

Riunione della Società Italiana di Reumatologia Pediatrica 2023



Firenze – 16 novembre 2023

Progetti scientifici

- Sindrome di Sjögren (SS) in età pediatrica: studio osservazionale multicentrico Italiano (C. Malattia)
- CEST-JIA: studio multicentrico finanziato da AIFA (G. Filocamo)
- SAPHOPED: stratificazione dei pazienti SAPHO sulla base delle manifestazioni cutanee (C. Matucci Cerinic)
- Caratterizzazione del profilo dei miRNA nei pazienti con malattia di Behcet ad esordio pediatrico: uno studio multicentrico (MV Mastrolia)
- Manifestazioni cliniche e prognosi della capillary leak syndrome nelle patologie reumatologiche ad esordio pediatrico (SA Rumeileh)
- Switch versus swap nell'uveite non infettiva pediatrica: un'esperienza multicentrica (I. Maccora)
- Artrite idiopatica giovanile ad esordio precoce: outcome e ricadute terapeutiche (V. Maniscalco)
- Complement function and interplay with interferons in the context of systemic juvenile idiopathic arthritis and associated complications (F. Minoia)
- Sicurezza ed efficacia dell'utilizzo real life di anakinra per via endovenosa: studio osservazionale multicentrico (A. Taddio)
- La sindrome da attivazione macrofagica nell'ambito della malattia di Kawasaki: caratteristiche, trattamento e fattori predittivi (T. Giani)
- STARS trial (A. Consolaro)
- STARS Trial: determinants of Uveitis and tempoRomaNdibular joint involvement in Italian JIA patients (the SATURN study) (M. Burrone)

SINDROME DI SJÖGREN IN ETÀ PEDIATRICA: STUDIO OSSERVAZIONALE DI COORTE RETROSPETTIVO MULTICENTRICO ITALIANO



BACKGROUND

- ☐ Rara in età pediatrica
- ☐ Manifestazioni cliniche differenti e molto più eterogenee rispetto all'adulto
- ☐ Assenza di criteri diagnostici/classificativi validati per l'età pediatrica
- ☐ Assenza di raccomandazioni terapeutiche specifiche per il paziente pediatrico

CRITERI DI INCLUSIONE:

- **DIAGNOSI DI SS;**
- **ETÀ ALLA DIAGNOSI < 18 ANNI;**
- **CONSENSO INFORMATO**

OBIETTIVI

- 1) Descrizione delle caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali di pazienti pediatrici affetti da SS.
- 2) Valutazione sensibilità e specificità dei criteri diagnostici ACR/EULAR 2016 dell'adulto nell'impiego in età pediatrica.
- 3) Valutazione decorso malattia e risposta al trattamento nella coorte di pazienti in analisi.

RACCOLTA DI DATI CLINICI, LABORATORISTICI E STRUMENTALI RELATIVI A ESORDIO E ULTIMA VISITA DI FOLLOW-UP.

PATIENT DATA COLLECTION FORM (1st visit- disease onset)

PATIENT ID

Date of visit

Center ID

Date of birth

Date of onset

Date of diagnosis

Primary SS (pSS) ☐

Secondary SS (sSS) ☐ (if yes, secondary to what _____)

Ethnicity

☐ Caucasian

☐ African

☐ Asian

☐ Afro-american

SIGNS AND SYMPTOMS

☐ Dry mouth

☐ Dry eyes

☐ Vaginal dryness

☐ Fever

☐ Rash

☐ Lung involvement

☐ Renal involvement

☐ Associated autoimmune disease (if yes, specify which one _____)

☐ Parotitis

☐ Lymphadenopathy

☐ Arthralgia/myalgia

☐ Fatigue

☐ Alopecia

☐ Seizures

☐ Caries

☐ Oral aphthosis

☐ Arthritis

☐ Weight loss

☐ Headache

☐ Peripheral neuropathy

BLOOD TESTS

☐ Anemia (____g/dL)

☐ Neutropenia (____/mm³)

☐ Lymphocytopenia (____/mm³)

☐ Thrombocytopenia (____/mm³)

PCR (mg/dL) _____

VES (mm/h) _____

C3/C4:

☐ ↓ C3 (____mg/dL)

☐ ↓ C4 (____mg/dL)

☐ ↓ C3 and C4

Gamma globulins (mg/dL) _____

IgA

☐ normal

☐ ↓ _____mg/dL

☐ ↑ _____mg/dL

IgM

☐ normal

☐ ↓ _____mg/dL

☐ ↑ _____mg/dL

IgG

☐ normal

☐ ↓ _____mg/dL

☐ ↑ _____mg/dL

Subclasses IgG

☐ not available

IgG1

☐ normal

☐ ↓ _____mg/dL

☐ ↑ _____mg/dL

IgG2

☐ normal

☐ ↓ _____mg/dL

☐ ↑ _____mg/dL

IgG3

☐ normal

☐ ↓ _____mg/dL

☐ ↑ _____mg/dL

IgG4

☐ normal

☐ ↓ _____mg/dL

☐ ↑ _____mg/dL

Lymphocyte subpopulation

☐ not available

CD3+

☐ normal

☐ ↓

☐ ↑

CD19+

☐ normal

☐ ↓

☐ ↑

CD16+ CD56+ CD3-

☐ normal

☐ ↓

☐ ↑

DNT

☐ normal

☐ ↓

☐ ↑

TCR alfa/beta+ B220

☐ normal

☐ ↓

☐ ↑

CD20+CD27+

☐ normal

☐ ↓

☐ ↑

CD3+ CD25+/CD3+ HLA DR+ ratio +

☐ normal

☐ ↓

☐ ↑

URINE TEST

Proteinuria

☐ yes (____g/dL)

☐ no

AUTOIMMUNITY PANEL

RF

☐ normal

☐ ↑ (titre _____)

ANA

☐ negative

☐ positive (titre _____) / pattern _____

SSA/Ro52

☐ negative

☐ positive (titre _____)

SSA/Ro60

☐ negative

☐ positive (titre _____)

SSA/La

☐ negative

☐ positive (titre _____)

Other autoantibodies

Cryoglobulin test

☐ positive

☐ negative

☐ not available

Direct Coombs' test

☐ positive

☐ negative

☐ not available

Interferon signature

☐ positive (_____)

☐ negative

☐ not available

Celiac Disease Screening

☐ positive

☐ negative

☐ not available

INSTRUMENTAL INVESTIGATIONS

Shirmer's test¹

☐ positive

☐ negative

☐ not available

Break-up time test (BUT)²

☐ positive

☐ negative

☐ not available

Unstimulated whole salivary flow (UWSF)³

☐ positive

☐ negative

☐ not available

Salivary gland ultrasonography

☐ not available

Right parotid gland

☐ normal

☐ bigger

☐ smaller

US score⁴ _____

Left parotid gland

☐ normal

☐ bigger

☐ smaller

US score⁴ _____

Right submandibular gland

☐ normal

☐ bigger

☐ smaller

US score⁴ _____

Left submandibular gland

☐ normal

☐ bigger

☐ smaller

US score⁴ _____

Abdominal US

☐ normal

☐ abnormal (_____)

☐ not available

Neck RMI

☐ normal

☐ abnormal (_____)

☐ not available

Pulmonary Function Tests (PFT)

☐ normal

☐ abnormal (FVC ____%)

☐ not available

DLCO Test

☐ normal

☐ abnormal (____%)

☐ not available

Biopsy

☐ no

☐ yes (date of biopsy ____/____/____)

Focus score _____

Chisholm and Mason score _____

Germinal center _____

CD3+ _____

THERAPY

Corticosteroids (specify _____)

from _____

to _____

Dose (mg/kg/die) _____

Methotrexate (po ☐ sc ☐ im ☐)

from _____

to _____

Dose (mg/m²/die) _____

Hydroxychloroquine

from _____

to _____

Dose (mg/kg/die) _____

Micophenolate mofetil

from _____

to _____

Dose (mg/m²/die) _____

Sirolimus

from _____

to _____

Dose (mg/kg/die) _____

Rituximab

from _____

to _____

Dose (mg/ m²/die) _____

Other (specify _____)

from _____

to _____

Dose _____

ESSPRI score

1) How severe has your dryness been during the last 2 weeks?

No dryness

012345678910

Maximal imaginable dryness

2) How severe has your fatigue been during the last 2 weeks?

No fatigue

012345678910

Maximal imaginable fatigue

3) How severe has your pain (joint or muscular pains in your arms or legs) been during the last 2 weeks?

No pain

012345678910

Maximal imaginable pain

ESSDAI score

Constitutional Domain

☐ No activity (0 = absence of fever, night sweats and/or involuntary weight loss of 5-10% of body weight)

☐ Low activity (3 = mild or intermittent fever (37.5-38.5°C)/night sweats and/or involuntary weight loss of 5-10% of body weight)

☐ Moderate activity (6 = severe fever (>38.5°C)/night sweats and/or involuntary weight loss of >10% of body weight)

Lymphadenopathy Domain

☐ No activity (0 = absence of lymphadenopathy, splenomegaly and/or B-cell proliferative disorder)

☐ Low activity (4 = lymphadenopathy ≥ 1 cm in any nodal region or ≥ 2 cm in inguinal region)

☐ Moderate activity (8 = lymphadenopathy ≥ 2 cm in any nodal region or ≥ 3 cm in inguinal region and/or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging))

☐ High activity (12 = current malignant B-cell proliferative disorder)

Glandular Domain

☐ No activity (0 = absence of glandular swelling)

☐ Low activity (2 = small glandular swelling with enlarged parotid (≤3 cm) or limited submandibular (≤2 cm) or lachrymal swelling (≤1 cm))

☐ Moderate activity (4 = major glandular swelling with enlarged parotid (>3 cm) or important submandibular (>2 cm) or lachrymal swelling (>1 cm))

Articular Domain

☐ No activity (0 = absence of currently active articular involvement)

☐ Low activity (2 = arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (>30 min)

☐ Moderate activity (4 = 1-5 (of 28 total count) synovitis)

☐ High activity (6 = high, ≥ 6 (of 28 total count) synovitis)

Cutaneous Domain

☐ No activity (0 = absence of currently active cutaneous involvement)

☐ Low activity (3 = erythema multiforme)

☐ Moderate activity (6 = limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, including urticarial vasculitis, or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus)

☐ High activity (9 = diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis)

PER ADESIONI E/O INFORMAZIONI: claramalattia@gaslini.org, silvana.ancona@gmail.com

CEST - JIA

A randomized, two-armed, single-blind, parallel, active controlled, and non-inferiority clinical trial to Compare Efficacy and Safety of anti TNF-alfa biosimilar molecules to the originators in children with active Juvenile Idiopathic Arthritis.

Giovanni Filocamo

Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

Centri partecipanti

1. *Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII -Policlinico, **Bari***
2. *AOU S.Orsola-Malpighi, **Bologna***
3. *Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G. Rodolico - San Marco", **Catania***
4. *Azienda Ospedaliera di Catanzaro "Pugliese Ciaccio", **Catanzaro***
5. *AOU Meyer, **Firenze***
6. *IRCCS Istituto Giannina Gaslini. **Genova***
7. *Presidio Ospedaliero Vito Fazzi. **Lecce***
8. *Azienda Ospedaliera Universitaria Gaetano Martino, **Messina***
9. *Istituto Gaetano Pini, **Milano***
10. *AOU - Università Degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", **Napoli***
11. *AOU - Università di Napoli Federico II, **Napoli***
12. *Azienda Ospedaliera di Padova, **Padova***
13. *Azienda Ospedaliera P.O. "G. Di Cristina", **Palermo***
14. *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù', **Roma***
15. *IRCCS Burlo Garofolo, **Trieste***
16. *ASST degli Spedali Civili di **Brescia***

Site	Submission Date	EC Approval date	Start Contract negotiation
MILANO - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico	16.09.2021	05.10.2023	NA
BARI - Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII	21.02.2023	05.10.2023	06.10.2023
BOLOGNA AOU S.Orsola-Malpighi	14.02.2023	07.03.2023	Waiting for specific office contact
CATANIA - AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco"	20.02.2023	05.10.2023	Waiting for specific office contact
FIRENZE - AOU Meyer, Firenze	04.04.2023	18.04.2023	06.10.2023
GENOVA - IRCCS Istituto Giannina Gaslini	10.02.2023	05.10.2023	06.10.2023
MESSINA - AOU Gaetano Martino,	13.03.2023	05.10.2023	06.10.2023
CATANZARO - AOU Mater Domini Catanzaro	04.04.2023	18.04.2023	Waiting for specific office contact
MILANO - Istituto Gaetano Pini	08.03.2023	05.10.2023	06.10.2023
NAPOLI - AOU - Università Degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli	03.03.2023	05.10.2023	Waiting for specific office contact

Site	Submission Date	EC Approval date	Start Contract negotiation
NAPOLI - AOU - Università di Napoli Federico II	22.02.2023	05.06.2023	Waiting for specific office contact
PADOVA - Azienda Ospedaliera di Padova	04.04.2023	18.04.2023	07.07.2023
PALERMO - Azienda Ospedaliera P.O. "G. Di Cristina "	22.02.2023	05.10.2023	06.10.2023
LECCE- Presidio Lecce	04.04.2023	19.04.2023	06.10.2023
ROMA - Ospedale Pediatrico Bambino Gesu'	14.02.2023	05.10.2023	06.10.2023
TRIESTE - IRCCS Burlo Garofolo	08.03.2023	05.10.2023	06.10.2023
BRESCIA - ASST degli Spedali Civili di Brescia	04.04.2023	19.04.2023	06.10.2023

Study Design

In base all'indicazione clinica, è il medico prescrittore che sceglierà il farmaco da utilizzare: Etanercept - Enbrel[®] o Adalimumab - Humira[®] per i pazienti randomizzati al braccio "originators" ed Etanercept o Adalimumab secondo pratica corrente presso il Centro prescrittore e secondo le modalità in uso per i pazienti assegnati al braccio biosimilare.

A 12 mesi dall'arruolamento, i pazienti che avranno raggiunto la remissione clinica, (oppure pazienti già in trattamento con etanercept-adalimumab in remissione) entreranno nella fase B dello studio e saranno randomizzati a proseguire con il prodotto in uso oppure a switchare al prodotto di confronto.

Grazie



giovanni.filocamo@policlinico.mi.it

printo@gaslini.org

CEST - JIA

SAPHOPED: studio osservazionale multicentrico italiano per la stratificazione dei pazienti SAPHO sulla base delle manifestazioni cutanee

Seminars in Arthritis and Rheumatism



Skin manifestations help identifying different phenotypes of paediatric SAPHO syndrome

Caterina Matucci-Cerinic ^{a,b,*}, Clara Malattia ^{a,b}, Angela Pistorio ^c, Silvia Rosina ^b,
Alessandro Consolaro ^{a,b}, Stefania Viola ^b, Stefano Volpi ^{a,b}, Roberta Caorsi ^b,
Gianmaria Viglizzo ^{d,1}, Marco Gattorno ^{b,1}



6 PPP-PV

esordio prepubere con **manifestazioni ossee** (10 aa) seguite da manifestazioni cutanee (10.5 aa)



Oss → buona risposta a salazo/MTX/bifosfonati

Cute → risoluzione con tp topica

14 SAPHO



8 ACNE-HS-PG



esordio in età puberale con **manifestazioni cutanee** (13 aa) seguito da manifestazioni ossee (14.5 aa)



Cute → difficile da trattare
MTX + ADA miglior combinazione

Oss → buona risposta a DMARDS





- Arruolamento pazienti su Eurofever in maniera retrospettiva
- Richiesto rapporto 1 SAPHO : 2 CRMO
- Se possibile documentazione fotografica

11 Centri Italiani

➤ 43 paziente con SAPHO

➤ 50 pazienti con CRMO

- ↓
- VALIDARE I PAZIENTI QUANDO INSERITI SU EUROFEVER!!
 - CON IL CONSENSO DEI CENTRI RECUPEREREMO CRMO GIA' INSERITE

SAPHO (n=43)

☐ Sottogruppo PPP-PV (n=11)

☐ Sottogruppo Acne-HS (n=32)

↓

SERVONO PAZIENTI CON PPP O PV!!!

c.matuccicerinic@gmail.com
marcogattorno@gaslini.org

Caratterizzazione del profilo dei miRNA nei pazienti con sindrome di Behçet ad esordio pediatrico: uno studio multicentrico

Maria Vincenza Mastrolia

SOSA Reumatologia, ERN ReCONNET center, IRCCS Meyer, Firenze

BACKGROUND

- I miRNA agiscono come regolatori post-trascrizionali dell'espressione genica mediante accoppiamento di basi a siti specifici di mRNA bersaglio, causandone la degradazione o inibendone la traduzione.
- Una espressione significativamente differente di specifici sottotipi di ci-miRNA è stata osservata tra i pazienti con SB e controlli sani e tra i soggetti con SB in fase di attività e pazienti in remissione.
- Dati sul profilo dei miRNA nella popolazione pediatrica con SB risultano del tutto mancanti.

METODI

- Studio prospettico osservazionale multicentrico della durata di 36 mesi
- Criteri di inclusione
 - Età < di 16 anni all'esordio
 - Diagnosi di SB secondo almeno uno dei tre set di criteri di classificazione (ICBD), (ISG) e (PEDBD)]

OBIETTIVO

- Caratterizzazione dell'espressione di ci-miRNA nel SB pediatrica e potenziale correlazione con il fenotipo clinico e l'attività della malattia

TIMELINE

Dati clinici
Parametri ematochimici
ci-mi RNA
BDCAF
BDQoL

T⁰

Dati clinici
Parametri ematochimici
ci-mi RNA
BDCAF
BDQoL

T¹

Dati clinici
Parametri ematochimici
ci-mi RNA
BDCAF
BDQoL

T²

Dati clinici
Parametri ematochimici
ci-mi RNA
BDCAF
BDQoL

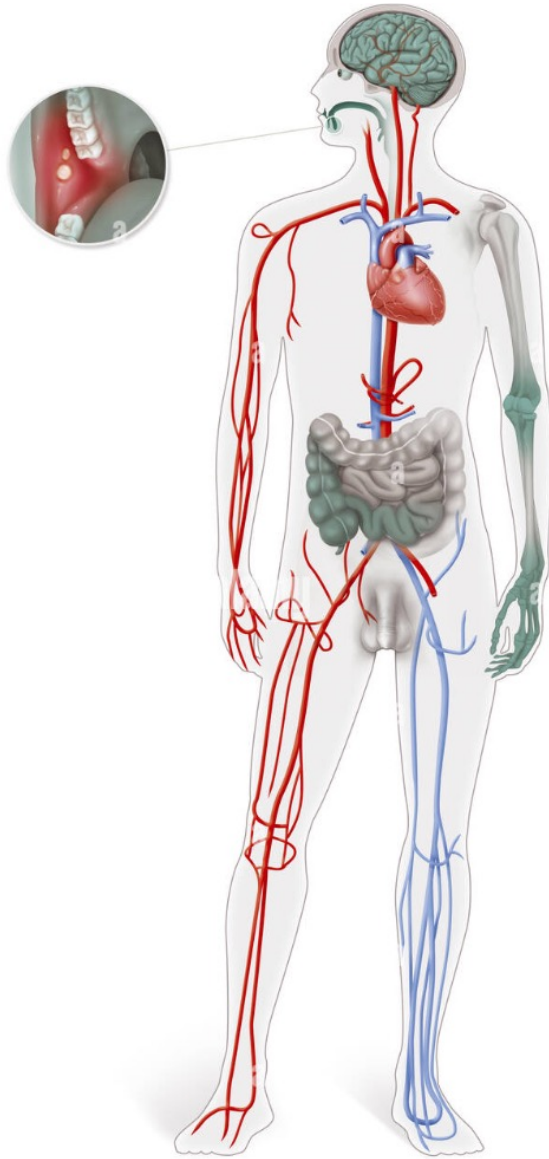
T^F

T⁰= esordio

T¹=6 mesi

T²=12 mesi

T^F= flare



E-mail:
maria.mastrolia@unifi.it

Manifestazioni cliniche e prognosi della Systemic Capillary Leak Syndrome secondaria a patologie reumatologiche ad esordio pediatrico

Sarah Abu-Rumeileh

SOSA di Reumatologia, Centro ERN ReCONNET, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze

Background

Systemic Capillary Leak Syndrome (SCLS)

Entità clinica rara, ad elevato tasso di mortalità.

- **SCLS idiopatica** (Clarkson Syndrome)
- **SCLS secondarie:** malattie infettive, farmaci, HLH, Engraftment Syndrome, malattie reumatologiche (JDM, Sjogren Disease, Kawasaki Disease, APL Syndrome).

Aumento della permeabilità capillare con conseguente perdita proteica interstiziale.

Esordio acuto caratterizzato da edemi periferici, ipoproteinemia, ipovolemia relativa (ipotensione e segni ipoperfusione) fino allo shock.

Obiettivi dello Studio

- Descrivere le caratteristiche cliniche e laboratoristiche di una coorte di pazienti con SCLS associata a patologie reumatologiche ad esordio pediatrico.
- Descrivere la prognosi in termini di risposta alla terapia, complicanze, tasso di recidiva e di mortalità.

Metodi

Studio osservazionale retrospettivo multicentrico

Pazienti con diagnosi di patologia reumatologica con esordio < 18 anni che hanno presentato SCLS

Raccolta dati relativa a:

- Stato di attività della malattia di base (se applicabili score di attività di malattia e profilo autoanticorpale) alla diagnosi di SCLS
- Eventuali trigger concomitanti (es. infezioni)
- Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dell'episodio di SCLS
- Terapie somministrate
- Outcome: risposta terapeutica, complicanze, recidive, tasso di mortalità.

Risultati attesi

- Identificare le patologie reumatologiche pediatriche che si associano a SCLS e caratterizzarne l'attività di malattia alla diagnosi di SCLS.
- Descrivere le caratteristiche cliniche e laboratoristiche alla diagnosi di SCLS.
- Descrivere l'approccio terapeutico (terapia di supporto, terapia di fondo immunomodulante).
- Descrivere risposta terapeutica e prognosi (ricovero in ICU, complicanze, recidive, mortalità) della SCLS.

Per maggiori dettagli, non esitate a contattarmi per mail

Sarah Abu-Rumeileh

sarah.aburumeileh@unifi.it



Grazie



To switch or to Swap after the 1st antiTNFa in
childhood non-infectious uveitis:

SOS-Uveitis

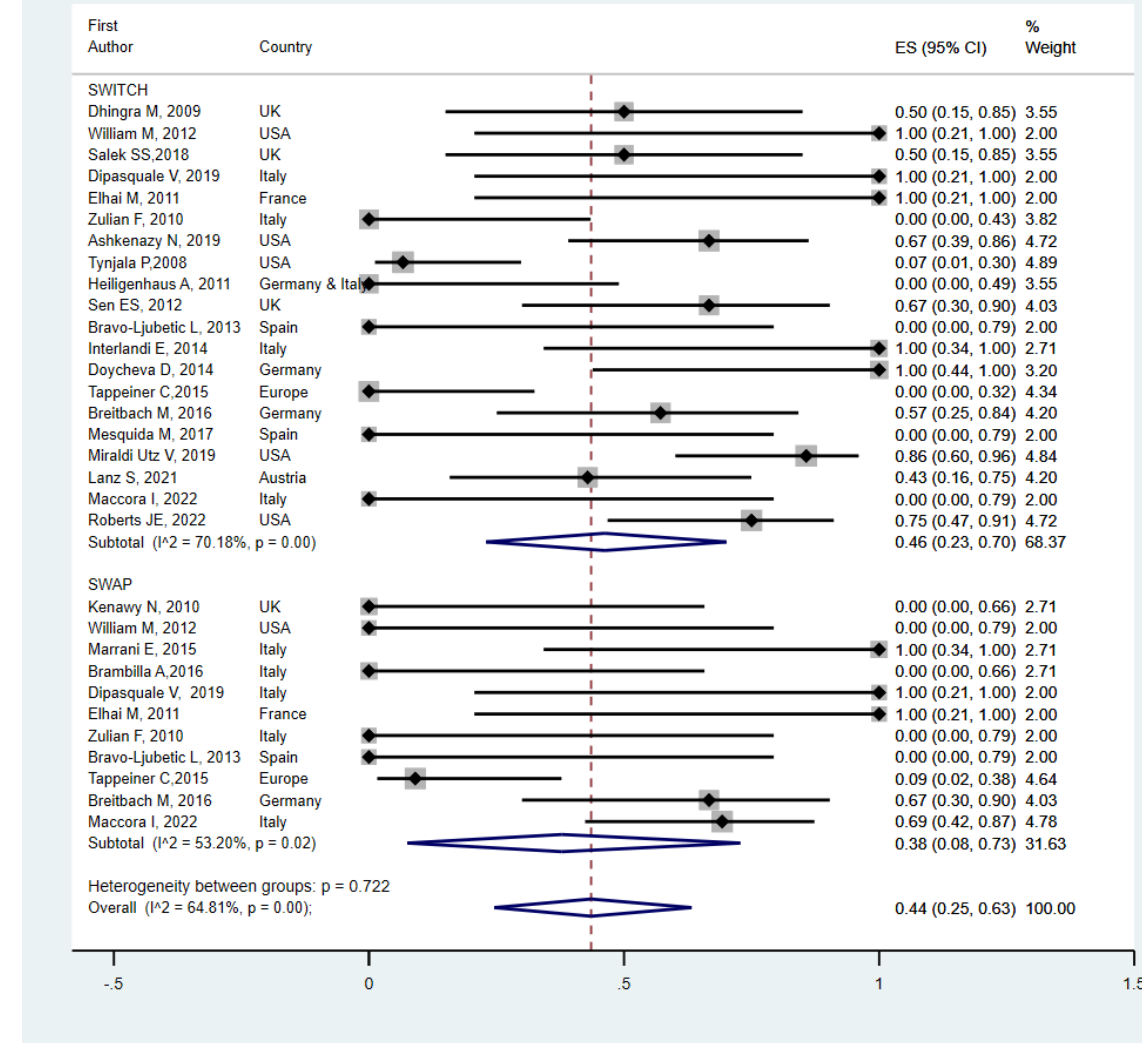
Dr. Ilaria Maccora

Unità di Reumatologia, ERN ReCONNET center, AOU Meyer IRCCS

Dipartimento NeuroFARBA, Università di Firenze, Firenze

Background

- Since the approval of Adalimumab in childhood uveitis (cNIU), the prognosis of these children has been dramatically changed
- Up to the 25% failed to achieve disease remission with adalimumab
- There is not accordance if it is better to switch to another anti-TNF or to swap to another category of biologic



AIMS: To evaluate if it is better to switch or to swap in a cohort of paediatric patients with chronic non-infectious uveitis who failed the first course of anti-TNF (Adalimumab)

Design of the study: In a multicentric retrospective comparative observational study

Inclusion Criteria:

- Chronic non-infectious uveitis
- Onset of uveitis before 18 years old
- Treatment with the drugs in study before 18 years old
- To be resistant to Adalimumab
- To be treated with Abatacept or Anti-IL6 intravenously or subcutaneously

Primary outcomes:

- **Achievement of ocular remission on treatment** defined as inactive disease for 3 months receiving the drug in study (inactive disease is defined as less than or equal 0.5+ anterior chamber cells, less than or equal to 0.5+ BIO score/ NEI vitreous haze scale, no active retinal or choroidal lesions, after discontinued any steroid treatment, including topical treatment, and no declaration of treatment failure due to intolerability or safety concerns)
- **Rate of patients who relapse after achievement of remission**
- **Time to the first relapse on treatment**

Secondary Outcomes:

- **Time to achieve disease remission**

Where we are

Email: ilaria.maccora@unifi.it
or gabriele.simonini@unifi.it

Preparation of study protocol and
informed consent (Italian and
English)

Informatic CRF on RedCap

Ethic committee approval (Meyer
Children's University Hospital)

🌀 Recruitment participant centres

Artrite Idiopatica Giovanile ad esordio precoce: outcome e ricadute terapeutiche

Valerio Maniscalco

Rheumatology Unit, ERN ReCONNET center, Meyer Children's Hospital IRCCS, Florence, Italy

Esordio precoce di AIG

Associato a:

- Peggiori outcome di attività di malattia
- Peggiori outcome di disabilità
- Danno articolare

Età <7 anni come fattore prognostico negativo

Sottogruppo di pazienti con età all'esordio di AIG

<1 anno non studiato

Scopo

- Descrivere caratteristiche cliniche, terapie ed outcome di pazienti con AIG esordita prima di 1 anno di età
- Confrontare caratteristiche cliniche, terapie ed outcome di pazienti con AIG esordita prima di 1 anno di età con pazienti con AIG esordita dopo il primo anno di vita

Metodi

- Studio retrospettivo multicentrico
- Criteri di inclusione: pazienti con diagnosi di AIG secondo i criteri ILAR
- Dati: demografici, clinici, laboratoristici, terapeutici, score di attività di malattia
- Confronto 1:2 pazienti con AIG esordita prima di 1 anno di vita con AIG esordite dopo il 1° anno di vita

Risultati attesi

- Descrizione outcome di pazienti con AIG esordita < 1 anno di vita
- Identificazione eventuale di esordio precoce di malattia (<1 anno) come fattore prognostico di outcome sfavorevole

Per ulteriori dettagli non esitate a contattarmi

Valerio Maniscalco

vale.maniscalco@gmail.com



Complement function and interplay with interferons in the context of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and associated complications

Background

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com

ORIGINAL ARTICLES

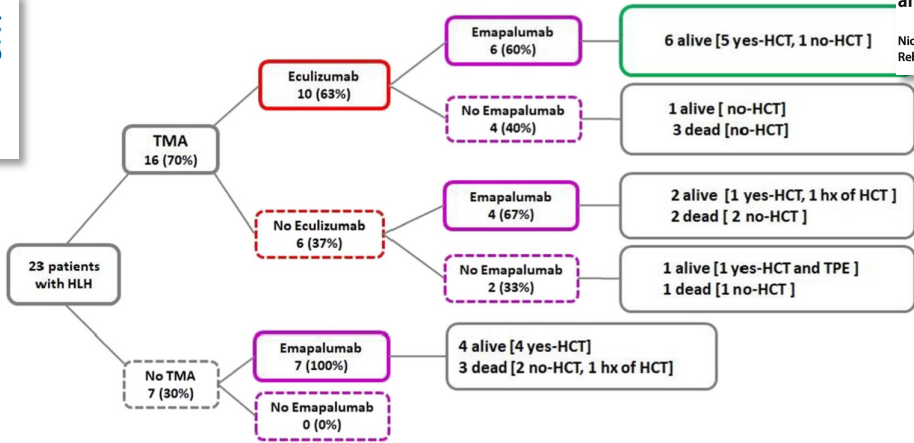
Thrombotic Microangiopathy Associated with Macrophage Activation Syndrome: A Multinational Study of 23 Patients

TMA can co-occur with HLH/MAS (possibly under-recognized)
→ complement-INF interplay ?

ORIGINAL ARTICLE

Thinking Beyond HLH: Clinical Features of Patients with Concurrent Presentation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Thrombotic Microangiopathy

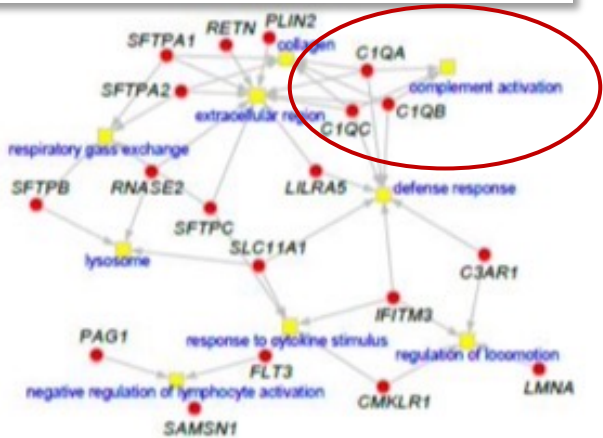
Nicholas J. Gloude^{1,2} · Christopher E. Dandoy^{3,4} · Stella M. Davies^{3,4} · Kasiani C. Myers^{3,4} · Michael B. Jordan^{3,4} · Rebecca A. Marsh^{3,4} · Ashish Kumar^{2,3} · Jack Blessing^{3,4} · Ashley Teusink-Cross^{4,5} · Sonata Jodele^{3,4}



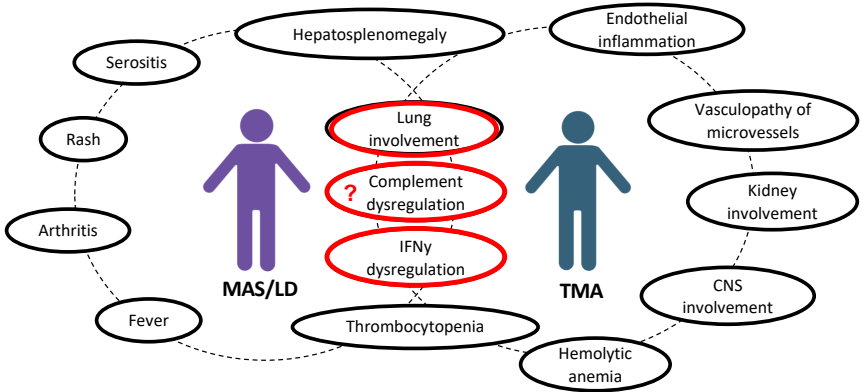
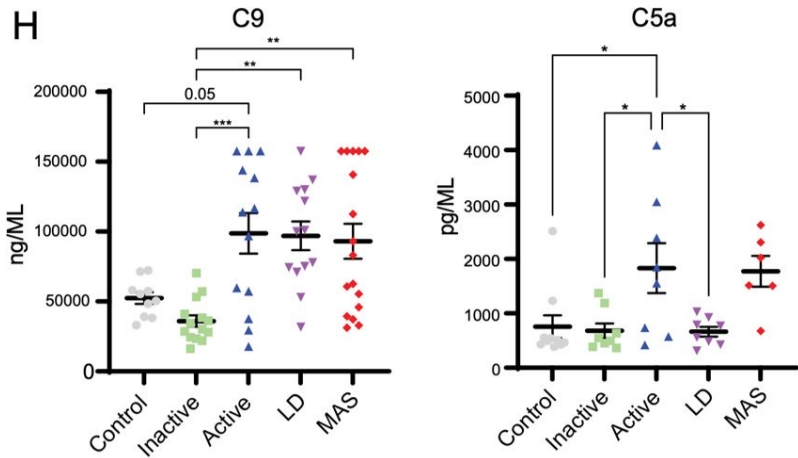
JCI The Journal of Clinical Investigation

Population-level single-cell genomics reveals conserved gene programs in systemic juvenile idiopathic arthritis

Emely L. Verweyen, ... , Nathan Salomonis, Grant S. Schuler



Complement activation in the monocytes of sJIA-LD, sJIA-MAS and a subset of active sJIA patients



courtesy of E. Verweyen

Complement function and interplay with interferons in the context of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and associated complications

Innovative
dizinische
Forschung

medizinische fakultät
Westfälische
Wilhelms-Universität Münster



PI: Dr Emely Verweyen



Principal AIM: To deep-immunophenotype **sJIA** and **MAS/sHLH** patients who are co-presenting **with TMA** vs those **without TMA** on the level of **gene expression, cell type distribution and biomarker profiling** and to correlate these results with clinical course and outcome

Secondary AIMS:

- To investigate the **cross-talk of INFs and complement activation** *in vitro* to understand if the excessive IFN γ production can induce complement driven TMA and lead to or exacerbate lung injury
- To investigate complement activity in regulating NLRP3 inflammasome and mature IL-18 production in monocytes
- To investigate the potential relationship of complement activity and surfactant expression in alveolar epithelial type II cells
- To explore a possible role of biologics in regulation or activation of complement

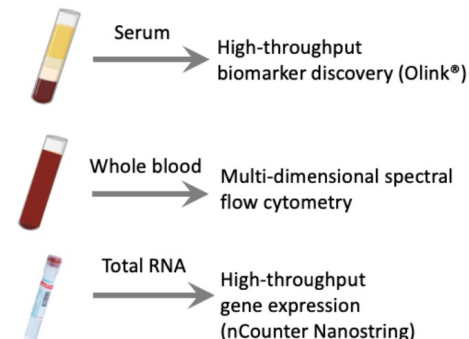
POPULATION:

- MAS/sHLH with TMA**
- MAS/sHLH without TMA**
- sJIA with TMA**
- Active sJIA (treatment-naïve)**

DATA COLLECTED:

- **Demographic**
- **Rheumatologic background**
- **Clinical features:**
 - MAS/sHLH
 - TMA
 - sJIA
- **Laboratory parameters:** Hb, WBC, N, L, PLT, reticulocytes, ESR, CRP, AST, ALT, ferritin, LDH, triglycerides, bilirubin, albumin, fibrinogen, D-dimer, PT, aPTT, BUN, creatinine, C3 and C4 levels, CH50, C5b9, haptoglobin, blood smear (schistocytes) ADAMTS13 activity, urine chemical analysis
- **Treatments**
- **Outcome**

SAMPLE COLLECTION



CONTACTS:

e.verweyen@uni-muenster.de

kesselc@uni-muenster.de

francesca.minoia@policlinico.mi.it

Sicurezza ed efficacia dell'utilizzo real life di anakinra per via endovenosa: studio osservazionale multicentrico

Outcome primario: dimostrare la sicurezza della somministrazione endovenosa (off-label) dell'anakinra in una coorte pediatrica.

Metodi utilizzati:

- Raccolta **retrospettiva** di dati in un database (1° gennaio 2017- 31 dicembre 2022)
- I dati raccolti nel **database** comprendono:
 1. Caratteristiche quantitative (dosaggio somministrato, durata della terapia);
 2. Informazioni sul setting di trattamento (ICU o non ICU) e sulle condizioni cliniche di base;
 3. Dati riguardanti la risposta clinica, la comparsa di effetti collaterali, la loro natura e grado di reversibilità e l'outcome del paziente (dead/alive).
 4. Arruolabile **qualsiasi bambino sottoposto a terapia con anakinra ev** (non solo reumatologico)

Al momento 2 centri coinvolti: IRCCS BURLO GAROFOLO E IRCCS BAMBINI GESU'

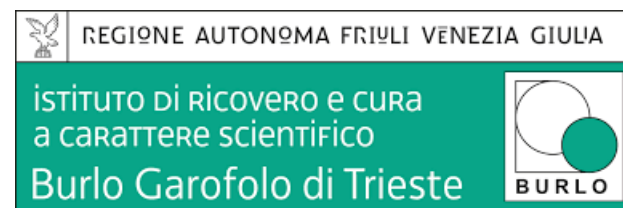
48 BAMBINI ARRUOLATI

Contatto:

Serena Pastore: serena.pastore@burlo.trieste.it

Andrea Taddio: andrea.taddio@burlo.trieste.it

Claudia Bracaglia: claudia.bracaglia@opbg.net





MAS in KD: features, treatment, outcomes and predicting factors

T Giani, AOU Meyer IRCCS, Florence, Italy
F Minoia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale
Maggiore Policlinico Milan, Italy

Aim

1. Epidemiological, clinical, and laboratory characteristics, management and outcomes
2. Potential risk factors and diagnostic criteria

Inclusion criteria

- KD & MAS
- age 4 weeks - 17 years
- > January 2000

Control group

- KD age- and gender-related *without* MAS
Any KD presentation
(classic, incomplete, atypical, super KD)
- Responsive
 - Resistant



MAS in KD:
features, treatment,
outcomes and
predicting factors



teresa.giani@gmail.com



francesca.minoia@policlinico.mi.it

Collection data

9 sections:

- Demographic variables
- Clinical signs
- Laboratory values
- SARS-CoV2 information
- Additional data (genetics, histology)
- Treatment
- Outcome

Different lab timing

- (1) before I IVIG
- (2) MAS onset
- (3) MAS full-blown

Question naire

- Identify 10 most important features suggestive for “MAS in KD”
- Assign a score to all features and rank-order the top 10 ones

Comparison of SStep-up and SStep-down therapeutic strategies in childhood ARthritiS (the STARS trial)



The STARS trial

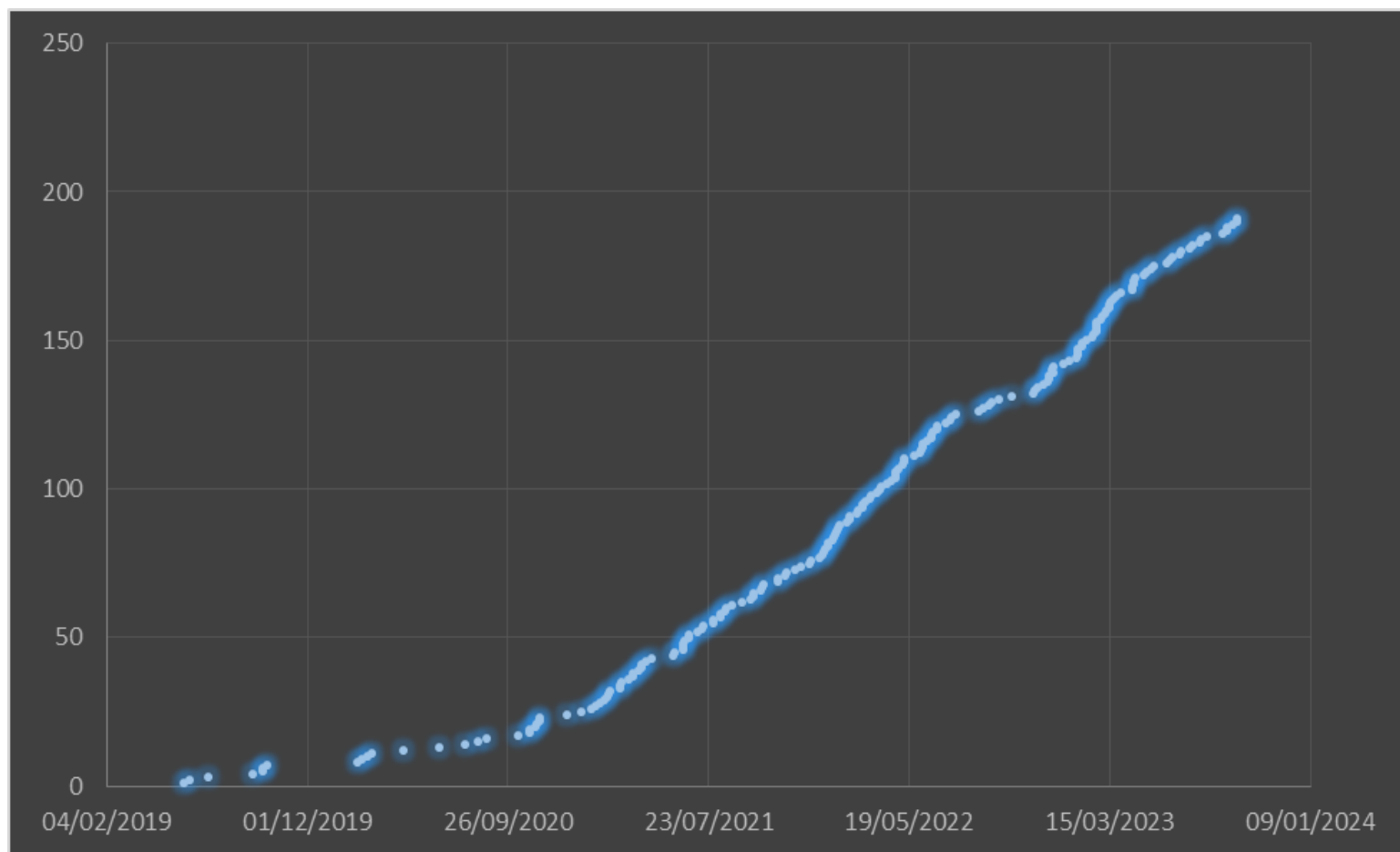


Status Arruolamenti

- 195 pazienti arruolati (da 19 centri italiani)
- 23 centri attivati



Andamento arruolamenti





Previsione Arruolamenti

Città	Centro	Pazienti	Da arruolare
Genova	IRCCS Gaslini	38	14
Milano	IRCCS Ca' Granda	30	11
Catania	Ospedale Universitario	19	7
Torino	Clinica Pediatrica	18	7
Lecce	PO Vito Fazzi	15	6
Chieti	Policlinico	14	5
Roma	OPBG	13	5
Bari	Ospedale Giovanni XXIII	8	3
Reggio Emilia	Arcispedale S. Maria Nuova	5	2



Previsione Arruolamenti

Città	Centro	Pazienti	Da arruolare
Trieste	IRCCS Burlo Garofolo	4	1
Firenze	IRCCS Meyer	4	1
Brescia	Spedali Civili	4	1
Napoli	Federico II	4	1
Napoli	Seconda Università di Napoli	4	1
Palermo	Ospedale dei Bambini	3	1
Ravenna	S. Maria delle Croci	3	1
Pisa	Ospedale S. Chiara	2	1
Bologna	S. Orsola Malpighi	1	1

Objective



- To compare the effectiveness in inducing sustained clinical remission on medication of two treatment strategies for JIA:
 - A traditional therapy based on treatment escalation maximized with the implementation of a treat-to-target approach(**Step-up**)
 - an early aggressive combined therapy (**Step-down**)

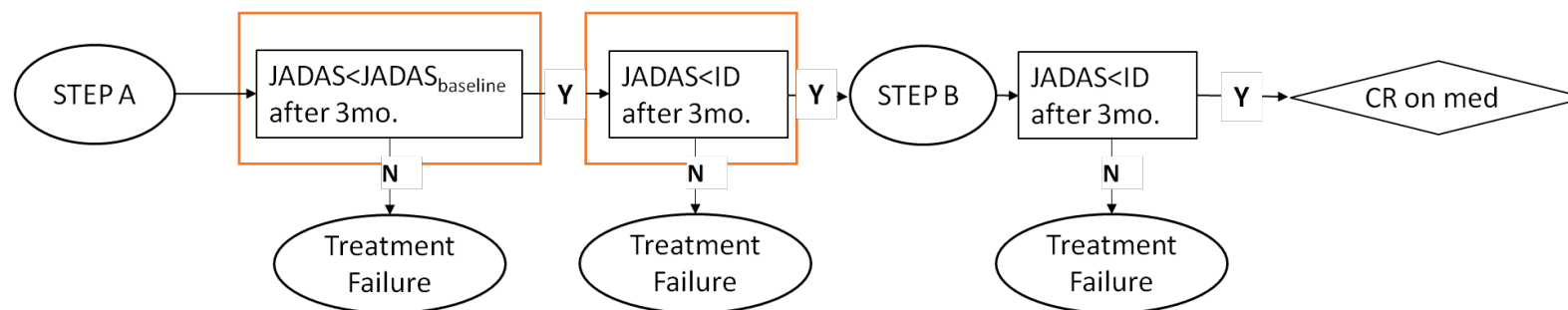
Inclusion criteria

Subjects can be included if they have:

- ✓ Newly-diagnosed and synthetic or biologic DMARD-naïve children (only treatment with 1 NSAID is allowed and no corticosteroid joint injections prior to randomization) with a JIA classified according to the following ILAR categories:
 - ✓ Oligoarthritis
 - ✓ Rheumatoid factor negative polyarthritis
- ✓ Active arthritis
- ✓ Onset of JIA symptoms no more than 6 months before randomization
- ✓ Age 2 to 17 years at enrolment.



Arm 2 – Step down



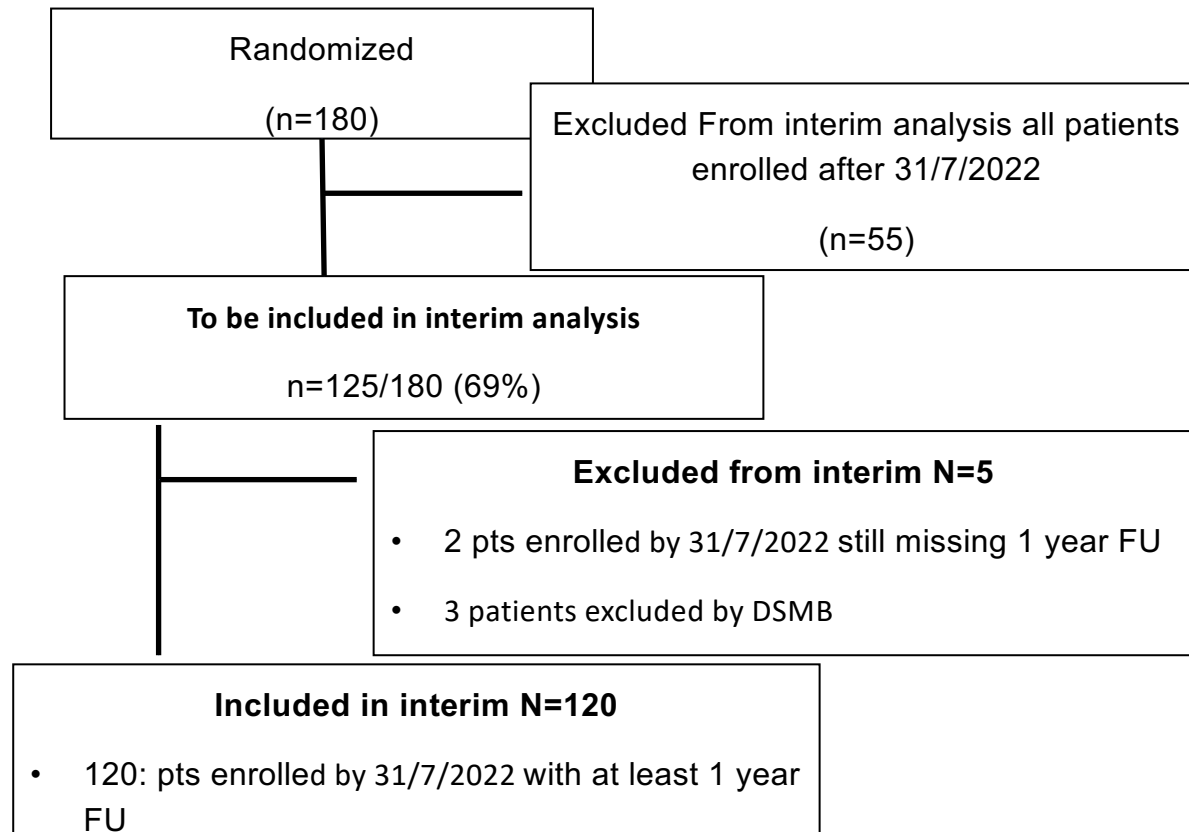
Step A:

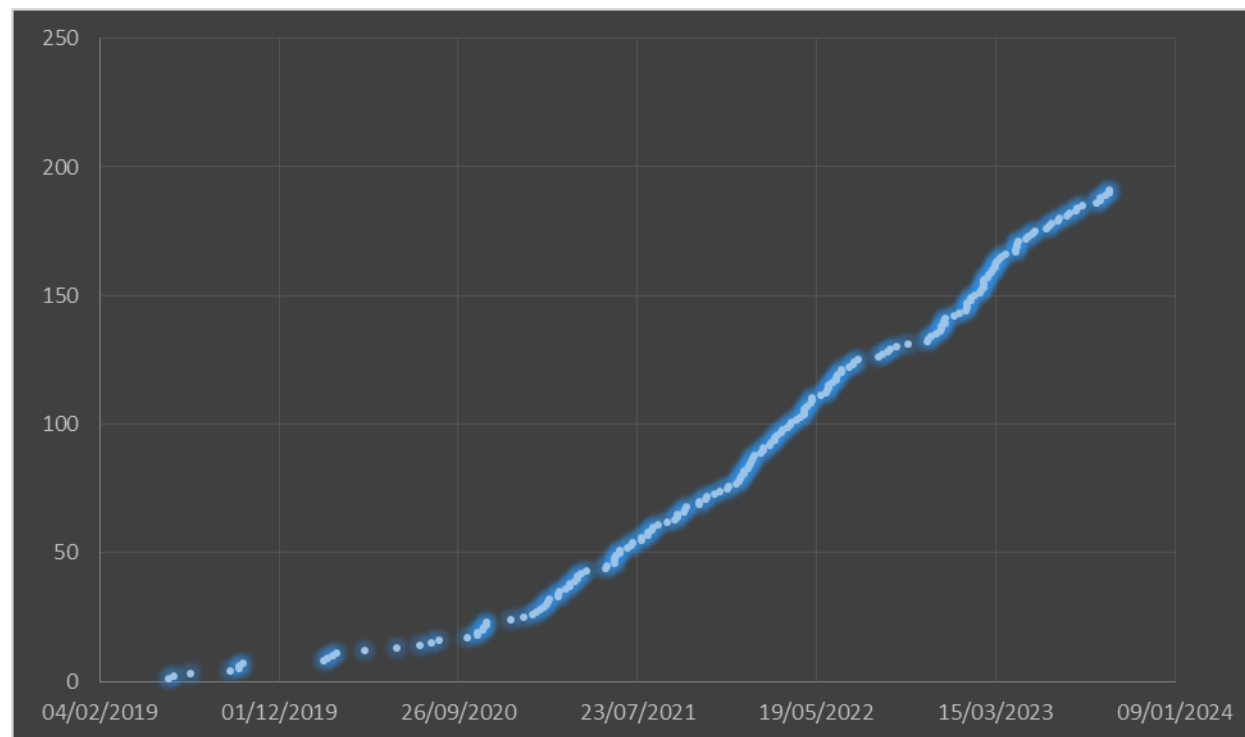
- Less severe arthritis: **IACI+ Methotrexate s.c.**
- More severe arthritis: **Methotrexate + Enbrel + IACI (max 2 joints)**

Step B:

- Less severe arthritis: **stop methotrexate**
- More severe arthritis: **stop etanercept**

Flow chart (simplified) for interim analysis at 31/7/2023 (test 1)





The STARS trial

Grazie!

- **Agenzia Italiana del Farmaco**

- AIFA-2016-02364494 del 22/02/2018 -> 22/03/2018

- **Compagnia di San Paolo**

- Grant 2018.AAI634.U735/SD/pv del 19/02/2018

- **Pfizer Inc.**

- Investigator Initiated Research Grant del 17/04/2018

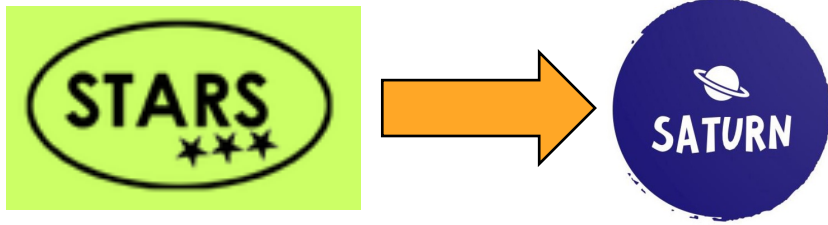
- **Consorzio per Valutazioni Biologiche e Farmacologiche (CVBF)**

- Sottomissione al Comitato di Bioetica per tutti i centri partecipanti

- **PRINTO**

- Coordinamento dello studio





**STARS Trial: determinants of Uveitis and tempoRomaNdibular
joint involvement in Italian JIA patients
(the SATURN study)**





PREVALENZA

- Il coinvolgimento della ATM nei bambini con AIG varia significativamente in letteratura e si stima possa colpire fino all'**96%** dei pazienti a seconda della categoria di AIG e dei metodi clinici e/o radiologici utilizzati

> [Dtsch Arztebl Int.](#) 2022 Jan 28;119(4):47-54. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0388.

The Diagnosis and Treatment of Rheumatoid and Juvenile Idiopathic Arthritis of the Temporomandibular Joint

40-93%

Christopher Schmidt ¹, Taila Ertel, Martin Arbogast, Boris Hügler, Thekla von Kalle, Andreas Neff;
Collaborators

[Review](#) > [Rheum Dis Clin North Am.](#) 2021 Nov;47(4):607-617. doi: 10.1016/j.rdc.2021.06.004.

Epub 2021 Aug 21.

The Temporomandibular Joint in Juvenile Idiopathic Arthritis

17-87%

Peter Stoustrup ¹, Melissa A Lerman ², Marinka Twilt ³

[Review](#) > [Pediatr Rheumatol Online J.](#) 2018 Apr 25;16(1):32. doi: 10.1186/s12969-018-0244-y.

Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis, now what?

40-96%

Matthew L Stoll ¹, Chung H Kau ², Peter D Waite ³, Randy Q Cron ⁴



TERAPIA EFFICACE?

- Esistono pochi dati in letteratura che valutino l'efficacia della terapia immunosoppressiva sistemica precoce sullo sviluppo di artrite dell'ATM

> [Arthritis Rheum.](#) 2008 Apr 15;59(4):546-52. doi: 10.1002/art.23532.

Long-term followup of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis

Marinka Twilt ¹, Alcuin J M Schulten, Femke Verschure, Lauke Wisse, Birte Prah-Andersen, Lisette W A van Suijlekom-Smit

Clinical Trial > [Am J Orthod Dentofacial Orthop.](#) 2000 Jul;118(1):75-83.
doi: 10.1067/mod.2000.104953.

Effect of methotrexate on the temporomandibular joint and facial morphology in juvenile rheumatoid arthritis patients

D O Ince ¹, A Ince, T L Moore



> [J Rheumatol.](#) 2012 Sep;39(9):1880-7. doi: 10.3899/jrheum.111441. Epub 2012 May 15.

Risk factors for temporomandibular joint arthritis in children with juvenile idiopathic arthritis

Matthew L Stoll ¹, Tyler Sharpe, Timothy Beukelman, Jennifer Good, Daniel Young, Randy Q Cron



PROPOSTA DI STUDIO

INTERVENTO TERAPEUTICO	NUMERO PAZIENTI (al 30/07/2023)	NUMERO PAZIENTI FINALI
IACI/CORTISONE ORALE	44	70
MTX	86	125
MTX + ENBREL	41	65
TOTALE PAZIENTI	171	260

IACI: intra-articular corticosteroid injections; MTX: methotrexate



PROPOSTA DI STUDIO

In tutti i pazienti arruolati nel trial STARS, a 5 anni dall'esordio:

- RMN ATM
 - Con mdc se sintomatici
 - Senza mdc se asintomatici
- Valutazione standardizzata dell'outcome oculare



GRAZIE!

marcoburrone@gaslini.org

roberta.naddei@unina.it

alessandroconsolaro@gaslini.org

printo@gaslini.org

