

Τι νεότερο στη διάγνωση και θεραπεία των συστηματικών νοσημάτων

Σκληροδερμία Μυοσίτιδα

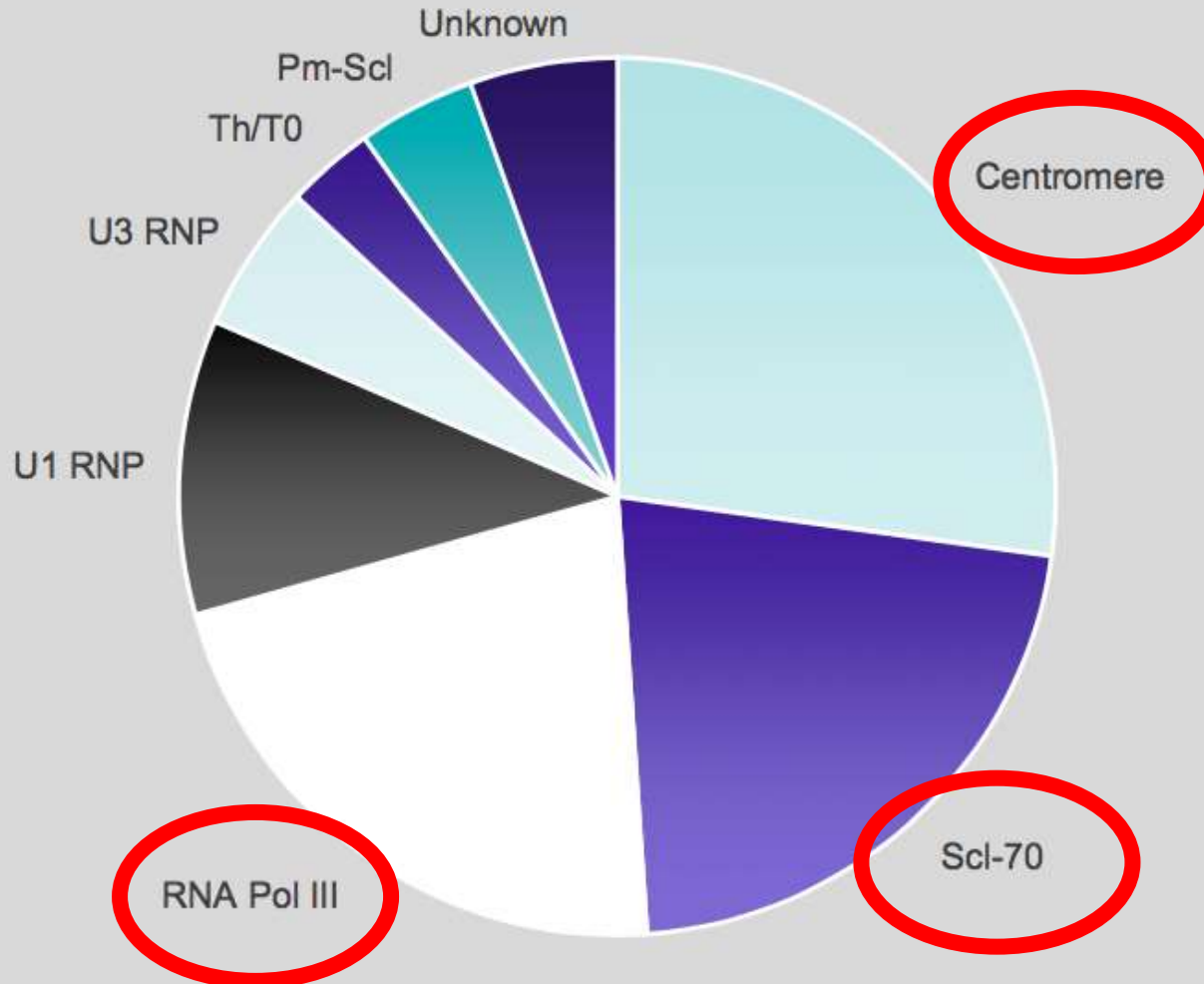
ΕΛΕΝΗ ΤΗΝΙΑΚΟΥ
JOHNS HOPKINS UNIVERSITY
DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY



JOHNS HOPKINS
M E D I C I N E

ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

Αυτοαντισώματα στην Σκληροδερμία



Αυτοαντισώματα και φαινότυπος

C.R.E.S.T.
Centromere

Μυική
Αδυναμία
PM-Scl

Πνευμονική
Υπέρταση
B23
Th/To

MCTD
U1 RNP

Diffuse Skin
Πνευμονική Ίνωση
Πνευμονική
Υπέρταση
U3 RNP

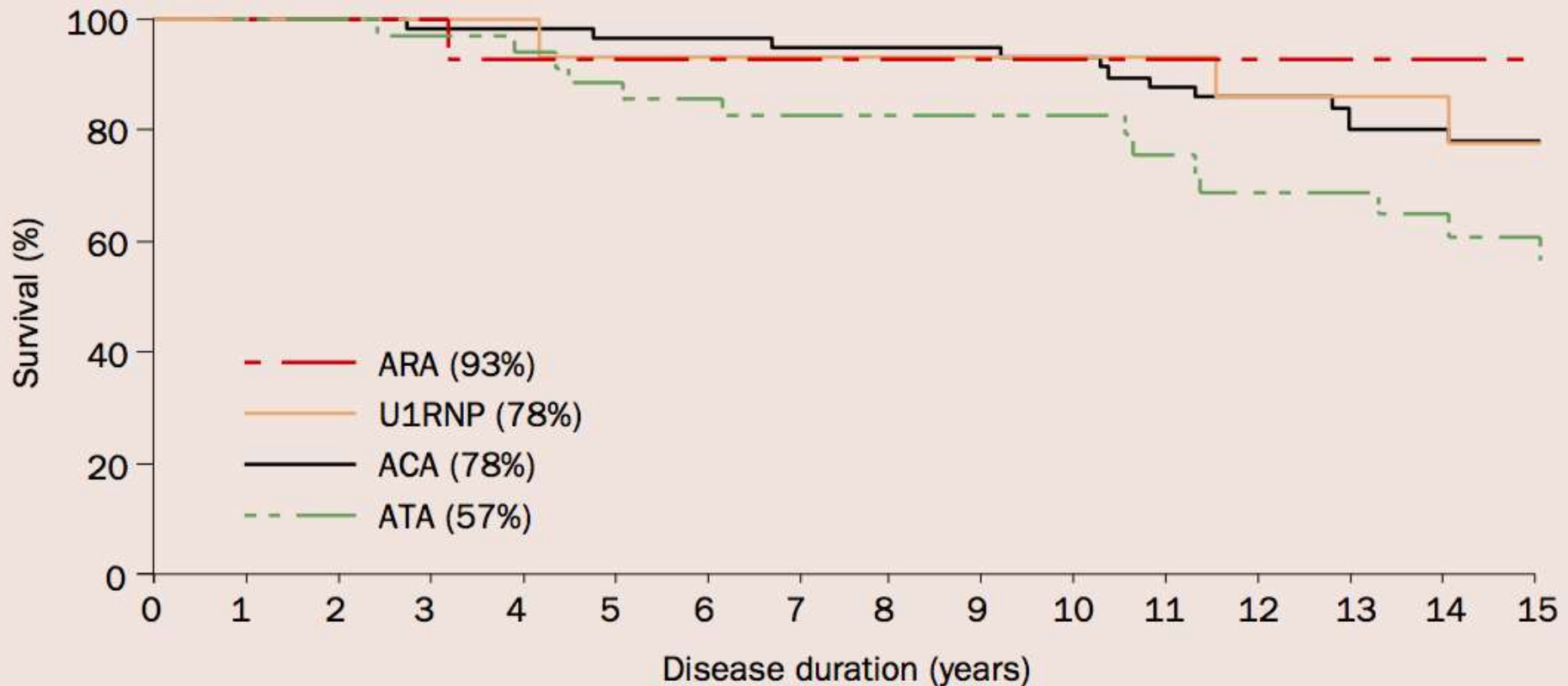
Πνευμονική Ίνωση
Diffuse Skin
Topoisomerase-I

Μύες
Αρθρώσεις
Ku

Πνευμονική Ίνωση
GI
Καρκίνος
U11/U12

Renal Crisis
Diffuse Skin
Καρκίνος
RNA Polymerase III

Αυτοαντισώματα και πρόγνωση



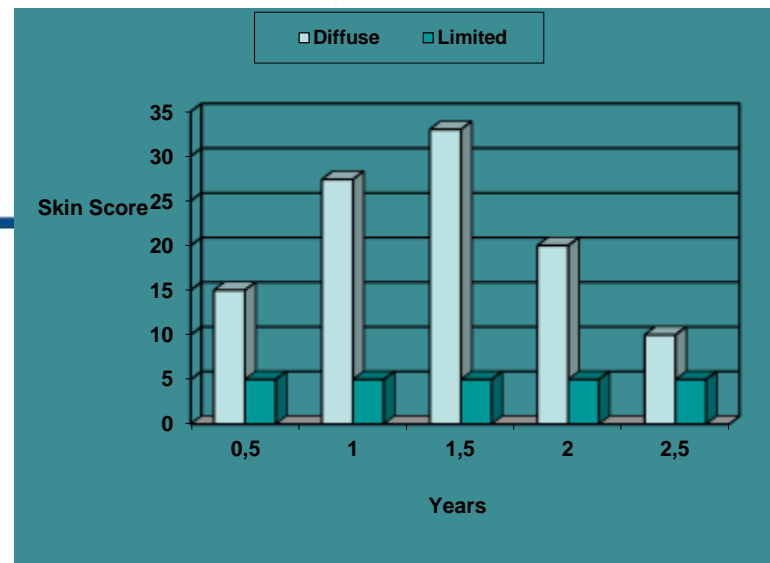
Nihtyanova, S.I. & Denton, C.P. (2010) Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis *Nat. Rev. Rheumatol.*

Θεραπευτικοί στόχοι στη Σκληροδερμία

- Διάχυτη δερματική νόσος
- Διάχυτη πνευμονική νόσος
- Πώς διακρίνουμε την ενεργό νόσο από τις χρόνιες βλάβες;
- Ποια η φυσική ιστορία της νόσου σε ασθενείς με διάχυτο σκληρόδερμα;

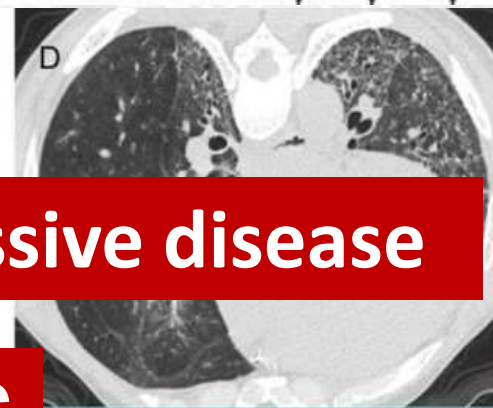
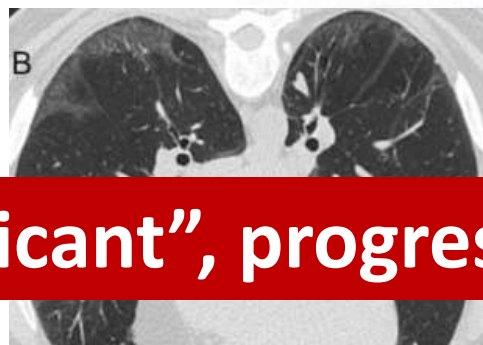
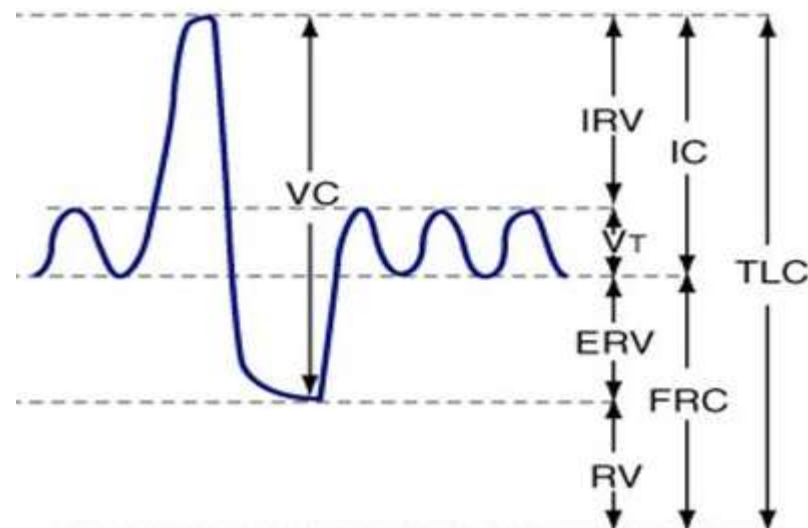
Activity vs damage

- Activity: Treat
 - Έντονος κνησμός
 - Καυστικό άλγος δέρματος (neuropathic)
 - Πρόσφατη νέα πάχυνση νέων ανατομικών περιοχών
 - Αύξηση πάχυνσης σε ήδη πάσχουσες
 - Τριβή τενόντων
- Damage: Treat?



ILD: longitudinal assessment

- Υποκειμενικά Συμπτώματα
 - Δυσπνοια
- Αντικειμενικά Ευρήματα
 - PFTs (FVC, DLCO)



Treat: “clinically-significant”, progressive disease

– Έκταση νοσου στην

ΗΡ **STABILITY = SUCCESS**

Θεραπευτική Προσέγγιση

- Methotrexate
- Mycophenolate mofetil (MMF)
- Cyclophosphamide (CYC)
- MTX or MMF + IVIG
- MTX + MMF
- High dose immunoablative CYC
- Μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων

- Rituximab
- Tocilizumab
- Belimumab

Scleroderma Lung Study (SLS) I/II

■ SLS I

- Cytoxan vs. placebo

- Η μέση απόλυτη διαφορά στην FVC ήταν **υψηλότερη κατά 2.53%** (95% CI 0.28-4.79%)

- mRSS -5.3 (7.4) vs -1.7 (6.9)

■ SLS II

- Cytoxan vs. Mycophenolate (MMF)

- Χωρίς σημαντική διαφορά στην FVC (**2.86% vs. 2.17%**)

- Χωρίς σημαντική διαφορά στην mRSS

- Σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από Cytoxan vs. MMF



Μεταμόσχευση Βλαστικών Κυττάρων

2 μεγάλες κλινικές μελέτες (ASTIS, SCOT) που συνέκριναν τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων με τη μηνιαία χορήγηση cytochan IV:

- Αρχικές αναφορές: Υψηλή τοξικότητα/θνητότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία
- Βελτιωμένα θεραπευτικά σχήματα
- Η πλειοψηφία ανταποκρίνεται άμεσα στη θεραπεία, ως προς τα δερματικά score
- Λιγότερο σαφές το όφελος στην πνευμονική νόσο

Θεραπευτικές επιλογές δεύτερης γραμμής

- IVIG: μπορεί να είναι αποτελεσματικό συμπλήρωμα Rx για ενεργό δερματική νόσο
- Tocilizumab: μικρή μείωση των δερματικών score
- High dose immunosuppressive Cyclophosphamide: για ανθεκτική δερματική νόσο

Tehlirian CV, et al. ARD 2008
Poelman et al. J Rheum 2015
Khanna D, et al. Lancet 2016

Υπάρχουσες κλινικές μελέτες

- Anti-cytokine therapy
 - Antibody to IL-13/4
 - **Antibody to IL-6 (tocilizumab)**
 - Antibody to CTGF
 - Antibody to TGF-beta
- Anti-fibrotic therapy
 - **Pirfenidone**
 - **Nintinatibe**
 - Imatinib (Gleevec)
 - Dasatinib (Sprycel)
- Synthetic endocannabinoid-mimetic
 - Anabasum
- Thromboxane receptor antagonist:
 - Ifetroban (inhibition of smooth muscle contractions, platelet shape change and aggregation)
- Monoclonal to block oncostatin M
 - GSK2330811

ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ

MEDICAL PROGRESS**POLYMYOSITIS AND DERMATOMYOSITIS (First of Two Parts)****ANTHONY BOHAN, M.D., AND JAMES B. PETER, M.D., PH.D.**

- Συμμετρική Εγγύς Μυϊκή Αδυναμία
- Αυξημένες τιμές μυϊκών ενζύμων (CK, Αλδολάση, AST/ALT, LDH)
- Διαταραχές ΗΜΓ τύπου μιοπάθειας
- Τυπικά ευρήματα στη βιοψία μυός (regeneration; degeneration; primary inflammation)
- Τυπικό εξάνθημα Δερματομυοσίτιδας

*Definite: 4/4, Probable $\frac{3}{4}$, possible $\frac{2}{4}$

Classification Criteria for IIM-ENMC workshop

- **Polymyositis (PM)**
 - Definite
 - Probable
- **Dermatomyositis (DM)**
 - Definite
 - Probable
 - **Amyopathic DM**
 - **Possible DM sine dermatitis**
- **Immune-mediated necrotizing myopathy**
- **Inclusion Body Myositis (IBM)**
- **Nonspecific myositis**

EULAR/ACR Classification Criteria

	Yes	No
Age of onset of first symptom	0 - 17 <input type="checkbox"/>	
	18 - 39 <input type="checkbox"/>	
	40+ <input type="checkbox"/>	
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In the legs proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heliotrope rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gottron's papules	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gottron's sign	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysphagia or esophageal dysmotility	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-Jo-1 (anti-Histidyl-tRNA synthetase) autoantibody positivity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elevated serum levels of creatine kinase (CK) or lactate dehydrogenase (LDH) or aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT) or alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endomyrial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perifascicular atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rimmed vacuoles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Μυς

Δέρμα

Εργαστηρια
κά

Βιοψία
Μυός

	Yes	No
Age of onset of first symptom	0 – 17	<input type="checkbox"/>
	18 – 39	<input type="checkbox"/>
	40+	<input type="checkbox"/>
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In the legs proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heliotrope rash	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gottron's papules	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gottron's sign	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysphagia or esophageal dysmotility	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti-Jo-1 (anti-Histidyl-tRNA synthetase) autoantibody positivity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elevated serum levels of creatine kinase (CK) or lactate dehydrogenase (LDH) or aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT) or alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perifascicular atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rimmed vacuoles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EULAR/ACR Classification Criteria

Online web calculator:

www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim

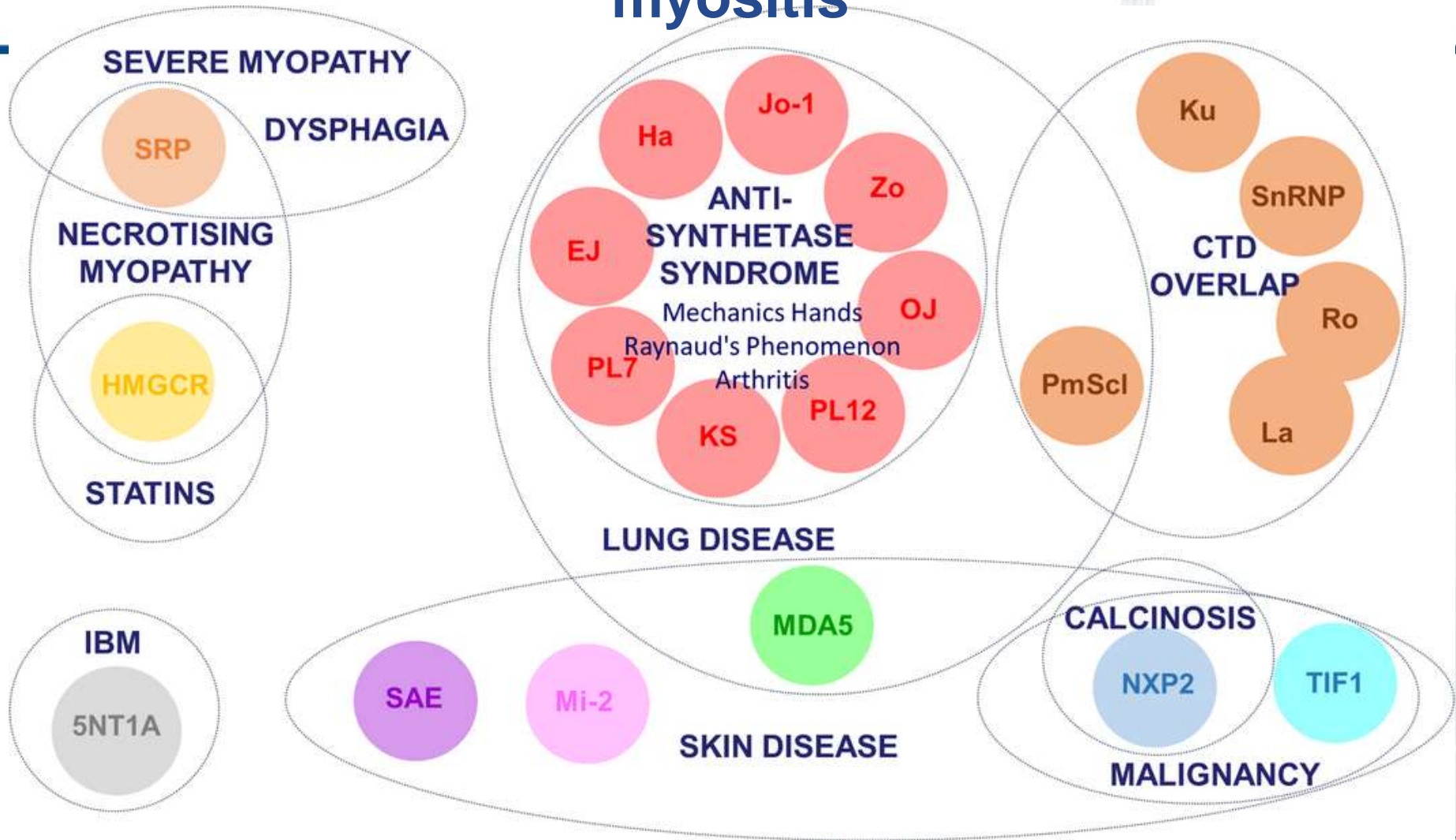
EULAR/ACR Classification Criteria

- Polymyositis
 - (Immune Mediated Necrotizing Myositis)
- Inclusion Body Myositis
- Dermatomyositis
- Amyopathic Dermatomyositis
- Juvenile Dermatomyositis

Classification Criteria based on Myositis Specific Autoantibodies

- Anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-Mi2, anti-Ku, anti-PMScI, anti-Scl70, anti-SRP
 - Inclusion Body Myositis
 - Dermatomyositis
 - Immune Mediated Necrotizing Myositis
 - Antisynthetase Syndrome

Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis



Αρνητικά ANA δε σημαίνουν απουσία αυτοαντισωμάτων

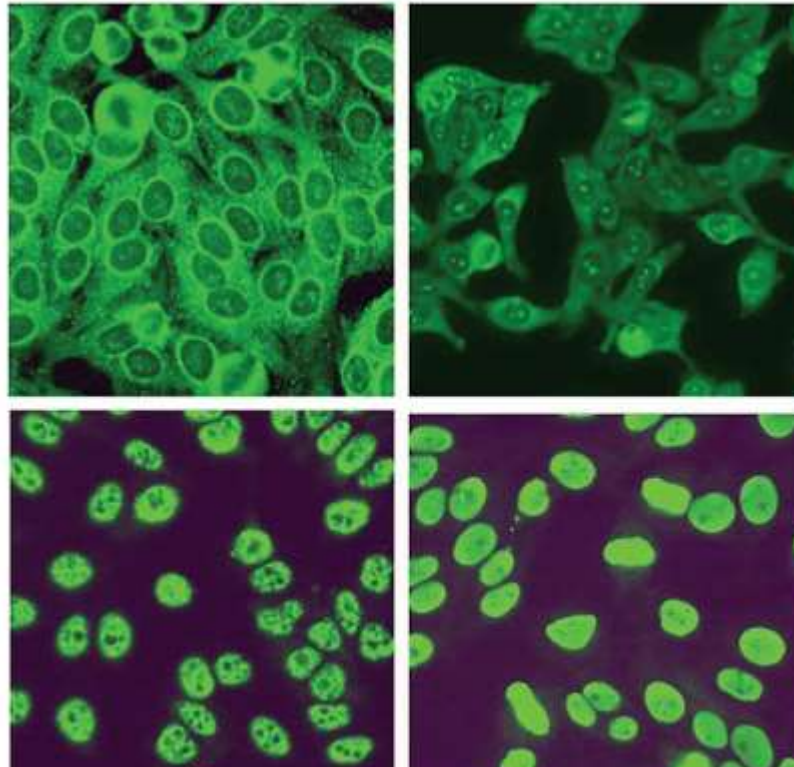


Table 1. Frequency of ANA and anticytoplasmic antibody in patients with anti-SynAb and various control groups. Values are n unless otherwise specified.

Variables	ANA+	Percent	Anti-CytAb+	Percent	p
All anti-SynAb+ patients	100/199	50	142/196	72	< 0.001
Jo1	62/119	52	77/116	66	0.026
Non-Jo1	38/80	48	65/80	81	< 0.001

Anti-MDA5

- **Amyopathic** DM
- Κεραυνοβόλος **πνευμονική νόσος**
- **Πνευμομεσοθωράκιο**
- Θνητότητα στα 5 έτη $\approx 50\%$
- Ειδικές δερματικές βλάβες
 - **Επώδυνα ούλα ή διαβρώσεις στοματικού βλεννογόνου**
 - **Δισκοειδείς βλατίδες στις παλάμες**
 - **Δερματικά έλκη**

MDA5: ειδικές δερματικές βλάβες



Anti-NXP2

- Calcinosis
- Δυσφαγία
- Περιφερικό οίδημα
- Μυική αδυναμία άκρων μυών
- Αυξημένη επίπτωση **καρκίνου**
- Σοβαρές **γαστρεντερολογικές** επιπλοκές

Θεραπευτική Προσέγγιση

- Methotrexate
- Azathioprine
- Mycophenolate mofetil
- Cyclophosphamide
- MTX or MMF or AZA + IVIG
- MTX + AZA
- High dose immunoablative CYC

- Rituximab
- Tofacitinib
- Acthar

Θεραπευτικός Αλγόριθμος



First-line therapy:	Glucocorticoids	and	Methotrexate or azathioprine	and/or	IVIG
Second-line therapy:	Glucocorticoids	and	MMF, tacrolimus or ciclosporin or combination therapy of methotrexate and azathioprine	and/or	IVIG
Third-line therapy:	Glucocorticoids	and	Rituximab, cyclophosphamide, RCI or other biologic agents	and/or	IVIG

Θεραπευτικά Tips βάσει MSA

- **SRP:** Rituximab
- **SRP:** Υψηλές δόσεις Cytoxan (πειραματικό πρωτόκολλο Hopkins)
- **HMGCR:** IVIG μονοθεραπεία
- **MDA5:** Tacrolimus +/- Cytoxan +/- IVIG
- **Recalcitrant DM:** Tofacitinib
- **IBM:** Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη καθήλωση του ασθενούς

Lahouti AH; JAMA Neurol. 2015 Oct;72(10):1205-6
Valiyil R, et al. Arthritis Care Res 2010 Sep;62(9):1328-34
Mammen AL, Tiniakou E, NEJM, 2015

Hornung T, et al. NEJM 2014
Kurtzman DJB, et al. JAMA Dermatol 2016
Paik J, Christopher-Stine L. Semin Arthritis Rheum
Benveniste O, et al. Brain 2011

Acknowledgements

- Lisa Christopher-Stine
- Andrew Mammen
- Sonya Danoff
- Tom Lloyd
- Myma Albayda
- Julie Paik
- Tae Chung
- Christopher Mecoli
- Brit Adler
- Ami Shah
- Antony Rosen
- Livia Casciola-Rosen

FUNDING



Rheumatology Research Foundation

Advancing Treatment | Finding Cures

Jerome Greene Foundation

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ!

Myositis-Specific Antibodies: Alphabet Soup

Table 2. Myositis-Specific Antibodies.*

Autoantibody	Autoantigen	Clinical Features
Antisynthetase antibodies		
Anti-Jo-1	Histidyl tRNA synthetase	Polymyositis, dermatomyositis, and interstitial lung disease
Anti-PL-7	Threonyl tRNA synthetase	Polymyositis, dermatomyositis, and interstitial lung disease
Anti-PL-12	Alanyl tRNA synthetase	Polymyositis, dermatomyositis, and interstitial lung disease (interstitial lung disease may dominate clinical course)
Anti-EJ	Glycyl tRNA synthetase	Polymyositis, dermatomyositis, and interstitial lung disease
Anti-OJ	Isoleucyl tRNA synthetase	Polymyositis, dermatomyositis, and interstitial lung disease
Anti-KS	Asparaginyl tRNA synthetase	Polymyositis, dermatomyositis, and interstitial lung disease
Anti-Zo	Phenylalanyl tRNA synthetase	Polymyositis, dermatomyositis, and interstitial lung disease
Anti-Ha	Tyrosyl tRNA synthetase	Polymyositis, dermatomyositis, and interstitial lung disease
Dermatomyositis-specific autoantibodies		
Anti-Mi-2	DNA helicase	Dermatomyositis with rash and muscle symptoms, treatment-responsive
Anti-MDA5 (CADM-140)	Melanoma differentiation-associated gene 5	Dermatomyositis associated with rapidly progressive lung disease, pneumomediastinum, and distinct cutaneous features (e.g., skin ulceration and tender palmar papules)
Anti-155/140	Transcriptional intermediary factor 1-gamma	Cancer-associated myositis
Anti-p140 (MJ)	Nuclear matrix protein (NXP-2)	Juvenile dermatomyositis, calcinosis
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier-activating enzyme	CADM; may progress to overt myositis and dysphagia; interstitial lung disease uncommon
Autoantibodies specific to immune-mediated necrotizing myopathy		
Anti-SRP	Signal-recognition particle	Severe, acute, resistant necrotizing myopathy
Anti-HMGCR (anti 200/100 kD)	HMG-CoA reductase	Necrotizing myopathy related to statin use in most patients but also reported in a minority of patients who have never received statins

* CADM denotes clinically amyopathic dermatomyositis, and HMG-CoA 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A. Data are from Fiorentino et al.,¹⁶ Mammen et al.,¹⁷ Gunawardena et al.¹⁸ and Betteridge et al.¹⁹

Medication/Treatment	How it works	Comments
Steroids	Interferes with processing of antigens; triggering of T- and B cells; proliferation of T- and B-cells	Side effects
Azathioprine	Proliferation of T- and B-cells	Blood counts; ↑risk of cancer
Methotrexate	Proliferation of T- and B-cells	Liver damage; avoid alcohol
Mycophenolate mofetil	Proliferation of T- and B-cells	GI side effects; ↑risk of cancer
Tacrolimus	Keeps T cells from stimulating production of T- and B-cells (upstream of AZA/MTX)	Hypertension, kidney failure, high blood sugar, elevated K; avoid NSAIDs
Hydroxychloroquine	Unknown	DM rash
IVIg	Unknown	Kidney failure, hyperviscosity
Plasmapheresis	Removes antibodies and proteins	Rarely used
Rituximab	Attacks B-cells	PML

