

**Ricerca di soggetti disponibili a supportare attività aziendali mediante contratti di sponsorizzazione o liberalità**

Bando di riferimento:

**P16 deliberazione n. 1350 del 03/10/2013**

Tipologia di riferimento:

**P16-03 “Sostegno ad attività di sperimentazione studio, ricerca e sviluppo in campo medico scientifico, clinico, di perfezionamento – formazione e ottimizzazione dei processi aziendali;”**

**Scheda di progetto P16-03.14**

Data di emissione	
Titolo	<b>“Progetto: Completamento studio IMPRESS 2: “International Multicentric Prospective Study on PREgnancy in Systemic Sclerosis” e mantenimento centro per la gestione e la cura delle donne con malattie reumatiche autoimmuni in gravidanza presso l’Ospedale Papa Giovanni XXIII (ex ospedali Riuniti) di Bergamo, triennio 2015-2016-2017”</b>
Periodo riferimento	<b>triennio Gennaio 2015-2016-Dicembre 2017</b>
Struttura proponente	<b>USC Medicina Interna</b>
Responsabil e progetto	<b>Dott. Antonio Brucato</b> Direttore Tel. 035 2673455 / e-mail: <a href="mailto:albrucato@hpg23.it">albrucato@hpg23.it</a>
Stato di avanzamento	L’ambulatorio è già attivo, presso il reparto di Ostetricia e Ginecologia dell’Ospedale Papa Giovanni XXIII, ingresso 9 torre 1, ambulatorio n° 125. Le visite sono collegiali, cioè è presente sia un ginecologo sia un immunoreumatologo, comprendono anche la ecografia ostetrica e avvengono attualmente il mercoledì mattina.

	<p>Pertanto riteniamo importante mantenere la disponibilità fondi per un <b>borsista medico</b> anche nel triennio 2015-2017, il cui compito è il seguente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. condurre a <b>termine lo studio IMPRESS 2</b>:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. contattare periodicamente i centri Italiani e Internazionali</li> <li>b. raccogliere i dati</li> <li>c. tabularli in file di Excell</li> <li>d. preparazione nuova domanda di finanziamento alla Scleroderma Foundation of America</li> </ol> </li> <li>2. garantire la sua <b>presenza 1 giorno alla settimana per 48 settimane</b> all'anno per:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. valutare le <u>donne incinte</u> collegialmente insieme ai ginecologi nell'ambulatorio dedicato (il Mercoledì mattina),</li> <li>b. effettuare le visite di <u>valutazione pre-gravidanza</u>, fondamentali per la pianificazione della gravidanza, per gli eventuali cambi di terapia, e per impostare tutto il successivo percorso (in un giorno della settimana da definire).</li> </ol> </li> <li>3. Realizzare e mantenere aggiornato il <u>database</u> con i dati clinici (file di Excell o SPSS).</li> <li>4. Realizzare <u>reports</u> periodici della attività svolta.</li> <li>5. Aiutare nella pianificazione e realizzazione di attività di <u>ricerca clinica</u> anche in altri settori (Lupus Neonatale, sindrome da antifosfolipidi, vasculiti).</li> </ol>														
Fasi e tempi di realizzazioni e stimati	1 anno rinnovabile														
Collaborazioni con altre strutture aziendali o altri soggetti esterni	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Unità</th> <th>Responsabile dell'Unità</th> <th>Qualifica</th> <th>Ente</th> <th>Impegno</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medicina Interna</td> <td>Brucato Antonio</td> <td>Direttore</td> <td>Ospedale e Papa Giovanni XXIII di Bergamo</td> <td>2 ore/settimana</td> </tr> </tbody> </table>	Unità	Responsabile dell'Unità	Qualifica	Ente	Impegno	Medicina Interna	Brucato Antonio	Direttore	Ospedale e Papa Giovanni XXIII di Bergamo	2 ore/settimana				
Unità	Responsabile dell'Unità	Qualifica	Ente	Impegno											
Medicina Interna	Brucato Antonio	Direttore	Ospedale e Papa Giovanni XXIII di Bergamo	2 ore/settimana											

	Reumatologia	Limonta Massimiliano	Responsabile SSD	Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo	2 ore/settimana
	Ostetricia e Ginecologia	Frigerio Luigi	Direttore	Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo	1 ora/settimana
Risorse Professionali	Medico				
Strumentazione	Nessun supporto strumentale aggiuntivo richiesto.				
Finanziamento richiesto	Il finanziamento ritenuto necessario è di <b>10.000€/anno, per un impegno di 3 anni, rinnovabile</b>				
Criteri ed indicatori per la verifica del raggiungimento degli obiettivi	Rapporti annuali valutazione del raggiungimento degli obiettivi				
Contropartita per i finanziatori	Non prevista contropartita economica				
<b>APPENDICE</b>					
Descrizione progetto	<p><b>1. Premessa</b></p> <p>Le <b>malattie reumatiche autoimmuni</b> sono tipiche delle giovani donne in età fertile. La loro prevalenza globale in tale fascia di età si aggira intorno al 5% della popolazione. Si tratta di malattie quali lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome da anticorpi antifosfolipidi, sclerodermia,</p>				

sindrome di Sjogren, connettiviti indifferenziate e miste, artrite reumatoide, tiroiditi, dermatomiosite e polimiosite, vasculiti, sindrome di Behcet, ma anche sclerosi multipla, miastenia grave, colite ulcerosa e malattia di Crohn, sarcoidosi, eritema nodoso, pemfigo, granulomatosi di Wegener, sindrome di Goodpasture, lupus neonatale e blocco cardiaco congenito, celiachia, piastrinopenia, pluriabortività, etc..

## **2. Motivazioni e analisi di scenario**

Nel 2009 è iniziato il progetto che ha finanziato la istituzione di un Centro per la gestione e la cura delle donne con malattie reumatiche autoimmuni in gravidanza presso gli ospedali Riuniti di Bergamo. Tale progetto è stato cofinanziato da GILS, ALOMAR e Gruppo LES, che hanno erogato rispettivamente: il GILS 5000 euro all'anno nel triennio 2009-2010-2011 e 6000 euro all'anno nel triennio 2012-2013-2014, mentre il Gruppo LES ha erogato sempre 3000 euro all'anno e ALOMAR 2000 euro all'anno. Grazie a tale progetto le donne della area di Bergamo con gravidanza in corso di malattie reumatiche autoimmuni non sono state più obbligate a farsi seguire a Brescia o a Milano, ma hanno potuto farsi seguire anche a Bergamo.

Oltre alla dimensione locale però il centro si è subito connotato per una dimensione internazionale sia per le donne con anticorpi anti-Ro/SSA, il Lupus neonatale e blocco cardiaco congenito, per le note esperienze consolidate del dr Brucato in tale settore, ma anche per le gravidanze in corso di Sclerodermia.

Infatti sin da subito ci siamo attivati per una raccolta dati sulle gravidanze in corso di sclerodermia su base nazionale, in collaborazione in particolare con il dr. Mazzone e la Prof.ssa Tincani. Tale lavoro è stato molto proficuo, ed è culminato nella pubblicazione su Arthritis Rheumatism (prestigiosissima rivista americana, organo dell'American College of Rheumatology) di quello che è oggi il più grosso studio mondiale sulla gravidanza in corso di Sclerodermia, che ha valutato gli esiti gestazionali in più di 100 donne sclerodermiche, dando finalmente dati reali su cui basare il delicato counselling di queste donne: [Successful](#)

[pregnancies but a higher risk of preterm births in systemic sclerosis: An Italian multicentric study.](#) Taraborelli M, Ramoni V, **Brucato A**, et al. on behalf of the IMPRESS investigators. Arthritis Rheum. 2012 Jun;64(6):1970-1977): 99 donne sclerodermiche sono state osservate in 25 centri Italiani durante le loro 109 gravidanze (dal 2000 al 2011), e i dati sono stati confrontati con quelli osservati in una popolazione generale ostetrica costituita da 3939 parti.

Non abbiamo osservato una aumento di perdite fetali, mentre è risultata significativamente aumentata la incidenza di prematurità (parto < 37 settimana) (25% vs. 12%) e in particolare di grave prematurità (< 34 settimane) (10% vs. 5%), intrauterine growth restriction (IUGR) (6% vs. 1%) e neonati molto piccoli di peso (<1500 grammi) (5% vs. 1%) . All'analisi multivariata l'impiego di corticosteroidi si è associato alla prematurità (OR 3.63, 95% CI 1.12-11.78), mentre l'uso di acido folico è risultato protettivo (OR 0.30, 95% CI 0.10-0.91). Inaspettatamente anche la presenza di anticorpi anti-topoisomerasi è risultato protettivo relativamente alla prematurità (OR 0.26, 95% CI 0.08-0.85) (o forse anticorpi anticentromero e altri anticorpi rari possono in realtà essere dannosi ai fini della prematurità). La malattia è rimasta stabile in molte donne sclerodermiche, ma abbiamo osservato 4 casi di progressione clinica nell'anno successivo al parto, tutti in donne anti-topoisomerasi positive, tre delle quali affetta da una malattia che durava da meno di tre anni, e quindi relativamente precoce.

Lo studio IMPRESS concludeva quindi che

1. Le donne sclerodermiche possono condurre con successo delle gravidanze, ma hanno un rischio aumentato di prematurità, IUGR e neonati di peso molto piccolo;
2. La progressione clinica della sclerodermia durante la gravidanza o dopo il parto è un evento raro ma possibile;
3. I corticosteroidi si associano alla prematurità, mentre l'acido folico è risultato protettivo, come anche la presenza di anticorpi antitopoisomerasi;
4. La gravidanza dovrebbe essere evitata in donne con danno d'organo importante, e postposta in donne con sclerodermia di recente insorgenza,

<p>soprattutto se anti-topoisomerasi positive.</p> <p>Il quadro generale descritto è ora simile a quello delineato in altre malattie reumatiche autoimmuni, quali il LES o la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, e la sclerodermia non è più una malattia “negletta” nel settore della gravidanza.</p> <p>Comunque lo studio IMPRESS, e gli studi precedenti, lasciano parecchie domande importanti insolte.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Il basso tasso osservato di progressione di malattia nell’anno dopo il parto è legato alla gravidanza o più semplicemente è dovuto alla storia naturale della malattia di per sé?</li><li>2. Quale è la moderna incidenza di crisi renale, grave interessamento cardiaco e ipertensione polmonare arteriosa nelle donne sclerodermiche, sia in gravidanza sia fuori dalla gravidanza?</li><li>3. L’impiego di acido folico è davvero protettivo per la prematurità? E quali sono gli anticorpi associati alla prematurità o protettivi rispetto ad essa?</li><li>4. Quali sono le conseguenze della prematurità sullo sviluppo dei bambini?</li></ol> <p>Problemi tipo questi, e altri ancora, possono essere affrontati e risolti solo tramite uno studio completamente prospettico e controllato, in cui donne sclerodermiche gravide siano confrontate con donne sclerodermiche non gravide e donne normali gravide. Questo studio è <u>IMPRESS 2 study: International Multicentric PROspective Study on PREgnancy in Systemic Sclerosis</u>.</p> <p>IMPRESS 2 ha iniziato a studiare in modo prospettico i seguenti problemi:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. L’attività di malattia in donne sclerodermiche durante la gravidanza e dopo il parto;</li><li>2. Le complicazioni ostetriche e gli esiti gestazionali in donne sclerodermiche;</li><li>3. L’outcome dei bambini a un anno e in caso di finanziamenti disponibili anche a 3 anni;</li><li>4. L’incidenza moderna di crisi renali, grave danno cardiaco e ipertensione polmonare arteriosa in donne sclerodermiche sia durante la gravidanza sia al di fuori della gravidanza.</li></ol> <p>A oggi è stata ottenuta la approvazione del Comitato Etico dell’Ospedale</p>
--

Papa Giovanni di Bergamo e degli Ospedali Civili di Brescia, e sono stati contattati 57 centri Italiani e 62 centri internazionali (Europei, Nord americane e Sud americani, Canadesi, Asiatici). Di questi molti hanno espresso il desiderio di partecipare. Il centro di San Paolo nel Brasile ha già anche ottenuto la approvazione del comitato etico. A questo proposito purtroppo va osservato che molti centri USA hanno fatto presente che la presentazione della domanda al proprio comitato etico è troppo onerosa in termini di tempo e di denaro, a fronte dei pochi casi che prevedono di arruolare, per cui hanno declinato l'invito a partecipare (collateralmente osserviamo che a nostro parere questa è una notevole distorsione del meccanismo dei comitati etici).

Alla data odierna in IMPRESS 2 sono stati arruolate 24 donne sclerodermiche.

Nel 2012 IMPRESS 2 è stato approvato da EUSTAR (The EULAR Scleroderma Trials and Research group); è sostenuto anche da FESCA (Federazione Europea di Associazioni di Malati di Sclerodermia) sui cui sito web è sponsorizzato.

Nel 2012 è stato richiesto anche un grosso finanziamento alla Scleroderma Foundation of America. Il progetto non ha raggiunto il punteggio richiesto per il finanziamento, ma è stato sollecitato l'invio di una seconda versione. La critica principale che è stata mossa è che il progetto, pur essendo molto interessante, è difficilmente realizzabile, per l'impegno internazionale e la difficoltà a reclutare i malati. Quando avremo arruolato una trentina di donne ci proponiamo di risottomettere il progetto alla Scleroderma Foundation: l'arruolamento reale di tali donne sarà la migliore dimostrazione che il progetto, se ci si crede, è fattibile.

Nel 2013 invece il progetto ha ricevuto un finanziamento dalla FONDAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SULL'ARTRITE (FIRA ONLUS), grazie al sostegno della Società Italiana di Reumatologia, che ha bandito un concorso per premiare 8 progetti di ricerca con l'importo singolo di € 25.000. Tale contributo è stato utilizzato per finanziare una borsa di studio di 25000 euro, che è stata assegnata allo stesso medico che usufruiva anche del contributo GILS/GRUPPO

LES/ALOMAR insieme alla drssa Ramoni: drssa Chiara Di Blasi Lo Cuccio. Tale dottoressa è stata però assunta il 1/1/2014 presso un altro ospedale di Bergamo, per cui tale contributo verrà utilizzato per un altro medico, che è stato anche già individuato, nella figura di uno specializzando in Medicina Interna che si specializzerà nei prossimi mesi, e che affiancherà la drssa Veronique Ramoni. Il progetto IMPRESS 2 sta quindi entrando nella sua fase più calda, e necessita di essere presidiato continuamente, per sollecitare i centri e raccogliere i dati. A oggi siamo stati contattati da giovani donne Spagnole, Sud Americane e Indonesiane interessate e desiderose di sapere dello studio IMPRESS 2, che sembra dare loro una certa fiducia sulla possibilità di potere affrontare anche loro quell'esperienza naturale ma umanamente straordinaria che è la gravidanza, certamente sotto stretto controllo medico.

Parallelamente però continua la attività di ricerca clinica in altri settori, in particolare nell'ambito del **Lupus Neonatale**, in collaborazione con Jill Buyon della Università di New York, con la quale in particolare stiamo studiando la genetica di questa malattia; nell'ambito **della sindrome da anti-Fosfolipidi**, in collaborazione soprattutto con Amelia Ruffatti di Padova e Angela Tincani di Brescia, e nel settore delle vasculiti, in collaborazione con Angela Tincani di Brescia (vd PUBBLICAZIONI).

Ma rimane **prioritaria la attività clinica**, con un ambulatorio dedicato, che si svolge di regola il mercoledì al Papa Giovanni XXIII, e dove vengono valutate sia coppie che programmano una gravidanza, sia donne con una gravidanza in corso. In questi primi 5 anni di attività (2009, 2010, 2011, 2012 e 2013) dell'ambulatorio dedicato alle "Malattie Autoimmuni in gravidanza" sono state valutate complessivamente 292 donne; 89 pazienti hanno effettuato almeno una visita già nel periodo pre-concezionale, 221 donne sono state seguite nel periodo della gravidanza e di queste 99 anche nei mesi dopo il parto.

Abbiamo assistito alla **nascita di 116 neonati** di cui 9 pre-termine ovvero prima della 37<sup>a</sup> settimana, e 3 bimbi affetti da Blocco cardiaco congenito.

Si sono verificati 10 aborti spontanei precoci, 1 aborto terapeutico per gravi malformazioni fetali. Attualmente 11 gravidanze sono in corso. 58 pazienti sono



state perse al follow-up.

Le donne seguite presentavano le seguenti diagnosi:

- **33 Connettiviti indifferenziate (UCTD)**
- **23 Lupus eritematoso sistemico (LES)**
- **23 Artrite Reumatoide (AR)**
- **15 Tiroiditi Autoimmuni**
- **14 Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS)**
- **10 Sclerosi sistemica (SSc)**
- **8 Sindromi fibromialgiche**
- **7 Spondiloartriti (SpA)**
- **7 Eritema nodoso (EN)**
- **10 Sindrome di Sjogren (Sjs)**
- **5 Malattia di Behçet**
- **4 Rettocolite ulcerosa (RCU)**
- **3 Dermatite atopica**
- **3 Malattia di Still**
- **1 Connettivite Mista (MCTD)**
- **1 Malattia di Sweet**
- **1 Sarcoidosi**
- **1 Porpora di Schonlein-Henoch (S-H)**
- **1 Morbo di Basedow**
- **1 Artrite da microcristalli**
- **2 Artropatia psoriasica (AP)**
- **1 Vasculite orticarioide**
- **1 Sclerosi multipla (SM)**
- **2 Dermatomiosite**
- **46 pazienti presentavano l'associazione di più patologie autoimmuni sia sistemiche sia organo-specifiche (**
- **71 pazienti sono state seguite per positività autoanticorpi in assenza di franca patologia autoimmune.**

	<table border="1"> <caption>Data from the bar chart (approximate values)</caption> <thead> <tr> <th>Disease</th> <th>Frequency</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>UCTD</td><td>33</td></tr> <tr><td>LES</td><td>23</td></tr> <tr><td>AR</td><td>23</td></tr> <tr><td>Tiroidite</td><td>15</td></tr> <tr><td>APS</td><td>13</td></tr> <tr><td>SjS</td><td>10</td></tr> <tr><td>SSC</td><td>9</td></tr> <tr><td>Fibromialgia</td><td>8</td></tr> <tr><td>EN</td><td>7</td></tr> <tr><td>SpA</td><td>7</td></tr> <tr><td>Behçet</td><td>5</td></tr> <tr><td>RCU</td><td>4</td></tr> <tr><td>Dermatite atopica</td><td>3</td></tr> <tr><td>Still</td><td>3</td></tr> <tr><td>MCTD</td><td>1</td></tr> <tr><td>Sd Sweet</td><td>1</td></tr> <tr><td>S-H</td><td>1</td></tr> <tr><td>Sarcoidosi</td><td>2</td></tr> <tr><td>M. Basedow</td><td>1</td></tr> <tr><td>SM</td><td>1</td></tr> <tr><td>vasculite</td><td>1</td></tr> <tr><td>AP</td><td>2</td></tr> <tr><td>Microcristalli</td><td>1</td></tr> <tr><td>MISTE</td><td>46</td></tr> <tr><td>ALT</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>	Disease	Frequency	UCTD	33	LES	23	AR	23	Tiroidite	15	APS	13	SjS	10	SSC	9	Fibromialgia	8	EN	7	SpA	7	Behçet	5	RCU	4	Dermatite atopica	3	Still	3	MCTD	1	Sd Sweet	1	S-H	1	Sarcoidosi	2	M. Basedow	1	SM	1	vasculite	1	AP	2	Microcristalli	1	MISTE	46	ALT	1
Disease	Frequency																																																				
UCTD	33																																																				
LES	23																																																				
AR	23																																																				
Tiroidite	15																																																				
APS	13																																																				
SjS	10																																																				
SSC	9																																																				
Fibromialgia	8																																																				
EN	7																																																				
SpA	7																																																				
Behçet	5																																																				
RCU	4																																																				
Dermatite atopica	3																																																				
Still	3																																																				
MCTD	1																																																				
Sd Sweet	1																																																				
S-H	1																																																				
Sarcoidosi	2																																																				
M. Basedow	1																																																				
SM	1																																																				
vasculite	1																																																				
AP	2																																																				
Microcristalli	1																																																				
MISTE	46																																																				
ALT	1																																																				
<p>Obiettivi del progetto</p>	<p>(“MISSION”) : Gli scopi possono essere così sintetizzati:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Completamento studio IMPRESS 2: “International Multicentric Prospective Study on PREGnancy in Systemic Sclerosis”;</li> <li>2. mantenimento centro per la gestione e la cura delle donne con malattie reumatiche autoimmuni in gravidanza presso l’Ospedale Papa Giovanni</li> </ol>																																																				

	<p>XXIII (ex ospedali Riuniti) di Bergamo, sia in termini di attività clinica sia in termini di ricerca scientifica, anche nel triennio 2015-2017.</p> <p><b>3. Risultati Attesi</b></p> <p>Publicazione studio IMPRESS 2: “International Multicentric Prospective Study on PREgnancy in Systemic Sclerosis”;</p> <p>Mantenere la attuale gestione di donne affette da <b>malattie autoimmuni</b> che desiderano affrontare una gravidanza, fornendo un counselling pre-gravidanza e poi tutta la assistenza iperspecialistica necessaria durante la gravidanza, il parto, il puerperio, l’allattamento.</p> <p>Counselling relativo a tematiche quali contraccezione, menopausa, osteoporosi in queste stesse donne.</p>
<p>Materiali e metodi</p>	<p>Un professionista medico svolgerà le attività sopra elencate</p>
<p><i>Bibliografia</i></p>	<p><b>PUBBLICAZIONI realizzate grazie al questo progetto dal 2009 al 2013</b></p> <p><b>SCLEROSI SISTEMICA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M. Taraborelli, V. Ramoni, A. Brucato, P. Airò, G. Bajocchi, F. Bellisai, D. Biasi, J. Blagojevic, V. Canti, R. Caporali, P. Caramaschi, I. Chiarolanza, V. Codullo, F. Cozzi, G. Cuomo, M. Cutolo, M. De Santis, S. De Vita, E. Di Poi, A. Doria, P. Faggioli, M. Favaro, G. Ferraccioli, C. Ferri, R. Foti, A. Gerosa, M. Gerosa, S. Giacuzzo, L. Giani, D. Giuggioli, M. Imazio, M. Iudici, A. Iuliano, R. Leonardi, M. Limonta, A. Lojacono, C. Lubatti, M. Matucci Cerinic, A. Mazzone, M. Meroni, P.L. Meroni, M. Mosca, M. Motta, M. Muscarà, S. Nava, M. Padovan, G. Pagani, G. Paolazzi, S. Peccatori, V. Ravagnani, V. Riccieri, E. Rosato, P. Rovere-Querini, F. Salsano, A. Santaniello, R. Scorza, C. Tani, G. Valentini, G. Valesini, M. Vanoli, B. Vigone, S. Zeni, A. Tincani <b><u>on behalf of the IMPRESS investigators. “Successful pregnancies but higher risk</u></b></li> </ul>

**of preterm births in patients Systemic Sclerosis: An Italian Multicenter study**". *Arthritis Rheum* 2012;64(6):1970-77.

- **il dr Brucato è stato invitato a scrivere il capitolo sulla gravidanza nella sclerosi sistemica (coautore con Virginia Steen) dell'EULAR-on line course on Systemic Sclerosis e nel relativo testo stampato da EULAR**

Sempre inerenti la Sclerosi sistemica sono stati preparati i seguenti **abstracts**:

- Congresso internazionale "VIth Conference on Gonadal Hormones, Pregnancy and Rheumatic Diseases" tenutosi a Losanna (Svizzera) 10-12 Settembre 2009, (parte integrante del programma congressuale).
- Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia Rimini 5-7 Novembre 2009, con il titolo: *"La gravidanza in pazienti con sclerosi sistemica: report di uno studio collaborativi italiano promosso dal gruppo di studio sulla gravidanza della SIR"*(comunicazione orale).
- Congresso Internazionale "1<sup>st</sup> Systemic Sclerosis World Congress" di Firenze, 11-13 Febbraio 2010, con il titolo: *"Pregnancy and Systemic Sclerosis: an Italian prospective multicentric study"*(comunicazione orale).
- XV Congresso Nazionale FADOI, Bologna 16-19 maggio 2010, con il titolo: *"Gravidanza e Sclerosi Sistemica: studio multicentrico Italiano"* (comunicazione orale).
- Congresso Europeo di Reumatologia "EULAR 2010" Roma, 16-19 giugno 2010, con il titolo: *"Pregnancy and Systemic Sclerosis: data from a multicentric Italian study"* (poster).
- Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia, Rimini 24-27 novembre 2010, con il titolo: *"Sclerosi Sistemica e gravidanza: un update dello studio collaborativo italiano promosso dal gruppo di studio sulla gravidanza della SIR"* (comunicazione orale).
- Corso EULAR sulla Sclerosi Sistemica (EUSTAR) a Belgrado Gennaio 2011 (parte integrante programma congressuale).
- A riconoscimento di tale impegno, il dr Brucato è stato invitato da Ann Kennedy Tyrrel, presidente FESCA, alla SECOND WORLD SCLERODERMA CONGRESS, PATIENT PROGRAMME, Madrid, 2-4 Feb, 2012, a tenere la relazione sulla Gravidanza nella sclerodermia.
- Congresso CORA: "Controversies in Rheumatology and Autoimmunity", Firenze, 10-12 Marzo 2011 con il titolo *"IMPRESS: Italian Multicentric study of PREgnancy in Systemic Sclerosis."* (comunicazione orale).
- Annual Scientific meeting "ACR", Chicago (U.S.A.), 4-9 novembre 2011 con il titolo *"Successful pregnancies but higher risk of preterm delivery in Systemic Sclerosis women. IMPRESS: The Italian Multicentric study on PREgnancy in Systemic Sclerosis"* (poster).
- Salvatore S., Serviddio G., Donatiello I., Bellanti F., Altomare E., Corrado A, Gaudio A., Colia R., Cantatore F., Stoppino L., Bellitti R., Macarini L., Ramoni V., Brucato A. "The role of transient elastography (fibrosan) in the study of liver fibrosis in SSc". *Rheumatology* 2012;ii119-20.
- S. Salvatore, G. Serviddio, I. Donatiello, F. Bellanti, E. Altomare, A. Corrado, A.M. Gaudio, R. Colia, F. Cantatore, L. Stoppino, R. Bellitti, L. Macarini, V. Ramoni, A. Brucato. "The role of Transient Elastography (FibroScan) in the study of liver fibrosis in Systemic Sclerosis" Abstract Book XVII Congresso Nazionale FADOI 2012;p.123

- Chiara Di Blasi Lo Cuccio, Véronique Ramoni, Silvia Maestroni, Mara Taraborelli, Faggioli Paola, Antonio Brucato, Angela Tincani, Antonino Mazzone, on behalf of the IMPRESS 2 investigators. “IMPRESS 2 (International Multicentric PROspective Study on PREgnancy in Systemic Sclerosis). Prospective, case-control study of pregnancy in Systemic Sclerosis”. Congr FADOI 2013 (Comunicazione orale)
- Chiara Di Blasi Lo Cuccio, Véronique Ramoni, Mara Taraborelli, Monika Ostensen, Antonino Mazzone, Virginia Steen, Gabriele Valentini, Antonio Brucato, Angela Tincani, Marco Matucci-Cerinic, on behalf of the IMPRESS 2 investigators. “IMPRESS 2 (International Multicentric PROspective Study on PREgnancy in Systemic Sclerosis). Prospective, case-control study of pregnancy in Systemic Sclerosis”. Congr. SIMI 114° Congresso Nazionale 2013 (Comunicazione orale)
- Chiara Di Blasi Lo Cuccio, Véronique Ramoni, Mara Taraborelli, Monika Ostensen, Antonino Mazzone, Virginia Steen, Gabriele Valentini, Antonio Brucato, Angela Tincani, Marco Matucci-Cerinic, on behalf of the IMPRESS 2 investigators. “IMPRESS 2 (International Multicentric PROspective Study on PREgnancy in Systemic Sclerosis). Prospective, case-control study of pregnancy in Systemic Sclerosis”. Congr nazionale SIR 2013. Reumatismo 2013;65 (suppl) (Poster)

**DONNE CON ANTI-Ro/SSA, LUPUS NEONATALE E BLOCCO  
CARDIACO CONGENITO:**

L'attività di ricerca sul Lupus Neonatale svolta in questi anni ha visto in primis l'approvazione da parte del Comitato Etico degli Ospedali Riuniti del progetto genetico proposto dalla Prof. Jill P. Buyon, della NewYork University School of Medicine, sulle “*Correlazioni genetiche nel lupus neonatale*”. Per tale progetto sono stati arruolati di ben 163 persone appartenenti a 46 diversi nuclei famigliari, in cui si è verificato un caso di lupus neonatale sia nella forma più severa ovvero con un blocco cardiaco congenito, sia nella forma cutanea, ematologia e/o epatica. Ciascun partecipante ha raccolto un campione di saliva , inviato poi negli USA per la successiva estrazione del DNA, da analizzare poi per la ricerca di geni associati alla patologia. Tale reclutamento è stato possibile grazie alla preziosa collaborazione di altri 11 centri Italiani; ciò potrebbe costituire la base di un registro Italiano. E' in corso di preparazione il lavoro esteso, anticipato da un abstract presentato al Congresso dell'American College of Rheumatology del 2013 a San Diego: **Accounting For Parental Load and Identification Of Multiple Risk Variants For Anti-Ro Congenital Heart Block Through High-Density Genotyping Of Immune-Related Loci**. Robert M. Clancy<sup>1</sup>, Jill P. Buyon<sup>1</sup>, Nathalie Costedoat-Chalumeau<sup>2</sup>, Antonio Brucato<sup>3</sup>, Kateri Levesque<sup>2</sup>, Ve'ronique Ramoni<sup>4</sup>, et al. Arthr Rheum 2013;65 Suppl S1223.

Sono stati pubblicati per esteso anche cinque lavori:

1. “ *Congenital Heart Block Not Associated with Anti-Ro/La Antibodies: Comparison with Anti-Ro/La-positive Cases*” J Rheumatol. 2009 Aug;36(8):1744-8.
2. “ *Pregnancy Outcomes in Patients with Autoimmune Diseases and Anti-Ro/SSA Antibodies.*” Clin Rev Allergy Immunol. 2009 Dec 11.
3. “ *Passively required anti-SSA/Ro antibodies but not necessarily maternal genes: Congenital heart block following ovodonation*”. Arthritis Rheum 2010; 62 (10): 3119-21.
4. “ *Arrhythmias presenting in Neonatal Lupus*” Scandinavian J. Immunology 2010; 72:198–204.
5. “ *Congenital fetal heart block: a potential therapeutic role for intravenous immunoglobulin*” Obstet Gynecol. 2011;117(1):177.

Inerenti l’argomento sono stati preparati alcuni abstract presentati in diversi congressi:

- “ *Congenital Heart Block (CHB) after ovodonation*” presentato come poster al Congresso internazionale "Vith Conference on Gonadal Hormones, Pregnancy and Rheumatic Diseases", Losanna (Svizzera) 10-12 Settembre 2009.
- “ *Inefficacia della terapia con immunoglobuline endovena nella prevenzione della recidiva del blocco cardiaco congenito*” presentato come comunicazione orale al Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia Rimini 5-7 Novembre 2009.
- “ *Failure of Intravenous Immunoglobulin to prevent Congenital Heart Block*” accettato per la pubblicazione agli atti congressuali per il Congresso Europeo di Reumatologia “EULAR 2010” Roma, 16-19 giugno 2010.
- “ *Intravenous Immunoglobulin in Anti-Ro/SSA Associated Congenital Heart Block with or without Myocarditis*” presentato come comunicazione orale e poster all’International Workshop on “Clinical and Molecular Aspects of Congenital Heart Block”, Stoccolma 17-19 Settembre 2010.
- “ *Intravenous Immunoglobulin in Anti-Ro/SSA Associated Congenital Heart Block with or without Myocarditis*” che sarà presentato come poster al prossimo Congresso CORA: “Controversies in Rheumatology and Autoimmunity”, Firenze 10-12 Marzo 2011

- “*Congenital heart block with and without anti-Ro/La antibodies*” che sarà presentato come poster al prossimo Congresso CORA: “Controversies in Rheumatology and Autoimmunity”, Firenze 10-12 Marzo 2011

### **SINDROME DA ANTI-FOSFOLIPIDI:**

Sono stati pubblicati I seguenti lavori estesi, su importanti riviste:

[Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study.](#) Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT, Bergia R, Caramaschi P, Biasi D, Capsoni F, Montaguti L, Ruffini R, Brucato A, Picillo U, Fanelli V, Riccieri V, Piccoli A, Valesini G, Doria A, Meroni PL, Tincani A. **Ann Rheum Dis.** 2009 Mar;68(3):397-9. Epub 2008 Sep 23.

[Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study.](#) Ruffatti A, Ross TD, Ciprian M, Bertero MT, Salvatore S, Scarpato S, Montecucco C, Rossi S, Caramaschi P, Biasi D, Doria A, Rampudda M, Monica N, Fischetti F, Picillo U, Brucato A, Salvan E, Vittorio P, Meroni P, Tincani A; ; Antiphospholipid Syndrome Study Group of the Italian Society of Rheumatology. **Ann Rheum Dis.** 2011 Jun;70(6):1083-6 IF 6.4

V.Canti, L. Maggio, GA. Ramirez, A. Locatelli, S. Cozzolino, V. Ramoni, A. Ruffatti, M. Tonello, L. Valsecchi, S. Rosa, A. Inversetti, AA. Manfredi, MG. Sabbadini, MT. Castiglioni, P. Rovere-Querini. Hypertension negatively affects the pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. **Lupus** 2012;21:810-12.

Reggia R, Ziglioli T, Andreoli L, Bellisai F, Iuliano A, Gerosa M, Ramoni V, Tani C, Brucato A, Galeazzi M, Mosca M, Caporali R, Meroni PL, Tincani A. Primary anti-phospholipid syndrome: any role for serum complement levels in predicting pregnancy complications? **Rheumatology** 2012(Oxford). 2012 Aug 25. [Epub ahead of print]

## **GRAVIDANZA NELLE VASCULITI**

### **EULAR14-SCIE-2312 (abstract che verrà presentato a EULAR 2014) SYSTEMIC VASCULITIS AND PREGNANCY: A MULTICENTER STUDY ON MATERNAL AND NEONATAL OUTCOME OF 66 PROSPECTIVELY FOLLOWED PREGNANCIES.**

Maria Grazia Lazzaroni <sup>1,\*</sup>Micaela Fredi <sup>1</sup>Laura Andreoli <sup>1</sup>Antonio Brucato <sup>2</sup>Roberto Caporali <sup>3</sup>Paola Caramaschi <sup>4</sup>Andrea Doria <sup>5</sup>Maria Gerosa <sup>6</sup>Loic Guillevin <sup>7</sup>Flora Inverardi <sup>3</sup>Andrea Lojacono <sup>8</sup>Pier Luigi Meroni <sup>6</sup>Carlomaurizio Montecucco <sup>3</sup> Marta Mosca <sup>9</sup>Mario Motta <sup>10</sup>Véronique Ramoni <sup>2</sup>Paolo Sfriso <sup>5</sup>Renato A. Sinico <sup>11</sup>Francesca Strigini <sup>12</sup>Chiara Tani <sup>9</sup>Angela Tincani <sup>1</sup>

Infine, fra le varie **relazioni a Congressi**, è da segnalare che il dr Brucato è stato invitato:

1. VI th Pregnancy Conference Lausanne 2009, relazione sul Lupus Neonatale e sulla Sclerodermia
2. al Karolinska Institutet a Stoccolma in Settembre 2010 a tenere una relazione su “Pregnancy in anti-Ro/SSA positive women”.
3. 8th European Lupus Meeting, Porto 2011, relazione sul Lupus Neonatale
4. Al Congresso mondiale sulla Sclerodermia Madrid 2012, congresso dei malati, a fare la relazione sulla Gravidanza in corso di Sclerodermia
5. Trondheim VII th Pregnancy Conference, 2014 September, relazione su Gravidanza in Sclerodermia e Impiego di cortisone in gravidanza.