



ΚΛΙΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ Γ.Ν.ΛΑΡΙΣΑΣ



Το μέλλον της θεραπευτικής μέσα από κλινικά περιστατικά

ΛΙΑΠΗΣ ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΙΟΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ



Κλινικό Περιστατικό: Νο 1

Αιτία εισόδου στην πνευμονολογική κλινική:
Εμπύρετο- Υποξυγοναιμία- πνευμονικά διηθήματα
άμφω

- ✓Μη καπνίστρια
- ✓Φύλο: θήλυ
- ✓Ηλικία : 72 ετών
- ✓Ταξίδια στο εξωτερικό: (-)
- ✓BMI : 26
- ✓Βρώση μη παστεριωμένων (-)
- ✓Κατοικίδια: (-)
- ✓Αλκοόλ : (-)
- ✓Επάγγελμα: οικιακά, αγροτικές εργασίες (-)



Παρούσα νόσος

Πνευμονολογική

Κλινική

-Λαμβάνει αντιβιοτική αγωγή ευρέως φάσματος(πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και λεβοφλοξασίνη) + Βρογχοδιασταλτική αγωγή

3 ημέρες μετά

-Τα συμπτώματα δεν υποχωρούν
-Κλιμάκωση αντιβιοτικής αγωγής (μεροπενέμη και τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη)

Συνεχίζει να

πυρέσκει

- ✓ Mantoux : αρνητική
- ✓ Ιολογικός έλεγχος : αρνητικός
- ✓ US καρδιάς : χωρίς εκβλαστήσεις
- ✓ Βρογχοσκόπηση : χωρίς παθολογικά ευρήματα
- ✓ Καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων : στείρα
- ✓ Άμεση μικροσκόπηση για β-Koch / κ/α για β-Koch : αρνητική
- ✓ BAL : αρνητικό

Ρευματολογική Κλινική

- Νέα HRCT: χωρίς μεταβολή
- Ενεργό ίζημα ούρων
- **P ANCA : + > 1/320** **MPO: + >200 IU/ml <20 IU/ml**
- Μεταφορά στην Ρευματολογική κλινική προς περαιτέρω διερεύνηση

Ατομικό Αναμνηστικό

- Δυσλιπιδαιμία
- Υποθυρεοειδισμός
- Γλαύκωμα ΔΕ οφθαλμού- αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ΔΕ οφθαλμού - καταρράκτης χειρουργηθείς άμφω



Φαρμακευτική Αγωγή

- Ατορβαστατίνη 20mg x1
- Λεβοθυροξίνη 50μg x1

Κλινική Εξέταση

- Όψη : καλή, Θρέψη : καλή
- Δέρμα: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Τράχηλος: χωρίς λεμφαδενοπάθεια
- Αναπνευστικό : **λεπτοί μη μουσικοί τελοεισπνευστικοί ήχοι βάσεων άμφω**
- Καρδιαγγειακό: S1S2 ρυθμικοί - ταχείς , χωρίς φυσήματα
- Νευρομυϊκό Σύστημα : μυϊκή ισχύς 5/5 άμφω, αισθητικότητα : κατά φύση
- Οιδήματα κάτω άκρων (-)
- Κοιλιά: M-E-A, ήπαρ-σπλήνας: μη ψηλαφητά

Ζωτικά σημεία

ΑΠ: 120/75, **spO2: 96%**, σφ : 90/min, RR : 18/min

Αέρια Αίματος :
(FiO2=21%)

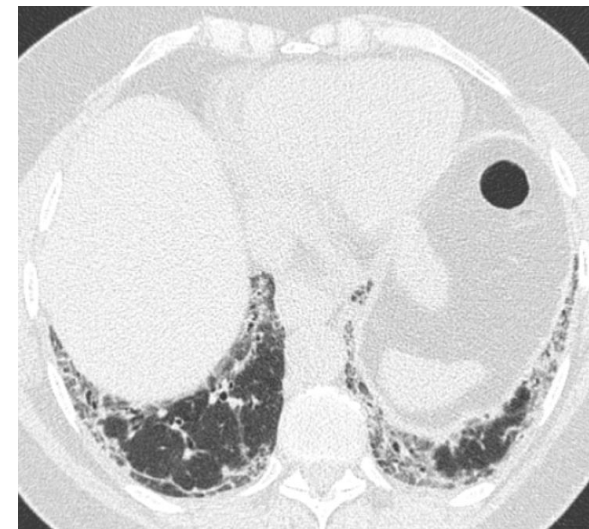
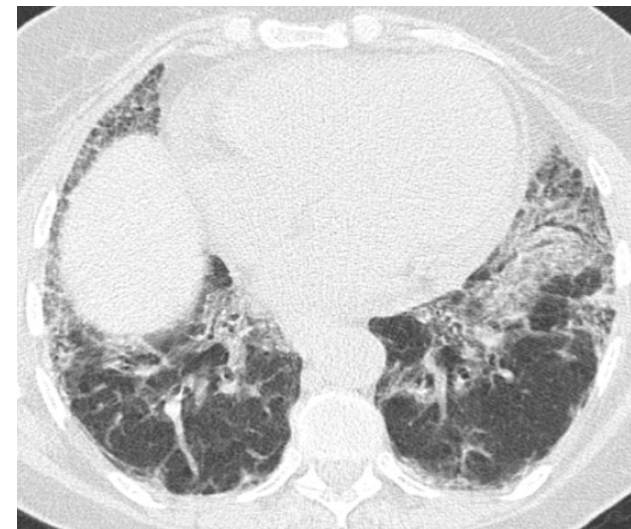
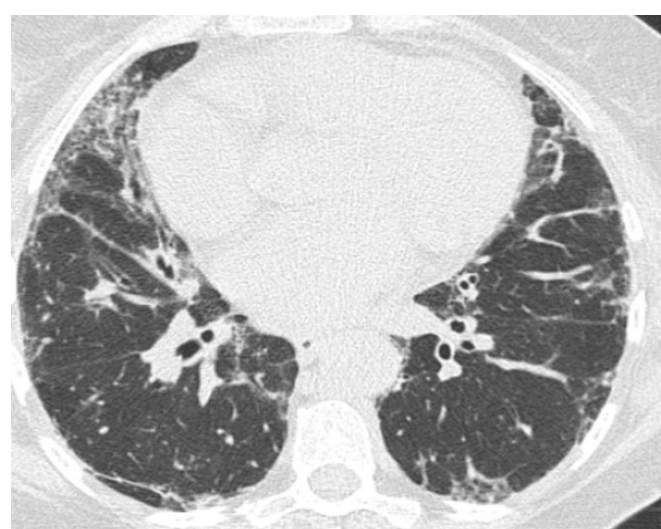
PaO2=74mmHg

PaCO2=44mmHg

pH=7.45

HCO3= 30.5 mmol/L

Lac: 0.4 mmol/L



Εργαστηριακός Έλεγχος

WBC: $8.6 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$	Glu: 95 mg/dl	SGPT: 17 IU/I
Neut: 65%	CRP: 8,7mg/dl <0,5mg/dl	γ -GT: 35 U/I
Lym:20%	Ur: 23 mg/dl	ALP: 69IU/I
Mono: 9,4%	Cr: 0,81 mg/dl	CPK: 92U/I
RBC: $3.99 \cdot 10^6$	Λευκώματα: 6,7 g/dl	LDH: 114UI/I
Hgb: 12.4 g/dl	Αλβουμίνη: 3,9 g/dl	K:4,0 mmol/L
HCT: 36%	Χολερυθρίνη: 0,64 mg/dl	Na: 135 mmol/L
PLT: 416.000/ μL	SGOT: 26IU/I	Ca : 8,3 mg/dl
INR=1,13	APTT : 25,40 sec	TKE=76mm 1^η ώρα

Πρωτεϊνουρία : 521 mg /24h

Μικροσκοπική αιματουρία με παρουσία δύσμορφων ερυθρών : 40%



Εμπύρετο
Υποξυγοναιμία
Πνευμονικά διηθήματα αμφω

Πρωτεϊνουρία
Μικροσκοπική αιματοουρία με παρουσία
δύσμορφων ερυθρών

P ANCA : + > 1/320
MPO: + > 200 IU/ml < 20
IU/ml

βιοψία νεφρού : ανοσοπενική
σπειραματονεφρίτιδα με νεκρώσεις
και μηνοειδείς σχηματισμούς



**Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα με
συμμετοχή πνεύμονα και νεφρού**

Θεραπεία

- Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (3gr συνολικά)
- Ώσεις κυκλοφωσφαμίδης(6 συνολικά)

Μετά από 4 μήνες...

- εκ νέου δεκατική πυρετική κίνηση
- αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (**CRP: 6,6mg/dl <0,5mg/dl, TKE=120mm**)
- επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία (**cr:2 mg/dl**)



- εκ νέου ώσεις κορτιζόνης (1,5gr)
- rituximab



άλγος ΣΣ

σφηνοειδής παραμόρφωση Ο2

Οστεοπορωση (Tscore=-2.1) υπό διφωσφονικά

Οστεοπόρωση
σπονδυλικά κατάγματα

Δέρμα
λέπτυνση
εκχυμώσεις

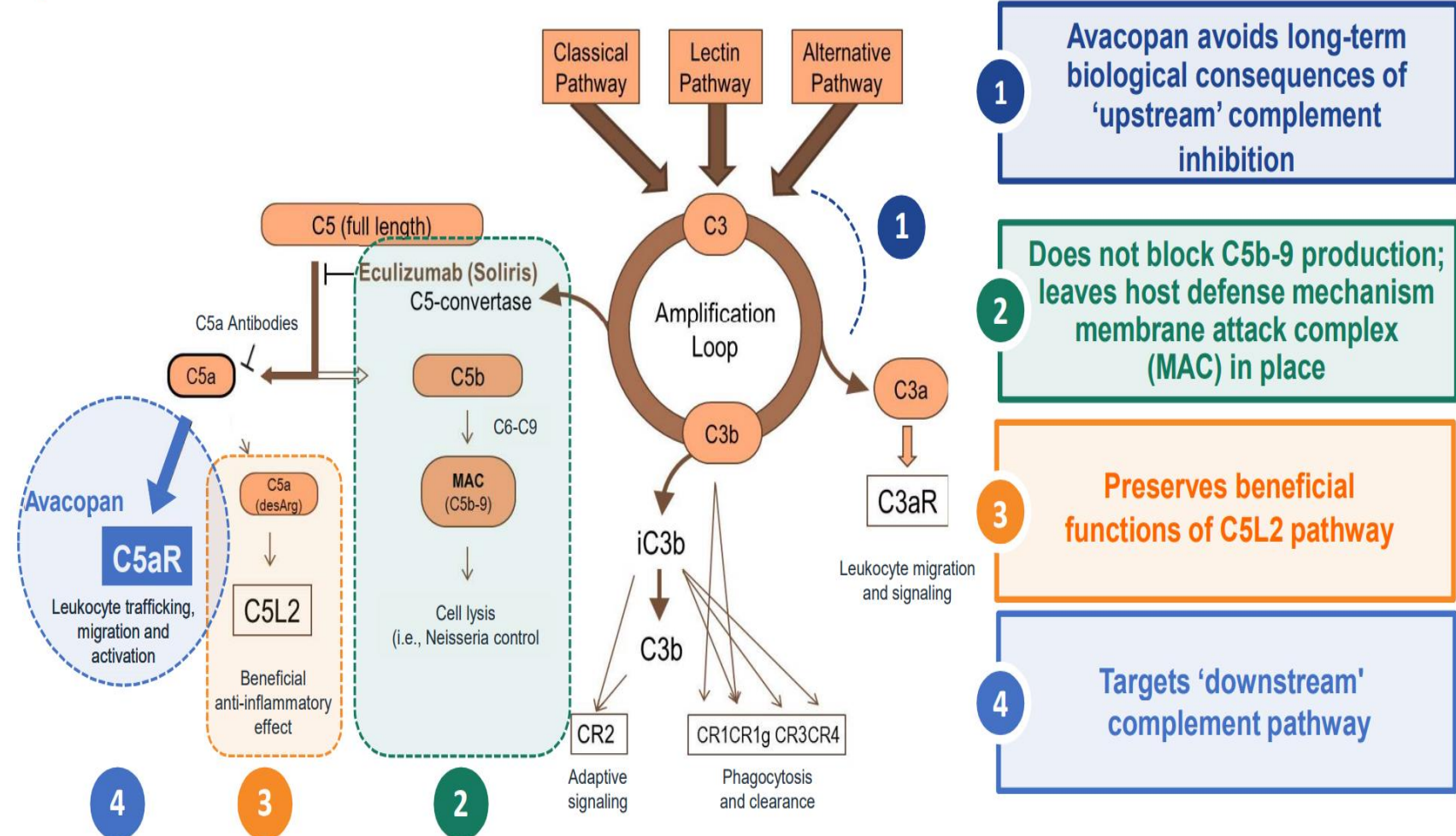
Οφθαλμοί
γλαύκωμα δε οφθαλμού
αποκόλληση αμφιβληστροειδούς δε οφθαλμού
καταρράκτης άμφω



ANACOPAN

- Η γνώση για συμμετοχή του συμπληρώματος στην παθογένεια των ANCA (+) αγγειιτίδων οδήγησε στην ανάπτυξη νέων θεραπειών.
- Η αβακοπάνη αποτελεί εκλεκτικό ανταγωνιστή του C5a υποδοχέα του συμπληρώματος αναστέλλοντας τις προφλεγμονώδεις δράσεις του C5a (ενεργοποίηση, μετανάστευση και προσκόλληση ουδετερόφιλων στα σημεία φλεγμονής των μικρών αιμοφόρων αγγείων, σύμπτυξη και διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων)

Avacopan: Highly Potent and Selective C5aR Inhibitor



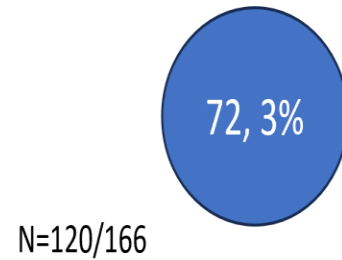
Advocate study

Μελέτη φάσης III, σε 330 ασθενείς με ANCA (+) αγγειίτιδα που έλαβαν θεραπεία με αβακοπάνη (N=166) ή με κορτιζόνη σε σχήμα σταδιακής μείωσης (N=164) μαζί με κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμπη.

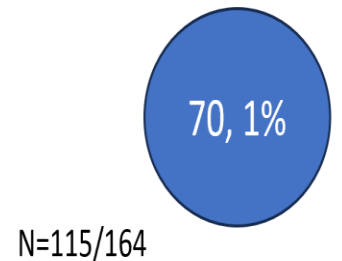
Πρωτεύων καταληκτικό σημείο

Μη κατωτερότητα της αβακοπάνης στην επίτευξη κλινικής ύφεσης έναντι του σχήματος των στεροειδών την εβδομάδα 26 και διατηρούμενη ύφεση την εβδομάδα 52

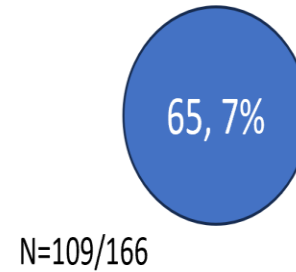
26^η εβδομάδα
Σχήμα με αβακοπάνη



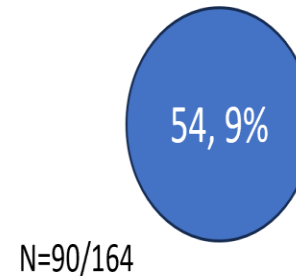
Σχήμα με στεροειδή



52^η εβδομάδα
Σχήμα με αβακοπάνη



Σχήμα με στεροειδή



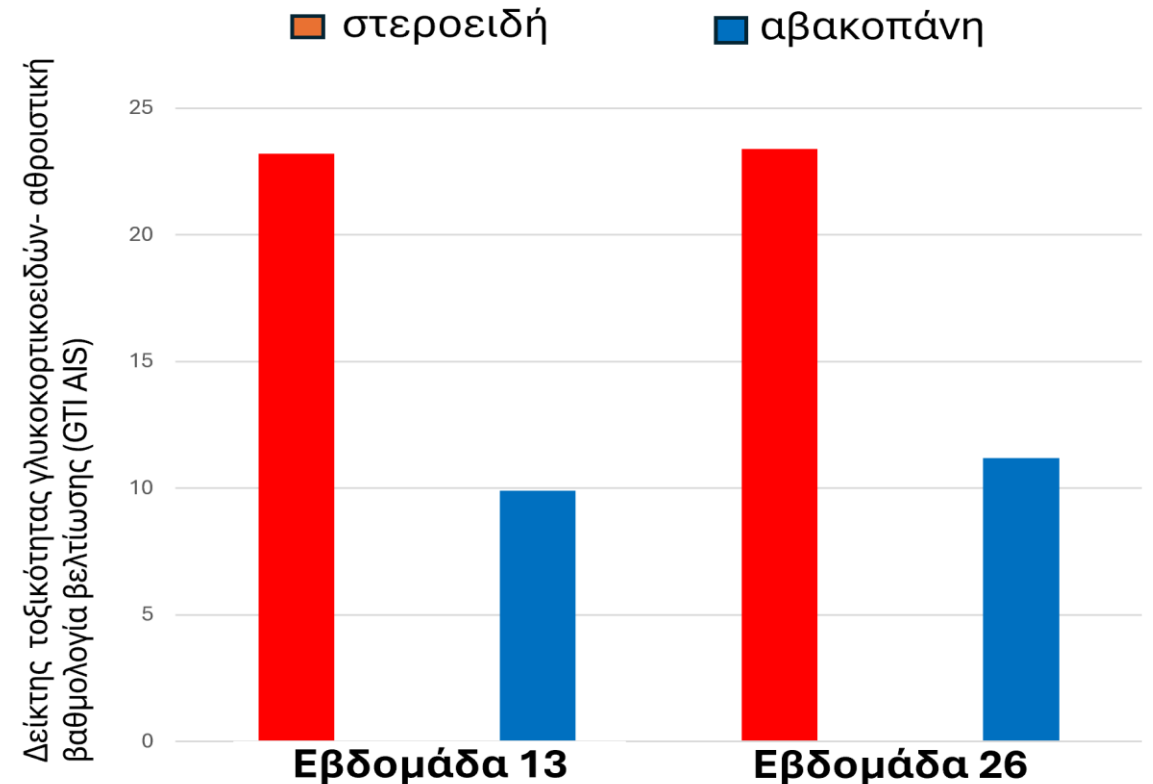
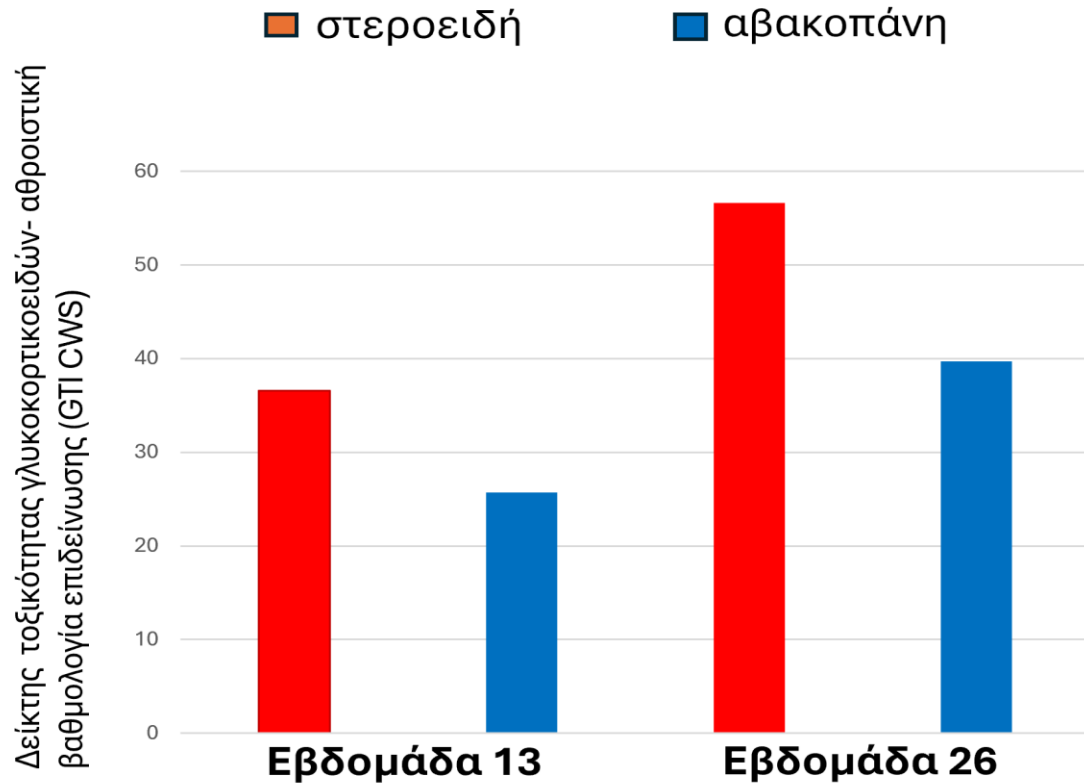
$p < 0,001$ για μη κατωτερότητα
(Διαφορά 3,4 : 95% CI : -6,0 έως 12,8)

$p < 0,007$ για υπεροχή
(Διαφορά 12,5 : 95% CI : 2,6 έως 22,3)

Advocate study

Δευτερεύων καταληκτικό σημείο

Η αποφυγή της χρήσης στεροειδών με το σχήμα της αβακοπάνης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της τοξικότητας από στεροειδή με βάση τον δείκτη τοξικότητας γλυκοκορτικοειδών (GTI)



Προσαρμογή από Stone J, et al. Semin Arthritis Rheum 2022

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ναυτία
23.5%
- Κεφαλαλγία
20.5%
- Λευκοπενία
18.7%
- Ρινοφαρυγγίτιδα
15.1%
- Διάρροια
15.1%
- Έμετος
15.1%
- Λοιμώξεις ανώτερου
14.5% αναπνευστικού

Αβακοπάνη προφίλ ασφάλειας

- Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με RTX, ο αριθμός των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 47% υψηλότερος στην ομάδα με σταδιακή μείωση στεροειδών από ό,τι στην ομάδα με αβακοπάνη
- περισσότερες και πιο σοβαρές λοιμώξεις στην ομάδα με σταδιακή μείωση στεροειδών από ό,τι στην ομάδα με αβακοπάνη

Αβακοπάνη

- Στοχευμένη θεραπεία για τις ANCA (+) αγγειίτιδες
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά υποκαθιστώντας ουσιαστικά την χρήση των στεροειδών
- έχει λάβει ένδειξη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμπη ή κυκλοφωσφαμίδη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ενεργή κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)
- Καλό προφίλ ασφάλειας για ασθενείς > 65 ετών
- Περιλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR

Κλινικό Περιστατικό: Νο 2

Αιτία εισόδου : Εμπύρετο- πνευμονικά
διηθήματα- αδυναμία-καταβολή

- ✓Μη καπνιστής
- ✓Φύλο: άρρεν
- ✓Ηλικία : 68 ετών
- ✓Ταξίδια στο εξωτερικό: (-)
- ✓ΒΜΙ : 27
- ✓Βρώση μη παστεριωμένων (-)
- ✓Κατοικίδια: (-)
- ✓Αλκοόλ : (-)
- ✓Επάγγελμα: συνταξιούχος δημοσίου



Φαρμακευτική αγωγή
: (-)

Παρούσα νόσος

Από 15 ημέρου

- Εμπύρετο έως 38,5 °C
- Δύσπνοια κόπωσης
- Εηρός βήχας

Πνευμονολογική Κλινική

- Πρωθημένη αντιβιοτική αγωγή (λινεζολίδη +μεροπενέμη)
- Έλεγχος για λοιμώδη: αρνητικός
- US καρδιάς : χωρίς εκπλαστήσεις
- CT θώρακος : **tree in bud** άμφω
- CT ΑΟΚ : (-)
- Μυική αδυναμία , σπκαιμία
- ηλεκτρομυογράφημα : ευρήματα μυοπαθητικής προσβολής
- ANA : + 1/640 σπικτός, anti-Jo1 : +++

Ιδιώτης παθολόγος

- Λαμβάνει αντιβιοτική αγωγή ευρέως φάσματος
- Καμία βελτίωση
- Ro θώρακος : διηθήματα άμφω

Ρευματολογική Κλινική

Μεταφορά σαν **πιθανή** μυοσίτιδα προς περαιτέρω έλεγχο και αντιμετώπιση

Κλινική Εξέταση

- Όψη : καλή, Θρέψη : καλή
- Δέρμα: χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Τράχηλος: χωρίς λεμφαδενοπάθεια
- Αναπνευστικό : **λεπτοί μη μουσικοί τελοεισπνευστικοί ήχοι βάσεων άμφω**
- Καρδιαγγειακό: S1S2 ρυθμικοί - ταχείς , χωρίς φυσήματα
- Νευρομυϊκό Σύστημα : **κεντρομελική αδυναμία κυρίως στα κάτω άκρα**, αισθητικότητα : κατά φύση
- Οιδήματα κάτω άκρων (-)
- Κοιλιά: M-E-A, ήπαρ-σπλήνας: μη ψηλαφητά

Ζωτικά σημεία

ΑΠ: 110/70, spO2: 97%, σφ : 83/min, RR
: 16/min

FEV1= 81% pred

FVC = 90% pred

FEV1/FVC = 92

DLCO: 78% pred

Εργαστηριακός Έλεγχος

WBC: $7.6 \cdot 10^3$ / μ L	Glu: 93 mg/dl	SGPT: 250 IU/I
Neut: 65%	CRP: 3,6mg/dl <0,5mg/dl	γ -GT: 28 U/I
Lym: 20%	Ur: 39 mg/dl	ALP: 34 IU/I
Mono: 9,4%	Cr: 0.8 mg/dl	CPK: 4800U/I
RBC: $3.99 \cdot 10^6$	Λευκώματα: 6,8 g/dl	LDH: 666UI/I
Hgb: 12.5 g/dl	Αλβουμίνη: 4 g/dl	K: 4,1 mmol/L
HCT: 36%	Χολερυθρίνη: 0.64 mg/dl	Na: 139 mmol/L
PLT: 350.000/ μ L	SGOT: 367IU/I	Ca : 8,3 mg/dl



Εμπύρετο
Πνευμονικά διηθήματα
αμφω

ANA : + 1/640 σπικτός anti-
Jo1 : +++



κεντρομελική αδυναμία
ερκαιμία
ΗΜΓ: ευρήματα μυοπαθητικής
προσβολής

**Idiopathic Inflammatory
Myopathies (IIM)**

Θεραπεία

- Per os κορτικοστεροειδή + μεθοτρεξάτη + γ σφαιρίνη
- Ενδοσκοπικός έλεγχος πεπτικού : (–)
- Διακοπή μεθοτρεξάτης λόγω γαστρεντερικών διαταραχών και έναρξη αζαθειοπρίνης

Για ένα έτος (2016-2017)

- κλινική ύφεση
- φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα



Πορεία νόσου

2017

- δεκατική πυρετική κίνηση
- αδυναμία άνω και κάτω άκρων
- εξάνθημα στον κορμό και στα άκρα



- αύξηση κορτιζόνης (16mg/d)
- έναρξη MMF (λευκοπενία)
- γ-σφαιρίνη (έγκριση για 20gr/d για 2 ημέρες, ανά 6 εβδομάδες, για συνολικά 6 εγχύσεις.)



Πορεία νόσου

2018



- Νοσηλεία λόγω **εμπύρετου**
- Από 3μήνου **άνοδος CRP** και **CPK > 500 U/I**



- νέα CT θώρακος : **(ground glass)**
- νέο ΗΜΓ : **(υπέρ ενεργού μυοσίτιδας)**
- νέα σπироμέτρηση : (-)
- Ca δείκτες : (-)
- CT κοιλίας : (-)
- Έλεγχος για λοιμώδη : (-)



- Ώση **κορτιζόνης (500mg)** + ώσεις **κυκλοσφαμίδης + γ-σφαιρίνη**

2019



- **Εμπύρετο, πανκυτταροπενία**
- **σπλαγχνική λεϊσμανίαση** (παράσιτα στο μυελό, θετική PCR μυελού και θετικά αντισώματα ορού)
- έναρξη **αμφοτερικίνης** με καλή ανταπόκριση
- **γ-σφαιρίνη** για 6μήνες (ώστε να διατηρηθεί το αποτέλεσμα που επετεύχθει με τη συγχορήγηση κυκλοσφαμίδης – γ σφαιρίνης)
- **αδύνατη η μείωση της κορτιζόνης < 6mg** λόγω μυϊκής αδυναμίας



2019 -



- αναποτελεσματικότητα/παρενέργειες (MTX, AZA, MMF)
- RTX (παρατεταμένη ανοσοκαταστολή- συχνές λοιμώξεις)
- γ-σφαιρίνης (κόστος, ανάγκη ενδοφλέβιας χορήγησης και νοσηλείας)
- Έναρξη **Tofacitinib**
- Διακοπή κορτιζόνης
- Ύφεση

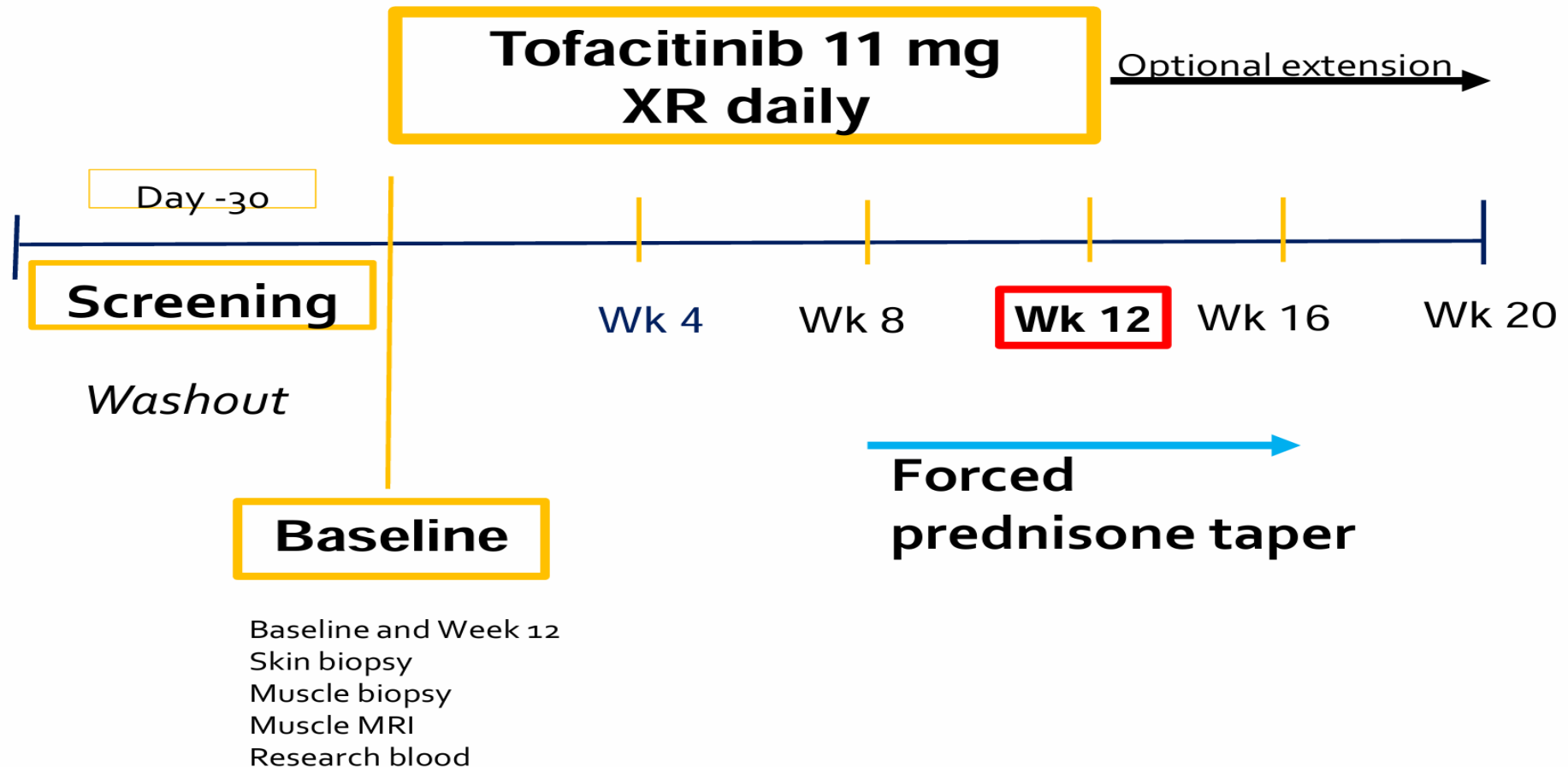


JAK αναστολείς και νοσήματα του συνδετικού ιστού

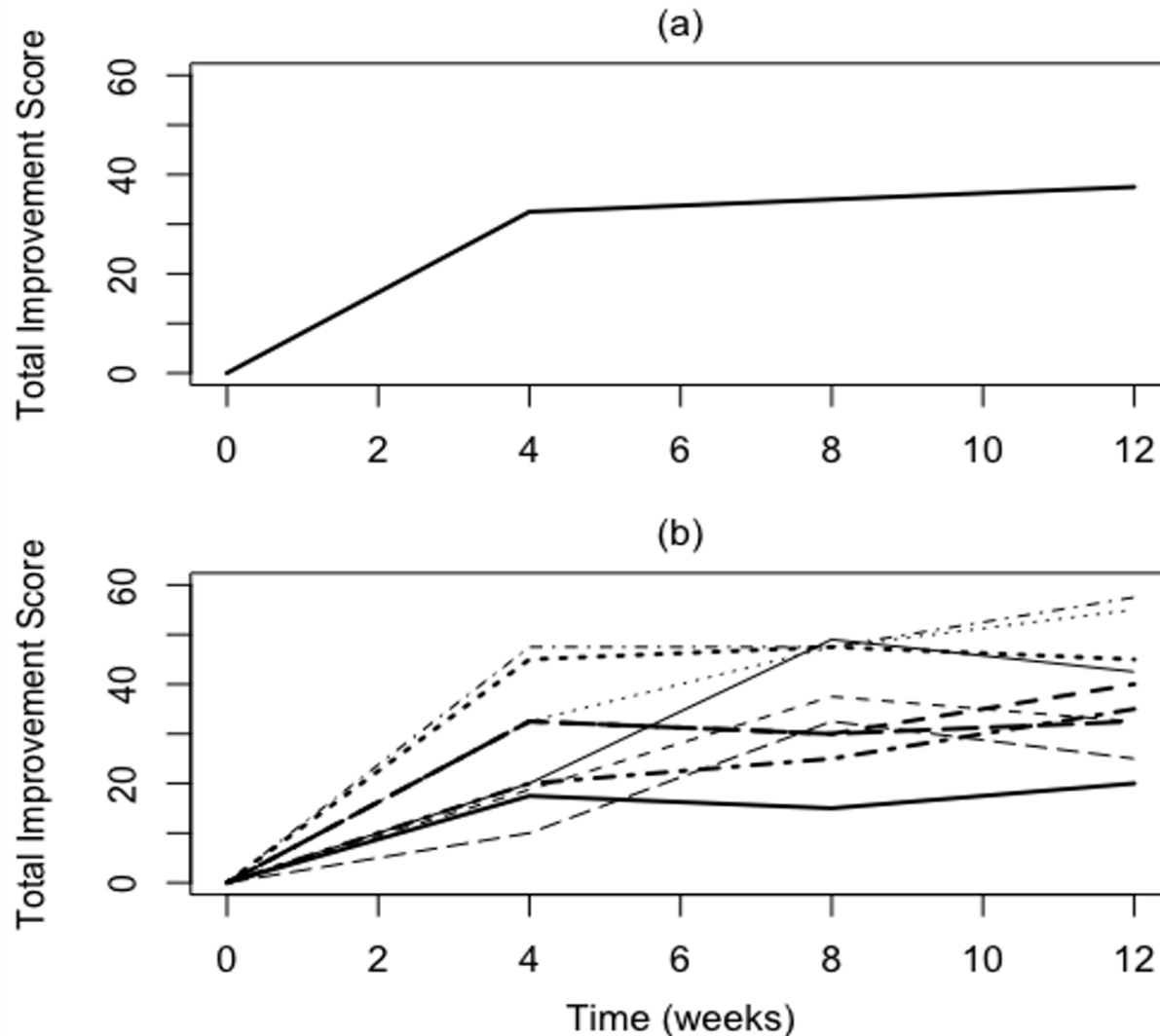
- Η τοφασιτινίμπη αναστέλλει τις JAK1 και JAK3 κινάσες, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η φωσφορυλίωση και η ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων STAT. Έτσι, μειώνεται η σηματοδότηση ιντερφερονών τύπου I και τύπου II καθώς επίσης και η σηματοδότηση διάφορων ιντερλευκινών (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21), γεγονός που προκαλεί τροποποίηση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους απόκρισης
- Η οδός σηματοδότησης JAK-STAT εμπλέκεται στην παθογένεια των ασθενειών του συνδετικού ιστού.
- Οι JAK αναστολείς θα μπορούσαν να αποτελούν θεραπευτική επιλογή για τα νοσήματα αυτ

Study of Tofacitinib in Refractory Dermatomyositis: An Open-Label Pilot Study of Ten Patients

Julie J. Paik,¹  Livia Casciola-Rosen,¹  Joseph Yusup Shin,¹ Jemima Albayda,¹  Eleni Tiniakou,¹ 
Doris G. Leung,¹ Laura Gutierrez-Alamillo,¹ Jamie Perin,¹ Liliana Florea,¹ Corina Antonescu,¹ Sherry G. Leung,¹
Grazyna Purwin,¹ Andrew Koenig,² and Lisa Christopher-Stine¹ 



Primary Outcome Measure



The composite **median TIS** was 40 [IQR 32.5, 47.5] indicative of at least **moderate improvement** in all 10 subjects.

Tofacitinib more effective for skin involvement

Efficacy and Safety of Tofacitinib in Anti-Melanoma Differentiation-Associated 5 Gene Antibody-Positive Dermatomyositis

Shanshan Li ¹, Sizhao Li ¹, Jinping Wang ², Ling Zhang ³, Jianghui Duan ³, Xin Lu ¹, Lu Zhang ¹, Guochun Wang ¹

- 52 ασθενείς με MDA5 δερματομυοσίτιδα έλαβαν θεραπεία με tofacitinib
- 28 ασθενείς (59.6%) παρουσίασαν κλινική βελτίωση
- 19 ασθενείς ανέπτυξαν λοιμώξεις, 1 ασθενής κατέληξε
- Το tofacitinib θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για την MDA5 δερματομυοσίτιδα, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο λοιμώξεων, ειδικά σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.

Efficacy and safety of dose escalation of tofacitinib in refractory anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis

Tomoaki Ida¹, Shunsuke Furuta², Asuka Takayama¹, Jun Tamura¹, Yuki Hayashi¹, Kazuya Abe¹,
Syunjiro Kurihara¹, Junichi Ishikawa¹, Taro Iwamoto¹, Kei Ikeda¹, Kotaro Suzuki¹,
Hiroshi Nakajima¹

- σειρά 6 ασθενών με MDA5 αμυοπαθητική ανθεκτική δερματομυοσίτιδα με ταχέως εξελισσόμενη ίνωση έλαβαν tofacitinib 20 mg/d λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της τριπλής θεραπείας (υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών, κυκλοφωσφαμίδη και τακρόλιμους) και tofacitinib 10 mg/d.
- 4 στους 6 ασθενείς βελτιώθηκαν μετά την αύξηση της δόσης
- όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον μία λοίμωξη
- Η κλιμάκωση της δόσης του tofacitinib θα μπορούσε να είναι μια θεραπευτική επιλογή για την ανθεκτική MDA5 μυοσίτιδα συνυπολογίζοντας πάντα τον κίνδυνο λοιμώξεων.

► [Front Immunol.](#) 2024 Mar 21;15:1382728. doi: [10.3389/fimmu.2024.1382728](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1382728) [↗](#)

Therapeutic efficacy and safety of JAK inhibitors in treating polymyositis/dermatomyositis: a single-arm systemic meta-analysis

[Chenhang Ma](#)^{1,†}, [Mengyao Liu](#)^{1,†}, [Yang Cheng](#)¹, [Xinchang Wang](#)², [Yu Zhao](#)¹, [Kailu Wang](#)¹, [Weijie Wang](#)^{2,*}

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC10991784 PMID: [38576610](#)

Apart from tofacitinib, baricitinib could be a treatment option

This meta-analysis demonstrated that JAK inhibitors can potentially treat DM/PM without severe adverse reactions.

Συμπερασματικά

- Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν γίνει σημαντικές αλλαγές στη διαχείριση των ασθενών με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα με τις νέες θεραπείες που έχουν εισαχθεί.
- Η θεραπευτική φαρέτρα συνεχίζει να εμπλουτίζεται με σταθερό ρυθμό
- Αναγκαία η πρώιμη διάγνωση
- Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας επιφέρει καλύτερο επιθυμητό αποτέλεσμα αλλά και καλύτερη μελλοντική πρόγνωση των ασθενών.



Ευχαριστώ