RELAZIONE SULLA ATTUAZIONE DEL PROGETTO

PREVALENZA DELLE NEOPLASIE NELLE MIOPATIE IDIOPATICHE INFIAMMATORIE: ASSOCIAZIONE CON ANTICORPI MIOSITE SPECIFICI

Il progetto di ricerca ha analizzato le manifestazioni cliniche, la caratterizzazione sierologica e la prevalenza di neoplasie sincrone in una ampia casistica di miositi (IIM) di razza caucasica, seguite presso la UO di Reumatologia

Il progetto prevedeva i seguenti obiettivi:

- creazione di un database che permetta di definire le caratteristiche cliniche d'esordio, il coinvolgimento d'organo e la risposta al trattamento, anche in termini di remissione, in pazienti affetti da una malattia rara come le IIM.
- precisa caratterizzazione autoanticorpale, eseguita con doppia metodica, che permette una analisi di associazione tra autoanticorpo e insorgenza di neoplasia sincrona
-identificare il profilo di soggetti con diagnosi di IIM che siano potenzialmente a rischio per la presenza di neoplasie sincrone occulte e che andrebbero pertanto sottoposti a uno screening per la sua identificazione.

Pazienti e metodi

Pazienti

Sono stati analizzati 212 pazienti con IIM, seguiti dalla UO Reumatologia e Immunologia Clinica degli Spedali Civili di Brescia. La casistica è composta da 66 pazienti affetti da polimisoite (PM) (1), 72 dermatomiosite (DM) (1), 29 di forme overlap miosite con altre malattie autoimmuni sistemiche (1), 42 sindromi da anti-sintetasi (2), 3 miopatie da corpi inclusi (IBM) (3) e 1 caso di IIM incompleta con ILD (detta IPAF).

I dati clinici sono stati ottenuti da cartelle cliniche e includevano manifestazioni extra-muscolari, come lesioni cutanee (rash da DM, mani da meccanico, sclerodattilia, ulcere ischemiche acrali), calcinosi, artrite, fenomeno di Raynaud, disfagia, miocardite; miosite (definita come ridotta forza muscolare, elevati livelli di CPK, transaminasi e LDH all'esordio, dato elettromiografico e/o bioptico). Un interessamento polmonare è stato clinicamente definito come dispnea e/o tosse stizzosa o riscontro occasionale di interstiziopatia polmonare (ILD) alla radiografia standard del torace, poi confermata dall'esecuzione di una TC torace. La definizione di ILD è stata quindi posta sulla base di un difetto restrittivo alle prove di funzionalità respiratoria (con i dati di TLC, FVC, DLCO) e segni radiologici di ILD alla TC del torace (4).

La miosite associata a neoplasia (CAM) è stata definita come il riscontro di una neoplasia che esordisce nei tre anni precedenti o successivi alla diagnosi di IIM, in accordo con Yang, et al (5).

Metodi

All'esordio i pazienti sono stati studiati per la presenza di neoplasia occulta, con esami ematochimici, e metodiche radiologiche/endoscopiche.

Tutti i pazienti con la diagnosi di ILD sono valutati dal team multidisciplinare comprendente uno specialista pneumologo e radiologo al fine di identificare il pattern TC e i tempi di follow up. In accordo con la letteratura sono identificati sei pattern TC prevalenti: non-specific interstitial pneumonia (NSIP), organizing pneumonia (OP), NSIP/OP overlap pattern, usual interstitial pneumonia-like (UIP), indeterminate per UIP, interstitial lung abnormalities pattern (ILA) (6-8).

Laboratorio

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un completo studio autoanticorpale, che ha incluso anticorpi antinucleo (ANA) analizzati con metodica di immunofluorescenza indiretta su cellule HEp2, anti-ENA analizzati con ELISA (ANA screen 9 EliSA, Euroimmun, Lubeck, Germany) and immunoblot (ANA-PROFILE3,Eurommun, Lubeck, Germany). Il profile di anticorpi miosite specifici (MSA) e miosite-associati (MAA) è stato eseguito all'esordio su tutti i pazienti, utilizzando la metodica commerciale Lineblot (Euroline Autoimmune Inflammatory Myopathies 15 Ag (IgG) Euroimmun, Lubeck, Germany), che include proteine umane ricombinanti come antigeni (Mi-2 alpha, TIF1γ, MDA-5, NXP-2, SAE, Ku, PM-Scl75/100, SRP, Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ). Il valore di cutoff è stato mantenuto, come consigliato dalla Ditta, a 11 AU, mentre i valori di 5–10 AU sono considerati borderline e non considerati positivi.

La maggior parte dei sieri sono stati studiati e confermati con metodica di immunoprecipitazione (IP), usando estratti cellulari di cellule K562 radiomarcati (^{35}S-methionine-labeled K562) e IP-RNA usando estratti cellulari di cellule K562 non radiomarcati, seguendo la metodica precedentemente pubblicata (9).

RISULTATI

Sono stati analizzati 212 pazienti con diagnosi di IIM (158 femmine e 54 maschi) con età media all'esordio di 53 anni (DS 16.58) e un follow up mediano di 66 mesi. Le IIM forme associate a neoplasia erano 51, di cui con neoplasia sincrona sono risultate 23.

1. *Associazioni cliniche: sono state rilevati dei profili clinici associati agli anticorpi MSA*

Anticorpi anti-Jo1 sono risultati associati alla ASS ed in particolare a mani da meccanico ($p<0.0001$), artrite ($p<0.0001$), ILD ($p<0.0001$), e dispnea ($p:0.027$)

Anticorpi anti-NXP2 sono risultati associati a DM ($p<0.0001$; OR 5.1, 95%CI 2.8-9.6), a giovane età all'esordio (mediana 48 anni vs 57 anni, $p=0.0036$) e a specifiche manifestazioni cliniche: rash faciale ($p=0.0013$; OR 2.18, 95%CI 1.2-3.9), rash eliotropo ($p<0.0001$; OR 3.4, 95%CI 1.88-6.2), edema periorbitale ($p=0.055$; OR 2.38, 95%CI 1-5.37), calcinosi ($p=0.017$; OR 3, 95%CI 1.25-7.27), disfagia ($p=0.022$; OR 2.5, 95%CI 1.2-5.56) e miosite ($p=0.0022$, OR 15.8, 95%CI 0.94-263.6). Sintomi caratteristici della ASS sono invece raramente rilevati in pazienti con anticorpi anti-NXP2: dispnea ($p<0.0001$; OR 0.25, 95%CI 0.13-0.49), ILD ($p=0.0001$; OR 0.21, 95%CI 0.097-0.48), mani da meccanico ($p<0.0001$; OR 0.06, 95%CI 0.009-0.48), sclerodattilia ($p<0.0001$; OR 0.07, 95%CI 0.01-0.53), puffy hands ($p=0.008$; OR 0.11, 95%CI 0.015-0.8), fenomeno di Raynaud ($p<0.0001$; OR 0.22, 95%CI 0.11-0.46) e artrite ($p=0.018$; OR 0.42, 95%CI 0.2-0.8). Le manifestazioni associate ad anticorpi anti-NXP2 (manifestazioni cutanee da DM, calcinosi, disfagia, miosite) sono state rilevate quando l'anticorpo MSA è stato cercato con doppia metodica (lineblot e IP): la sola metodica di lineblot infatti permetteva di rilevare anticorpi anti-NXP2 in un maggior numero di pazienti, ma emergevano delle associazioni cliniche non descritte in letteratura come la diagnosi di IBM.

Gli anticorpi anti-NXP2 non risultano associate a neoplasia sincrona o a neoplasia in generale, nè quando testati solo con lineblot, nè con doppia metodica.

ILD è stata rilevata e confermata in 31.5% dei pazienti: tali pazienti erano maggiormente affetti da ASS ($p<0.0001$; OR: 12.9), e meno frequentemente da DM ($p: 0.012$). DI conseguenza, la presenza di ILD è associata ad anti-Jo-1 ($p<0.0001$; OR: 5.6) e anti-MDA-5 ($p: 0.033$; OR: 7.05), mentre raramente in soggetti con anti-NXP2 ($p: 0.033$). Tra gli anticorpi MAA, gli anti-Ro52 sono significativamente associati a ILD ($p: 0.0009$; OR: 3.97). I pazienti con ILD all'esordio mostrano piu' frequentemente mani da meccanico ($p<0.0001$), artrite ($p: 0.01$), poliartrite ($p: 0.001$) e dispnea ($p<0.0001$). Al contrario il riscontro di rash faciale, miosite e maggiori livelli di CPK all'esordio sono negativamente associati allo sviluppo di ILD. L'analisi multivariata conferma che la dispnea all'esordio della IIM e la presenza di anticorpi anti-Ro52 sono predittivi dello sviluppo di ILD ($p: 0.0155$ e $p: 0.0026$, rispettivamente).

Analizzando l'andamento dei parametri funzionali all'esordio, dopo 1 anno e dopo 5 anni, non emergono differenze nei pazienti con ILD con diversi autoanticorpi, tranne per gli anticorpi anti-Ro52, che si dimostrano associati a valori maggiori di DLCO a 1 e 5 anni ($p: 0.04$ e 0.005, rispettivamente), sia quando isolati, che quando rilevati in associazione ad

anticorpi anti-Jo1. Nessuna associazione, invece, è stata rilevata tra MSA/MAA e pattern radiologico alla TC del torace.

2. Associazione a neoplasia sincrona

Nell'intera casistica sono state diagnosticate 51 neoplasie, di cui sincrona in 23 pazienti. In questi pazienti sono stati rilevate anticorpi anti-TIF1gamma in 7 pazienti (30%), anti-Mi-2 in 3 (13%), anti-Ku in 2 casi (6.5%) e negativi in 7 casi (30%).

Gli anticorpi anti-TIF1gamma sono stati globalmente rilevati nella intera casistica di IIM in 15 pazienti (7%) e confermati dalla metodica di IP, dato conforme a quanto pubblicato in letteratura (5,10): 9 con neoplasia e 6 senza neoplasia. Del gruppo con neoplasie, la sede piu' frequente è risultata a carico dell'apparato genitale (5/9), prostata (1 caso), colon (1 caso), rinofaringe (1 caso), già metastatico (1 caso).

Dei 6 pazienti senza neoplasia, tre presentano anticorpi anti-TIF1gamma a basso titolo, pur valutati con lineblot, che è una metodica semiquantitativa. I pazienti con neoplasia presentano invece anti-TIF1gamma ad alto titolo, tranne in un caso in cui l'anticorpo risulta di debole intensità.

Confrontando, nell'intera casistica, la presenza (51 casi) o l'assenza di neoplasia (161 casi), gli anticorpi anti-TIF1gamma risultano significativamente associati a neoplasia ($p<0.0001$; OR: 10.9, 95IC: 3.5-33.8). In particolare una neoplasia sincrona è stata rilevata in 7 pazienti tutti con anticorpi anti-TIF1gamma, mentre nessun paziente anti-TIF1gamma negativo presentava tale insorgenza neoplastica. Quindi gli anticorpi anti-TIF1gamma risultano associati a neoplasia sincrona ($p<0.0001$, OR infinito) sia quando confrontati con pazienti neoplasia non sincrona, sia con pazienti senza neoplasia.

Tali associazioni sono state confermate anche con test di regressione lineare ($p<0.0001$), dimostrando non solo una semplice associazione, ma una relazione diretta tra anti-TIF1gamma e insorgenza di neoplasia.

I pazienti TIF1gamma+ con neoplasia non mostrano differenze rispetto ai 6 pazienti TIF1gamma+ senza neoplasia, per quanto riguarda età media all'esordio, distribuzione di maschi/femmine e manifestazioni cliniche della DM. I pazienti con DM anti-TIF1gamma+ con neoplasia presentano all'esordio una maggior frequenza di miosite (8/9: 88.9%) rispetto ai pazienti senza neoplasia (2/6: 33.3%) (p: 0.08), con valori di CPK all'esordio paragonabili tra i due gruppi. Il dato di miosite piu' frequente all'esordio di pazienti con neoplasia non è significativo probabilmente per l'esiguo numero di pazienti.

Con tali numeri non è possibile stilare un profilo di rischio di insorgenza di neoplasia nei pazienti con IIM, ma il riscontro di anticorpi anti-TIF1gamma, anche solo con metodica

commerciale di Lineblot, sembra essere l'elemento di rischio per il riscontro di neoplasia, e in particolare neoplasia sincrona.

Per quanto i dati siano esigui, la valutazione anche semiquantitativa del titolo anticorpale potrebbe rappresentare un elemento discriminante l'associazione con neoplasie.

Bibliografia

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975; 292: pp. 344-347.
2. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Groulleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine 2003; 70: 161-8.
3. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. Semin Neurol 2012; 32: 237-45.
4. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial Lung Disease Guideline. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008;63 (Suppl V): v1–v58.
5. Yang H, Peng Q, Yin L, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. Arthritis Res Ther 2017; 19:259
6. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188:733–48.
7. Sverzellati N, Lynch DA, Hansell DM, Johkoh T, King TE Jr, Travis WD. American Thoracic Society – European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. Radiographics 2015; 35(7):1849-71.
8. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018 Vol 198, Iss 5, pp e44–e68.
9. Yamasaki Y, Narain S, Yoshida H, Hernandez L, Barker T, Hahn PC, et al. Autoantibodies to RNA helicase A: a new serologic marker of early lupus. Arthritis Rheum 2007, 56(2):596-604. doi: 10.1002/art.22329.
10. Best M, Molinari N, Chasset F, et al. Use of antitranscriptional intermediary factor-1 gamma autoantibody in identifying adult dermatomyositis patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Acta Derm Venereol 2019; 99:256–262.