



Νέα αυτοαντισώματα στις φλεγμονώδεις μυοσίτιδες- Κλινικές συσχετίσεις

Κλειώ Π. Μαυραγάνη

Εργαστήριο Φυσιολογίας & Κλινική
Παθολογικής Φυσιολογίας

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Εαρινές Μέρες Ρευματολογίας,
31.05.2019

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ορισμός

- Ετερογενής ομάδα σπάνιων αυτοανόσων νοσημάτων που προσβάλλουν κατεξοχήν τους μυς (μυϊκή αδυναμία, αύξηση μυϊκών ενζύμων, παρουσία φλεγμονής στη βιοψία μυός)
- Συχνή προσβολή άλλων συστημάτων (δέρμα, αρθρώσεις, πνεύμονες, γαστρεντερικός σωλήνας)

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ταξινόμηση

- Πολυμυοσίτιδα
- Δερματομυοσίτιδα
- Αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια
- Μυοσίτιδα αλληλοεπικαλυπτόμενη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα
- Μυοσίτιδα εξ'εγκλείστων

Θεραπευτική ανταπόκριση

Ανθεκτική στη θεραπεία

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Κλινικές εκδηλώσεις: Μυϊκή προσβολή

- Εγγύς μυϊκές ομάδες
- Εκτείνοντες τραχήλου/ φαρυγγικοί μύες
- Προσβολή αναπνευστικών μυών (σπάνια)
- Χωρίς προσβολή οφθαλμικών μυών
- Άπω μυϊκές ομάδες-μυς προσώπου (Μυοσίτιδα εξ' εγκλείστων)
- Μυαλγίες/ Μυϊκή ευαισθησία (Σύνδρομο αντισυνθετάσης)

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ταξινόμηση-Πολυμυοσίτιδα

- Υποξεία προσβολή εγγύς μυϊκών ομάδων
- Σπάνια
- Διάγνωση εξ' αποκλεισμού: απουσία
 - εξανθήματος
 - έκθεσης σε μυοτοξικά φάρμακα
 - οικογενειακού ιστορικού μυοπάθειας
 - προσβολής μυών προσώπου/οφθαλμών
 - ενδοκρινοπάθειας

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ταξινόμηση-Δερματομυοσίτιδα

- παρουσία ειδικών εξανθημάτων με ή χωρίς μυϊκή προσβολή



Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ταξινόμηση-Αλληλοεπικαλυπτόμενη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα

- σύνδρομο αντισυνθετάσης
- συνύπαρξη φλεγμονώδους μυοσίτιδας με σκληρόδερμα, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σύνδρομο Sjogren

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ταξινόμηση-Αυτοάνοση νεκρωτική μυοπάθεια

- 1/5 των φλεγμονωδών μυοπαθειών
- Μετά από ιογενή λοίμωξη
- Σε ασθενείς με καρκίνο, συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, μετά τη λήψη στατινών
- ↑↑↑ CK (>50X UNL)

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

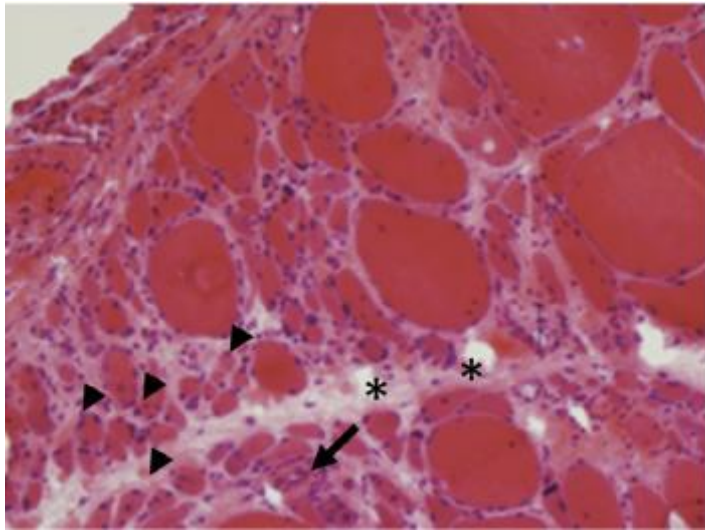
Ταξινόμηση- Μυοσίτιδα εξ' εγκλείστων

- Η πιο κοινή ιδιοπαθής φλεγμονώδης μυοπάθεια μετά την ηλικία των 50 ετών
- «πολυμυοσίτιδα μη ανταποκριθείσα στη θεραπεία»
- Προσβολή άπω μυϊκών ομάδων (εκτείνοντες άκρων ποδών, καμπτήρες δαχτύλων) - αξονικού σκελετού- μυϊκών ομάδων προσώπου
- Ατροφία τετρακεφάλων/ αντιβραχίων
- Δυσφαγία >50 %
- ↑ CK (<10X)

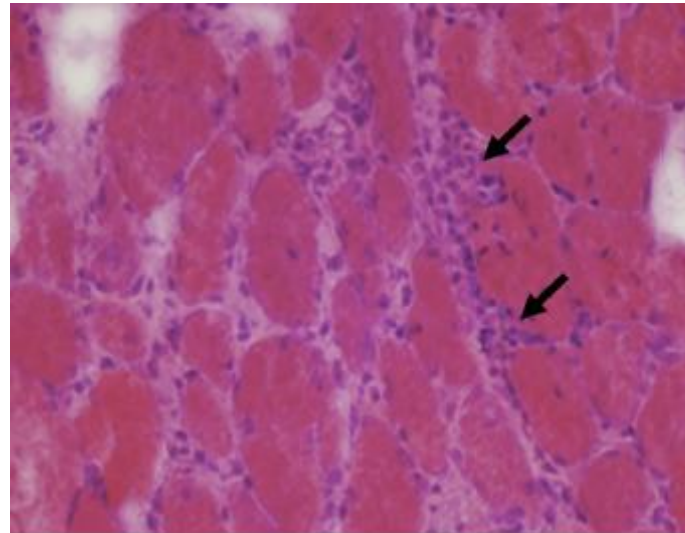


Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

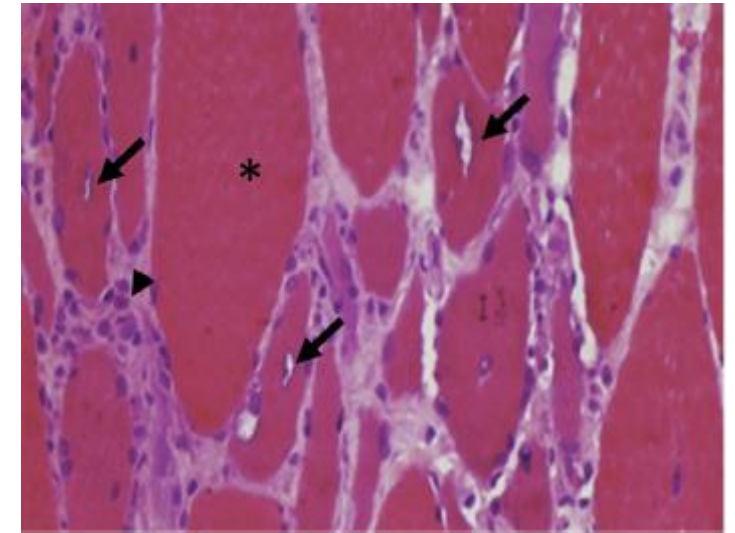
Ιστοπαθολογικά ευρήματα



Δερματομυοσίτιδα



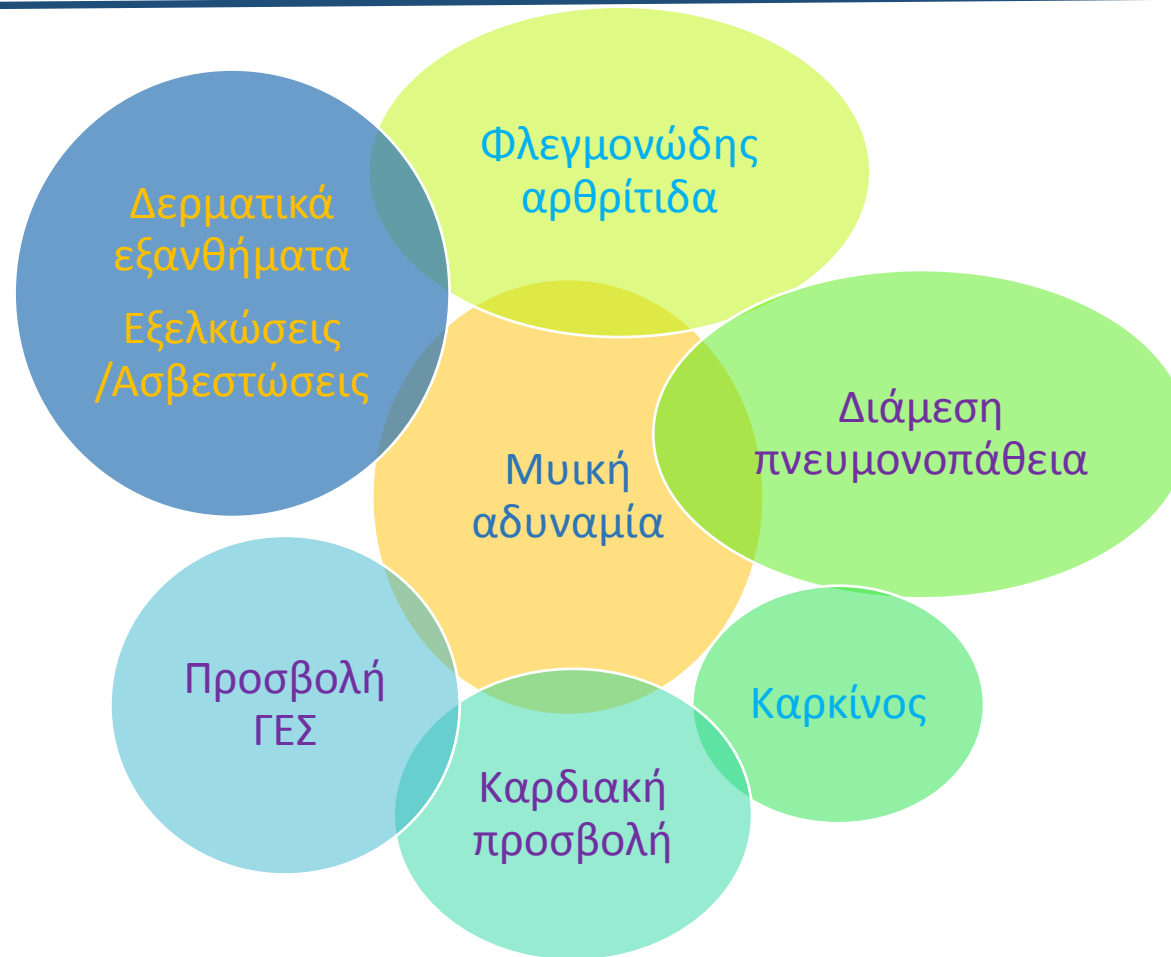
Πολυμυοσίτιδα



Μυοσίτιδα εξ' εγκλείστων

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ετερογένεια κλινικών φαινοτύπων/πρόγνωσης



Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Κλινική ετερογένεια- Αυτοαντισώματα

- 80% ασθενών με φλεγμονώδεις μυοπάθειες
- αντιγονικός στόχος: ενδοκυττάρια αυτοαντιγόνα
- άγνωστος αιτιοπαθογενετικός ρόλος
- 2 τύποι

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Κλινική ετερογένεια- Τύποι αυτοαντισωμάτων

Αυτοαντισώματα **σχετιζόμενα** με μυοσίτιδα (Myositis associated autoantibodies, MAAs)

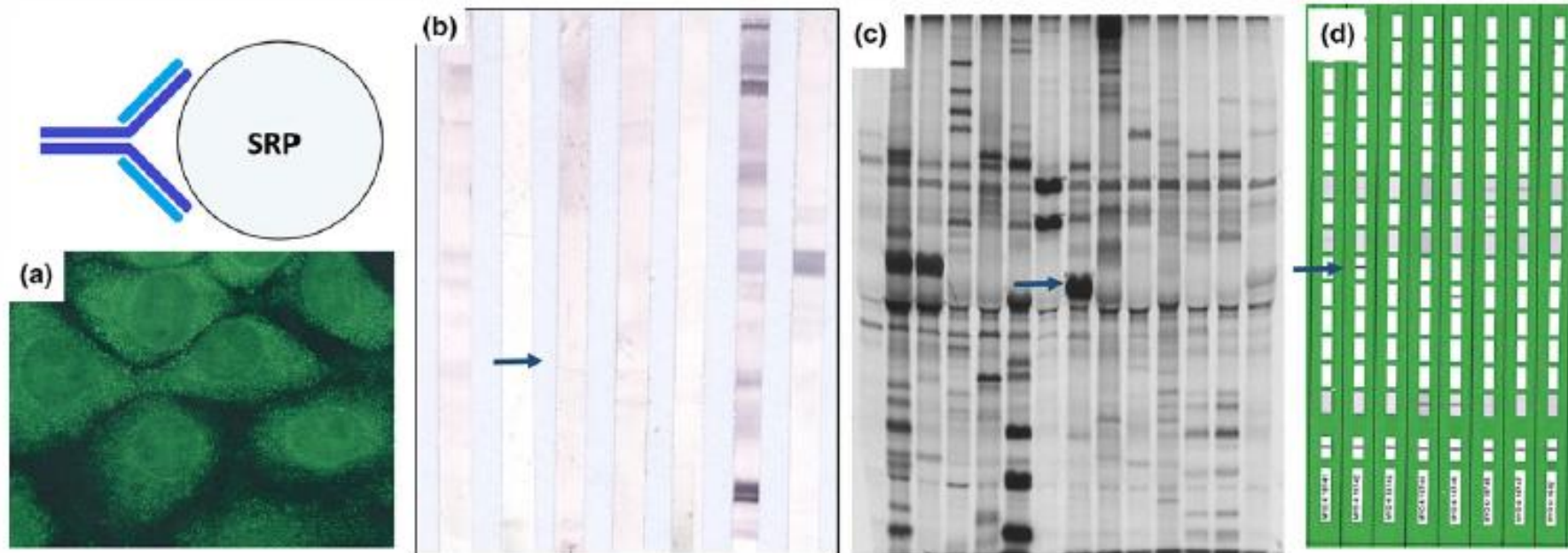
- σε αλληλοεπικαλυπτόμενα σύνδρομα μυοσίτιδας
- σε μικτή νόσο συνδετικού ιστού (με ή χωρίς προσβολή μυών)

Αυτοαντισώματα **ειδικά** για μυοσίτιδα (Myositis specific autoantibodies, MSAs)

- αποκλειστικά σε μυοσίτιδες
- πολύ ειδικά
- αλληλοαποκλείονται

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Αυτοαντισώματα-Μέθοδοι ανίχνευσης

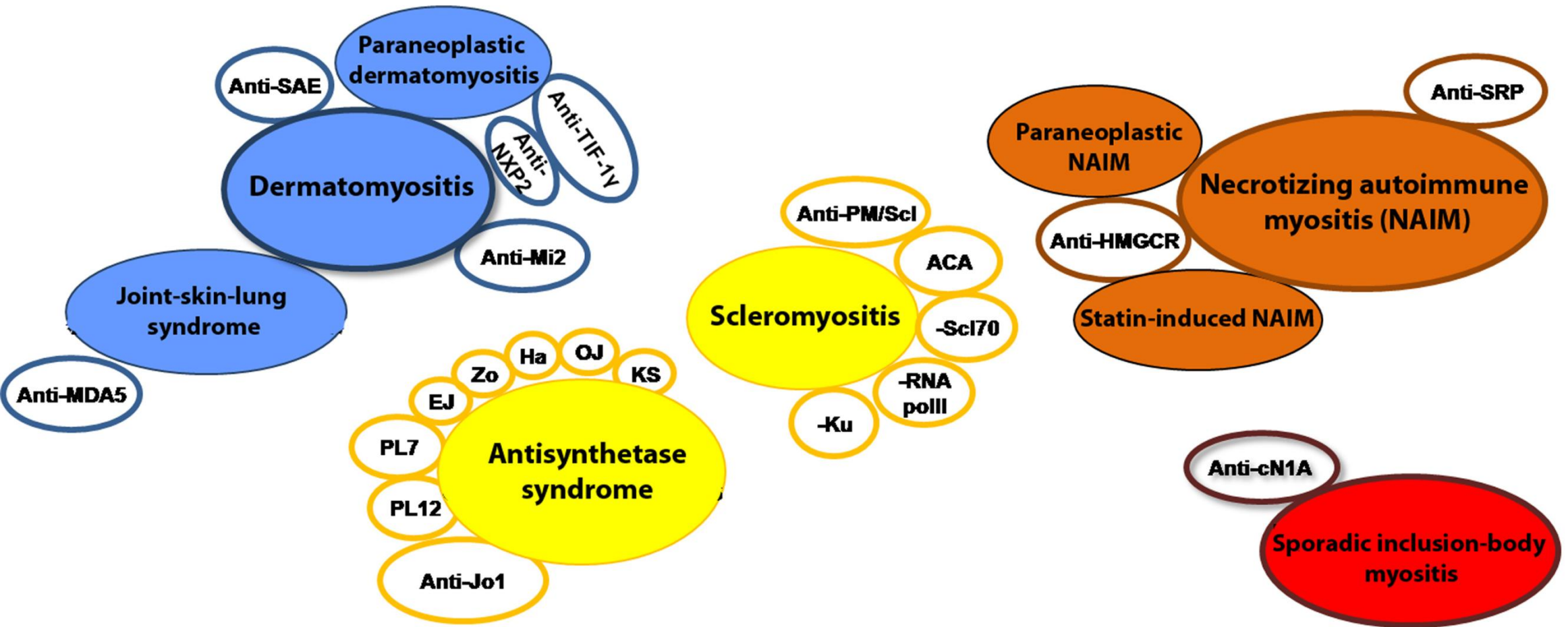


Αυτοαντισώματα σχετιζόμενα με μυοσίτιδα (Myositis associated autoantibodies, MAAs)

Αυτοαντίσωμα	Αντιγονικός στόχος /Λειτουργία	Κλινικές συσχετίσεις
anti-PM/ScI	Πυρηνισκικό σύμπλοκο 11-16 πρωτεϊνών, (20 kd - 110 kd)/Εξωριβονουκλεάση	σύνδρομο μυοσίτιδας/σκληροδέρματος (αρθραλγίες, Raynaud's, μυοσίτις, διάμεση πνευμονοπάθεια)
anti-U1-snRNP	Μικρά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σύμπλοκα	μυοσίτις/ΣΕΛ
Anti-Ku	Ελικάση DNA	σύνδρομο μυοσίτιδας/σκληροδέρματος
Anti-Ro52	E3 ligase-ουβικιτινίωση πρωτεϊνών	συχνή συνυπαρξη με Jo-1-βαρύτερη κλινική εικόνα

Αυτοαντισώματα ειδικά για μυοσίτιδα (Myositis specific autoantibodies, MSAs)

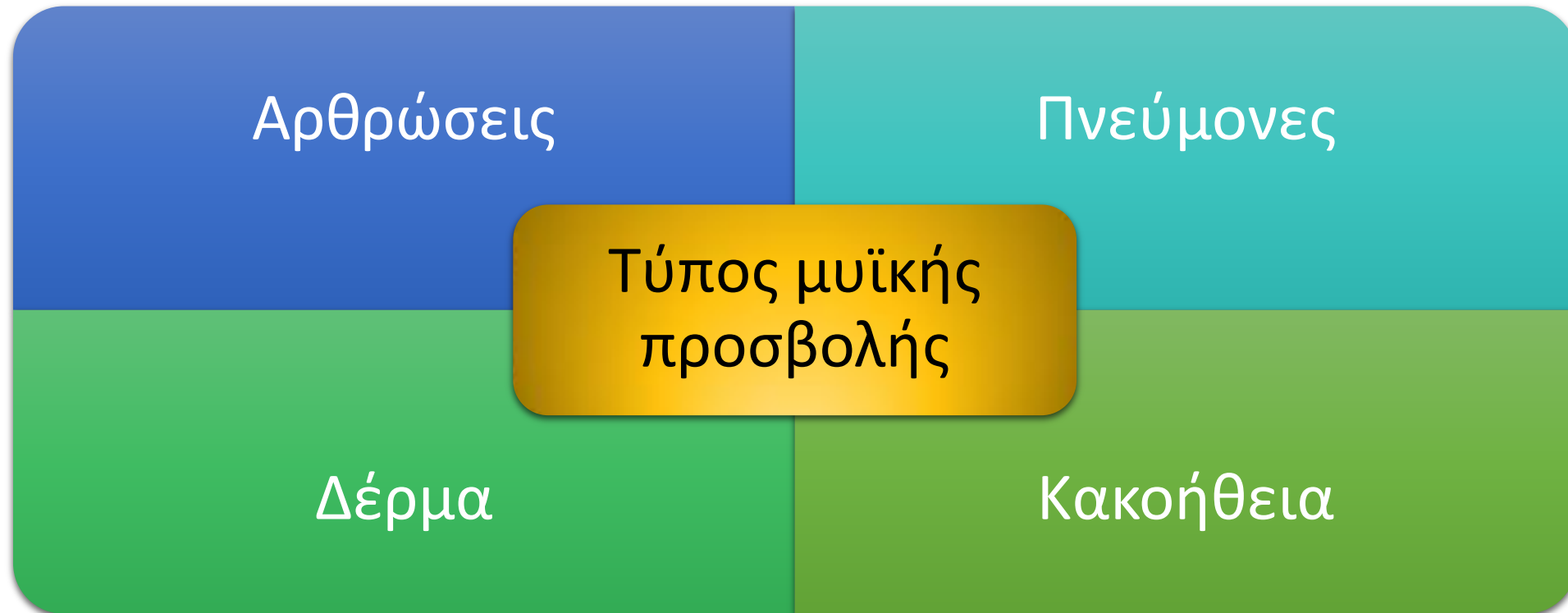
Αυτοαντίσωμα	Αντιγονικός στόχος	Λειτουργία
Αντισώματα κατά αμινοακύλ t-RNA συνθετασών	Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS	Ένζυμα που συνδέουν το t-RNA με το αντίστοιχο αμινοξύ
Αντί-Mi2	Υπομονάδα NuRD (nucleosome remodeling and deacetylation)	Μεταγραφή
Αντί-TIF1-γ	Transcriptional intermediary factor 1 γ (Μεταγραφικός ενδιάμεσος παράγοντας 1γ)	Μεταγραφικός παράγοντας (Κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση)
Αντί-NXP2	Nuclear Matrix protein 2	Πρωτεΐνη του πυρήνα- εμπλέκεται στη ρύθμιση της p-53 επαγόμενης κυτταρικής γήρανσης σε απάντηση σε ογκογόνα σήματα
Αντί-MDA5	Melanoma differentiation associated protein 5	Κυτταροπλασματικός υποδοχέας ανίχνευσης RNA
Αντί-SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme	Ουβικιτινίωση πρωτεϊνών
Αντί-SRP	Signal recognition particle	Μετακίνηση πρωτεϊνών στο ενδοπλασματικό δίκτυο
Αντί-HMGCR	3-hydroxy-3 methylglutaryl CoA reductase	Σύνθεση χοληστερόλης
Αντί-cN1A	cytosolic 5'-nucleotidase 1A	Αποφωσφορυλίωση των νουκλεοσιδίων- Ρύθμιση επιπέδων νουκλεοτιδίων



Extramuscular involvement

Muscular involvement

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων- Ρόλος των ειδικών αντισωμάτων



Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων- Ρόλος των



Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων

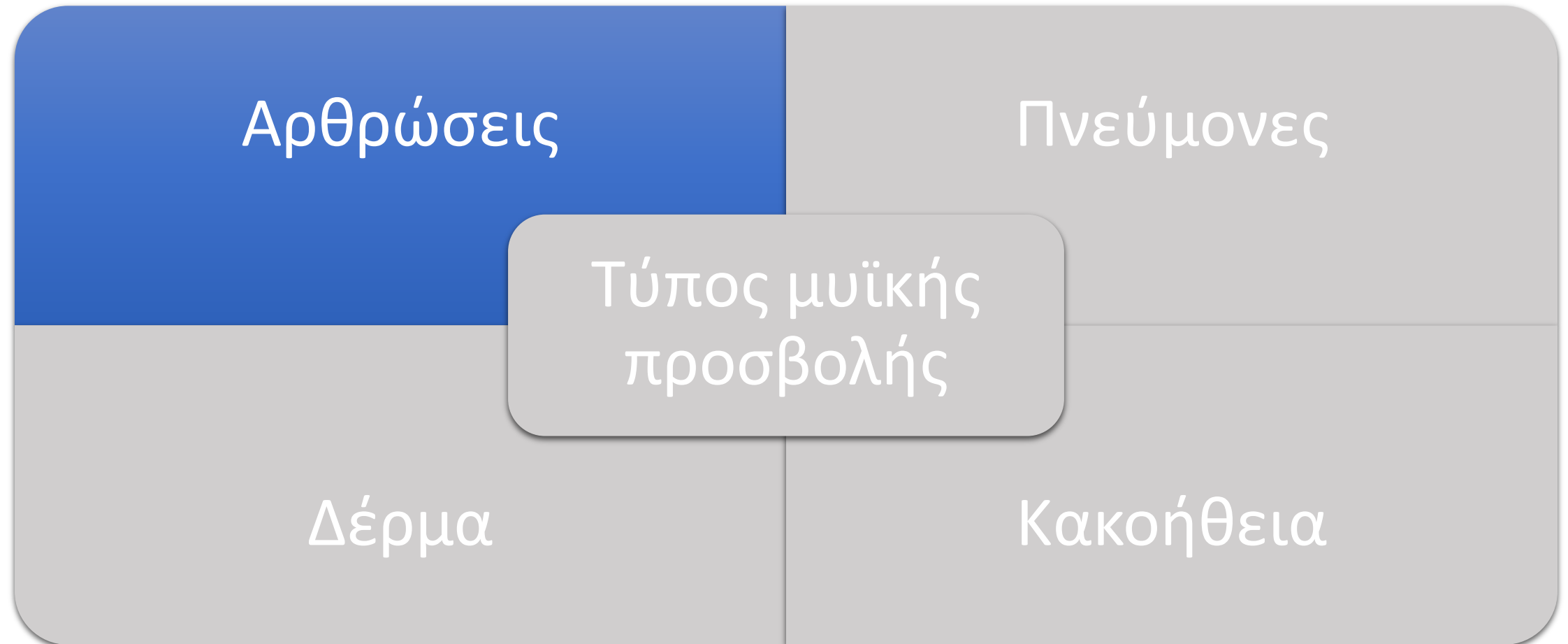
Τύπος μυϊκής προσβολής

- Ελάχιστη μυϊκή προσβολή (αμυοπαθητική μορφή) Αντί- MDA5, Αντί-SAE
- Νεκρωτική μυοπάθεια Αντί- SRP, Αντί-HMGCR
- Προσβολή άπω μυϊκών ομάδων Αντί-cN1A

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων- Ρόλος των

Ρόλος των ειδικών αντισωμάτων



Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων

Αρθρική προσβολή

- Αντισώματα κατά συνθετάσης
 - Αντί- MDA5 αντισώματα
 - Αντισώματα σχετιζόμενα με μυοσίτιδα (PM/Scl, Ro52, Ku, U1snRNP)
- 90%

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων- Δερματικές εκδηλώσεις

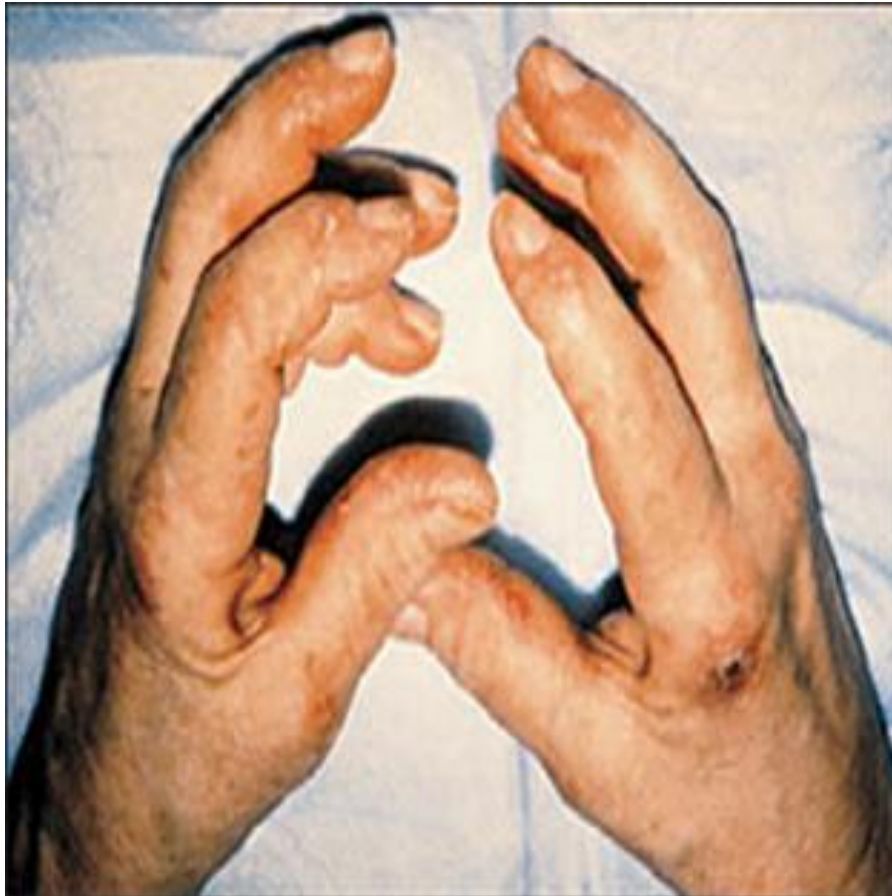


Αυτοαντισώματα ειδικά για μυοσίτιδα (Myositis specific autoantibodies, MSAs)-Ειδικές δερματικές εκδηλώσεις

Auto-antibody	Pertinent parameters	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		OR	CI 95%	P value	OR	CI 95%	P value
MDA5	Gottron's sign and/or papule (elbows)	2.96	0.79-11.05	0.1061	5.1	0.85-30.3	0.0754
	Palmar erythema	8.93	2.78-28.57	0.0002	9.9	2.97-33.33	0.0002
	Mechanic's hands	5.26	1.67-16.67	0.0045	8	2.23-28.57	0.0014
	Cutaneous ulceration and/or necrosis	3.36	1.08-10.42	0.036	3.25	1.04-10.2	0.0433
	Raynaud's phenomenon	3.41	0.91-12.82	0.069	3.98	0.99-16.13	0.0515
	Arthralgia and/or arthritis	11.4	3.49-37.32	<0.0001	15.2	4-57.66	<0.0001
	CPK elevation	0.35	0.11-1.1	0.073	0.28	0.08-0.99	0.0497
	Interstitial lung disease	27.49	7.16-105.52	<0.0001	25.35	4.41-145.7	0.0003
TIF-1γ	Poikiloderma	3.16	0.74-13.7	0.1216	5.88	1.13-30.3	0.036
NXP-2	Gottron's sign and/or papule (hands)	0.13	0.03-0.61	0.0091	0.13	0.03-0.6	0.0087
	Periungual erythema	0.21	0.05-0.92	0.0383	0.23	0.05-1	0.0507
	Calcinosis	6.67	1.01-44.1	0.0491	9.767	1.22-78.44	0.032
ARS	Eyelid erythema and/or edema	0.18	0.03-0.97	0.0462	0.13	0.02-0.74	0.022
	Raynaud's phenomenon	4.54	0.75-27.78	0.1007	6.53	0.99-43.48	0.0505
	Arthralgia and/or arthritis	7.48	1.29-43.41	0.0269	15.25	2.4-96.92	0.0039
Negative immunodot	Flagellate erythema	0.43	0.2-0.9	0.0269	0.33	0.15-0.76	0.0085

ARS: aminoacyl-transfer RNA synthetase; CI: confidence interval; CPK: creatine phosphokinase; MDA5: melanoma differentiation-associated protein 5; NXP-2: nuclear matrix protein-2; OR: odds ratio; TIF-1γ: transcriptional intermediary factor-1γ

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες
Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων
Δερματική προσβολή



Αντί-tRNA
συνθετάσες

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες
Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων
Δερματική προσβολή



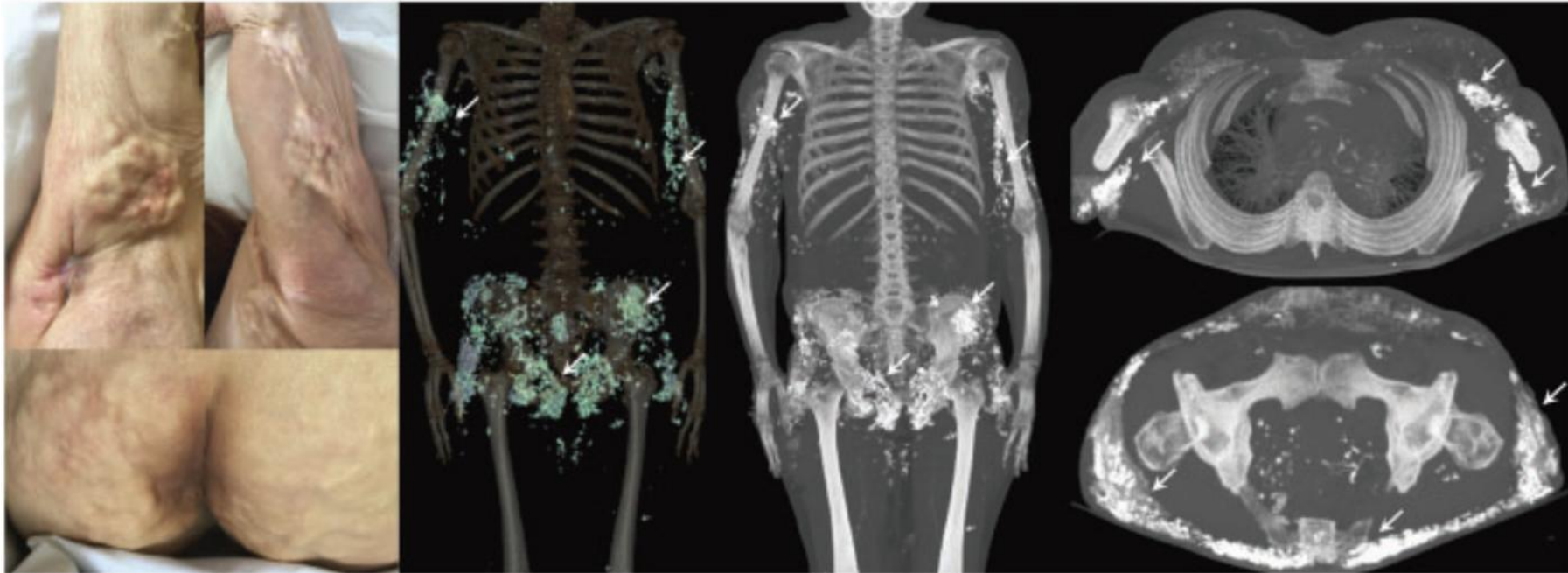
Αντί-TIF1- γ

Αυτοαντισώματα ειδικά για μυοσίτιδα (Myositis specific autoantibodies, MSAs)-Ειδικές δερματικές εκδηλώσεις



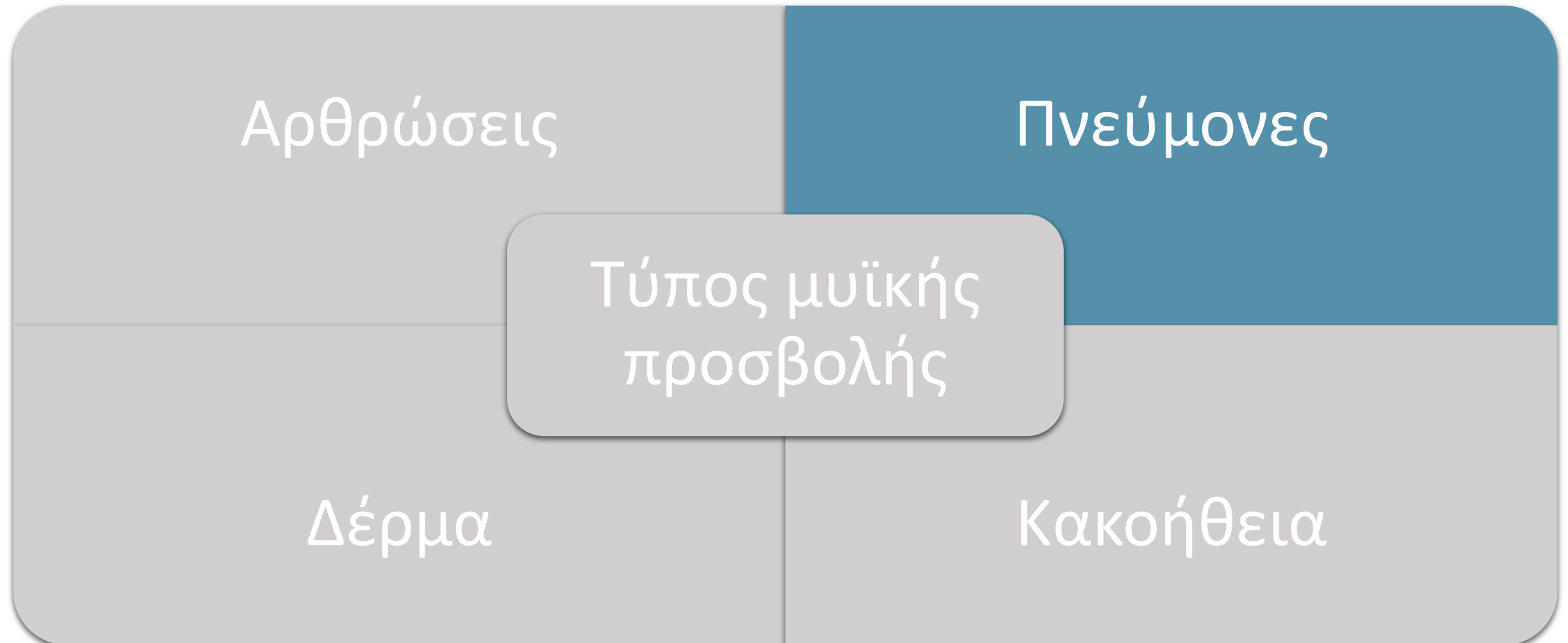
Αντί-MDA5

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων Δερματική προσβολή



Αντί-NXP2

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων- Ρόλος των αντισωμάτων



Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων

Πνευμονική προσβολή

- Αντισώματα κατά συνθετάσης (αυξημένη συχνότητα σε αντί-PL7 ή PL12)

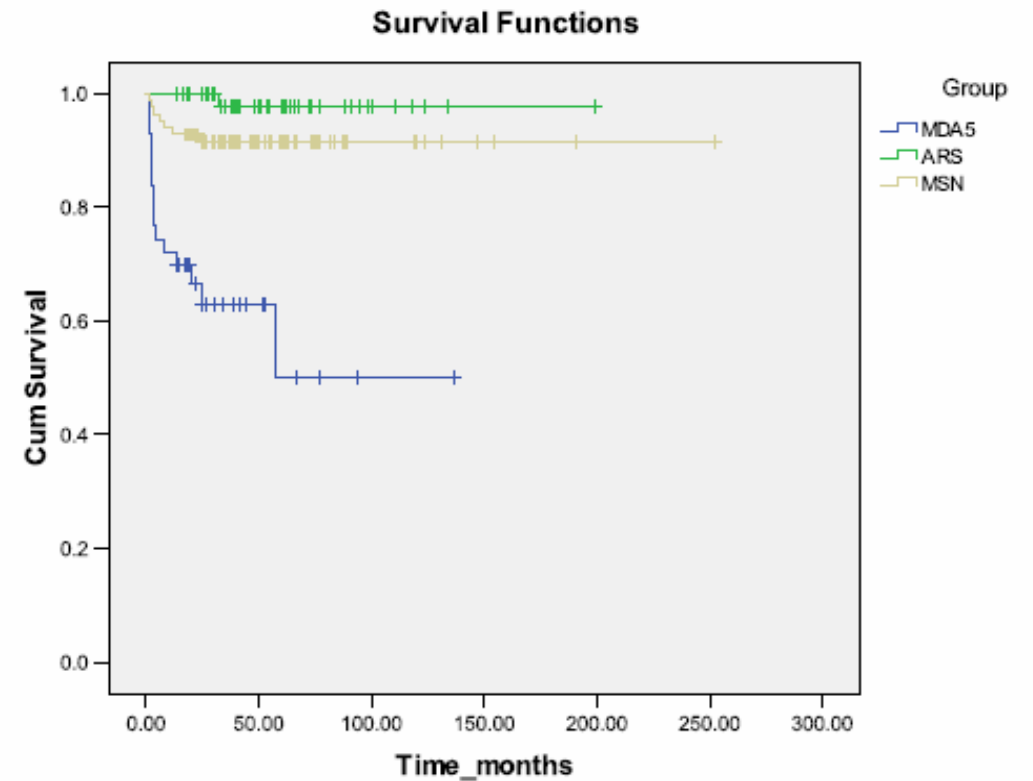
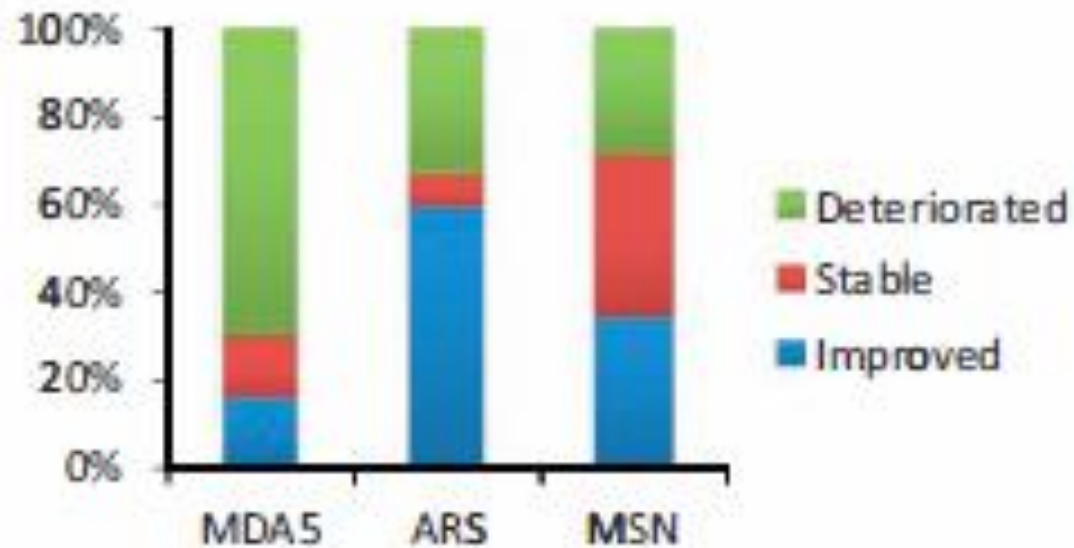
Autoimmun Rev 2012;12:210–7.

- Αντί- MDA5 αντισώματα

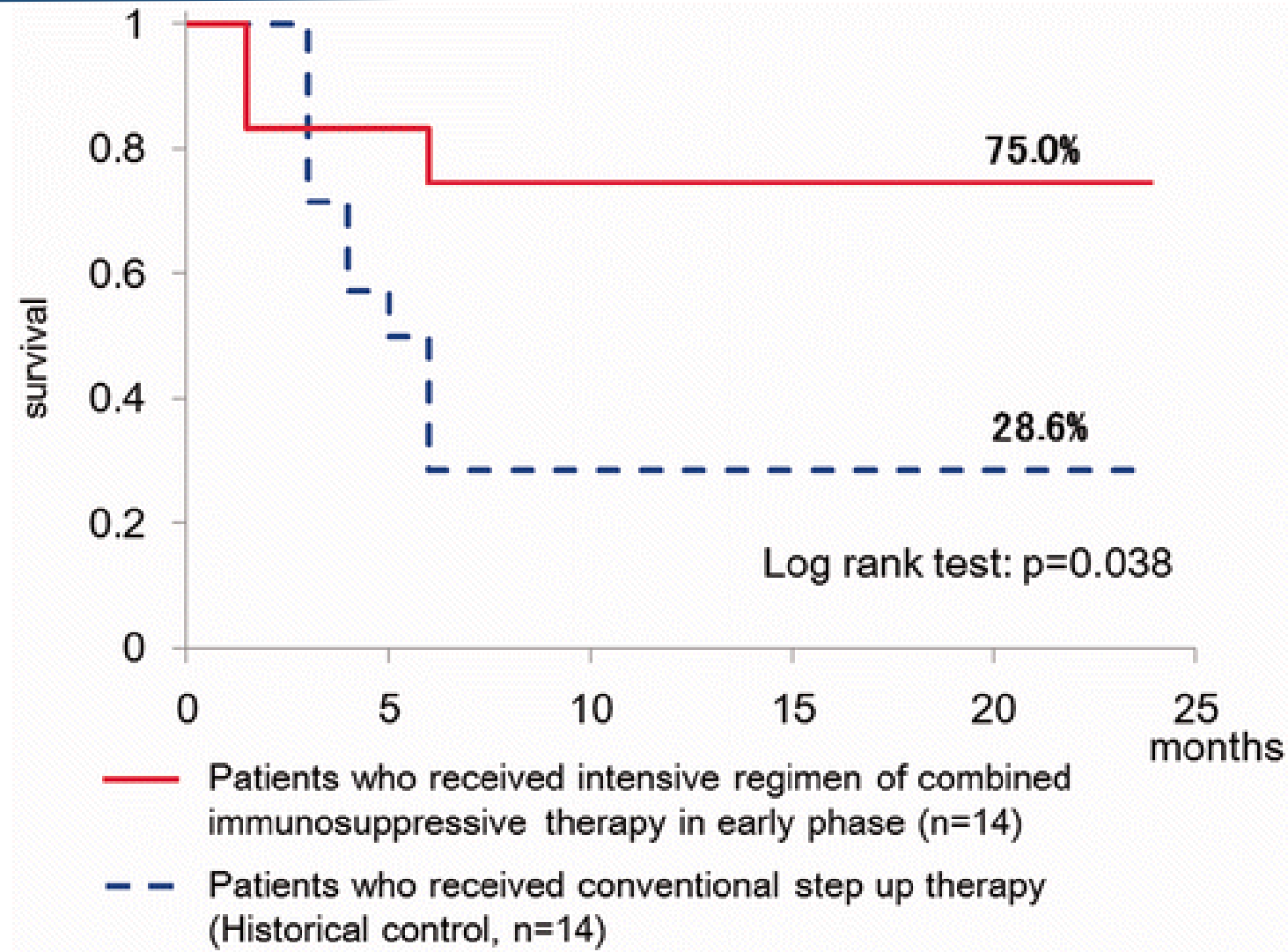
Clin Rheumatol 2016;35:489–93.

- Αντισώματα σχετιζόμενα με μυοσίτιδα (PM/ScI, Ro52, Ku, U1snRNP)

Προγνωστική αξία ειδικών αυτοαντισωμάτων στη σχετιζόμενη με μυοσίτιδα διάμεση πνευμονοπάθεια



Αυξημένη επιβίωση σε αντί-MDA 5 + ασθενείς που υποβλήθησαν έγκαιρα σε συνδυασμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία



Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων- Ρόλος των αντισωμάτων



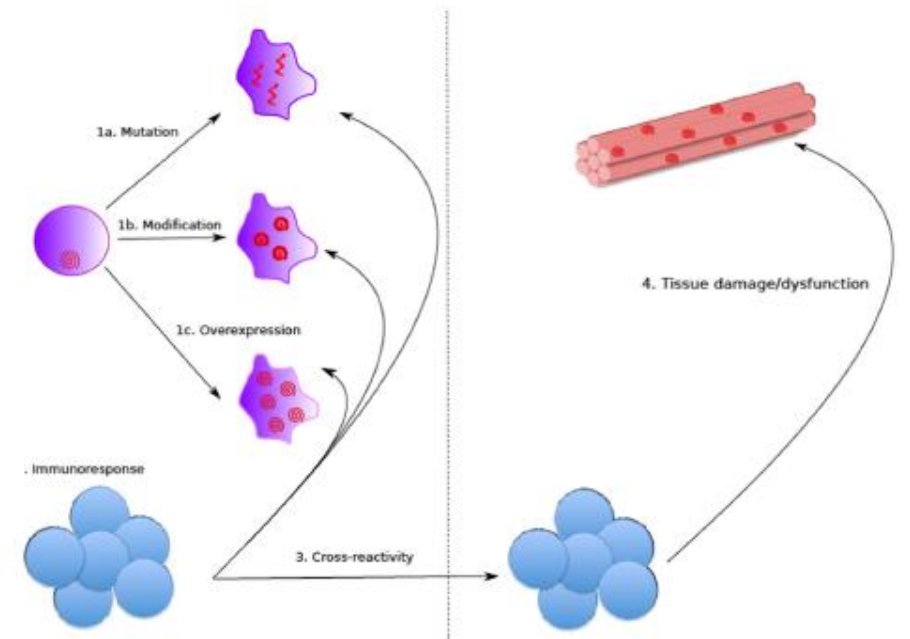
Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες και καρκίνος

- **Δερματομυοσίτιδα (ΔΜ)**
- Γνωστή η συσχέτιση με κακοήθεια από 1976
 - 5-7x επίπτωση κακοήθειας σε ασθενείς με ΔΜ
- Μικρότερος κίνδυνος υποκείμενης κακοήθειας σε πολυμυοσίτιδα (ΠΜ) και μυοσίτιδα από έγκλειστα σωματία (ΜΕΣ)
- 116 κακοήθειες σε 537 ασθενείς με φλεγμονώδη μυοσίτιδα (διάγνωση με βιοψία)
 - SIR 6,2 ΔΜ
 - SIR 2,0 ΠΜ
 - SIR 2,4 ΜΕΣ
 - ↓ πιθανότητας με πάροδο χρόνου (SIR, 4.4 1^ο έτος, 3.4 μεταξύ 1^{ου} και 3^{ου} έτους, 2.2 μεταξύ 3^{ου} και 5^{ου} έτους και 1.6 μετά τα 5 έτη)

Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες και καρκίνος

High-risk features for cancer-associated myositis

- Old age
- Dermatomyositis
- Absence of Interstitial lung disease
- Severe cutaneous necrotizing inflammation seen on biopsy
- Poor response to myositis treatment



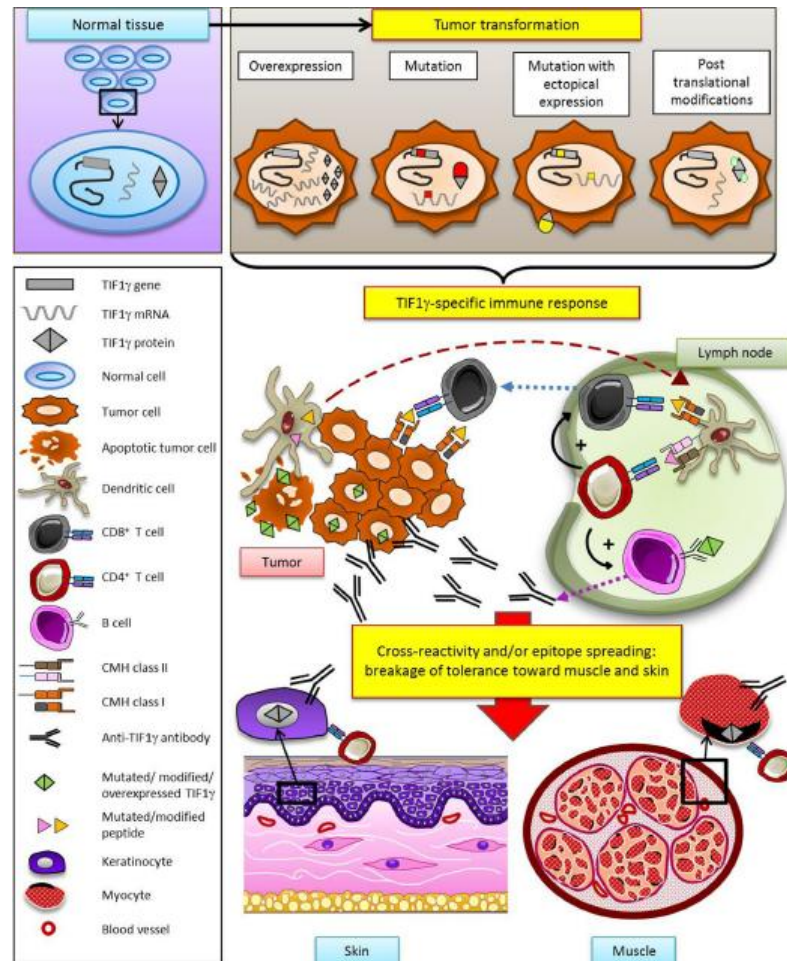
Σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου 3 έτη μετά την έναρξη της φλεγμονώδους μυοσίτιδας ανάλογα με την παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων

Autoantibodies	Total ^a	Observed ^b	Expected ^c	SIR (95% CI)
Anti-TIF1-γ	89	34	1.97	17.28 (11.94, 24.14)
Anti-NXP2	42	3	0.37	8.14 (1.63, 23.86)
Anti-SAE1	13	4	0.31	12.92 (3.23, 32.94)
Anti-Mi-2	24	0	0.53	0 (0, 7.03)
Anti-HMGCR	21	1	0.33	3.0 (0.30, 16.83)
Anti-SRP	30	0	0.32	0 (0, 11.47)
Anti-MDA5	92	0	1.25	0 (0, 2.97)
Anti-Jo-1	63	3	1.01	2.98 (0.60, 8.74)
Anti-PL-7	33	0	0.71	0 (0, 5.24)
Anti-PL-12	17	2	0.34	5.92 (0.59, 21.31)
Anti-EJ	22	0	0.40	0 (0, 9.36)
Anti-OJ	1	0	0.06	0 (0, 58.78)
MSAs ^d	170	11	2.76	3.99 (1.96, 7.14)

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες

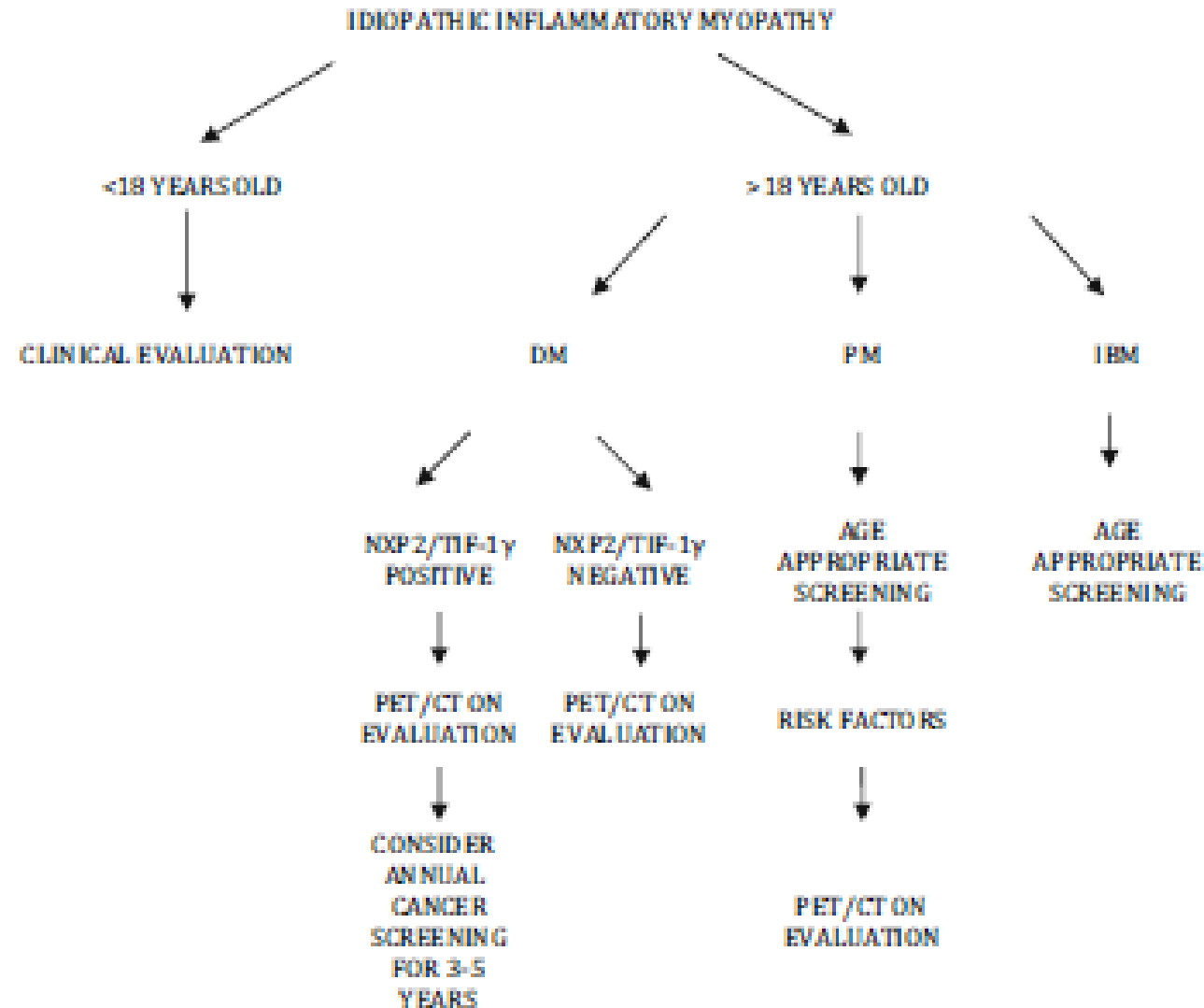
Ετερογένεια κλινικών εκδηλώσεων

Συσχέτιση με κακοήθεια



Μυοσίτιδα: τίμημα ανάπτυξης ανοσολογικής απάντησης κατά του κακοήθους όγκου?

Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες και καρκίνος



Θεραπεία

- Κορτικοστεροειδή/ Ανοσοκατασταλτικά/IVIIG
- Rituximab (ανθεκτικές μορφές/ ειδικά αυτοαντισώματα)

Myositis autoantibody profiles and their clinical associations in Greek patients with inflammatory myopathies

- 95 ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια (2017 EULAR/ACR classification criteria)
- Επιπολασμός
 - 44% ειδικά για μυοσίτιδα (συχνότερο το anti-Jo1)
 - 23% σχετιζόμενα με μυοσίτιδα (συχνότερο το anti-Ro52)
- Κλινικές συσχετίσεις

Σχετιζόμενα με μυοσίτιδα: Raynaud/οιδηματώδη χέρια

Συνύπαρξη ή ειδικά για μυοσίτιδα: δερματικά εξανθήματα

Αντί-Jo1: διάμεση πνευμονοπάθεια

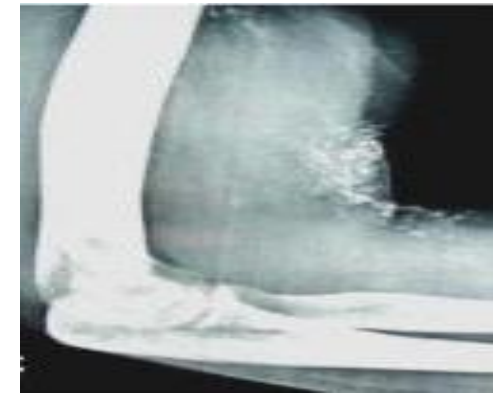
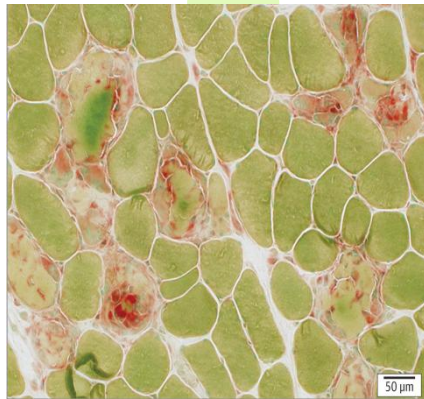
**Αντί-tRNA
συνθετάσες**

**Αντί-SRP
Αντί-HMGCR**

**Αντί-SAE
Αντί-MDA5**

Αντί-Mi2

**Αντί-TIF1-γ
Αντί-NXP2**



**ΣΥΝΔΡΟΜΟ
ΑΝΤΙΣΥΝΘΕΤΑΣΗΣ**

Πυρετός
Raynaud
Πολυαρθρίτιδα
Χέρια μηχανικού
Διάμεση
πνευμονοπάθεια

Καλή πρόγνωση

**ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ
ΜΥΟΠΑΘΕΙΑ**

Οξεία σοβαρή
μυϊκή
προσβολή
(ανθεκτική στη
θεραπεία)

**Δυσμενής
πρόγνωση**

ΑΜΥΟΠΑΘΗΤΙΚΗ ΔΜ

Δερματική προσβολή
Ταχέως εξελισσόμενη
πνευμονοπάθεια (MDA5-5)
Δυσφαγία (SAE)
Ελάχιστη μυϊκή προσβολή

Δυσμενής πρόγνωση

**ΚΛΑΣΣΙΚΗ
ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ**

Κλασσική δερματική
προσβολή
(Καλή θεραπευτική
ανταπόκριση)

Καλή πρόγνωση

**ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ ΜΕ
ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ**

Δερματική νόσος
Ασβεστώσεις
Μυϊκές συγκάμψεις
(ανθεκτική στη
θεραπεία)

Δυσμενής πρόγνωση

Ευχαριστώ για την προσοχή σας