati o non vaccinati; tuttavia fu dimostrata una riaccensione in 2 su 14 vaccinati. Un altro studio ha valutato 125 pazienti con LES in remissione e solo 4 hanno avuto una riaccensione dopo la vaccinazione anti-influenzale⁷⁵. Il terzo studio ha valutato 218 pazienti con malattie reumatiche autoimmuni (50 vaccinati contro l'influenza stagionale, 6 contro H1N1, 104 contro entrambi, 58 non vaccinati) e 41 controlli apparentemente sani (9 vaccinati contro l'influenza stagionale, 3 contro H1N1, 18 contro entrambi, 11 non vaccinati). In tali soggetti sono stati valutati ANA, anti-ENA, aCL IgG/IgM, anti- β 2-GPI prima, a 1 e a 6 mesi dopo ogni vaccinazione. Dopo vaccinazione stagionale per H1N1 ci sono state le maggiori variazioni transitorie dei tassi anticorpali sia nei pazienti sia nei controlli sani. Un piccolo gruppo di pazienti, soprattutto quelli ANA-positivi, avevano tendenza a sviluppare anti-ENA. Anche se i vaccini anti-influenzali stagionali e H1N1 sono sicuri ed efficaci, essi possono indurre la produzione di autoanticorpi in pazienti con malattie reumatiche autoimmuni e negli adulti sani⁷⁶.

In conclusione, questi lavori mostrano che, in seguito a vaccinazione nei pazienti con LES o con malattie reumatiche autoimmuni in fase di remissione, un'esacerbazione è stata descritta raramente⁷⁷.

Inoltre, in molti studi la sicurezza dei vaccini è riportata parallelamente ad una più bassa risposta protettiva immunologica, pertanto il problema della sicurezza potrebbe differire tra pazienti con ottima o inefficiente risposta ai vaccini. A tal proposito sembrerebbe opportuno

vaccinare solo pazienti in condizioni stabili e considerare solo determinati vaccini nei pazienti meno stabili⁵⁰. Nei pazienti con LES o con AR in terapia immunosoppressiva, in una percentuale tra il 10 e il 20% dei casi, i vaccini non si sono rivelati attivi, in quanto la terapia immunosoppressiva può rendere meno efficace la vaccinazione⁷⁷.

RACCOMANDAZIONI EULAR PER L'UTILIZZO DEI VACCINI

I pazienti affetti da malattie infiammatorie reumatiche autoimmuni (AIIRD – *autoimmune inflammatory rheumatic disease*) hanno un maggior rischio di contrarre infezioni. La suscettibilità alle infezioni può essere attribuita agli effetti immunosoppressivi della malattia sottostante e all'uso di terapia immunomodulante per il trattamento della malattia reumatica autoimmune. La vaccinazione rappresenta un ottimo metodo di prevenzione, sebbene l'efficacia protettiva nei pazienti con AIIRD può essere ridotta e c'è un rischio potenziale di riacutizzazione della sottostante malattia post-vaccinazione. Tenendo in considerazione i benefici e i potenziali rischi della vaccinazione in questi pazienti, l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) ha elaborato 13 raccomandazioni sull'utilizzo delle vaccinazioni in pazienti con AIIRD:

- 1- Lo stato di vaccinazione dovrebbe essere considerato nella valutazione iniziale dei pazienti con AIIRD.
- 2- I vaccini dovrebbero essere idealmente somministrati durante la fase stabile della malattia.
- 3- I vaccini vivi attenuati dovrebbero essere evitati quando possibile nei pazienti immunosoppressi con AIIRD.

- 4- La vaccinazione nei pazienti con AIIRD può essere effettuata durante terapia con farmaci antireumatici e bloccanti il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) ma dovrebbe essere effettuata prima di iniziare una terapia biologica per deplezione di linfociti B.
- 5- Il vaccino inattivato anti-influenzale dovrebbe essere fortemente consigliato nei pazienti con AIIRD.
- 6- Il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente dovrebbe essere fortemente consigliato nei pazienti con AIIRD.
- 7- Nei pazienti con AIIRD va somministrato il vaccino tossoide antitetanico in accordo con le raccomandazioni per la popolazione generale. In caso di ferite contaminate in pazienti sotto trattamento con rituximab entro le ultime 24 settimane, andrebbero somministrate immunoglobuline per l'immunizzazione passiva.
- 8- Il vaccino anti-Herpes Zoster potrebbe essere considerato nei pazienti con AIIRD.
- 9- Il vaccino anti-HPV dovrebbe essere considerato in pazienti selezionati con AIIRD (nelle ragazze con LES sotto i 25 anni).
- 10- In pazienti con iposplenia/asplenia con AIIRD sono raccomandati vaccino anti-influenzale, anti-meningococco C, anti-pneumococco, anti-*Haemophilus influenzae*.
- 11- I vaccini anti-HAV e anti-HBV sono raccomandati solo in pazienti a rischio.
- 12- I viaggiatori con AIIRD devono vaccinarsi secondo le regole generali, fatta eccezione per vaccini attenuati che dovrebbero essere evitati quando possibile nei pazienti immunosoppressi con AIIRD.
- 13- La vaccinazione con BCG non è raccomandata nei pazienti con AIIRD⁷⁸.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nel corso degli anni 2015-2016, in Toscana, si è verificato un inaspettato aumento di casi di meningite da meningococco C, che colpisce anche soggetti non a rischio, in una stagione tiepida e non particolarmente fredda, come invece avviene tipicamente con questo tipo di meningite.

Allo stato attuale, le cause di questo aumento di casi non sono del tutto chiare ed una *task force* con componenti dell'Istituto Superiore di Sanità e della Regione Toscana è stata messa in piedi per cercare di comprendere il perché di questa recrudescenza di meningite da meningococco C. Si è reso necessario avviare una campagna di sensibilizzazione diffusa su tutto il territorio regionale e un programma di vaccinazione intensiva della popolazione attraverso l'utilizzo del vaccino coniugato tetravalente *Menveo* contro sierogruppi A, C, W135 e Y.

In mancanza di dati sensibili riguardanti la vaccinazione anti-meningococcica nei pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche e tenendo conto delle raccomandazioni internazionali EULAR, gli obiettivi dello studio sono:

- valutare l'aderenza alle raccomandazioni sulle vaccinazioni anti-influenzale e alla campagna di vaccinazione anti-meningococco C nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche;

- valutare il profilo di sicurezza dei vaccini anti-influenzale e anti-meningococco C indagando sull'eventuale comparsa di reazioni avverse aspecifiche o riacutizzazioni post-vaccinazione;

PAZIENTI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio trasversale monocentrico è stato condotto presso l'U.O. Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, arruolando pazienti ricoverati o ambulatoriali con diagnosi di LES; come gruppo di controllo sono stati arruolati pazienti seguiti per altre malattie autoimmuni sistemiche (Artrite Reumatoide, Sindrome di Sjögren, Sclerosi Sistemica) da febbraio 2016 a luglio 2016.

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI

Per ogni paziente arruolato con diagnosi di LES sono stati presi in considerazione, tramite consultazione delle cartelle cliniche, le seguenti variabili:

- Età al momento della visita
- Anno d'esordio e durata della malattia
- Comorbidità
- Terapia in atto
- Dose cumulativa e giornaliera di metilprednisolone in mg
- Impegno d'organo cumulativo e in atto
- Recente profilo anticorpale
- SLEDAI
- SLICC-DI

Per valutare l'attività di malattia è stato utilizzato il *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), sviluppato nel 1992⁷⁹. Si tratta di un indice globale che include 24

variabili cliniche oggettive e di laboratorio ponderate. Si è dimostrato un indice valido, affidabile e sensibile al cambiamento. Il punteggio finale di questo indice può variare da 0 a 105. Un punteggio superiore a 5 è associato alla necessità di iniziare la terapia nel 50% dei casi. In base al punteggio ottenuto si possono distinguere diversi gradi di attività di malattia: nessuna attività (SLEDAI = 0); attività lieve (SLEDAI = 1-5); attività moderata (SLEDAI = 6-10); attività elevata (SLEDAI=11–19); attività molto elevata (SLEDAI ≥20). In particolare, la versione SELENA/SLEDAI, impiegato nel nostro studio, è stata creata e utilizzata nel trial della *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*. In questa variante dello SLEDAI sono state modificate alcune delle definizioni degli *items* con lo scopo di facilitarne e migliorarne la classificazione e l'attribuzione (ALLEGATO 1).

Per valutare il danno cronico è stato impiegato lo SLICC/ACR damage index (DI), sviluppato nel 1996⁸⁰. Tale indice di danno comprende 41 *items* che si riferiscono a 12 organi/sistemi diversi. Tra questi sono incluse complicanze associate al LES e condizioni dovute alla tossicità dei farmaci. Le diverse possibili manifestazioni devono essere considerate come danno solo se si sono presentate dopo l'insorgenza del LES e solo se persistono da oltre 6 mesi. Per ogni item si attribuisce 1 punto; 2 se il danno si è presentato più di una volta, come ad esempio ictus ripetuti o necrosi vascolare in siti diversi. Il punteggio totale può solo aumentare, poiché anche se una manifestazione si risolve, il punteggio rimane positivo. Il punteggio massimo è 47, ma raramente è maggiore di 12. Lo SLICC/ACR DI è considerato un importante indice prognostico: un punteggio precocemente elevato infatti, è associato infatti ad una prognosi più sfavorevole e ad un'aumentata mortalità⁸¹ (ALLEGATO 2).

Per il gruppo di controllo sono state prese in considerazione le seguenti variabili:

- Età al momento della visita

- Anno d'esordio e durata della malattia
- Terapia in atto
- Dose giornaliera di metilprednisolone in mg

SOMMINISTRAZIONE QUESTIONARIO

Al momento dell'arruolamento allo studio è stato somministrato un questionario realizzato ad hoc che indaga sull'aderenza alla vaccinazione anti-influenzale e anti-meningococcica, sull'eventuale comparsa di eventi avversi aspecifici e/o riacutizzazione della malattia autoimmune sistemica (ALLEGATO 3).

ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state analizzate con media e deviazione standard. Le variabili categoriche sono state analizzate in percentuali. Il confronto tra medie e deviazioni standard è stato effettuato tramite t-test e test di Bonferroni. Per il confronto tra le variabili categoriche è stato utilizzato il test del chi quadrato. La regressione logistica multipla è stata utilizzata per l'analisi multivariata.

RISULTATI

DESCRIZIONE DEL CAMPIONE

In totale sono stati arruolati 211 pazienti, di cui 193 femmine e 18 maschi. I pazienti con diagnosi di LES sono 140 e i pazienti con altra diagnosi (Non-LES) sono 71 di cui 49 con sclerosi sistemica, 13 con artrite reumatoide e 9 con sindrome di Sjögren (Figura 4).

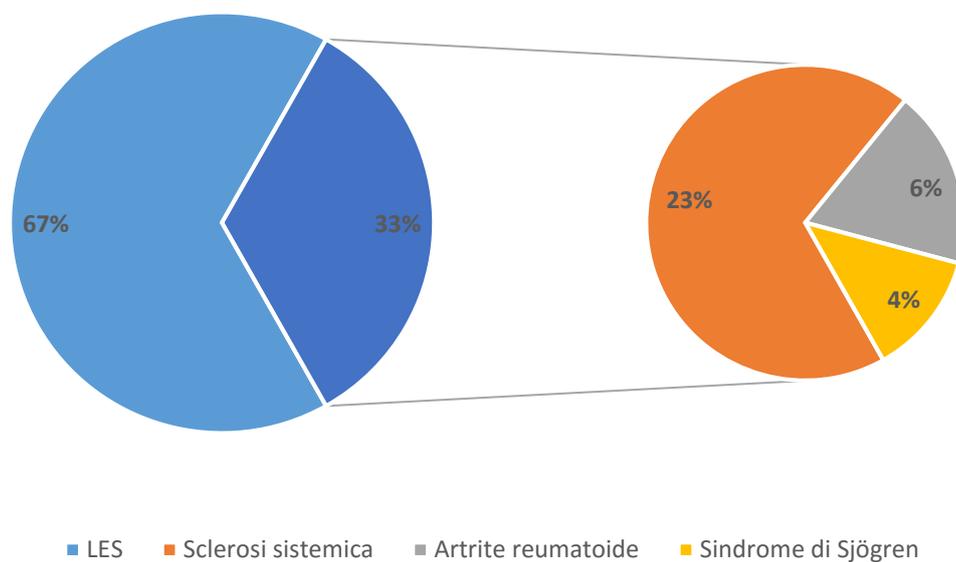


Figura 4. Analisi della coorte di pazienti.

PAZIENTI CON LES

Età alla valutazione e durata della malattia

L'età media all'arruolamento dei pazienti con LES è di 43,65 anni con minimo di 16 e massimo di 86. La durata media della malattia è di 16,79 anni con valore minimo di 1 e massimo di 54 (Figura 5).

	Media	Dev. st.	Minimo	Massimo
Età alla valutazione	43,65 anni	13,69	16	86
Durata di malattia	16,79 anni	10,15	1	54

Figura 5. Età e durata di malattia nei pazienti con LES.

Comorbidità

I pazienti con LES presentano nel 22,14% una sindrome da anticorpi antifosfolipidi e 8 pazienti sono affetti da sindrome di Sjögren secondaria.

Impegno d'organo cumulativo

Il 68,89% dei pazienti affetti da LES ha avuto un impegno d'organo articolare nella storia della malattia, il 54,81% di tipo cutaneo, il 54,07% di tipo ematologico, il 40% renale, il 21,48% di tipo sierositico e il 20% di tipo neurologico (Figura 6).

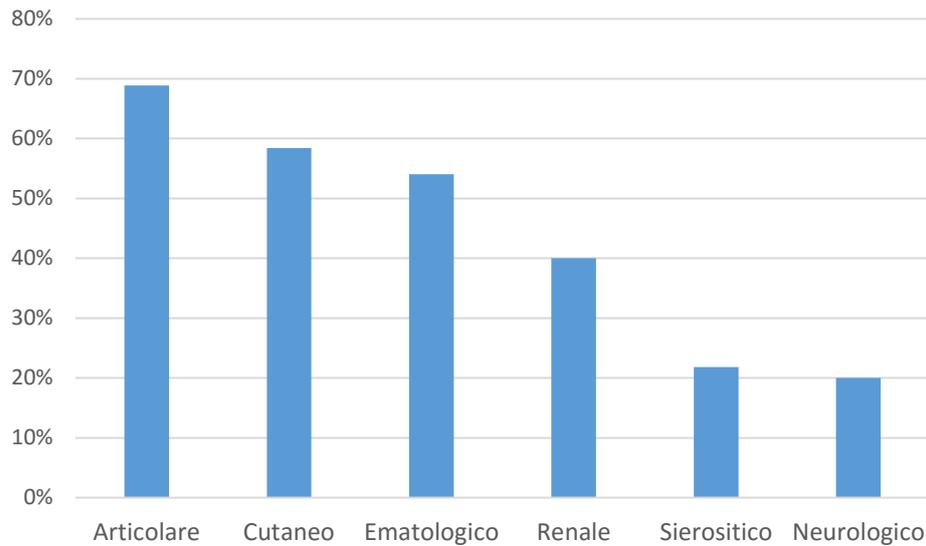


Figura 6. Impegno d'organo cumulativo dei pazienti con LES.

Impegno d'organo attuale

Al momento dello studio, 26 pazienti avevano malattia attiva, in particolare 11 pazienti con LES presentavano manifestazioni cutanee, 7 pazienti presentavano impegno articolare, 6 impegno d'organo renale e 4 ematologico. Nessuno presentava impegno d'organo neurologico e sierositico (Figura 7).

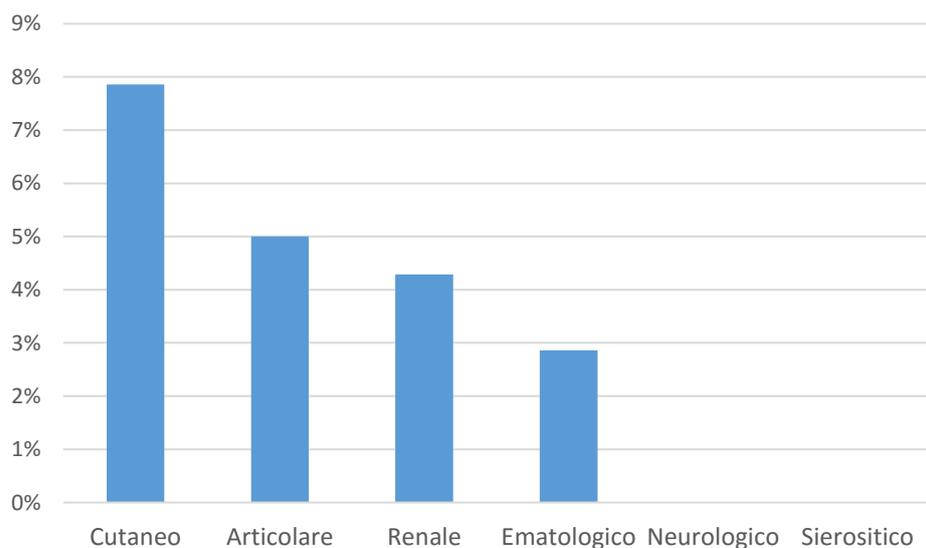


Figura 7. Impegno d'organo attuale nei pazienti con LES.

Terapie in atto

108 su 140 pazienti assumono idrossiclorochina (HCQ), 55 pazienti fanno uso di immunosoppressori e 2 assumono farmaci biologici (belimumab). Il 60% dei pazienti con LES assume glucocorticoidi (metilprednisolone - 6MP) (Figura 8). I pazienti LES hanno assunto durante tutta la durata della malattia in media 31,33 g con deviazione standard 33,872. La dose giornaliera media di glucocorticoidi è 2,58 mg con deviazione standard 3,55. Considerando il 60% dei pazienti LES che assumono glucocorticoidi, la media è di 4,3 mg con deviazione standard di 3,7 (Figura 9).

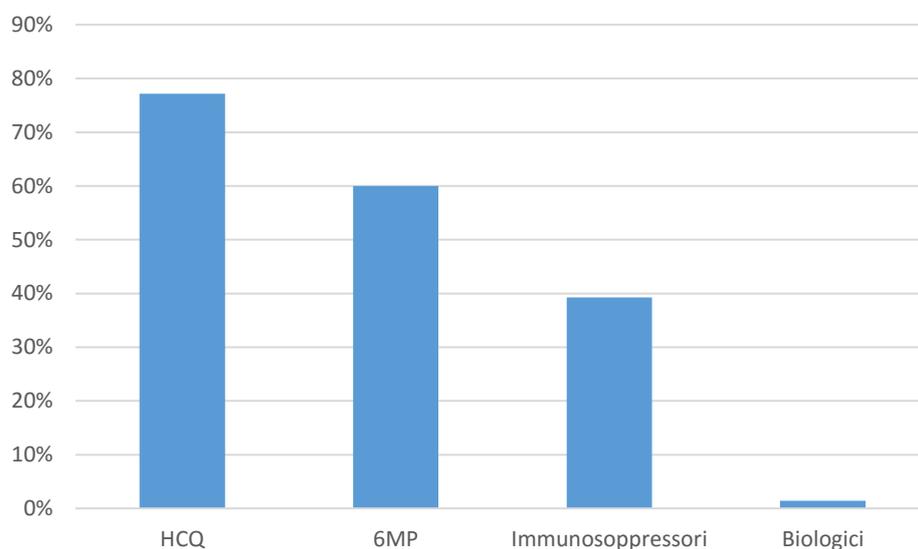


Figura 8. Terapie in atto dei pazienti con LES.

	Media	Dev. st.	Minimo	Massimo
Dose cumulativa di 6MP	31,327 g	33,872	0	175,2 g
Dose giornaliera di 6MP	2,58 mg	3,55	0	32 mg
Dose giornaliera di 6MP*	4,3 mg	3,7	1 mg	32 mg

Figura 9. Dose giornaliera e cumulativa di 6MP nella coorte di pazienti con LES. * : Dose giornaliera di 6MP nei pazienti con LES che assumono 6MP.

Valori clinimetrici

L'attività di malattia misurata tramite SLEDAI è in media di 2,43 con deviazione standard 2,63.

Il danno d'organo misurato tramite SLICC è in media di 0,99 con deviazione standard di 1,55.

Sui 140 pazienti con LES, 70 hanno uno SLICC pari a 0 quindi nessun danno d'organo, mentre tra i pazienti con almeno un danno d'organo (SLICC >0) lo SLICC è in media di 2,06 con deviazione standard di 1,67 (Figura 10).

	Media	Dev. st.	Minimo	Massimo
SLEDAI	2,43	2,63	0	14
SLICC	0,99	1,55	0	7
SLICC*	2.06	1,67	1	7

Figura 10. SLEDAI e SLICC nella coorte di pazienti con LES. *: SLICC nei pazienti con LES con almeno un danno d'organo (SLICC > 0).

Profilo anticorpale

Sono stati valutati i più recenti profili anticorpali dei pazienti con LES ed è risultata una positività agli anticorpi anti-nucleo nel 72,52%, agli anti-ENA nel 35,11% e agli anticorpi anti-fosfolipidi nel 28,79% (Figura 11).

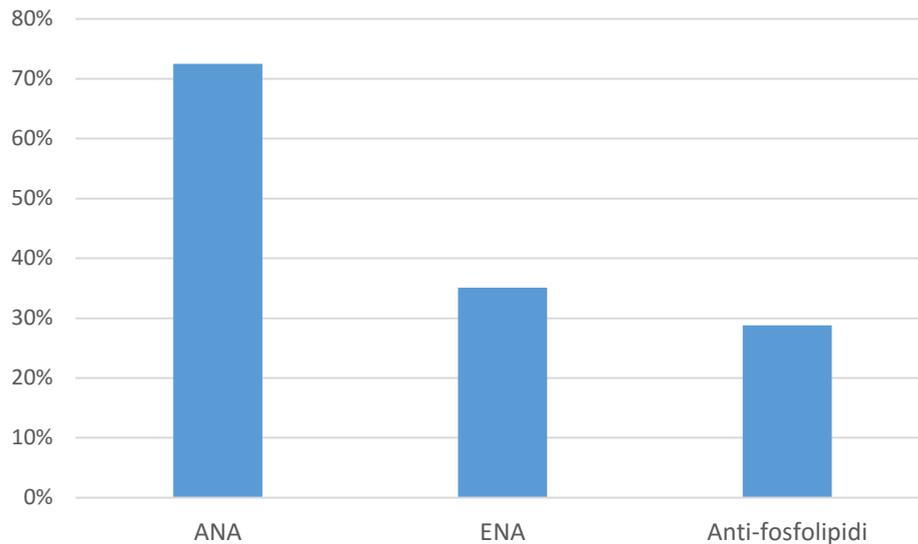


Figura 11. Positività agli anticorpi nei pazienti con LES.

PAZIENTI NON-LES

Età alla valutazione e durata della malattia

L'età media all'arruolamento dei pazienti non-LES è di 61,59 anni. La durata media della malattia è di 12,1 anni con valore minimo di 1 e massimo di 54 (Figura 12).

		Media	Dev. st.	Minimo	Massimo
Non-LES	Età alla valutazione	61,59 anni	12,1	32	87
	Durata di malattia	13,84 anni	10,69	1	46
Sclerosi sistemica	Età alla valutazione	62,92 anni	11,88	32	86
	Durata di malattia	14,31 anni	11,37	1	46
Artrite reumatoide	Età alla valutazione	54,85 anni	10,26	36	77
	Durata di malattia	12,85 anni	10,99	4	43
Sindrome di Sjögren	Età alla valutazione	64,11 anni	13,61	44	87
	Durata di malattia	12,78 anni	6,28	5	23

Figura 12. Età e durata di malattia dei pazienti non-LES e dei 3 sottogruppi.

Terapie in atto

Sono 27 su 71 i pazienti che assumono idrossiclorochina. In 16 sono in terapia con farmaci immunosoppressori e in 8 con farmaci biologici (etanercept, certolizumab, rituximab). Il 38,03% dei pazienti non-LES assume glucorticoidi e la dose giornaliera media è di 1,49 mg con deviazione standard 3,17 ([Figura 13](#)).

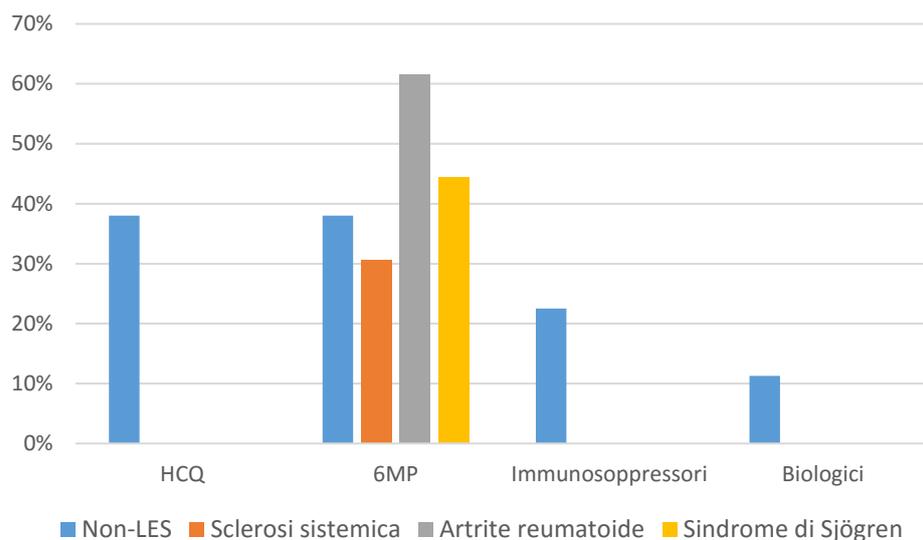


Figura 13. Terapie in atto dei pazienti non-LES e delle malattie rappresentanti il gruppo non-LES.

RISPOSTE AI QUESTIONARI

Utilizzo dei vaccini

Il vaccino anti-influenzale è stato effettuato da 36 pazienti ovvero il 17,06% di tutta la coorte di pazienti. In particolare, il 15,38% (20 su 140) dei pazienti con LES e il 22,54% (16 su 71) dei pazienti non-LES. Prendendo in considerazione singolarmente i pazienti non-LES, risulta che si sono vaccinati il 26,53% dei pazienti con sclerosi sistemica, il 15,38% dei pazienti con artrite reumatoide e l'11,11% dei pazienti con sindrome di Sjögren.

Il vaccino anti-meningococco è stato effettuato da 32 pazienti su 211, ovvero il 15,17% della popolazione in esame. Nei pazienti con LES l'aderenza alla campagna vaccinatoria è stata del 20% (28 su 140) mentre nel gruppo non-LES del 5,63%, infatti sono soltanto in 4 i vaccinati e tutti con diagnosi di sclerosi sistemica ([Figura 14](#)).

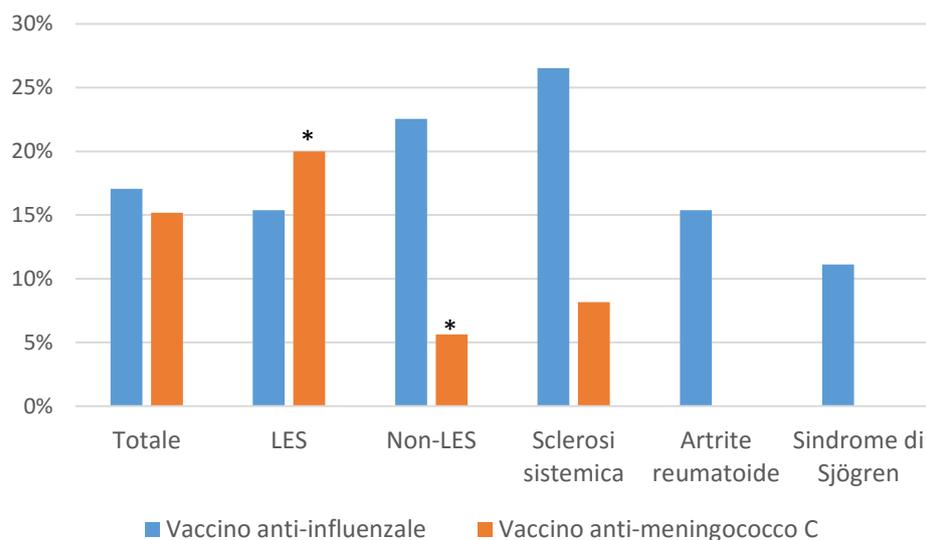


Figura 14. Frequenza dei vaccinati nella coorte di pazienti.

Reazioni ai vaccini

Su 36 pazienti vaccinati con vaccino anti-influenzale, 3 (8,33%) hanno riferito reazioni avverse lievi come febbre, malessere e nausea e tutti appartenenti al gruppo non-LES, in particolare 2 con diagnosi di sclerosi sistemica e 1 con artrite reumatoide.

Per quanto riguarda la vaccinazione anti-meningococcica, sui 32 vaccinati solo 2 (6,25%) hanno riferito reazioni avverse aspecifiche di tipo lieve come malessere ed entrambi del gruppo LES. Nessuno dei vaccinati ha mai riferito riacutizzazione nel periodo successivo alla somministrazione del vaccino (Figura 15).

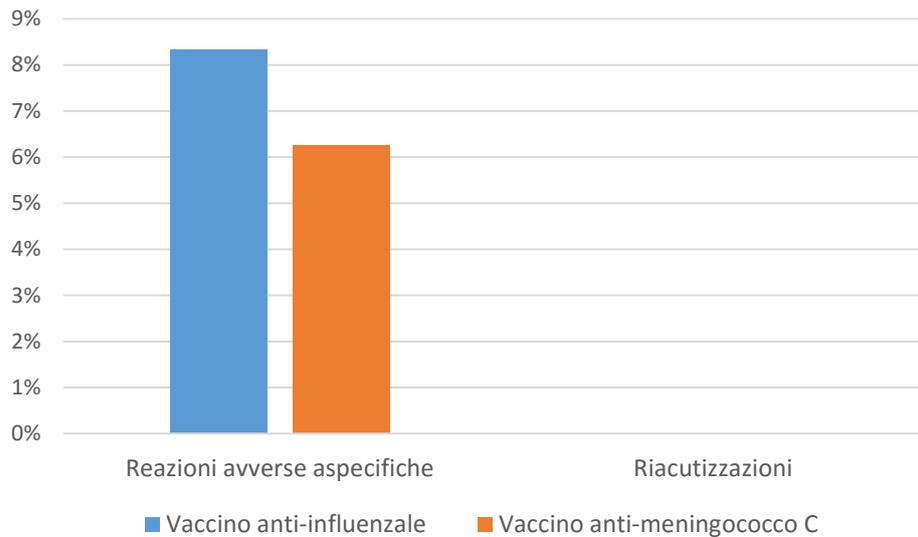


Figura 15. Frequenza delle reazioni avverse aspecifiche e delle riacutizzazioni nella coorte di pazienti.

CONFRONTO TRA LES E NON-LES

Sono stati confrontati alcuni dei parametri analizzati nei pazienti con LES e non-LES, mediante analisi statistica ([Figura 18](#)).

L'età media e la durata media della malattia tra i gruppi LES e non-LES sono state confrontate mediante t-test, mentre il confronto tra pazienti con LES e ciascuno dei gruppi rappresentanti i pazienti non-LES (artrite reumatoide, sclerosi sistemica, sindrome di Sjögren) è stato effettuato mediante test di Bonferroni. È risultato che l'età media dei pazienti del gruppo LES è significativamente inferiore rispetto all'età media dei pazienti non-LES e inoltre la significatività sussiste anche confrontando il gruppo LES con ciascuno dei sottogruppi di pazienti non-LES ([Figura 16](#)). Non esiste, invece, una differenza significativa della durata di malattia tra tutti i gruppi di pazienti ([Figura 17](#)).

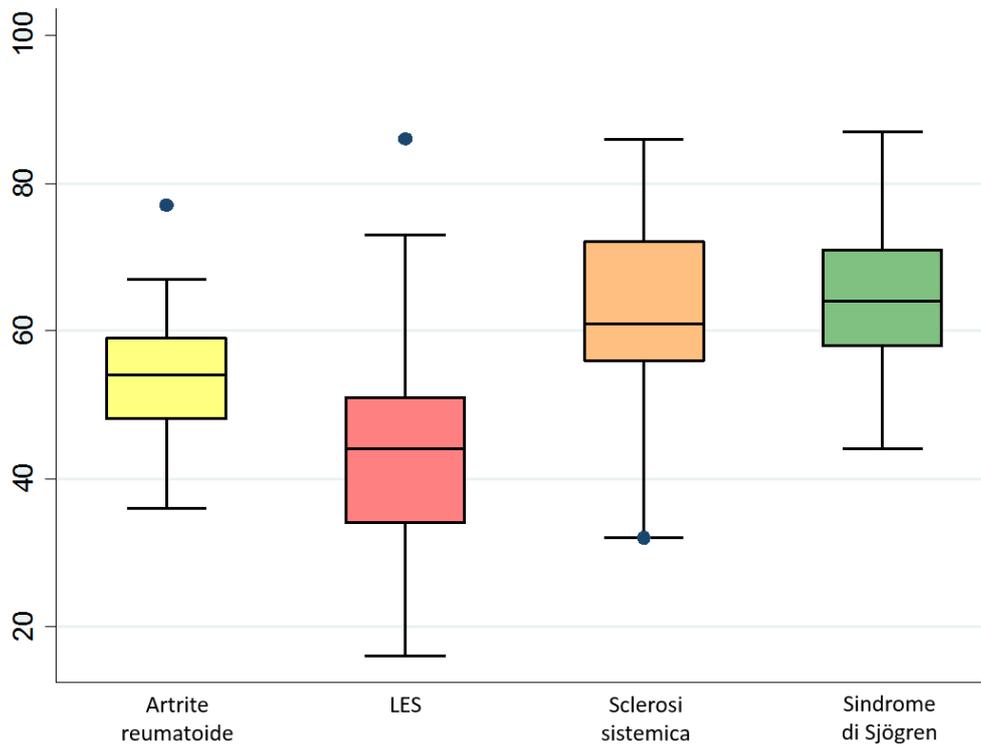


Figura 16. Confronto dell'età alla valutazione.

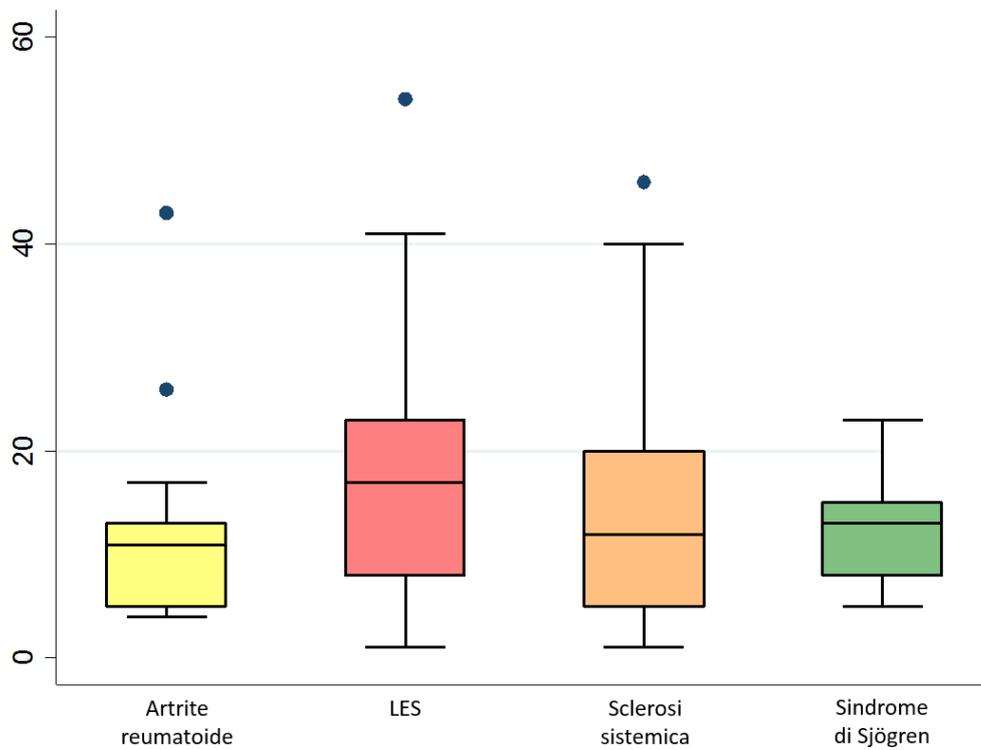


Figura 17. Confronto della durata media della malattia.

Per quanto riguarda la terapia i confronti sono stati eseguiti tra pazienti LES e non-LES mediante test del chi quadrato. È risultato che i pazienti con LES assumono glucocorticoidi in modo significativamente maggiore rispetto ai pazienti non-LES e anche la dose giornaliera media dello steroide è più alta rispetto ai non-LES. I pazienti con LES assumono più immunosoppressori e idrossiclorochina e meno farmaci biologici dei pazienti non-LES.

La percentuale dei pazienti con LES vaccinati per influenza non differisce in modo significativo con quelli vaccinati del gruppo di controllo. Col test esatto di Fisher utilizzato al posto del test del chi quadrato per il basso numero di eventi (tre), non si è riscontrata alcuna differenza significativa tra i due gruppi in termini di reazione al vaccino anti-influenzale.

Per quanto riguarda il vaccino anti-meningococco, la percentuale dei pazienti con LES vaccinati differisce in modo significativo rispetto ai pazienti non-LES. Nella regione Toscana, il vaccino anti-meningococco è gratuito per persone tra i 20 e i 45 anni. In questo studio la popolazione di pazienti con LES ha un'età media di 43,65 anni invece quella dei pazienti non-LES ha una età media di 61,59 anni. Per verificare se la differenza nel tasso di vaccinazione tra i due gruppi sia legata al fatto che i pazienti con LES sono più giovani, è stata effettuata una regressione logistica multipla correggendo per età alla valutazione. Con questo test, tuttavia, si perde la differenza statistica tra LES e non-LES.

Analizzando solo il gruppo di pazienti con LES mediante t-test, non è stata riscontrata nessuna correlazione tra la scelta di vaccinarsi e ciascuna delle seguenti caratteristiche: l'età alla valutazione, durata della malattia, assunzione di glucocorticoidi e immunosoppressori, attività di malattia e presenza di danno d'organo (SLICC >0).

CONFRONTO LES vs NON-LES ($p \leq 0,05$)		
Età media alla valutazione	S (LES<NON-LES)	t-test p = 0
Durata media della malattia	NS	t-test p = 0,0521
% pazienti in terapia con 6MP	S (LES>NON-LES)	Chi quadrato p = 0,003
% pazienti in terapia con HCQ	S (LES>NON-LES)	Chi quadrato p = 0
% pazienti in terapia con immunosoppressori	S (LES>NON-LES)	Chi quadrato p = 0,015
% pazienti in terapia con farmaci biologici	S (LES<NON-LES)	Chi quadrato p = 0,001
Dosaggio giornaliero medio di 6MP	S (LES>NON-LES)	t-test p = 0,0309
% vaccinati con anti-influenzale	NS	Chi quadrato p = 0,132
Reazioni al vaccino anti-influenzale	NS	Test esatto di Fisher p = 0,086
% vaccinati con anti-meningococco	S (LES>NON-LES)	Chi quadrato p = 0,006
Reazioni al vaccino anti-meningococco	NS	Test esatto di Fisher p = 1

Figura 18. Confronto statistico di alcuni parametri tra LES e non-LES. S: differenza significativa. NS: nessuna differenza significativa.

DISCUSSIONE

La vaccinazione nei pazienti affetti da LES o da malattie autoimmuni sistemiche rappresenta una problematica ancora aperta. Infatti, nonostante le infezioni siano riconosciute come seconda causa di morte nel LES, il tasso di vaccinazioni rimane basso e non conforme agli obiettivi di copertura del 75% come obiettivo minimo perseguibile e del 95% come obiettivo ottimale⁶⁵.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'organizzazione EULAR indicano quale obiettivo primario della vaccinazione anti-influenzale la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione della mortalità prematura in gruppi ad aumentato rischio di malattia grave, tra cui i pazienti affetti da malattie autoimmuni reumatiche, che per ridotta efficacia del sistema immunitario, dovuta a terapia immunosoppressiva e alla malattia autoimmune stessa, sono soggetti a rischio⁴⁷. Allo stesso modo per prevenire la diffusione del meningococco C, in Toscana, sono state introdotte modifiche al calendario vaccinale regionale ed adottate alcune misure di profilassi aggiuntive e temporanee tra cui la promozione di una campagna vaccinatoria contro meningococco C che garantisce vaccinazione gratuita a categorie a rischio⁸².

L'obiettivo primario di questo lavoro di tesi è stato quello di valutare quale sia il comportamento del paziente affetto da malattie autoimmuni sistemiche nei confronti di alcuni vaccini. In particolare è stata valutata l'aderenza alle raccomandazioni sulla vaccinazione anti-influenzale e alla campagna vaccinatoria contro meningococco C in una coorte di pazienti suddivisi in 2 gruppi: pazienti con LES e pazienti non-LES rappresentati da pazienti affetti da sclerosi sistemica o artrite reumatoide o sindrome di Sjögren.

Da questo lavoro si è evidenziato che nella coorte di pazienti, il numero di vaccinati con vaccino anti-influenzale è di soli 36, che corrisponde al 17,06% della popolazione in esame, con nessuna differenza significativa tra i diversi gruppi di pazienti. Questo dato mostra la completa inadeguatezza della copertura vaccinale anti-influenzale in questa categoria di pazienti. Purtroppo, anche i dati riferiti alla popolazione generale indicano un'inadeguatezza, infatti hanno ricevuto vaccinazione anti-influenzale solo il 13,9% del totale della popolazione in Italia, con un picco del 49,9% nella categoria a rischio corrispondente alla fascia d'età superiore o uguale ai 65 anni⁶⁵. In accordo con i dati presenti nella letteratura, la ragione più comune per la quale si verifica questo fenomeno è la mancata raccomandazione da parte del medico curante e solo in minima parte dalla mancanza di tempo e motivazione nel vaccinarsi⁸³. Sono diverse le potenziali spiegazioni a riguardo, come la mancanza di comunicazione tra medico e paziente; difficoltà nel gestire una malattia complessa con manifestazioni a volte gravi che distolgono dal problema della vaccinazione ritenuto minore; inoltre, i medici curanti sembrano non preoccuparsi della condizione di immunosoppressione e infatti spesso i pochi pazienti che si vaccinano lo fanno sotto consiglio del reumatologo specialista che ha una cognizione maggiore del problema.

Come per il vaccino anti-influenzale, anche l'aderenza alla campagna vaccinatoria contro meningococco C, nonostante la sensibilizzazione e la preoccupazione delle conseguenze di questa malattia infettiva, non è ottimale. La percentuale dei vaccinati è, similmente alla precedente, del 17,06% della coorte di pazienti, ma con una differenza significativa tra i due gruppi: si è vaccinato, infatti, il 20 % dei pazienti con LES contro il 5,63% dei pazienti non-LES. Considerando che l'età media alla valutazione dei pazienti con LES è di 43,65 anni e quella dei pazienti del gruppo di controllo è di 61,59 anni, un'ipotesi plausibile è che ci sia una correlazione dell'età dei pazienti con la propensione ad assumere il vaccino. Infatti, una

probabile spiegazione di tale differenza potrebbe essere la maggiore sensibilizzazione e coinvolgimento nel problema della popolazione più giovane che frequenta posti come scuole, aule studio, discoteche, treni e tutti quelli ambienti affollati e chiusi che sono da considerarsi più a rischio per il propagarsi dell'infezione. Inoltre, nonostante l'infezione da meningococco C abbia colpito anche fasce d'età più alte, nella regione Toscana, il vaccino è gratuito per persone di età tra 20 e 45 anni, il che provocherebbe una maggiore propensione alla vaccinazione di questa categoria rispetto alle fasce d'età più avanzate. Infatti l'analisi statistica ha mostrato che razionalizzando la percentuale dei vaccinati per età alla valutazione, si perde la differenza statistica tra percentuale vaccinati del gruppo LES e percentuale vaccinati del gruppo non-LES, confermando la correlazione.

Non è stato possibile, inoltre, correlare l'aderenza ai vaccini con alcune caratteristiche della malattia e del paziente. L'età alla valutazione, la durata della malattia, i punteggi di SLEDAI e SLICC e l'assunzione di glucocorticoidi, idrossiclorochina e immunosoppressori non sembrano influenzare la propensione dei pazienti all'assunzione dei vaccini.

L'obiettivo secondario dello studio è stato quello di valutare l'incidenza di eventi avversi e riacutizzazioni nei pazienti che si sono sottoposti ad una o ad entrambe le vaccinazioni.

Per quanto riguarda il vaccino anti-influenzale, sono solo in 3 su 36 (8,33% dei vaccinati) i pazienti ad aver riportato sintomi aspecifici e lievi dopo somministrazione del vaccino e nello specifico malessere, nausea e febbre. Tutti e 3 i pazienti appartenevano al gruppo dei pazienti non-LES, in particolare 2 con sclerosi sistemica e 1 con artrite reumatoide.

Anche per il vaccino anti-meningococco C, il numero di reazioni avverse aspecifiche (anche in questo caso malessere, febbre e nausea) riportate in questionario sono 2 su 32 (6,25% dei vaccinati) ed entrambi riferite a pazienti con LES.

Nonostante il verificarsi di reazioni avverse aspecifiche, per entrambi i vaccini, non esiste una differenza statisticamente significativa delle percentuali di reazioni avverse tra i due gruppi di pazienti, e questo potrebbe essere dovuto al limitato numero di eventi. In aggiunta, la mancanza di riacutizzazioni post-vaccinazione fa presupporre un buon profilo di sicurezza di entrambi i vaccini.

CONCLUSIONE

In conclusione, nonostante l'importanza del vaccino e le forti raccomandazioni internazionali a fare uso di vaccinazione anti-influenzale e nonostante la promozione da parte della regione Toscana del vaccino anti-meningococco C, questo studio ha mostrato che l'aderenza non è ancora ottimale e si è lontani dagli obiettivi di copertura vaccinale. L'ottimo profilo di sicurezza del vaccino nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche dovrebbe a maggior ragione spingere il medico a non temere le eventuali ripercussioni della malattia e consigliare vivamente la vaccinazione. È infatti responsabilità della categoria medica di sensibilizzare i pazienti con malattie autoimmuni reumatiche e di sostenere l'importanza della vaccinazione come presidio profilattico essenziale per combattere le infezioni, garantendo loro una migliore qualità di vita e riduzione della mortalità.

ALLEGATI

ALLEGATO 1

SELENA SLEDAI SCORE

Check box if descriptor is present at the time of visit or in the preceding 30 days.			
Wgt.	Check if present	Descriptor	Definition
8	<input type="checkbox"/>	Seizure	Recent onset (last 30 days). Exclude metabolic, infectious or drug cause, or seizure due to past irreversible CNS damage.
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intellectual function with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Visual Disturbance	Retinal and eye changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, optic neuritis, scleritis or episcleritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves. Include vertigo due to lupus.
8	<input type="checkbox"/>	Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s) (CVA). Exclude arteriosclerosis or hypertensive causes.
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	More than 2 joints with pain & signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling or effusion).
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Proximal muscle aching/weakness associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	<input type="checkbox"/>	Urinary Casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24-hours.
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	<input type="checkbox"/>	Rash	New or ongoing inflammatory lupus rash.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	New or ongoing abnormal, patchy or diffuse loss of hair due to active lupus.
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal Ulcers	New or ongoing oral or nasal ulcerations due to active lupus.
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Classic and severe pleuritic chest pain or pleural rub or effusion or new pleural thickening due to lupus.
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Classic and severe pericardial pain or rub or effusion, or electrocardiogram confirmation.
2	<input type="checkbox"/>	Low Complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	<input type="checkbox"/>	Increased DNA Binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm ³
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3,000 white blood cells/mm ³ . Exclude drug causes.
		TOTAL SCORE (Sum of weights next to descriptors marked present)	

UK:ENG (United Kingdom/English)

IDSL Version 02.00 - 10 JAN 13 [SELENA SLEDAI]

Adapted from Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum 1992; 35(6):630-40.

Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. SLEDAI-2K for a 30-day window. Lupus 2010; 19:49-50.

Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D, et al. SLEDAI-2K 10 day versus SLEDAI-2K 30 days in a longitudinal evaluation. Lupus 2011; 20:67-70.

ALLEGATO 2

SLICC/ACR DAMAGE INDEX

Item	Score
Ocular (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	<input type="checkbox"/> 1
Retinal change or optic atrophy	<input type="checkbox"/> 1
Neuropsychiatric	
Cognitive Impairment (eg memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance levels) or major psychosis	<input type="checkbox"/> 1
Seizures requiring therapy for 6 months	<input type="checkbox"/> 1
Cerebrovascular accident ever (score 2 if > 1)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	<input type="checkbox"/> 1
Transverse myelitis	<input type="checkbox"/> 1
Renal	
Estimated or measured glomerular filtration rate < 50%	<input type="checkbox"/> 1
Proteinuria > 3.5gm/24 hours	<input type="checkbox"/> 1
OR	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	<input type="checkbox"/> 3
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	<input type="checkbox"/> 1
Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)	<input type="checkbox"/> 1
Shrinking lung (radiograph)	<input type="checkbox"/> 1
Pleural fibrosis (radiograph)	<input type="checkbox"/> 1
Pulmonary Infarction (radiograph)	<input type="checkbox"/> 1
Cardiovascular	
Angina or coronary artery bypass	<input type="checkbox"/> 1
Myocardial Infarction ever (score 2 if > 1)	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	<input type="checkbox"/> 1
Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur > 3/6)	<input type="checkbox"/> 1
Pericarditis for 6 months, or pericardiectomy	<input type="checkbox"/> 1

US:ENG (United States/English)

Immuno Inflammation TST Version 01.01 - 28 NOV 11 [SLICC/ACR Damage Index]

ALLEGATO 3

Gentile signora/e,

Le presentiamo un sondaggio che stiamo conducendo sulla vaccinazione anti-Influenzale e anti – Meningococco. Le chiediamo di rispondere alle seguenti domande. Se ha dei dubbi sulla interpretazione delle domande o se ha bisogno di ulteriori informazioni non esiti a chiedere al medico che le somministra il questionario o che la visiterà dopo il questionario.

Le risposte del questionario rimarranno anonime in quanto il suo nome sarà convertito in un codice numerico.

PARTE PRIMA: VACCINO ANTINFLUENZALE

QUESTIONARIO per la/il PAZIENTE

NOME: _____ Cognome: _____ Data: _____

Ha effettuato vaccinazione anti-Influenzale Si No

Se sì quando?

Chi le ha consigliato di fare il vaccino? _____

Ha avuto reazioni avverse aspecifiche dopo la somministrazione? Si No

Se sì, quali?

Febbre

Vertigini/formicolii

Reazione nel sito di iniezione

Dolori articolari/muscolari

Malessere

Vomito/diarrea/nausea

Perdita di appetito

Insonnia/irritabilità

Sonnolenza

Cefalea

Ha avuto una riacutizzazione della sua malattia o ha dovuto modificare la sua terapia della sua malattia in seguito al vaccino?

Si No

Se sì, in che modo ha modificato la terapia?

Se sì, che sintomi ha avuto? _____

Ha eseguito regolarmente vaccinazione antinfluenzale negli ultimi 5 anni?

QUESTIONARIO per il MEDICO

Terapia in atto al momento del vaccino antinfluenzale:

Il paziente ha avuto un flare di malattia dopo il vaccino? Se si descrivere

PARTE SECONDA: VACCINO ANTI- MENINGOCOCCO

QUESTIONARIO per la/il PAZIENTE

NOME: _____ Cognome: _____ Data: _____

Ha effettuato vaccinazione anti-Meningococco? Si No

Se si quando?

Che tipo di vaccino? C B tetravalente (ACWY) non so

Chi le ha consigliato di fare il vaccino? _____

Ha avuto reazioni avverse aspecifiche dopo la somministrazione? Si No

Se si, quali?

Febbre

Vertigini/formicolii

Reazione nel sito di iniezione

Dolori articolari/muscolari

Malessere

Vomito/diarrea/nausea

Perdita di appetito

Insomnia/irritabilità

Sonnolenza

Cefalea

Ha avuto una riacutizzazione del LES o ha dovuto modificare la sua terapia del LES in seguito al vaccino?

Si No

Se si, in che modo ha modificato la terapia?

Se si, che sintomi ha avuto? _____

Sarebbe disposto ad effettuare un prelievo per valutare la sua risposta anticorpale? Si No

QUESTIONARIO per il MEDICO

Terapia in atto al momento del vaccino:

Il paziente ha avuto un flare di malattia dopo il vaccino? Se si descrivere

DA COMPILARE A CURA DEL MEDICO:

Data somministrazione questionario:

Nome:

Cognome:

data di nascita:

Ambulatorio

Corsia

DH

Numero di cartella:

Eseguito prelievo per immunizzazione anti –meningococco? Si

No

Diagnosi:

Anno esordio di malattia:

Terapia in atto al momento del questionario:

Terapie effettuate in passato:

Dose cumulativa di glucocorticoidi (in 6 metilprednisolone equivalenti):

Comorbidità:

BIBLIOGRAFIA

1. Askanase A, Shum K, Mitnick H. Systemic lupus erythematosus: an overview. *Social work in health care* 2012; **51**(7): 576-86.
2. Rus V, Hajeer A, Hochberg M. Systemic lupus erythematosus. In: Silman A, Hochberg M, eds. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. New York: OUP Oxford, second ed; 2001.
3. Mosca M, Bombardieri S. Connettiviti. In: Unireuma, ed. *Reumatologia per studenti e medici di medicina generale: Idelson-Gnocchi*; 2008: 157-69.
4. Kyttaris VC, Krishnan S, Tsokos GC. Systems biology in systemic lupus erythematosus: integrating genes, biology and immune function. *Autoimmunity* 2006; **39**(8): 705-9.
5. Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK. Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Advances in immunology* 2006; **92**: 1-69.
6. White S, Rosen A. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology* 2003; **15**(5): 557-62.
7. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; **1108**: 166-82.
8. Yurasov S, Hammersen J, Tiller T, Tsuiji M, Wardemann H. B-cell tolerance checkpoints in healthy humans and patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005; **1062**: 165-74.
9. Hoffman RW. T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2004; **113**(1): 4-13.
10. Rahman AH, Eisenberg RA. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer seminars in immunopathology* 2006; **28**(2): 131-43.
11. Mackay F, Silveira PA, Brink R. B cells and the BAFF/APRIL axis: fast-forward on autoimmunity and signaling. *Current opinion in immunology* 2007; **19**(3): 327-36.
12. Sigal LH. Basic science for the clinician 42: handling the corpses: apoptosis, necrosis, nucleosomes and (quite possibly) the immunopathogenesis of SLE. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2007; **13**(1): 44-8.
13. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran - Pathologic basis of disease. 8th ed: Elsevier; 2010.
14. Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2014; **89**(1): 118-25.
15. Firestein G, Kelley W. In: Elsevier S, ed. *Kelley's Textbook of Rheumatology*; 2008.
16. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed: McGraw-Hill, Medical Pub; 2005.
17. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 2011; **20**(5): 453-62.
18. Lloyd W, Schur PH. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine* 1981; **60**(3): 208-17.
19. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2001; **44**(10): 2342-9.
20. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, Magder L, Petri M. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* 2011; **20**(12): 1267-74.
21. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, Hughes GR, Khamashta MA. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases* 2005; **64**(3): 444-8.

22. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis and rheumatism* 1996; **39**(3): 370-8.
23. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. *Arthritis and rheumatism* 2013; **65**(8): 2143-53.
24. Ines L, Duarte C, Silva RS, Teixeira AS, Fonseca FP, da Silva JA. Identification of clinical predictors of flare in systemic lupus erythematosus patients: a 24-month prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2014; **53**(1): 85-9.
25. Wallace DJ. Serum and Plasma Protein Abnormalities and Other Clinical Laboratory Determinations in Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn B, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. seventh ed: Lippincott Williams & Wilkin; 2007: 912-29.
26. Doria A, Gambari PF. Connettiviti o malattie reumatiche sistemiche. In: Todesco S, Gambari PF, eds. *Malattie reumatiche*. quarta ed. Milano: McGraw-Hill Companies; 2007: 219-41.
27. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing G. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis and rheumatism* 2004; **51**(6): 1030-44.
28. Riemakasten G, Hiepe F. Autoantibodies. In: Elsevier S, ed. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 8, Wallace DJ and Hahn BH. Philadelphia; 2013: 282.
29. Damian-Abrego GN, Cabiedes J, Cabral AR. Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. *Lupus* 2008; **17**(4): 300-4.
30. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine* 2007; **146**(11): 797-808.
31. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis* 2014; **2014**: 321359.
32. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis and rheumatism* 1999; **42**(9): 1785-96.
33. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 1997; **40**(9): 1725.
34. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004; **13**(11): 829-37.
35. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 2012; **64**(8): 2677-86.
36. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, Jr., et al. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus* 2014; **23**(1): 3-9.
37. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature reviews Rheumatology* 2013; **9**(11): 687-94.
38. Bakshi J, Ismajli M, Rahman A. New therapeutic avenues in SLE. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2015; **29**(6): 794-809.
39. Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007; **16**(5): 309-17.
40. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Current rheumatology reports* 2016; **18**(4): 21.
41. Murdaca G, Orsi A, Spano F, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmunity reviews* 2014; **13**(2): 75-84.
42. Doria A, Canova M, Tonon M, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews* 2008; **8**(1): 24-8.

43. Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2006; **39**(1): 63-70.
44. Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *The Journal of experimental medicine* 2003; **197**(6): 711-23.
45. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, Sobki S, Rizvi S, Tariq M. Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus* 2007; **16**(9): 755-63.
46. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2002; **16**(2): 281-91.
47. Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infectious disease clinics of North America* 2006; **20**(4): 849-75.
48. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Current opinion in rheumatology* 2003; **15**(5): 528-34.
49. Hamborsky J KA, Wolfe S. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable disease. 13th edition. *US Centers for Disease Control and Prevention* 2015: 1-7.
50. Soriano A, Neshet G, Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: who might be at risk? *Pharmacological research* 2015; **92**: 18-22.
51. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of autoimmunity* 2011; **36**(1): 4-8.
52. Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *The Journal of experimental medicine* 1994; **180**(6): 2341-6.
53. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, Satoh M, Lu L. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends in immunology* 2009; **30**(9): 455-64.
54. Santoro D, Stella M, Montalto G, Castellino S. Lupus nephritis after hepatitis B vaccination: an uncommon complication. *Clinical nephrology* 2007; **67**(1): 61-3.
55. Evans D, Cauchemez S, Hayden FG. "Prepandemic" immunization for novel influenza viruses, "swine flu" vaccine, Guillain-Barre syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *The Journal of infectious diseases* 2009; **200**(3): 321-8.
56. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *The New England journal of medicine* 1998; **339**(25): 1797-802.
57. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nature reviews Rheumatology* 2009; **5**(11): 648-52.
58. Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C, Snyder PW, Glickman LT. Vaccine-induced autoimmunity in the dog. *Advances in veterinary medicine* 1999; **41**: 733-47.
59. Classen JB. The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents. *Autoimmunity* 1996; **24**(3): 137-45.
60. Koppang EO, Bjerkas I, Haugarvoll E, et al. Vaccination-induced systemic autoimmunity in farmed Atlantic salmon. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2008; **181**(7): 4807-14.
61. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmunity reviews* 2012; **11**(8): 572-6.
62. Barbosa CMP, Terreri, Maria T., Len, Claudio A., Moraes-Pinto, Maria Isabel, Rosario, Paula, Hilario, Maria O., et al. Varicella Vaccine in Children and Adolescents with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – Immunogenicity and Safety. *Arthritis and rheumatism* 2009; **60**(10): 1521.
63. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity* 2005; **38**(4): 295-301.
64. Sturkenbom MC FB RS, Bégaud B, et al. Vaccinations against hepatitis B and lupus erythematosus. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2000; **9**: s 71.
65. . http://www.salute.gov.it/portale/p5_1_1.jsp?lingua=italiano&id=103.
66. Herron A, Dettleff G, Hixon B, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *Jama* 1979; **242**(1): 53-6.

67. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Annals of internal medicine* 1978; **88**(6): 790-2.
68. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clinical rheumatology* 2002; **21**(5): 369-72.
69. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *The Journal of rheumatology* 2000; **27**(7): 1681-5.
70. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; **65**(7): 913-8.
71. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006; **24**(16): 3217-23.
72. Puges M, Biscay P, Barnetche T, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2016; **55**(9): 1664-72.
73. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology* 2002; **29**(12): 2555-7.
74. Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus* 2001; **10**(3): 237-40.
75. Agmon-Levin N, Kivity S, Shoenfeld Y. Influenza vaccine and autoimmunity. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2009; **11**(3): 183-5.
76. Perdan-Pirkmajer K, Thallinger GG, Snoj N, et al. Autoimmune response following influenza vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Lupus* 2012; **21**(2): 175-83.
77. Betterle C, Zanoni G. Malattie autoimmuni e vaccinazioni. *L'Endocrinologo* 2014; **15**(6): 260-79.
78. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; **70**(3): 414-22.
79. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis and rheumatism* 1992; **35**(6): 630-40.
80. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 1996; **39**(3): 363-9.
81. Feld J, Isenberg D. Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? *Presse medicale* 2014; **43**(6 Pt 2): e151-6.
82. Toscana R. Campagna di vaccinazione contro meningococco C. <http://www.regione.toscana.it/-/campagna-contro-il-meningococco-c>.
83. Lawson EF, Trupin L, Yelin EH, Yazdany J. Reasons for failure to receive pneumococcal and influenza vaccinations among immunosuppressed patients with systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2015; **44**(6): 666-71.