

f i r m a

Forum Interdisciplinare per la Ricerca
nelle Malattie Autoimmuni

www.gruppofirma.com

Direttivo:

Presidente:

Prof. Roberto Gerli
(Perugia)
roberto.gerli@unipg.it

Vice-Presidenti:

Prof.ssa Paola Migliorini
(Pisa)
paola.migliorini@med.unipi.it

Dr. Danilo Villalta

(Pordenone)
daniilo.villalta@aopn.sanita.fvg.it

PastPresident:

Prof. Pierluigi Meroni
(Milano)
pierluigi.meroni@unimi.it

Revisori dei conti:

Prof. Franco Franceschini
(Brescia)
franco.franceschini@unibs.it

Dr.ssa Anna Ghirardello

(Padova)
anna.ghirardello@unipd.it

Prof.ssa Valeria Riccieri

(Roma)
valeria.riccieri@uniroma1.it

Segretario:

Dr.ssa Antonella Radice
(Milano)
antonella.radice@asst-santipaolocarlo.it

Tesoriere:

Dr.ssa Gabriella Morozzi
(Siena)
gabriella.morozzi53@gmail.com

VERBALE RIUNIONE FIRMA 2019

Milano, 18 ottobre 2019

IRCCS Policlinico, Padiglione Invernizzi (INGM), Via Francesco Sforza, 35 Milano

La riunione aperta a Soci, Collaboratori, Invitati e Rappresentanti delle Aziende di

Settore inizia alle ore 12.00, alla fine della riunione dei Soci

Dopo i saluti del Presidente, del Direttivo e dei Soci ai numerosi presenti si inizia la riunione con la disamina dei punti all'ordine del giorno.

Progetto INSPIRE

Stato dell'arte sull'arruolamento dei centri partecipanti (Radice):

Centri aderenti al progetto 10, di cui 9 con autorizzazione allo studio da parte del CE.

Centri attivi nell'arruolamento 7.

Soltanto quattro laboratori sono al momento "censiti", cioè hanno completato anche la parte relativa alle caratteristiche del centro, delle tecnologie e dei metodi utilizzati. Si sollecitano i partecipanti ad inserire le notizie richieste.

I pazienti arruolati da luglio 2018 (data di effettivo inizio dell'arruolamento) ad oggi sono 110 e altri 50 saranno arruolati entro la fine dell'anno. Il registro sta diventando numericamente significativo ma per raggiungere il nostro obiettivo dobbiamo coinvolgere altri centri, di impronta reumatologica ma non solo.

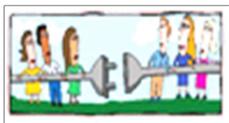
Si sollecita l'intervento del Prof. Pengo affinché promuova il progetto presso strutture specialistiche diverse e presso i centri trasfusionali.

Il Prof. Pengo, che nel frattempo è andato in pensione, spiega che il centro di Padova non ha ancora l'autorizzazione del CE, ritardo in parte dovuto al cambiamento del "principal investigator" che ora è la dottoressa Gallo. Concorda sulla necessità di coinvolgere altri centri in questo studio, semplice e con ampie potenzialità e conferma il suo impegno in questa direzione.

Il Prof. Meroni ribadisce la grande competenza italiana in ambito aPL e l'importanza delle informazioni che deriveranno da questo studio, che a differenza di quello americano è un registro "aperto" e l'importanza della sieroteca che il progetto permetterà di realizzare.

Si apre una discussione sulle problematiche incontrate nell'utilizzo della piattaforma, in particolare sui dati necessari per completare l'inserimento del paziente. I presenti confermano l'importanza di disporre dei risultati di tutti e cinque i parametri anticorpali (ACA, Beta2 e LAC) al momento dell'arruolamento del paziente. Quindi, se al primo riscontro di positività il pannello anticorpale non fosse completo dovrà essere completato per il controllo successivo che diventerà il "tempo zero dello studio".

Il protocollo, che su questo aspetto si presta a diverse interpretazioni, non sarà modificato in quanto questo comporterebbe un nuovo passaggio autorizzativo. Sarà messo un "addendum" sul sito.



f i r m a

Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni

www.gruppofirma.com

Studio anticorpi anti-NPX2 nelle miositi (Freda e Ceribelli)

Presentazione dello studio e riassunto della letteratura

Risultati preliminari su 61 pazienti con IIM provenienti da 13 centri.

I pazienti anti-NXP2+ presentavano seguenti diagnosi:

DM 42 (69%), PM 11 (18%), IBM 4 (6.5%), miosite necrotizzante 1 e overlap 1

Dal confronto tra coorte pz IIManti-NPX+ (61) e coorte IIM NPX- (213, centri di Bs e Pv) è emerso che:

- pazienti con anti-NXP2+ presentano un maggiore interessamento cutaneo (rash e rash eliotropo, edema periorbitale), muscolare (miosite) e una ridotta frequenza di manifestazioni tipiche di overlap con sclerodermia (interessamento polmonare, sclerodattilia).

Dal confronto di DM anti-NXP2+ (42) con DM anti-NXP2- (63) è emerso:

- un fenotipo di DM caratterizzato da maggiore coinvolgimento muscolare e minore interessamento polmonare nei pazienti anti-NXP2+.

Relativamente alla prevalenza di neoplasie e al rapporto temporale di esordio di miosite e neoplasia:

- 6 casi di neoplasia nei pazienti anti-NXP2+ (14.3%) e 37 (17.3%) nei pazienti anti-NXP2 negativi.

Abstract presentato a Dresda (09/2019) e presentazione orale alla SIR (11/2019)

Confronto tra metodiche per identificare anti-NPX2/MJ/MORC2 (sinonimi):

- Immununoprecipitazione: anti-MJ/NXP2 precipita una proteina a 140 kDa ma da verificare perché in quella zona precipitano anche altre proteine di P.M. simile (Mi2/Rna Pol)
- IIF : pattern PLM bodies 5-15 dots/nucleo
- Western blot

Prossimi *step*: usare tecniche aggiuntive (ELISA , IP-WB) per altre specificità e completare il profilo se MJ/NXP2 non confermato.

L'arruolamento prosegue.

Progetto anticorpi anti-DFS70 nelle UCTD (Franceschini)

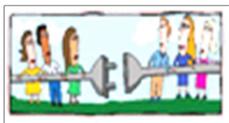
Lo studio non è partito per mancanza di fondi e per la complessità dovuta sia alla bassa prevalenza di anti-DFS70 che alla clinica eterogenea delle UCTD. Ciononostante il progetto è interessante e forse potrebbe essere portato avanti da altri.

ICAP Dresda novità (Meroni)

Presentazione *pattern* insoliti e rari

Si discute sull'utilità di trasportare la nomenclatura ICAP nella pratica clinica e inserirla nel referto.

Emergono posizioni diverse, soprattutto sull'opportunità di refertare i quadri più rari, la cui segnalazione potrebbe generare confusione piuttosto che un supporto diagnostico. In ogni caso la maggioranza ritiene che dovrebbe comunque rimanere traccia della presenza di questi quadri fluoroscopici rari quando riscontrati. Tutti d'accordo che non ha utilità entrare nel dettaglio fine



f i r m a

Forum Interdisciplinare per la Ricerca
nelle Malattie Autoimmuni

www.gruppofirma.com

della classificazione.

Qualcuno già referta riportando la nomenclatura ICAP utilizzando dei macro-gruppi di classificazione.

Nell'ottica di una maggiore standardizzazione anche in fase di refertazione sembra utile portare questo comportamento nella pratica quotidiana.

Il Prof. Meroni propone di produrre "linee guida" o redigere un "parere documentato" del gruppo FIRMA per trasferire, calate nella realtà italiana e nella nostra pratica clinica e di refertazione, la nomenclatura ICAP.

Durante il 5th ICAP Workshop dello scorso mese di settembre sono stati discussi il significato e la descrizione dei quadri fluoroscopici pleomorfi, nell'eventualità di una futura definizione e introduzione *nell'International Consensus on ANA patterns*.

Caratterizzazione di ANA pattern pleomorfi (Giudizi e Boaz Palterer)

Presentazione dei risultati del questionario con immagini di quadri fluoroscopici pleomorfi (10 campioni) proposto ai soci FIRMA (17 risposte):

- sono emerse molte discordanze nella valutazione dei *pattern* NuMA/spindle e CENP-F.

Proposte:

- ampliare i destinatari del questionario
- raccogliere sieri AC-XX non definiti e cercare qualche correlazione clinica (fare un database con info cliniche, foto HEp) per valutare l'utilità della loro refertazione.

Si rimane in attesa di una proposta più dettagliata.

NUOVE PROPOSTE

Studio APTIVA (Bizzaro)

Sistema multiparametrico di Inova non ancora sul mercato

Proposta di studio per validare il nuovo sistema, valutarne l'accuratezza diagnostica su un numero adeguato di campioni.

I pazienti saranno arruolati dai centri reumatologici del gruppo e i campioni testati per profili (CTD e miopatie).

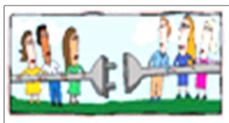
- 650 pz con MRA (150 LES, 150 SSc, 150 SS, 100 miositi, 100 connettiviti indifferenziata ANA pos)
- 400 controlli (100 sani, 100 infettivi, 100 altre MAI non reumatiche, 100 altre malattie reumatiche non autoimmuni)

Tutti i campioni saranno analizzati anche in chemiluminescenza (BioFlash) e in IFI su HEp-2 alla dil 1:80 con preparatore automatico.

La successiva analisi statistica avrà lo scopo di valutare:

1. concordanza tra ANA, ANA specifici e Aptiva
2. concordanza tra ANA-IFI e BioFlash CTD screen
3. sensibilità, specificità

I sieri, da raccogliere per fine 2019/inizio 2020, dovranno essere conservati a -80



f i r m a

Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni

www.gruppofirma.com

(preferenzialmente con NaN_3). Dovranno essere identificati univocamente e inviati, corredati dalle notizie richieste, con le modalità che saranno comunicate.

Il protocollo di studio è in revisione al Comitato Etico di Perugia.

Lo studio sarà coordinato dal Prof. Gerli per la parte clinica e dal Dr. Bizzaro per parte diagnostica.

Reumatismo palindromico (RP) (Migliorini/Gerli-Cafaro)

Presentazione del reumatismo palindromico (vedere studio pubblicato su Nature 10/2019), epidemiologia e sierologia.

Lo studio si propone di valutare le specificità ACPA nei pazienti con RP e confrontare la sierologia e le variazioni prospettiche delle specificità anticorpali nei due gruppi di pazienti, quelli che rimangono RP e quelli che sviluppano AR.

Per ACPA sono già stati studiati 4 peptidi e sono state evidenziate differenze tra i due gruppi.

Si discutono i criteri per il RP, se arruolare anche soggetti sieronegativi, la durata e le tempistiche del follow-up, quali specificità indagare, specificità multiple ... Per il momento si decidono

- criteri di inclusione: pazienti con RP sieropositivi per RF e ACPA
- follow-up: tre anni con determinazione annuale di RF e ACPA.

Nuovi criteri EULAR/ACR per la classificazione del LES (Franceschini e Meroni)

Introduzione (Franceschini): perché nuovi criteri?

Soprattutto per identificare pazienti con early LES (i precedenti criteri identificavano soprattutto pazienti long-standing).

Sono stati definiti criteri di selezione iniziale e uno score system che consente la classificazione dei pazienti con un punteggio ≥ 10

Criterio di ingresso ANA $\geq 1:80$ valutato con IFI o con metodi in fase solida (criterio più sensibile ma poco specifico).

Si apre una vivace discussione sui pro e i contro della preselezione (ANA positività) e sulla decisione di mettere sullo stesso piano, per la prima volta, la determinazione degli ANA in IFI o con le metodiche in fase solida.

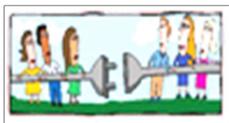
Le diverse competenze, cliniche e laboratoristiche, arricchiscono il dibattito. Tra le posizioni espresse:

ANA come criterio di ingresso va bene perché sono rarissimi i LES ANA negativi ... perché si ritiene persistano nel tempo ...

ANA in IFI o in CLIA, FEIA, ELISA ... quale funziona meglio ... IFI > sensibilità, ANA/CTD *screen* > specificità

L'utilizzo combinato dell'IFI su HEp-2 e di una delle metodiche CTD/ANA *screen* che identificano un numero elevato di specificità antigeniche rilevanti aumenta la sensibilità del risultato ...

ANA identificati con IFI o metodiche in fase solida sono probabilmente equivalenti quando si tratta di classificare/diagnosticare LES, ma lo stesso approccio non vale per altre situazioni (es



f i r m a

Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni

www.gruppofirma.com

SSc) ...

Si conviene che è necessario dare indicazioni nella pratica clinica e diagnostica.

Viene richiesta l'implementazione di corsi educazionali per clinici e laboratoristi, per favorire lo scambio di competenze e l'interazione tra i diversi specialisti.

Nuovi sieri di riferimento WHO (Meroni)

Sono disponibili i nuovi sieri di riferimento per anti-dsDNA, ANCA-MPO e ANCA-PR3, anti- β 2GP1 *in progress*.

Un Gruppo inglese ha valutato il nuovo siero di riferimento per anti-dsDNA e i risultati dimostrano inequivocabilmente l'assenza di commutabilità con il siero di riferimento precedente (Fox et al ARD Sept '19)

Il FIRMA potrebbe utilizzare questi materiali di riferimento al fine di armonizzare i risultati dei *test* commerciali e in uso nei diversi laboratori.

Proposta del Prof. Meroni: FIRMA potrebbe fare una validazione nazionale.

European Vasculitis Society (EUVAS) (Emmi)

Sarà organizzato presso il Palazzo dei Congressi di Firenze, in data 10-12.09.20, il 4th *EUVAS Vasculitis Course*.

Il corso è gratuito ma a numero chiuso e le iscrizioni sono già aperte.

ore 17.00: chiusura dei lavori