

Idiopáthiás inflammatorikus myopathiák

Dr. Griger Zoltán

Egyetemi docens

Debreceni Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Belgyógyászati Intézet

Klinikai Immunológiai Tanszék



- Az idiopáthiás inflammatorikus myopáthiák diagnózisának megállapítása
- Megkülönböztetni a gyulladásos és nem gyulladásos myopáthiákat
- A gyulladásos myopáthiák extramusculáris érintettségének megismerése
- Myositis-specifikus és myositis-asszociált antitestek és a hozzájuk tartozó klinikai fenotípusok megismerése
- Lehetséges pathogenetikai mechanizmusok leírása
- Mind a gyógyszeres, mind a nem gyógyszeres kezelések megismerése

Idiopáthiás inflammatorikus myopathiák (IIM)

Pulmonary system

Interstitial lung disease

- Auto-antibodies to PL-12, Jo1, EJ, P7, OJ, KS, Zo, Ha or MDA5

Peripheral vascular system

Raynaud phenomenon

- Auto-antibodies to TIF1, Mi-2, NXP2, MDA5, SAE, PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo or Ha

Musculoskeletal system

Muscle weakness

Arthritis

- Auto-antibodies to PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo, Ha or MDA5

Incidencia 2,8-19/millió
(Magyarország: 9,5/1.000.000)

Cardiovascular system

Myocarditis

- Auto-antibodies to SRP

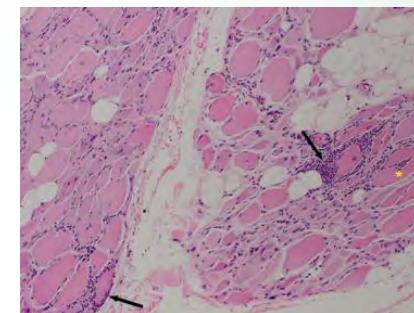
Gastrointestinal system

Dysphagia

Dermatological system

Rash

- Auto-antibodies to TIF1, Mi-2, NXP2, MDA5 or SAE
- Mechanic's hands
- Auto-antibodies to PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo, Ha or MDA5



Férfi/nő: 1:2

Életkor: 5-10 és 45-50 év

A myositisek felosztása

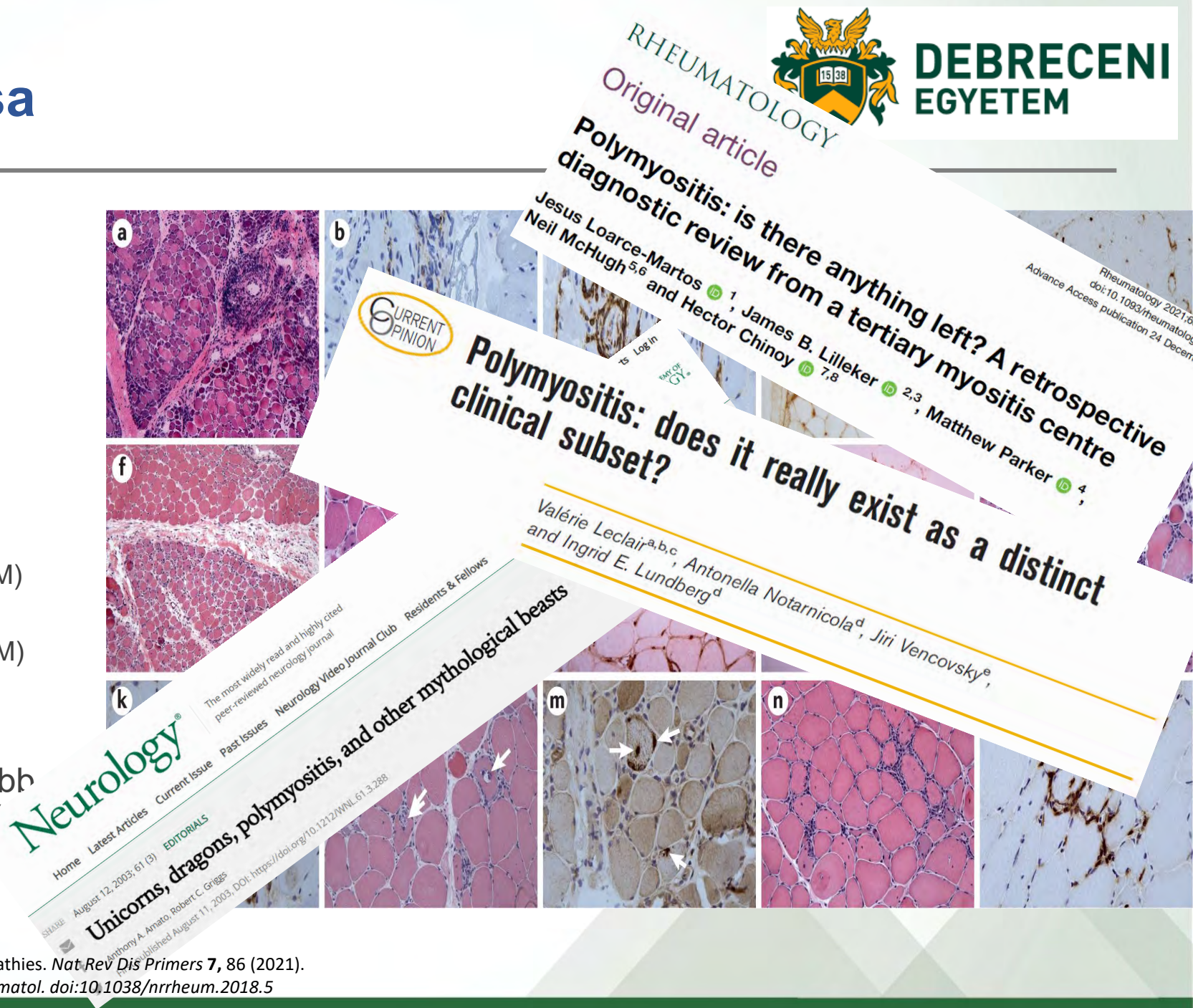
- Heterogén

- Jellegzetes szövettan

- Alcsoportok:

- Dermatomyositis (DM)
- Amyopáthiás dermatomyositis
- Antiszipetáz szindróma (ASyS)
- Immun mediált nekrotizáló myopáthia (IMNM)
- Polymyositis (PM)
- Zárványtestes (Inclusion body) myositis (IBM)
- Juvenilis myositis (JDM; JM)

- Terápiás válasz különböző, de a legtöbb esetben nem komplett (az esetek 75%-a nem tér vissza a korábbi izomerőhöz)



ILM tünetek (általában lassú kezdet)



UNIVERSITY of
DEBRECEN

- 1) Izom:
 - a) Izomgyengeség, döntően a proximális izmok érintettek; pl. nehézséget okoz lépcsőn felmenni, alacsony székről felkelni, fésülködni
 - b) Fáradékonyság
 - c) Izomfájdalom
- 2) Bőr: Jellegzetes fényérzékeny bőrkiütés dermatomyositisben (Heliotrop rash, Gottron jel, Gottron papulák)
- 3) Általános tünetek: fáradékonyság, fogyás, láz
- 4) Gastrointestinális érintettség: nyelészavar, reflux, dysmotilitás
- 5) Tüdő: Interstitiális tüdőbetegség (ILD) miatti nehézlégzés
- 6) Ízület: arthritis, arthalgia
- 7) Cardialis érintettség: myocarditis, szívelégtelenség, arrythmiák

Pulmonary system

Interstitial lung disease

- Auto-antibodies to PL-12, Jo1, EJ, P7, OJ, KS, Zo, Ha or MDA5

Peripheral vascular system

Raynaud phenomenon

- Auto-antibodies to TIF1, Mi-2, NXP2, MDA5, SAE, PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo or Ha

Musculoskeletal system

Muscle weakness

Arthritis

- Auto-antibodies to PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo, Ha or MDA5

Cardiovascular system

Myocarditis

- Auto-antibodies to SRP

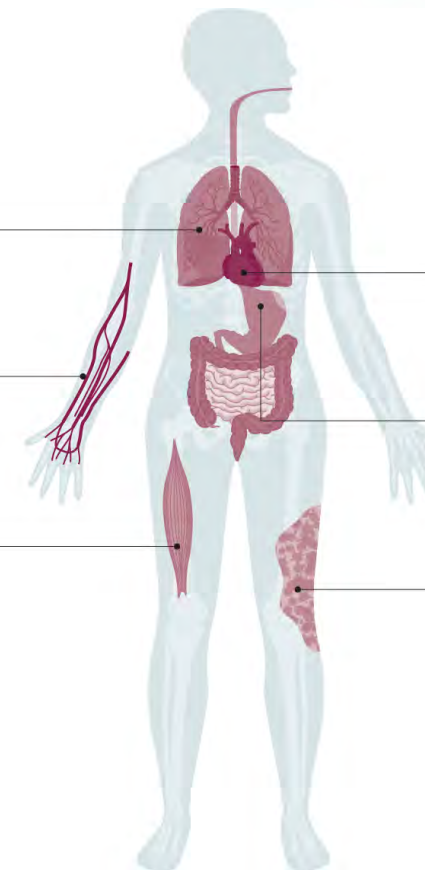
Gastrointestinal system

Dysphagia

Dermatological system

Rash

- Auto-antibodies to TIF1, Mi-2, NXP2, MDA5 or SAE
- Mechanic's hands
- Auto-antibodies to PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo, Ha or MDA5



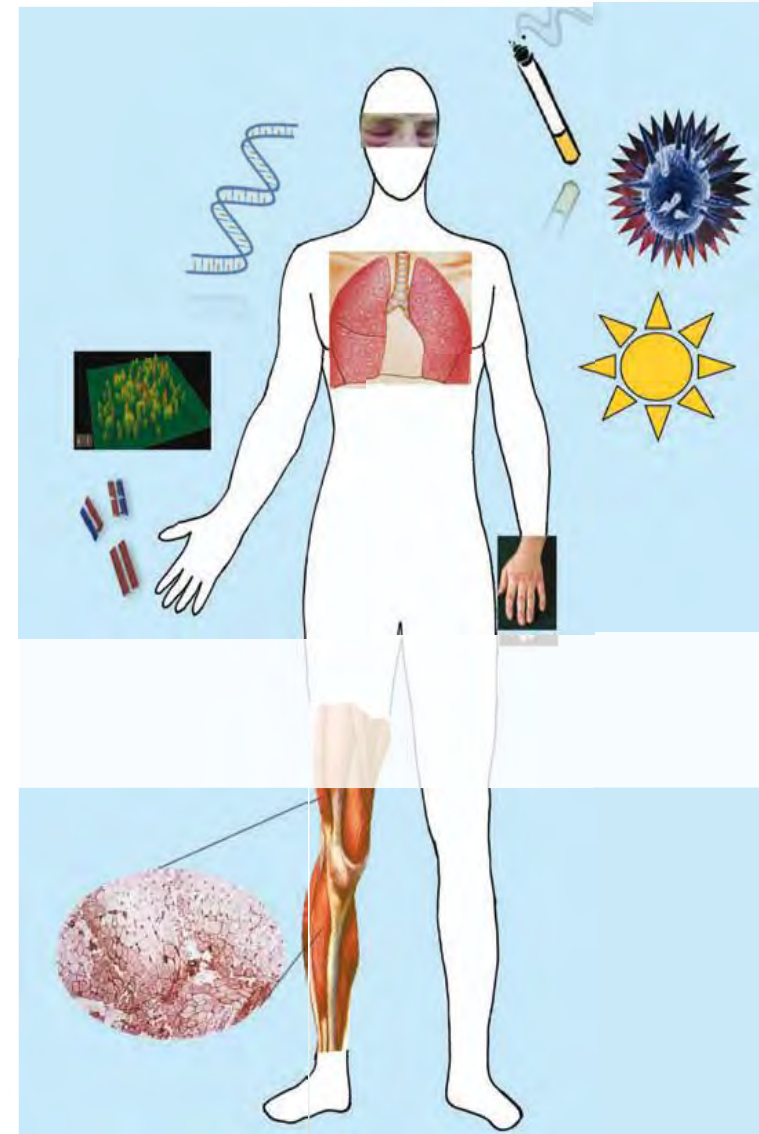
Klinikai megjelenés: Izomgyengeség, bőrtünetek



A beteg engedélyével

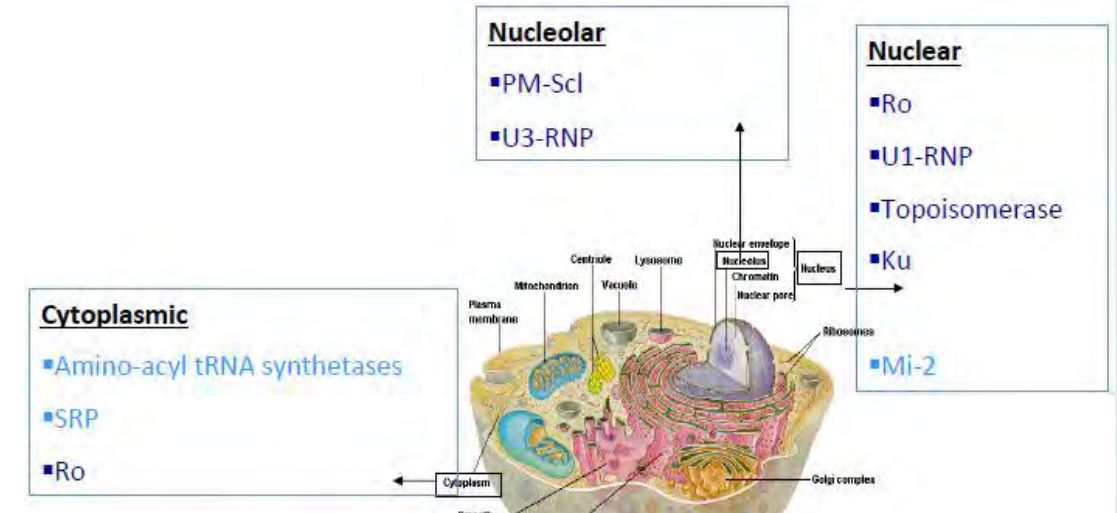
Etiológia-patomechanizmus

- Genetikai faktorok
- Környezeti tényezők
 - Dohányzás
 - Fertőzések
 - UV sugárzás
 - Gyógyszerek (statinok)
- Daganatok
- Az immuntolerancia áttörése
- Pathológiás antitestek kialakulása
- Gyulladás
- Szervi károsodás és funkciókiesés

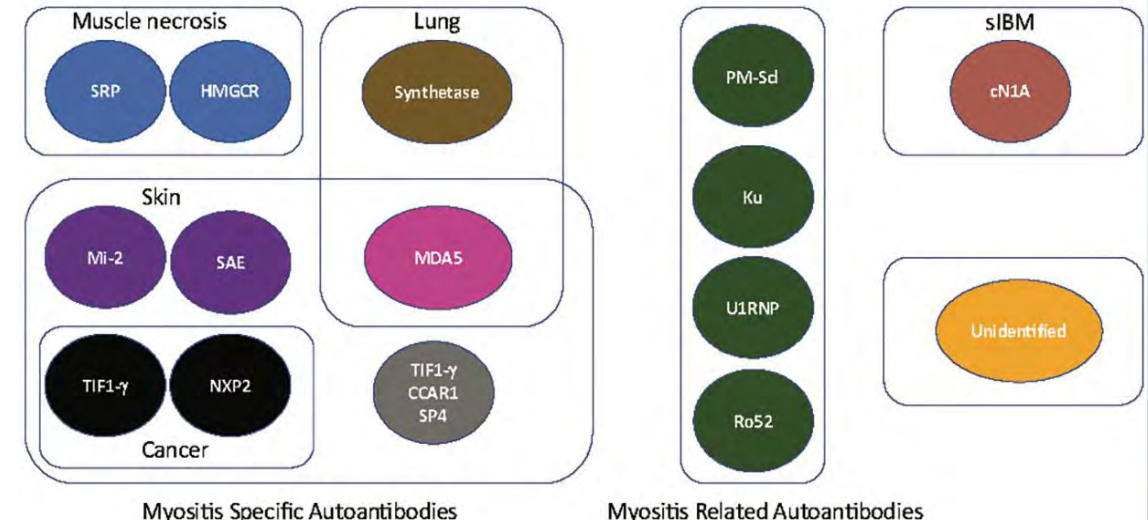


Autoantitestek

- Antitestek találhatók a myositis betegek kb. 70-80 %-ban
- Különböző cytoplazmatikus, nuklearis, illetve nukleoaris targetjük van
- Myositis specifikus (MSA) és myositis asszociált antitestek (MAA)
- Egyes antitestek jellegzetes szervi érintettséggel társulnak
- Egy szerotípushoz jellegzetes fenotípus társulhat
- Segíthet a diagnózis felállításában
- Alkalmazhatók prognosztikai, illetve terápiás markerként



Myositis Autoantibodies



Myositis specifikus antitestek immunpanel

■ Pathogenetikai kulcsszerep^a

■ Klinikai fenotípus

- Szervi érintettség
- ILD
- Malignitás

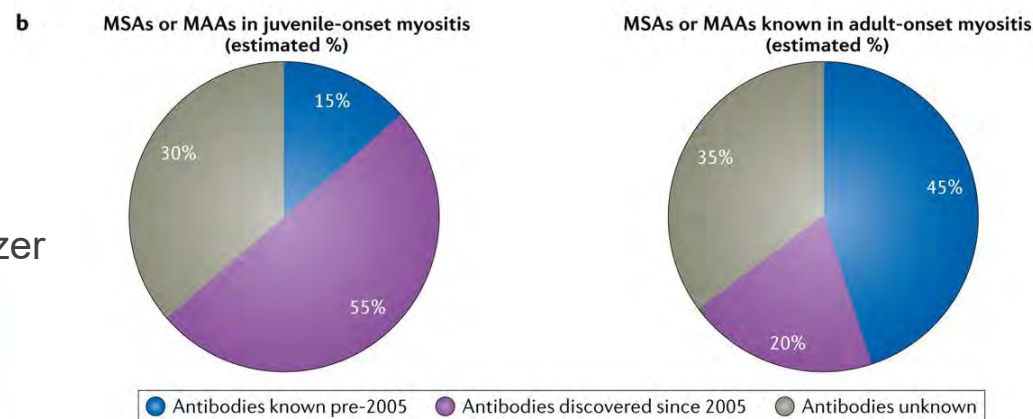
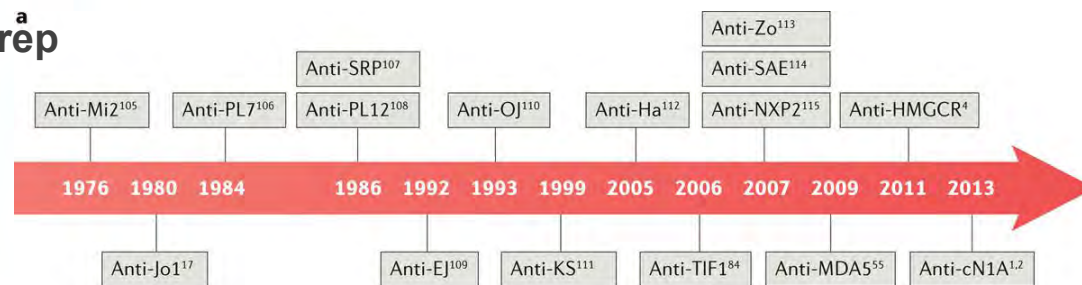
■ Prognosztikai érték

■ Differenciáldiagnosztika

- Seronegatív arthritis
- Idiopáthiás ILD
- Alacsony titerű ANA pozitivitás

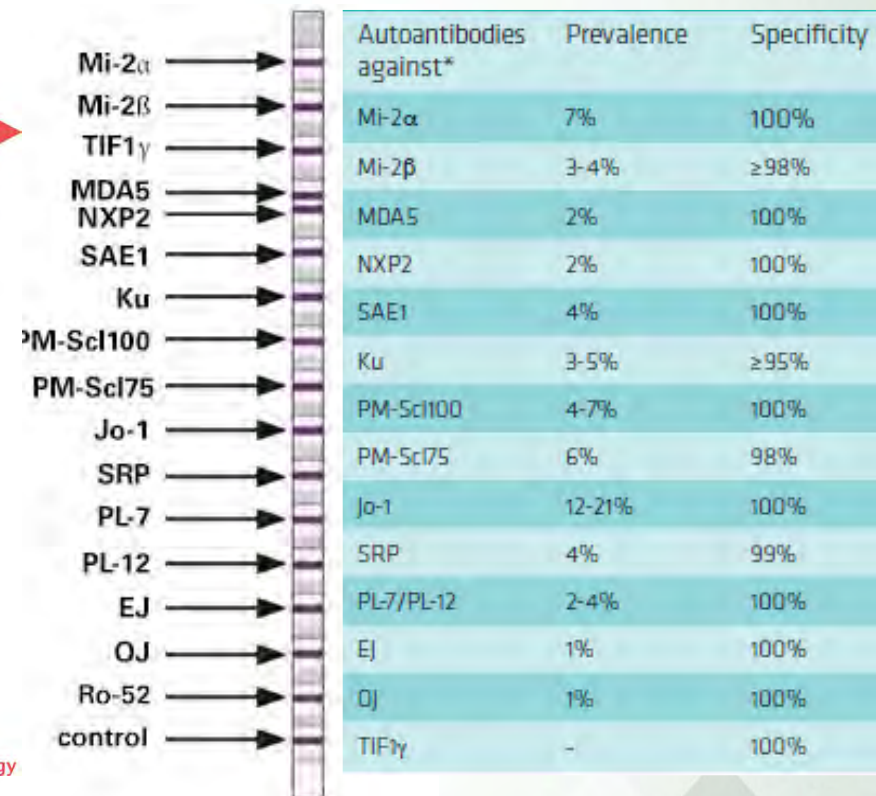
■ Többféle kimutatási módszer

- IIF
- **Line blot,**
- ELISA,
- Immunprecipitáció

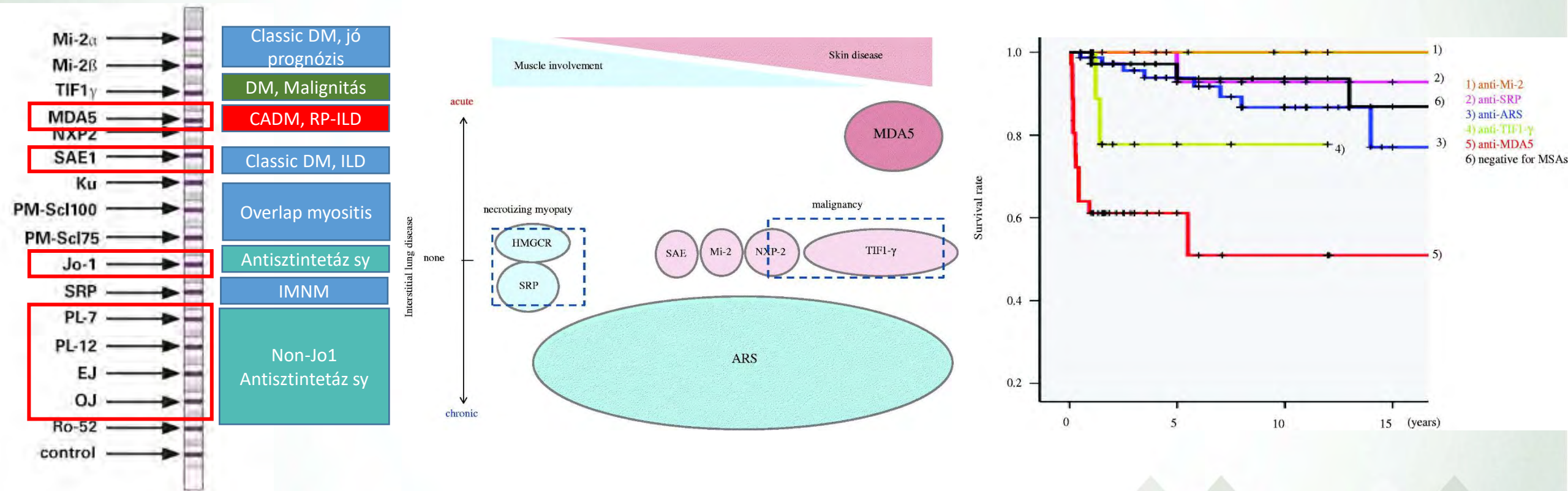


Nature Reviews | Rheumatology

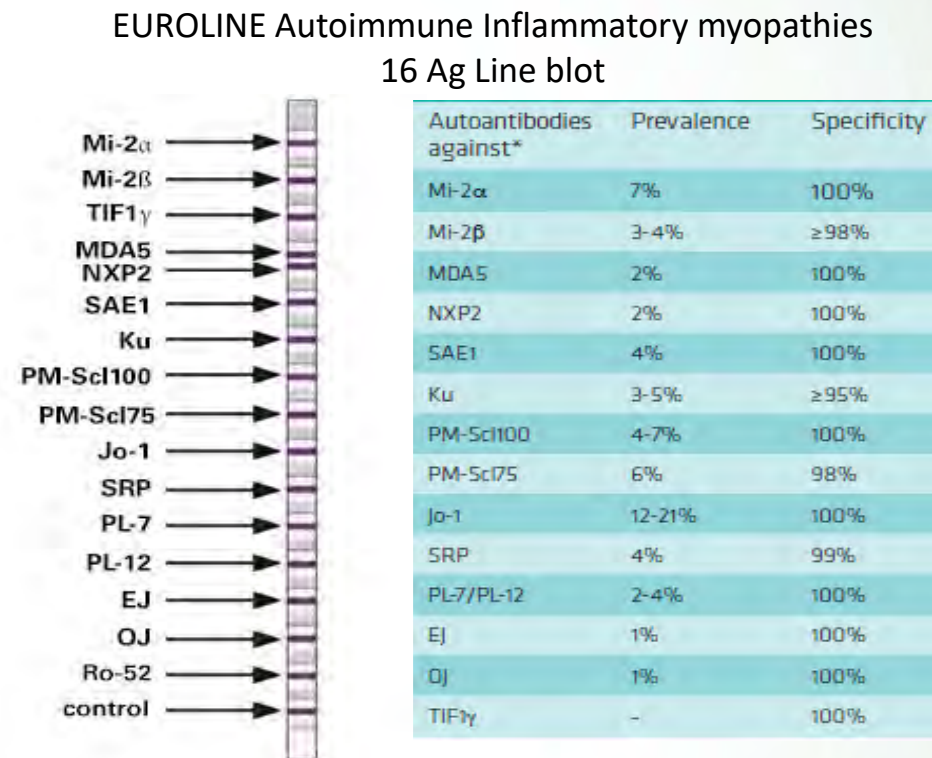
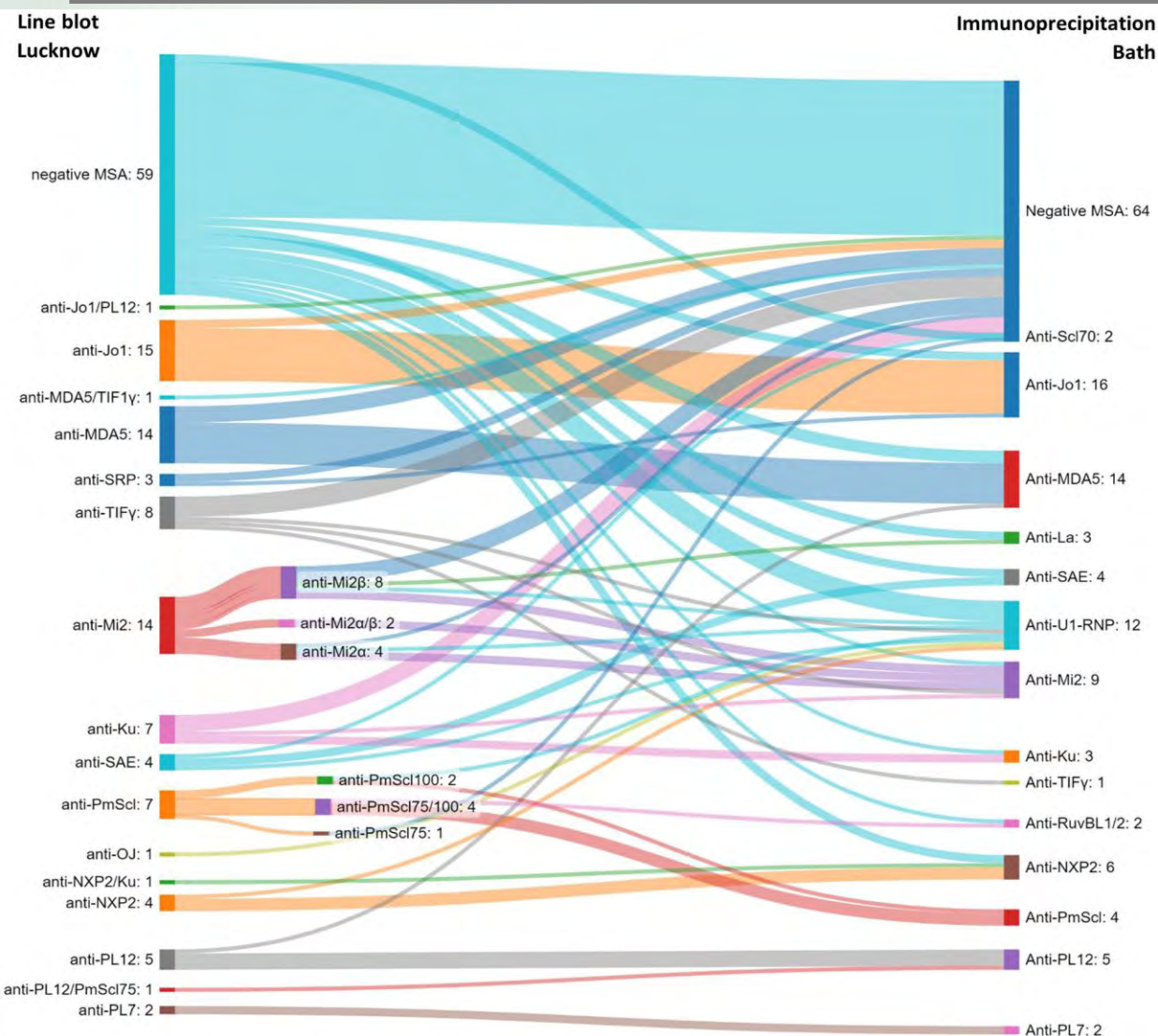
EUROLINE Autoimmune Inflammatory myopathies 16 Ag Line blot



Az antitestek prognosztikai jelentősége



Line blot módszer szenzitivitása, specifitása

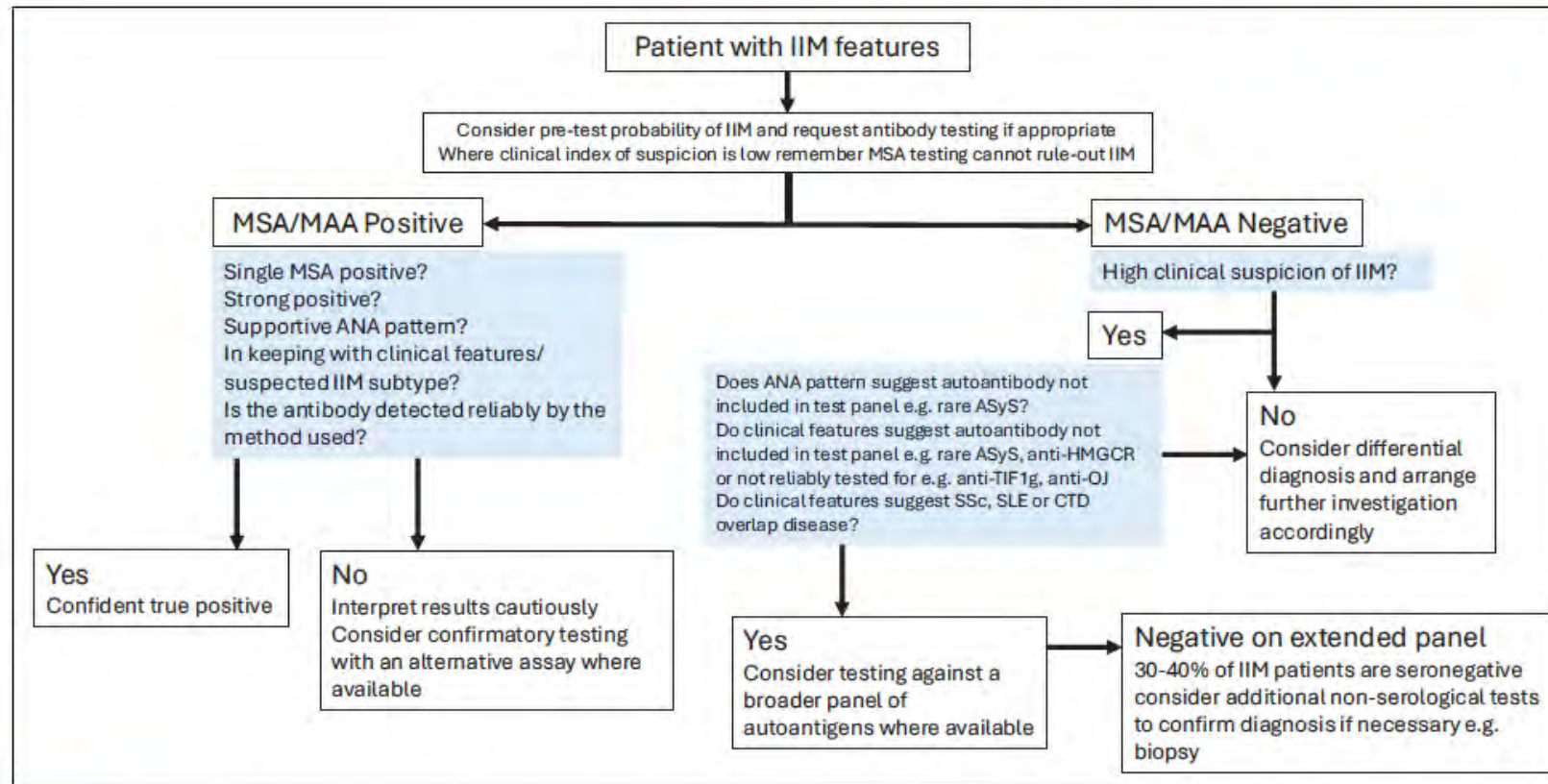


Autoantibodies against*	Prevalence	Specificity
Mi-2α	7%	100%
Mi-2β	3-4%	≥98%
MDA5	2%	100%
NXP2	2%	100%
SAE1	4%	100%
Ku	3-5%	≥95%
PM-Scl100	4-7%	100%
PM-Scl75	6%	98%
Jo-1	12-21%	100%
SRP	4%	99%
PL-7/PL-12	2-4%	100%
EJ	1%	100%
OJ	1%	100%
TIF1γ	-	100%

A tesztelték 8%-ban igazolódik myositis
Az igazi TIF1gamma esetek 60%-ban az immunoblot negatív
40 %-ban az LIA és az IP eredmények között diskrepancia van

A myositis specifikus/asszociált antitestek interpretálása

Autoantibody testing in myositis: an update McMorrow *et al.*



- Támogató klinikai kép
- Illeszthető ANA IIF
- Többszörös gyenge pozitivitás: fals

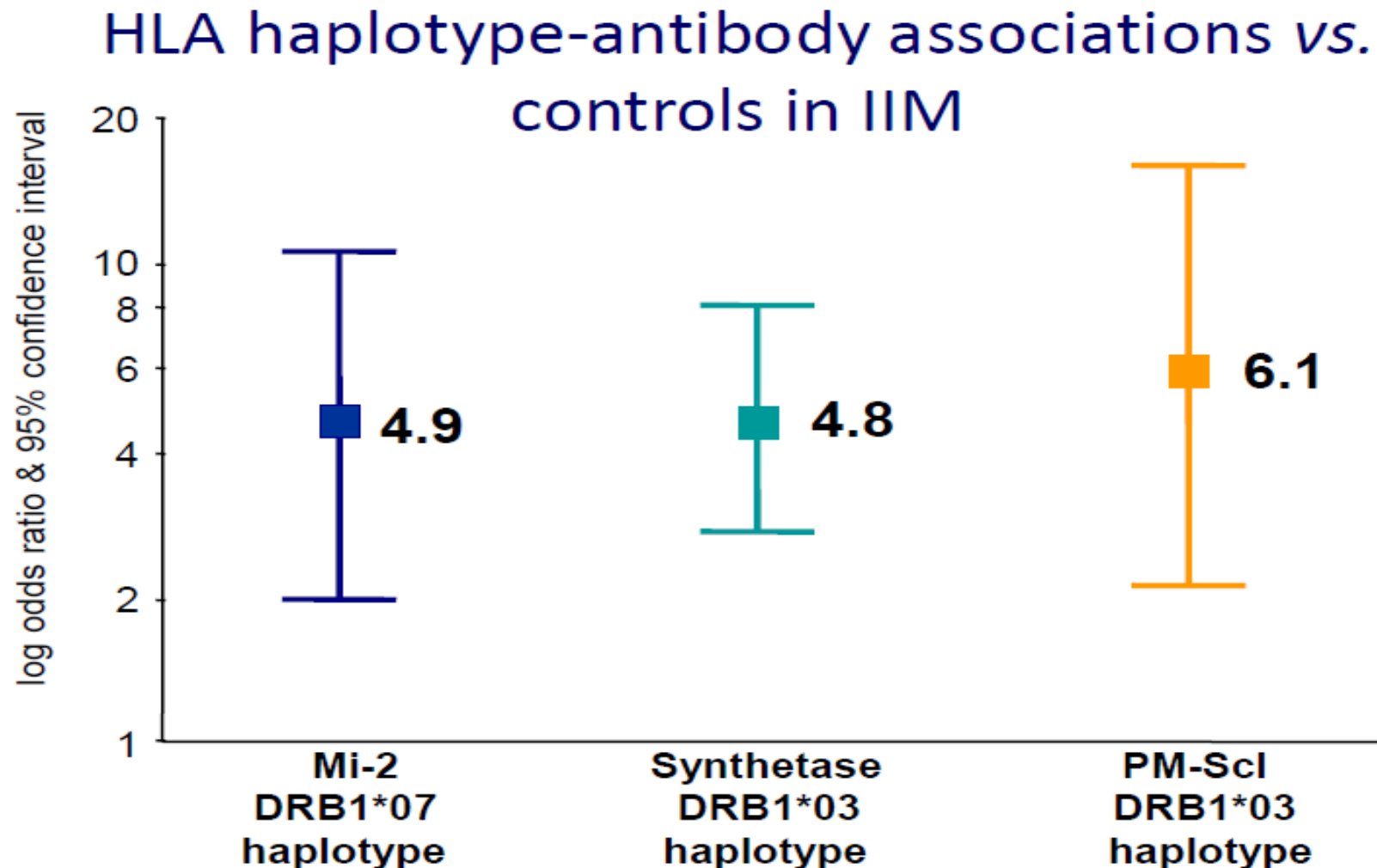
FIGURE 1. Factors to consider when requesting and interpreting MSA/MAA test results. ANA, antinuclear autoantibody; ASyS, antisynthetase syndrome; CTD, connective tissue disease; IIM, idiopathic inflammatory myositis; MAA, myositis associated autoantibody; MSA, myositis-specific autoantibody; SLE, systemic lupus erythematosus.

Hogyan alakulnak ki az autoantitestek?



DEBRECENI
EGYETEM

Genetika



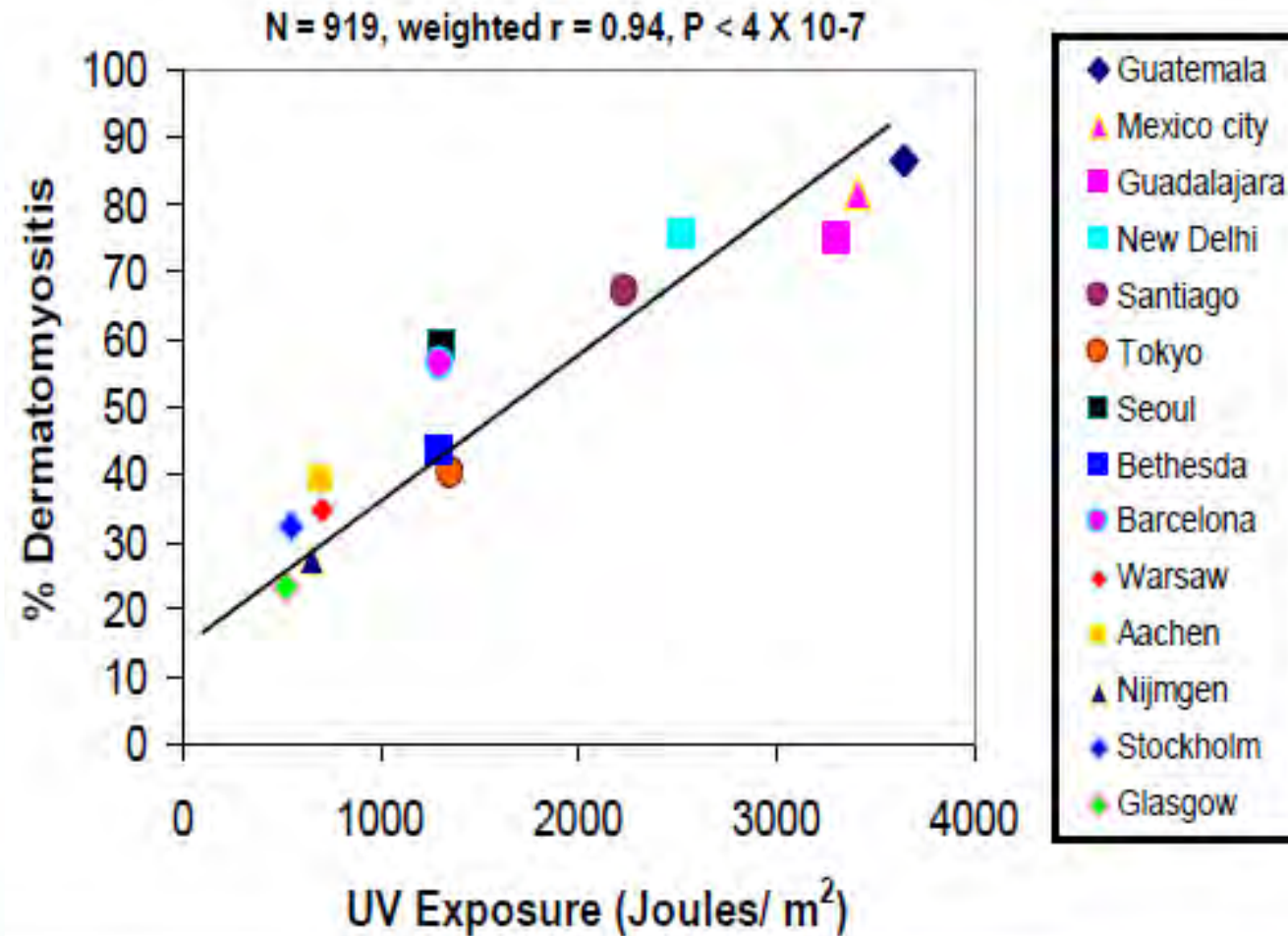
Chinoy H. *et al*, Arthritis Res Ther 2006;8:R13

Globális UV sugárzás prediktálja a dermatomyositis arányát az IIM-en belül



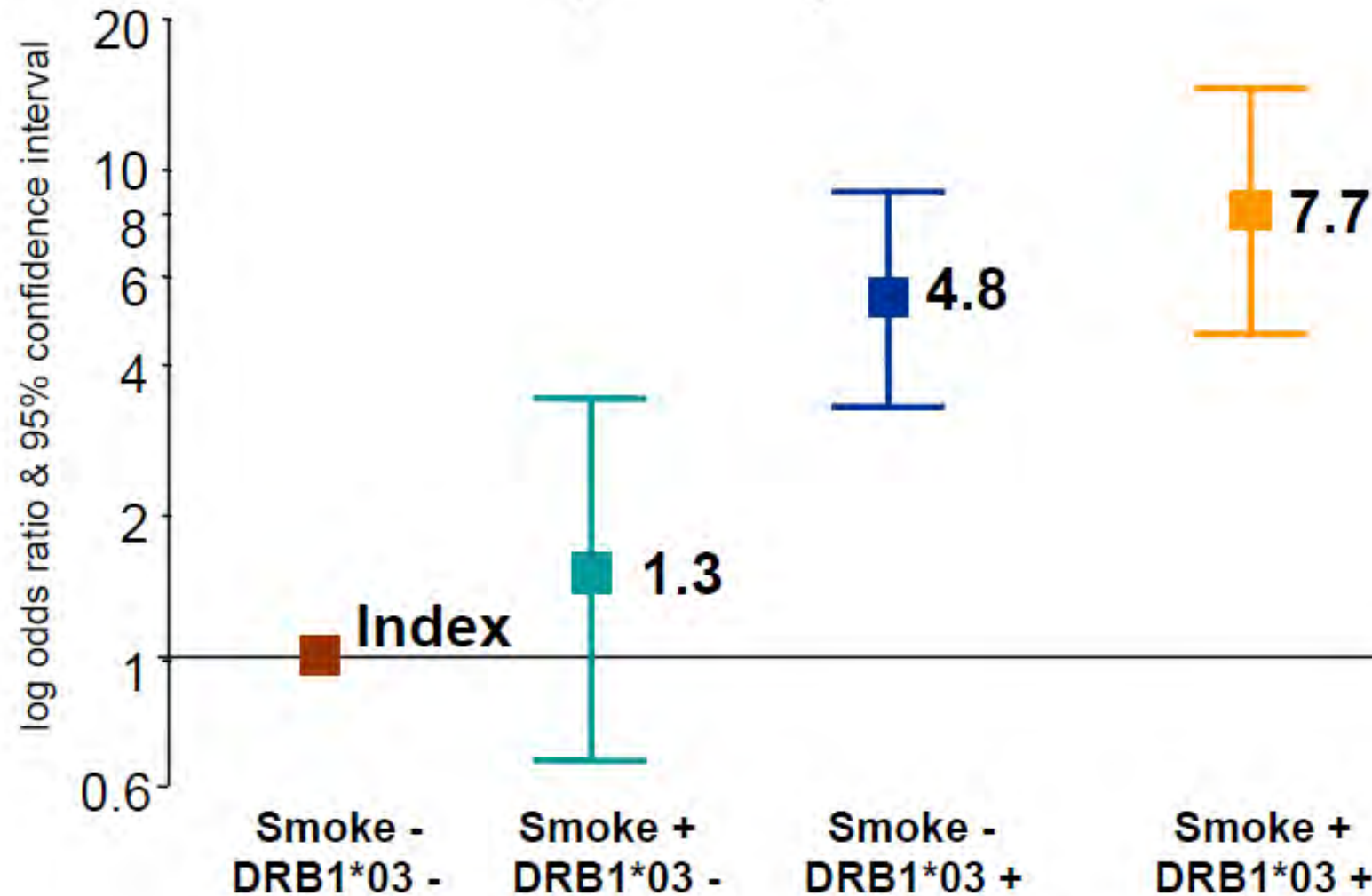
DEBRECENI
EGYETEM

Környezet

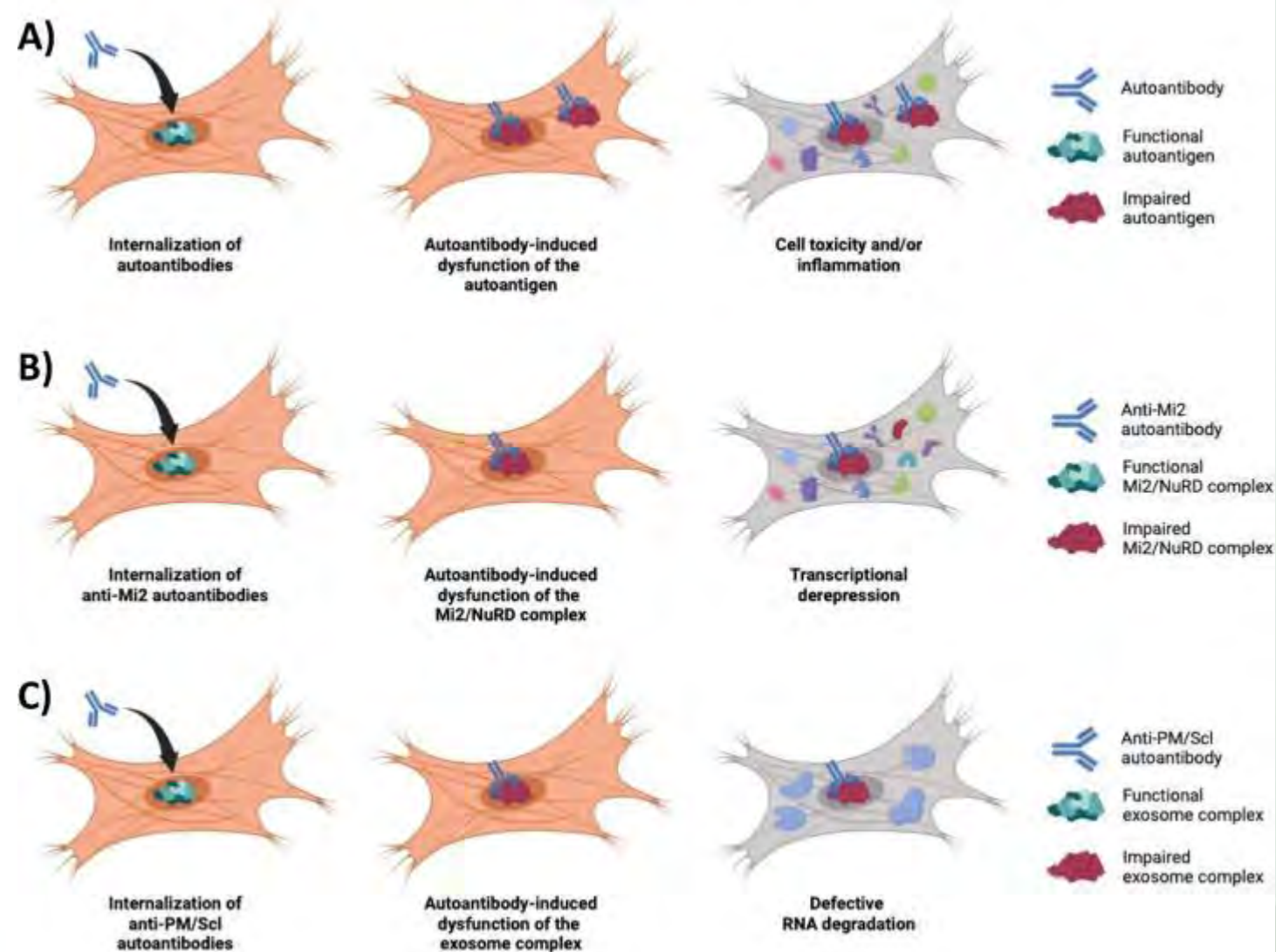
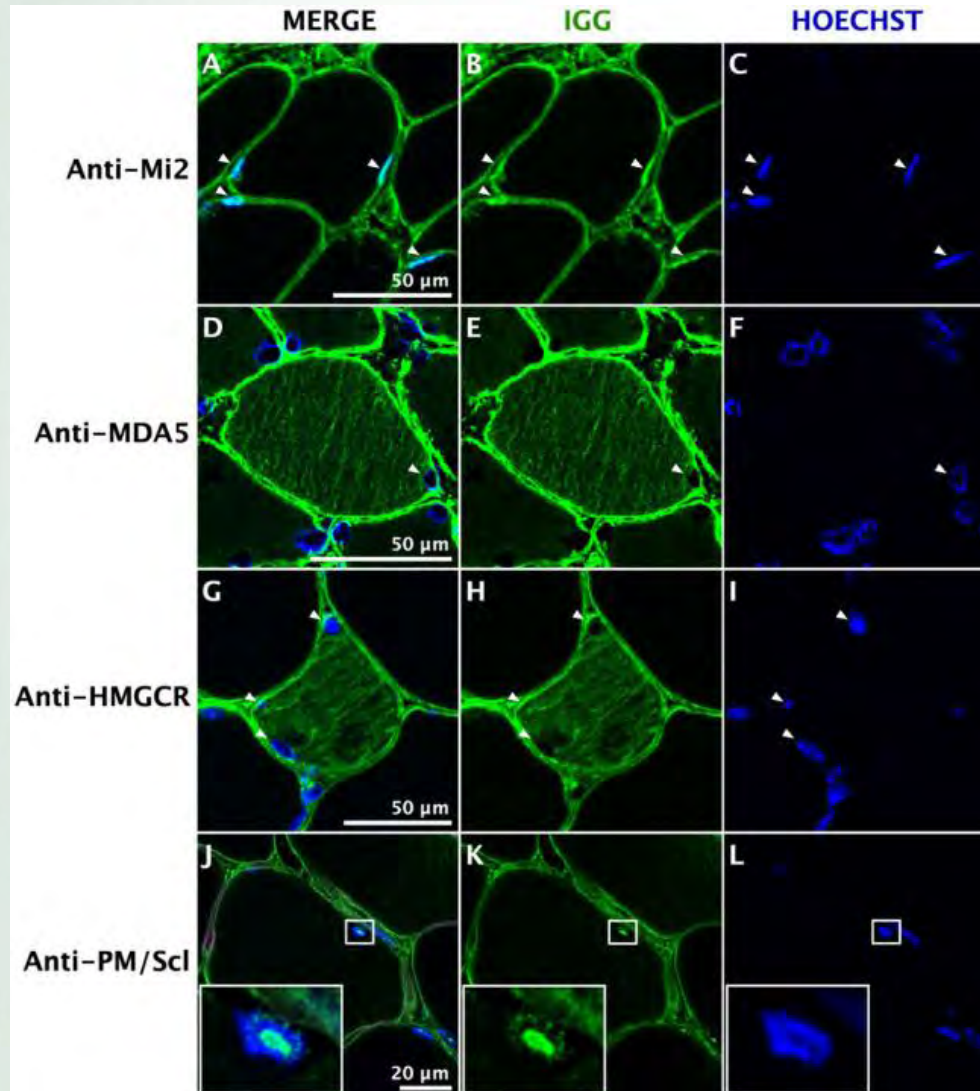


Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study

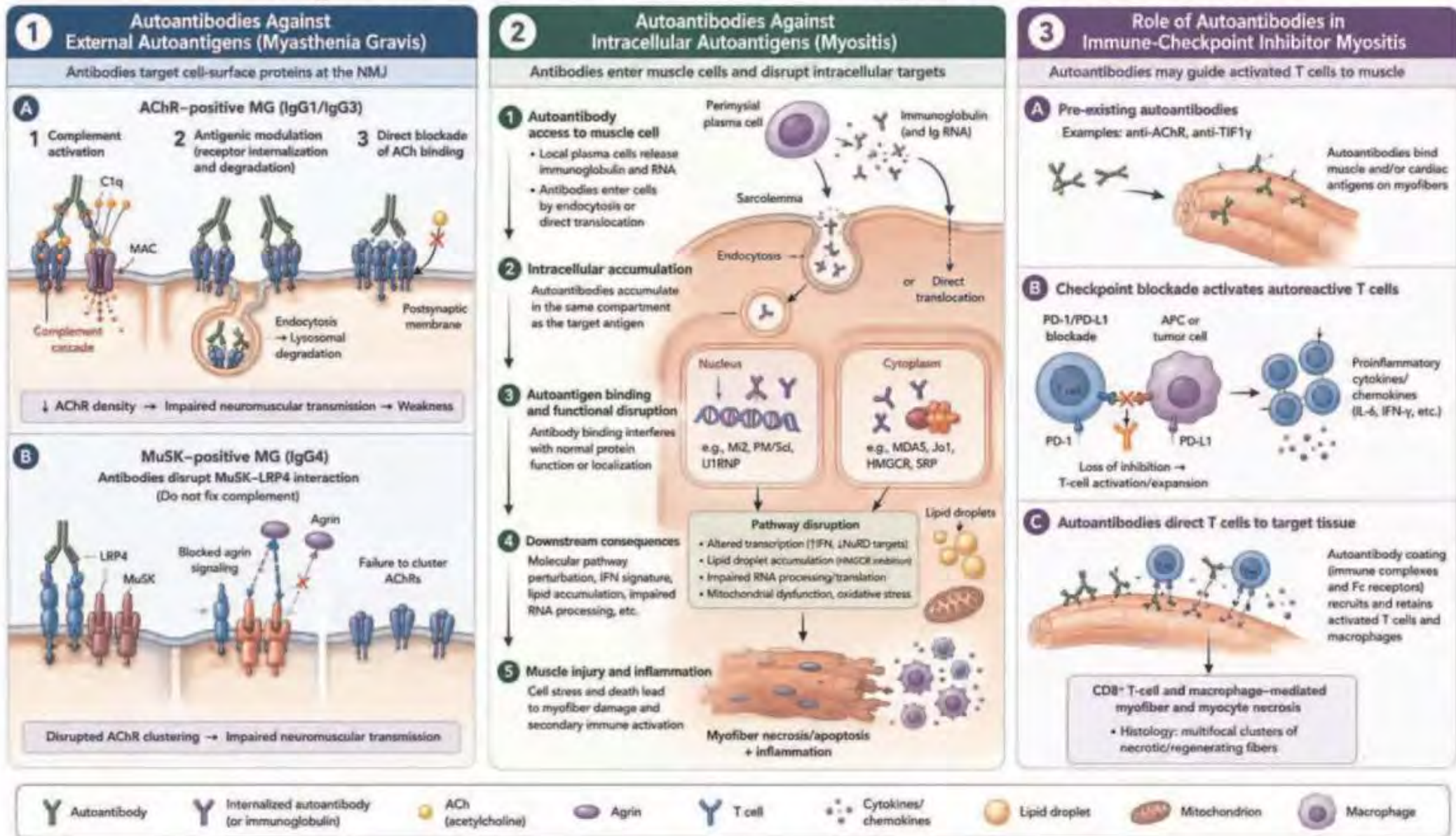
GENETIKA ÉS KÖRNYEZET



Az autoantitestek nagy valószínűség szerint patogének



Pathogenic Mechanisms of Autoantibodies in Myositis and Related Disorders



A myositisek pathogenezisében szerepet játszó folyamatok

Az antitestek központi szerepe a pathogenezisben

Tumors, Microbial Infections, Medications



Genetic Predispositions



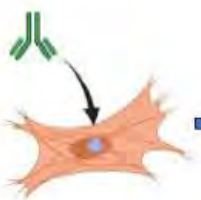
Environmental Exposures



Myositis-Specific Autoantibodies



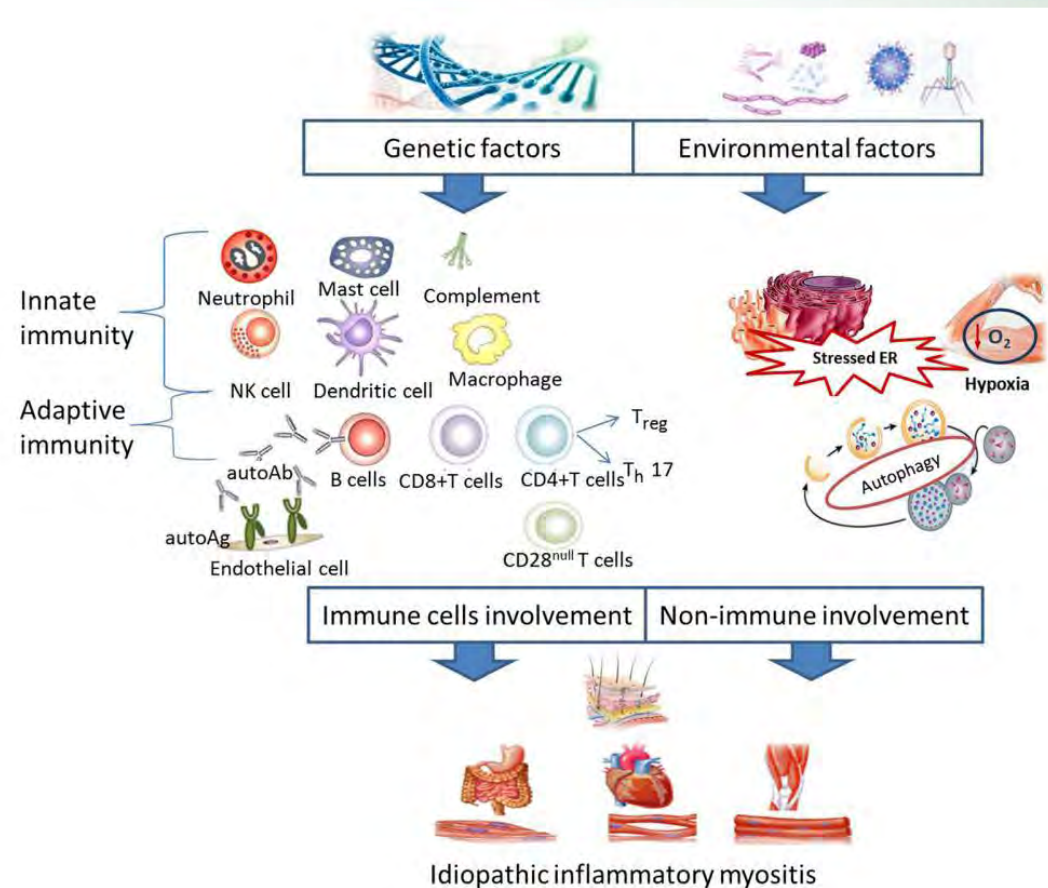
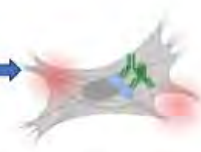
Internalization of Myositis-Specific Autoantibodies into Muscle



Disruption of Intracellular Autoantigen
•Dysregulated RNA Biology and Metabolism
•Interferon Hyperproduction
•Abnormal Protein Translation
•Lipid Accumulation



Muscle Cell Toxicity and/or Inflammation



Az autoantitestek nagy valószínűség szerint patogének

- PM-SCL:
 - Target: RNA Exosoma komplex (EXOSC 9-10)
 - Funkció: RNS degradáció
 - Antitest hatás: hosszú, nem kódoló RNS akkumuláció
- Anti-HMGCR:
 - Target: HMGCR
 - Funkció: HMG-CoA-Mevalonate átalakulás
 - Antitest hatás: lipid akkumuláció az izomostban: toxicitás, nekrosis, sekunder macrophag aktiváció
- Anti-szintetáz antitestek:
 - Target: aminosav-tRNS szintetáz
 - Funkció: protein szintézis
 - Antitest hatás: EGR4 és CXCR8 génexpresszió fokozása
- Anti-MDA5:
 - Target: MDA5
 - Funkció: virális RNS cytoplazmatikus szenzor, Interferon útvonal aktiválása
 - Antitest hatás: Interferon útvonal aktiválása (IFN β 1)
- TIF1 γ
 - Target: transzkripcionális intermediér faktor1
 - Funkció: IFN β 1 transzkripció gátlás
 - Antitest hatás: Interferon- β 1 expresszió növekedés
- NXP2
 - Target: nuclear matrix protein 2
 - Funkció: RNS feldolgozás; IFN β 1 transzkripció gátlás
 - Antitest hatás: Interferon- β 1 expresszió növekedés

Dermatomyositis pathogenesis: Type-I Interferon

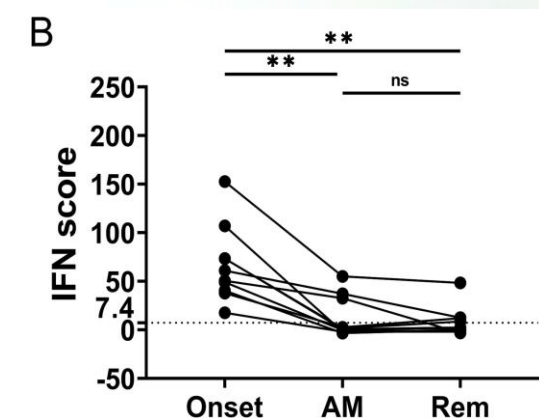
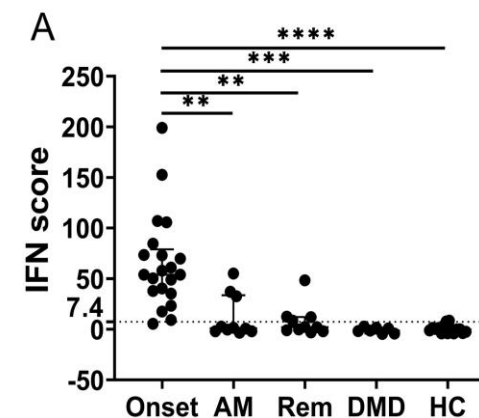
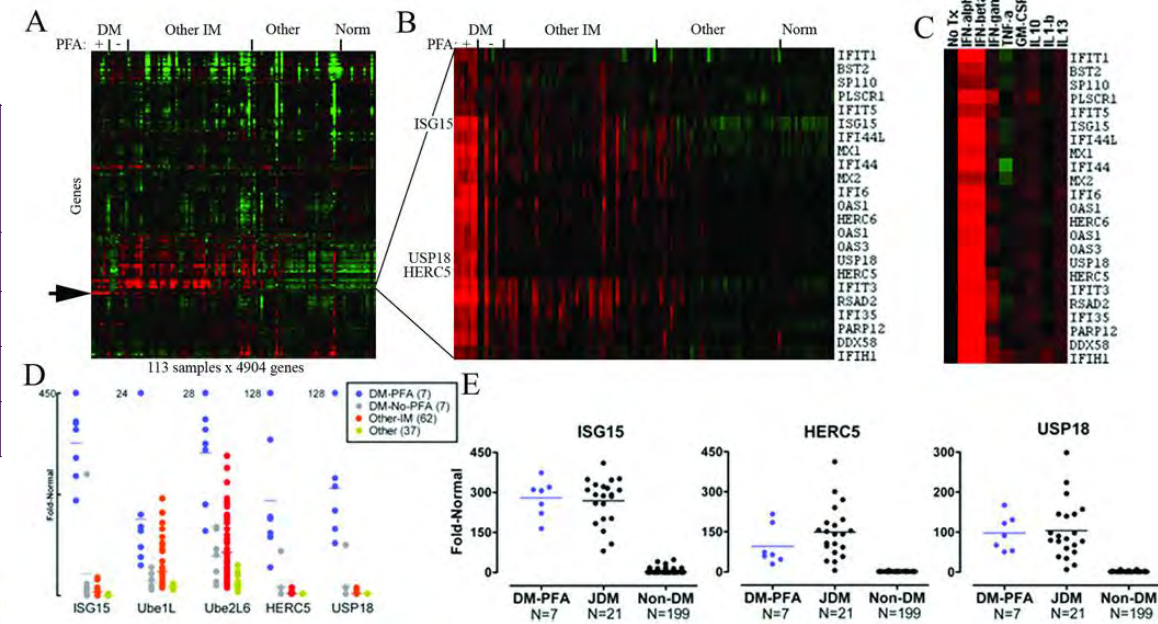
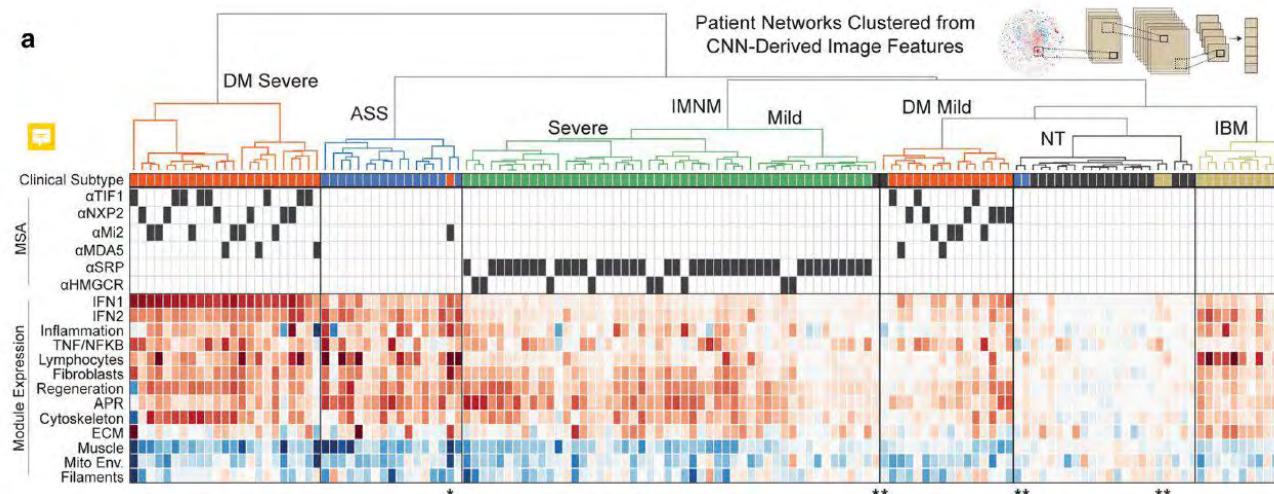
Type 1 IFN^{high} signature high vs low visually evaluated based on colour code in previous figure:

Myositis subtype	% patients with Type 1 IFNGS high in Muscle
DM	85% (33/39)
ASS (anti-Jo1 +)	61% (11/18)

Higher percentages of Type 1 IFN^{high} patients in both DM and ASS when looking in muscle compared to systemic

DM serological subtypes	% patients with Type 1 IFNGS high in Muscle
αTIF1	82% (9/11)
αNXP2	83% (10/12)
αMi2	91% (10/11)
αMDA5	100% (5/5)

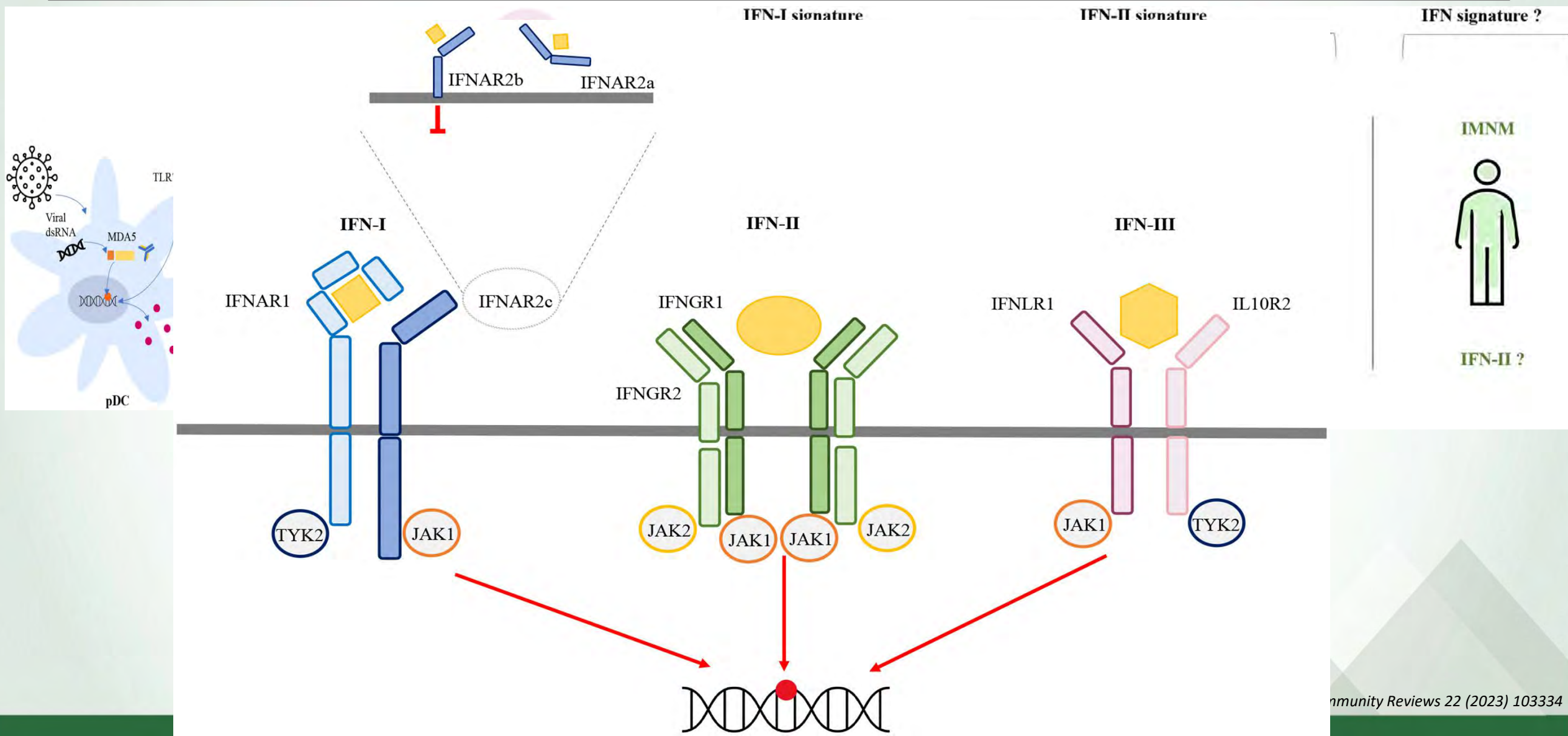
All 4 serological subsets of DM showed high frequency of Type 1 IFN^{high} signature in muscle



Pathogenesis: különböző antitestek, különböző szignatúra: Type-I, Type-II Interferon



DEBRECENI
EGYETEM



IMNM Pathogenesis

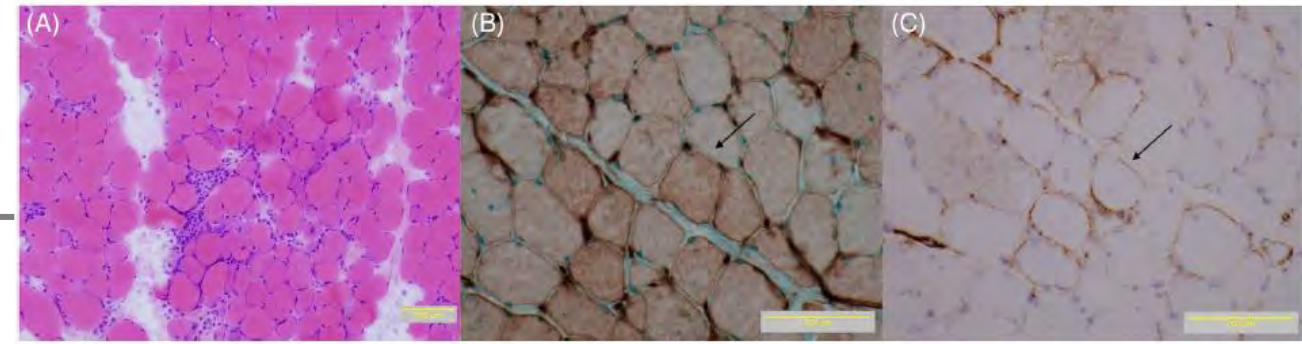
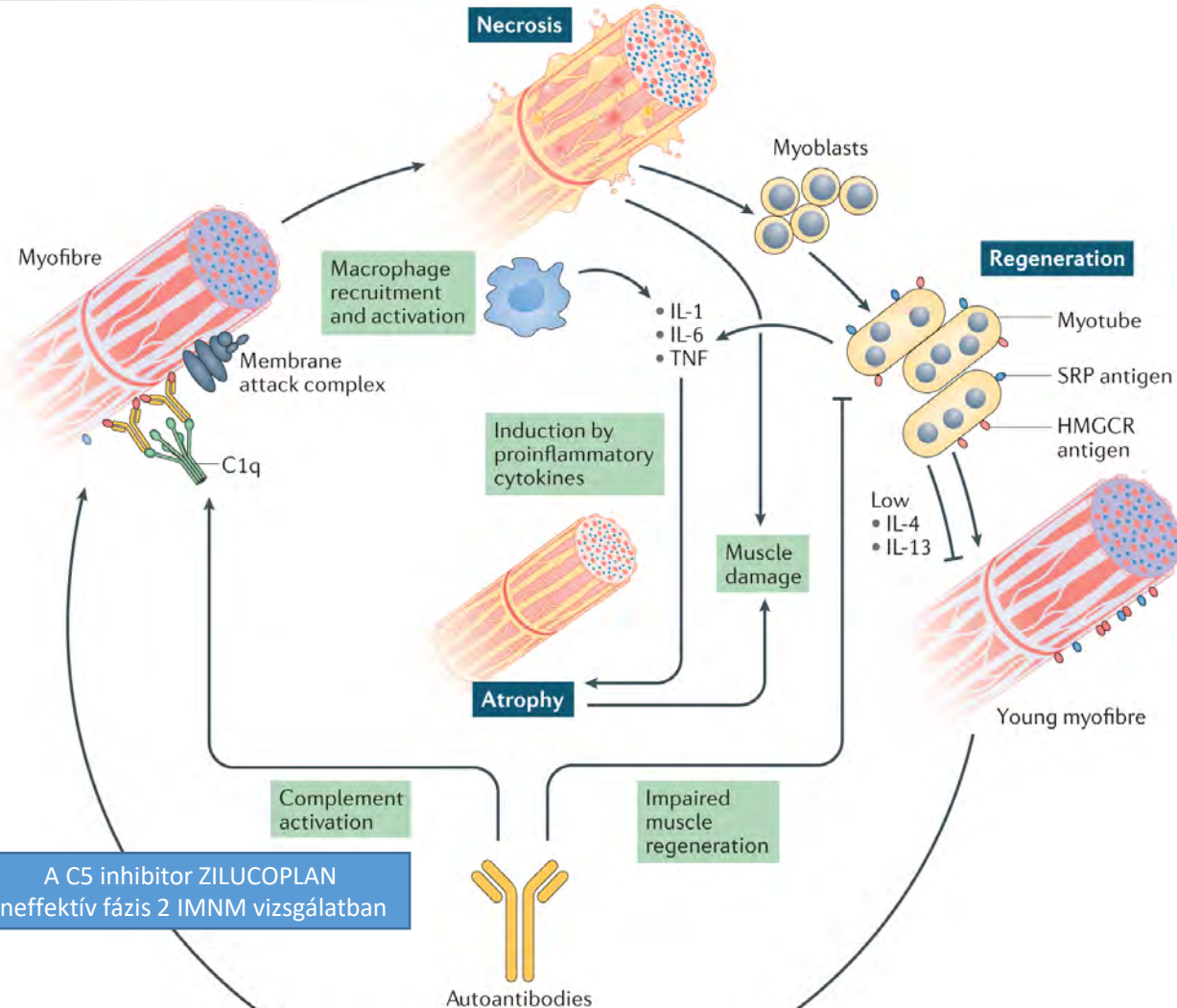


FIGURE 1 Muscle biopsy in immune-mediated necrotizing myopathy showing (A) scattered necrotic fibers with myofibers undergoing phagocytosis, and (B) expression of major histocompatibility complex class I and (C) membrane attack complex on the sarcolemma of several non-necrotic fibers (examples indicated with arrows). Scale bars: 100 μm.

Anti-HMGCR/SRP-Antigén kötődés

Lipid/Protein akkumuláció

Komplement aktiváció

Izomrost nekrosis

Makrofág aktiváció: IL6, IL1, TNFa

Izomrost regeneráció gátlás

1: Allenbach 2020 Nature review rheumatol; 2: Boyer 2024 Antibodies

3: Amato 2024 Muscle and Nerve; 4 Pinal-Fernandez 2024 Curr Rheumatol Rep.

Klinikoszerológiai szindrómák



DEBRECENI
EGYETEM

ANTI-SYNTHEASE SYNDROME

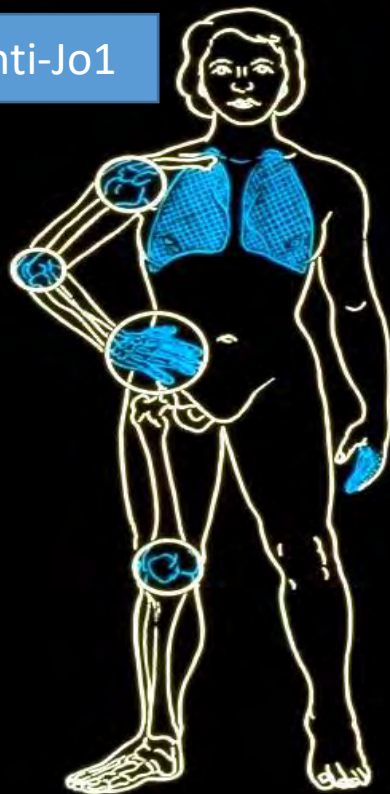
NECROTIZING MYOPATHY

DERMATOMYOSITIS

MYOSITIS

ANTI-SYNTHEASE

Anti-Jo1



ANTI-SRP



ANTI-Mi-2

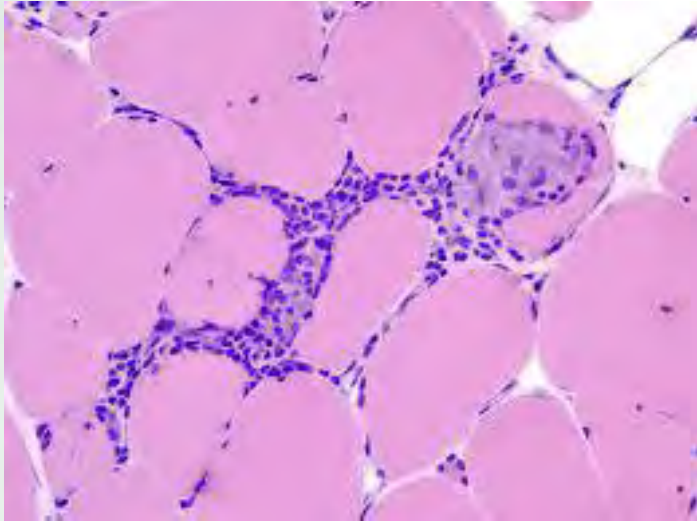


Jellemzők

- Intersticiális tüdőbetegség
- Arthritis
- Szerelőkéz
- Perifasciculáris nekrozis

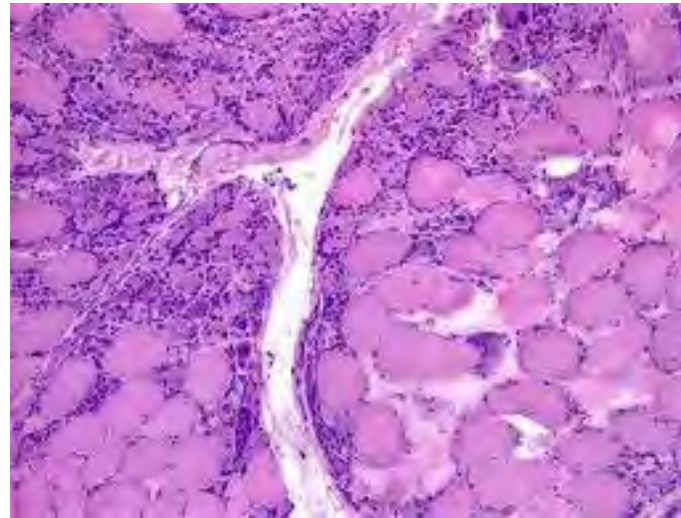
- Akut súlyos izomgyengeség
- Myalgia
- Extrém magas CK
- Nekrotizáló myopathia

- V-jel
- Sál-jel
- Cuticuláris túlnövés
- Perifasciculáris atrófia



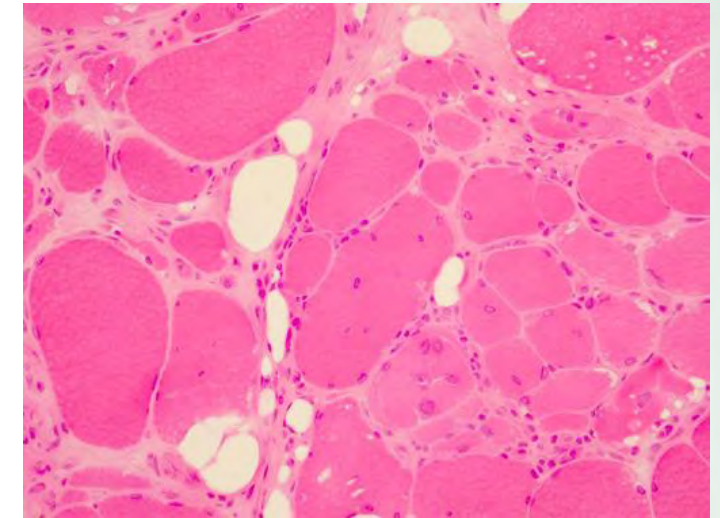
Polymyositis

- CD8+ endomyseális T sejtek PM-ben
- CD68+ macrophágok
- Felszíni MHC expresszió fokozódása



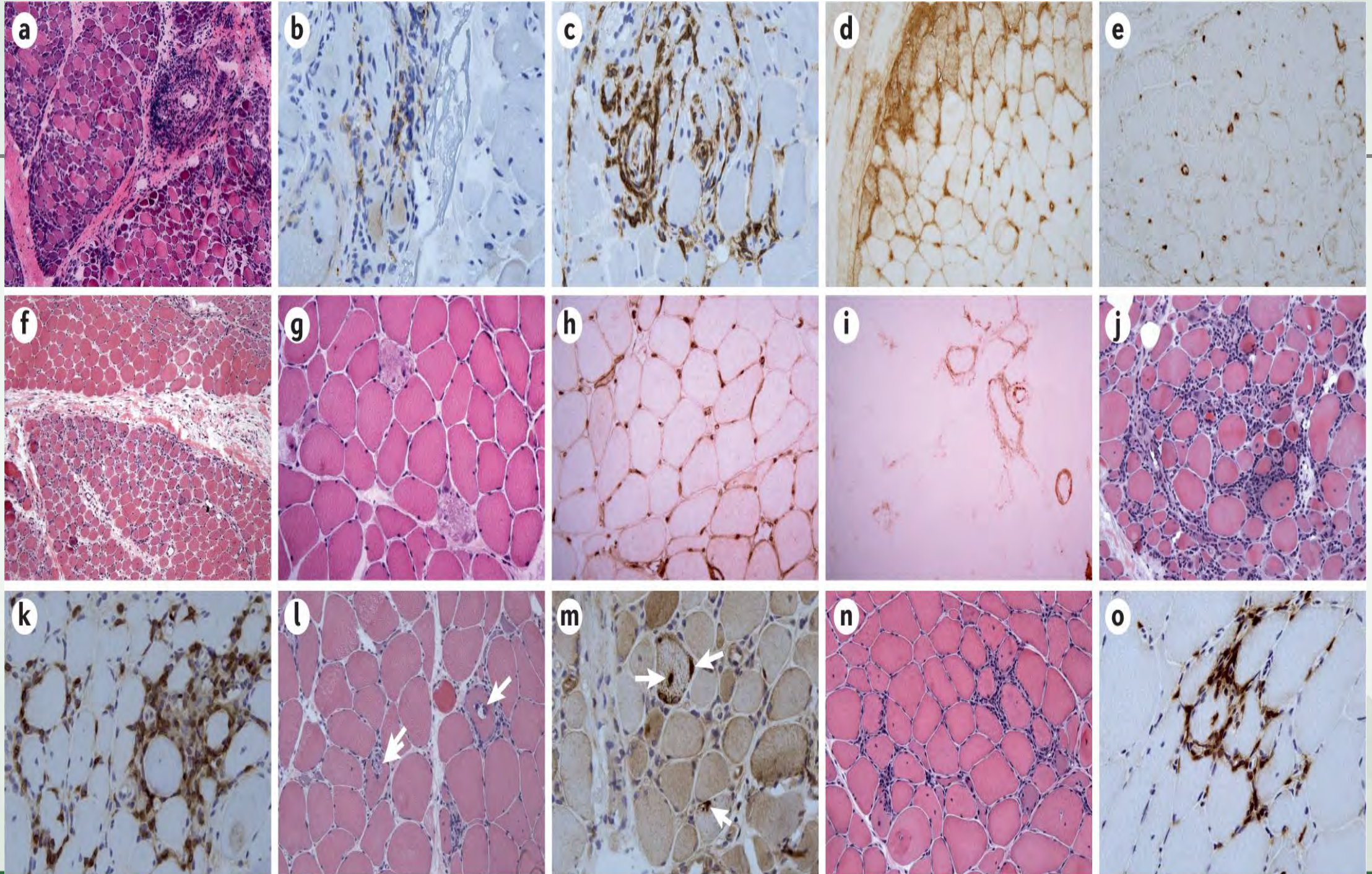
Dermatomyositis

- CD4+ perivascularis/perimysealis T sejtek DM-ben
- Perifasciculáris atrophia
- Felszíni MHC expresszió fokozódása



Zárványtestes myositis

- mononucleáris beszűrődés
- Zárványtestek (rimmed vacuoles)
- Degenerálódó és regenerálódó rostok



Heliotróp rash; periorbitális ödéma



Gotttron papulák



Gottron jel



DEBRECENI
EGYETEM







Fekélyek



Lineáris erythéma, subcután kalcinózis



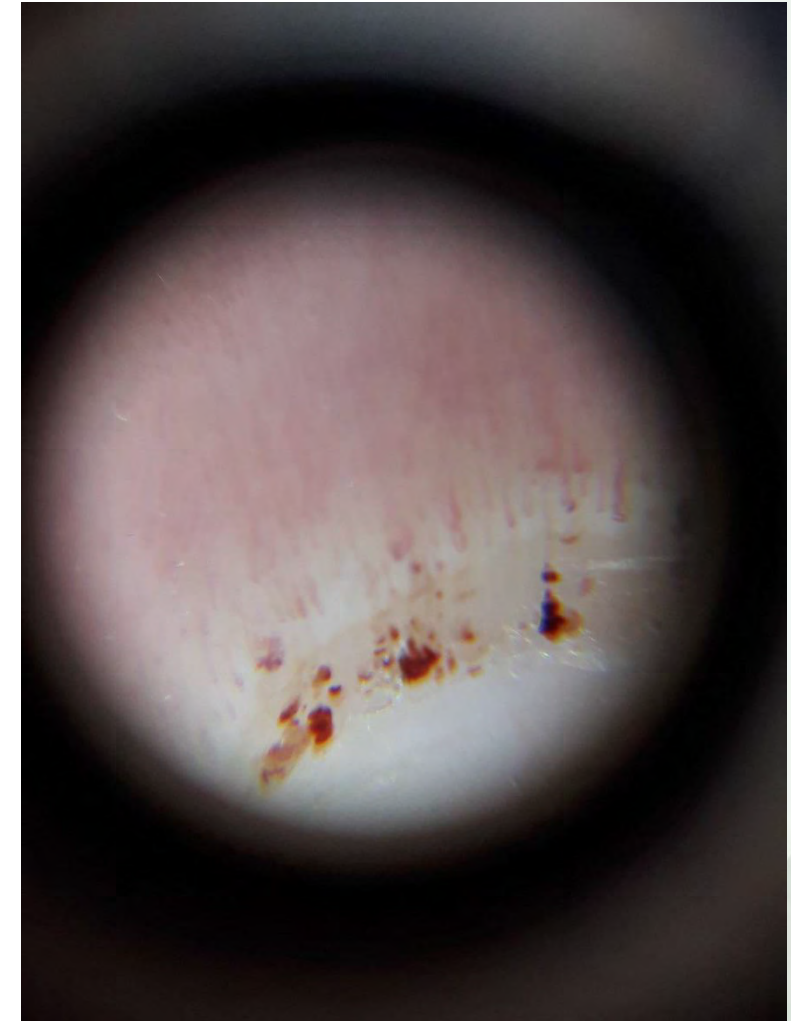
DEBRECENI
EGYETEM



Szerelőkéz (mechanic's hand)

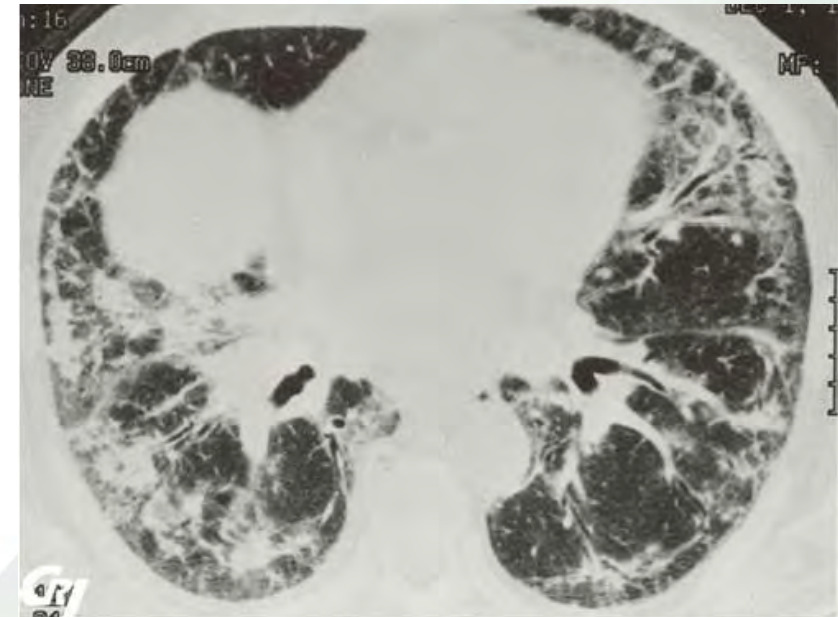


Periunguális kapilláris tünetek



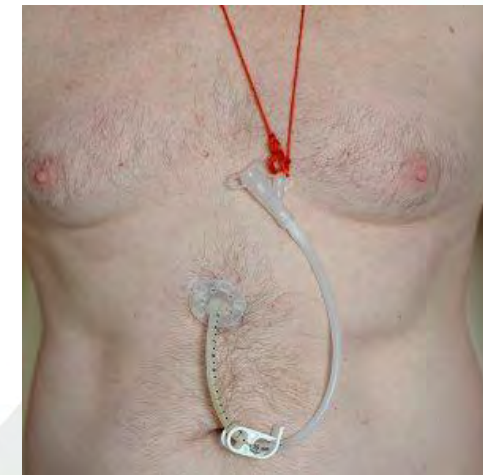
Extramuszkuláris tünetek- tüdő

- 30 %-ban jelen lehet a dg-kor (asymptomás is lehet)
- Intersticiális tüdőbetegség
- Gyakori antiszintetáz szindrómában (anti-Jo-1)
- Rapidan progrediáló ILD: anti-MDA5
- Restriktív tüdőbetegség a légzési izmok gyengesége miatt
- A mortalitás egyik fő oka
- Kimutatása: ILD TEAM!!!
 - Fizikális vizsgálat: fibrotikus pattogás/crepitáció
 - Képalkotók: HRCT, Mellkas rtg (késői stádiumban)
 - Légzésfunkciós tesztek: Diffúziós kapacitás: DLCO
 - Szövettan: NSIP, BOOP, UIP



Extramuszkuláris tünetek- ízületek, GIT

- Arthritis
 - Antiszipitetáz szindrómában
 - Nem erozív
 - Kisízületeket érinti
 - Általában nem ez a fő klinikai tünet
 - Évekkel megelőzheti a myositis kialakulását
- Gastrointestinális
 - 15-50 %-ban
 - Nyelészavar, motilitászavar
 - Következményes malnutríció
 - Aspirációs pneumonia
 - Nasogastrikus szonda
 - PEG



Extramuszkuláris tünetek- szív

Klinikai megnyilvánulások: 6-75%

- Szívelégtelenség (3-45%)
- Angina pectoris
- Pericarditis
- Myocarditis

Pathophysiológia

- Lymphocyta infiltráció a myocardialis septumban
- Hasonló a vázizomhoz
- Szívizomsejtek degenerációja
- Ingerületvezető rendszer fibrózisa

Szubklinikai megnyilvánulások

- EKG abnormalitások (SVES, VES, AV blokk, szárblokk, Q hullámok, ST-T eltérések)

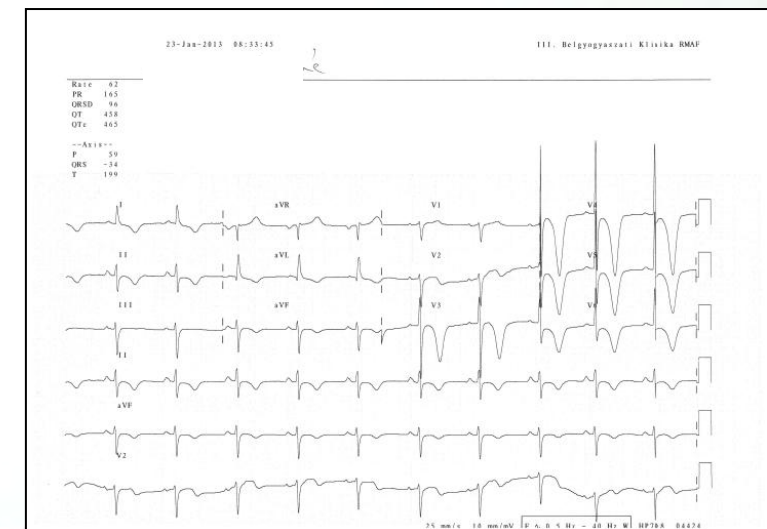
Cardiális érintettség képezi a IIM-s betegek fő halálokat (10-46.3%)

Diagnosztika:

- Gold standard: endomyocardiális biopszia
- Nem-invazív módszerek: EKG, echocardiográfia, szcintigráfia,

Szív MRI

- cTroponin-I jobb, mint a cTnT

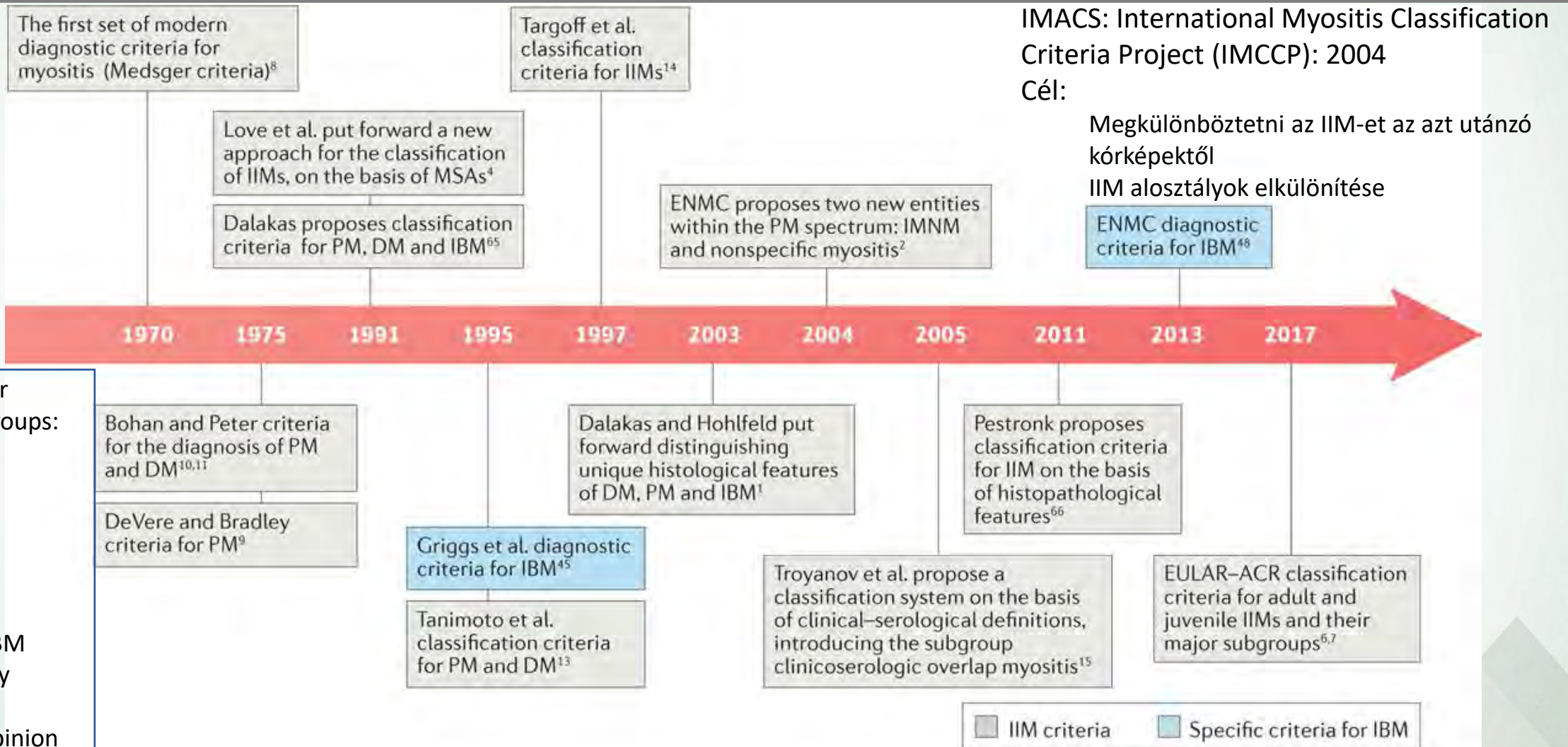


- **Cél: a diagnózis felállítása és a szervi érintettségek meghatározása**
- Fizikális vizsgálat: izomerő, bőr, tüdő, szív, ízület
- Labor:
 - Enzimek (CK, LDH, GOT, GPT, ALD)
 - Autoantitestek
- Izom:
 - Izombiopszia
 - EMG
 - Izom MRI
- Tüdő: Légzésfunkció, DLCO, HRCT
- Szív: EKG, echocardiográfia, szív MRI
- GIT: Nyelőcső passage
- Tumorkutatás (Mellkasi-hasi CT/PET-CT, gastroscopia, colonoscopia, mammográfia nőgyógyászat, urológia)

A klasszifikációs és diagnosztikai kritériumok fejlődése gyulladásos myopáthiákban



DEBRECENI
EGYETEM



Bohan & Peter criteria subgroups:

- PM
- DM
- JDM
- CAM
- OM

Limitations:

- Lack of IBM
- Myopathy needed
- Expert opinion from a single center



EULAR/ACR Klasszifikációs kritériumok felnőttkori és juvenilis idiopáthiás inflammatorikus myopáthiában: 2017

- Pontozásos rendszeren alapuló valószínűségi modell
- Meghatározó tényezők:
 1. Életkor
 2. Objektív szimmetrikus proximális izomgyengeség
 3. Bőrtünetek: Heliotrop rash, Gottron jel, Gottron papula
 4. Nyelészavar
 5. Emelkedett CK, vagy LDH, vagy GOT, vagy GPT
 6. Anti-Jo-1 pozitivitás
 7. Izombiopszia szövettani sajátosságai
- Két modell használható: Biopszia hiányában vagy ismeretében
- Bőrtünetek hiányában az izombiopszia elvégzése kötelező
- Minden tényező pontosan van definiálva



EULAR/ACR Klasszifikációs kritériumok felnőttkori és juvenilis idiopáthiás inflammatorikus myopáthiában

When no better explanation for the symptoms and signs exists these classification criteria can be used¹

Variable	Score Points		Definition
	Without muscle biopsy	With muscle biopsy	
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥ 18 years and < 40 years	1.3	1.5	$18 \leq$ Age (years) at onset of first symptom assumed to be related to the disease < 40
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥ 40 years	2.1	2.2	Age (years) at onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥ 40
Muscle weakness			
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	0.7	0.7	Weakness of proximal upper extremities as defined by manual muscle testing or other objective strength testing, which is present on both sides and is usually progressive over time
Objective symmetric weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	0.8	0.5	Weakness of proximal lower extremities as defined by manual muscle testing or other objective strength testing, which is present on both sides and is usually progressive over time
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	1.9	1.6	Muscle grades for neck flexors are relatively lower than neck extensors as defined by manual muscle testing or other objective strength testing
In the legs proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	0.9	1.2	Muscle grades for proximal muscles in the legs are relatively lower than distal muscles in the legs as defined by manual muscle testing or other objective strength testing



EULAR/ACR Klasszifikációs kritériumok felnőttkori és juvenilis idiopáthiás inflammatorikus myopáthiában

Variable	Score Points		Definition
	Without muscle biopsy	With muscle biopsy	
Skin manifestations			
Heiotrop rash	3.1	3.2	Purple, lilac coloured or erythematous patches over the eyelids or in a periorbital distribution, often associated with periorbital oedema
Gottron’s papules	2.1	2.7	Erythematous to violaceous papules over the extensor surfaces of joints, which are sometimes scaly. May occur over the finger joints, elbows, knees, malleoli and toes
Gottron’s sign	3.3	3.7	Erythematous to violaceous macules over the extensor surfaces of joints, which are not palpable
Other clinical manifestations			
Dysphagia or esophageal dysmotility	0.7	0.6	Difficulty in swallowing or objective evidence of abnormal motility of the esophagus
Laboratory measurements			
Anti-Jo-1 (anti-histidyl-tRNA synthetase) autoantibody present	3.9	3.8	Autoantibody test in serum performed with standardized and validated test, showing positive result
Elevated serum levels of creatine kinase (CK)* or lactate dehydrogenase (LDH)* or aspartate aminotransferase (ASAT/AST/SGOT)* or alanine aminotransferase (ALAT/ALT/SGPT)*	1.3	1.4	The most abnormal test values during the disease course (highest absolute level of enzyme) above the relevant upper limit of normal

EULAR/ACR Klasszifikációs kritériumok felnőttkori és juvenilis idiopáthiás inflammatorikus myopáthiában



DEBRECENI
EGYETEM

Variable	Score Points		Definition
	Without muscle biopsy	With muscle biopsy	
Muscle biopsy features- presence of:			
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibres	-	1.7	Muscle biopsy reveals endomysial mononuclear cells abutting the sarcolemma of otherwise healthy, non-necrotic muscle fibers, but there is no clear invasion of the muscle fibers
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells	-	1.2	Mononuclear cells are located in the perimysium and/or located around blood vessels (in either perimysial or endomysial vessels)
Perifascicular atrophy	-	1.9	Muscle biopsy reveals several rows of muscle fibers which are smaller in the perifascicular region than fibers more centrally located
Rimmed vacuoles	-	3.1	Rimmed vacuoles are bluish by Hematoxylin and Eosin staining and reddish by modified Gomori- Trichrome stains



Klasszifikációs kritériumok online kalkulátor

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

Google: myositis classification criteria calculator

Definitív IIM: valószínűség $\geq 90\%$,

Valószínű IIM: valószínűség $\geq 55\%$ és $< 90\%$

Lehetséges IIM: valószínűség $\geq 50\%$ és $< 55\%$

Classification Criteria for Idiopathic Inflammatory Myopathies

[About the Criteria](#) | [About the Webcalculator](#) | [Download Worksheet and Study Form](#)

Score range	13.7 – 13.7
Probability (min – max)	100 – 100%
Classification	Definite IIM
Subgroup	Polymyositis

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

Classification Criteria for Idiopathic Inflammatory Myopathies

[About the Criteria](#) | [About the Webcalculator](#) | [Download Worksheet and Study Form](#)

Score range	16.2 – 16.2
Probability (min – max)	100 – 100%
Classification	Definite IIM
Subgroup	Dermatomyositis

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

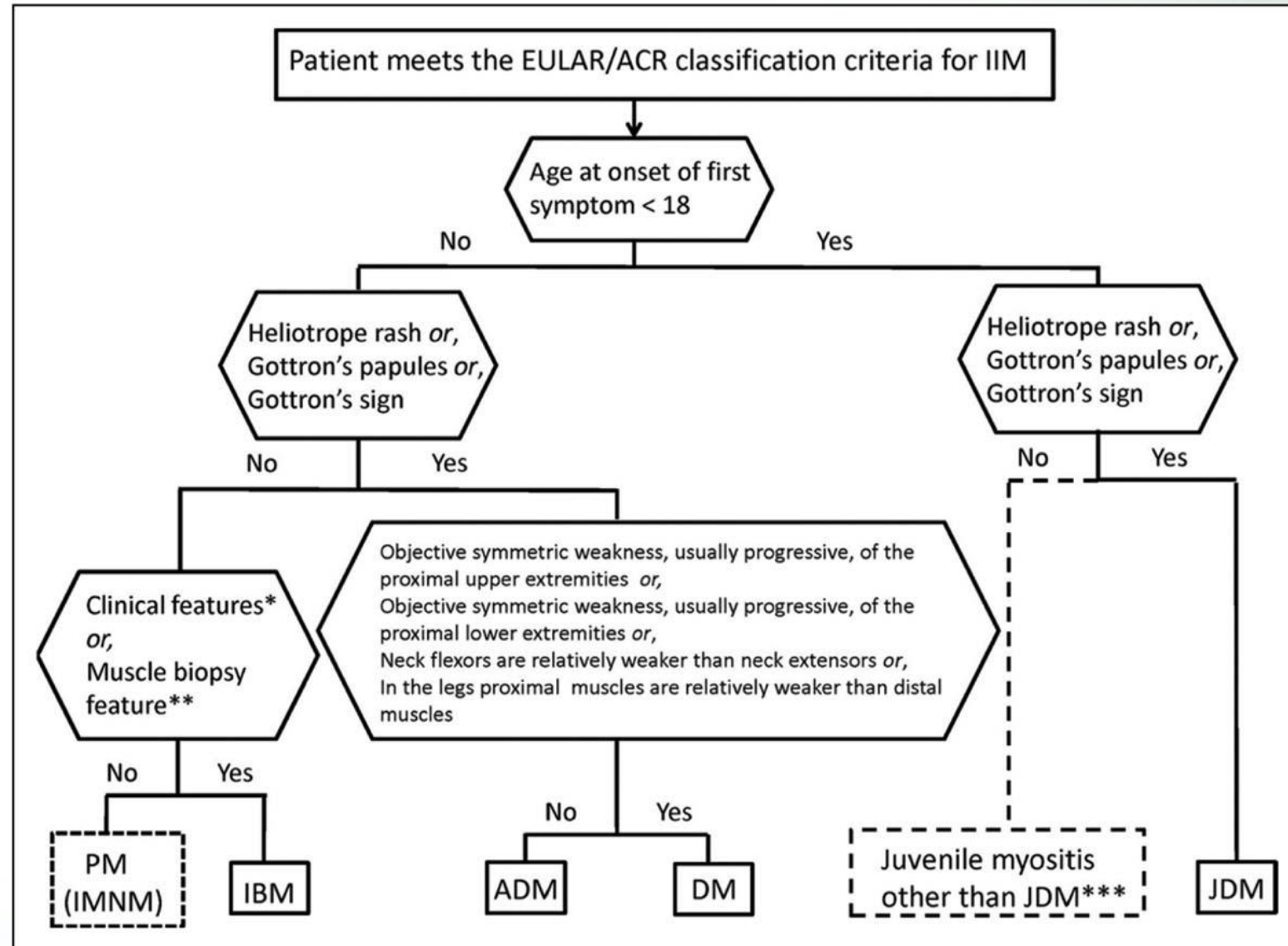
Idiopáthiás inflammatorikus myopáthiák alosztályai a klasszifikációs fa használatával



DEBRECENI
EGYETEM

■ Alcsoportok:

- Polymyositis (PM)
- Nekrotizáló autoimmun myopáthia (NAM/IMNM)
- Zárványtestes (Inclusion body) myositis (IBM)
- Dermatomyositis (DM)
- Amyopáthiás dermatomyositis
- Juvenilis myositis (JDM; JM)

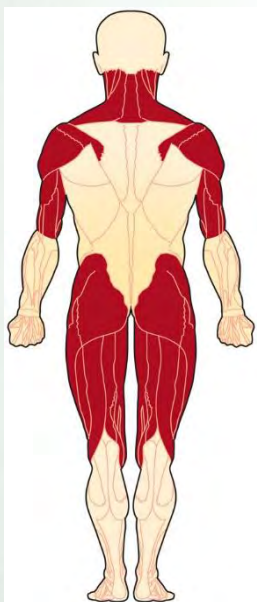


Izomerővizsgálat kulcsfontosságú

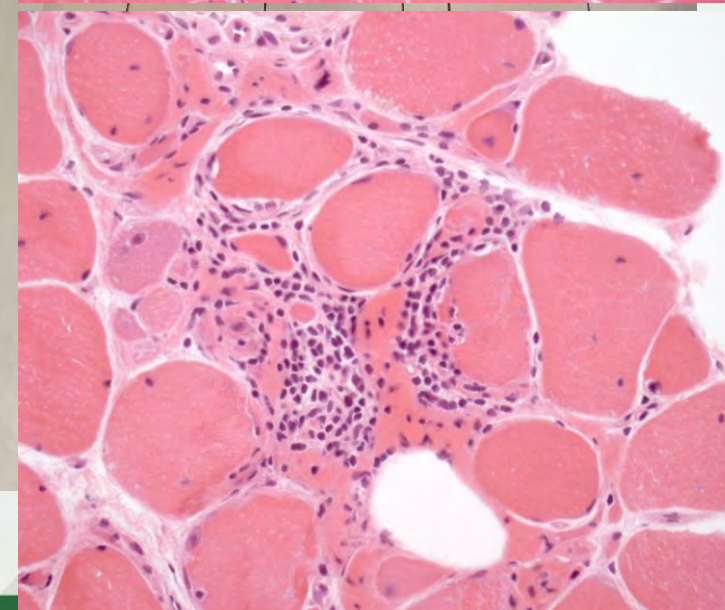
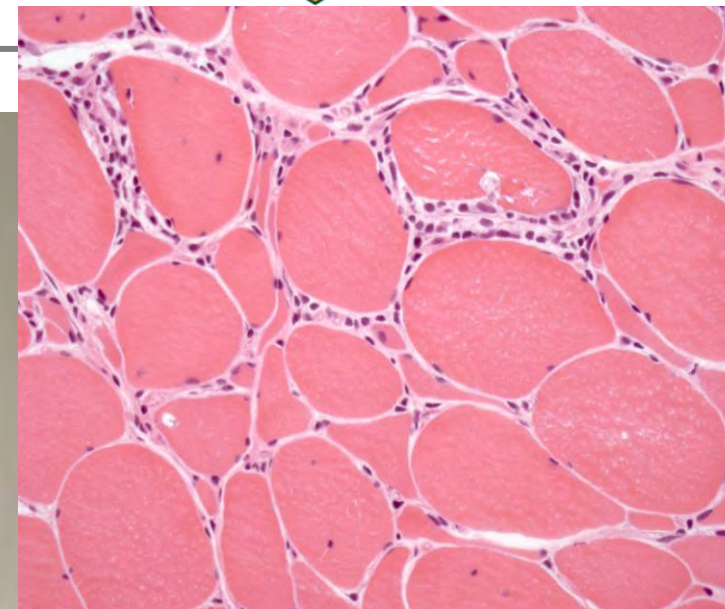
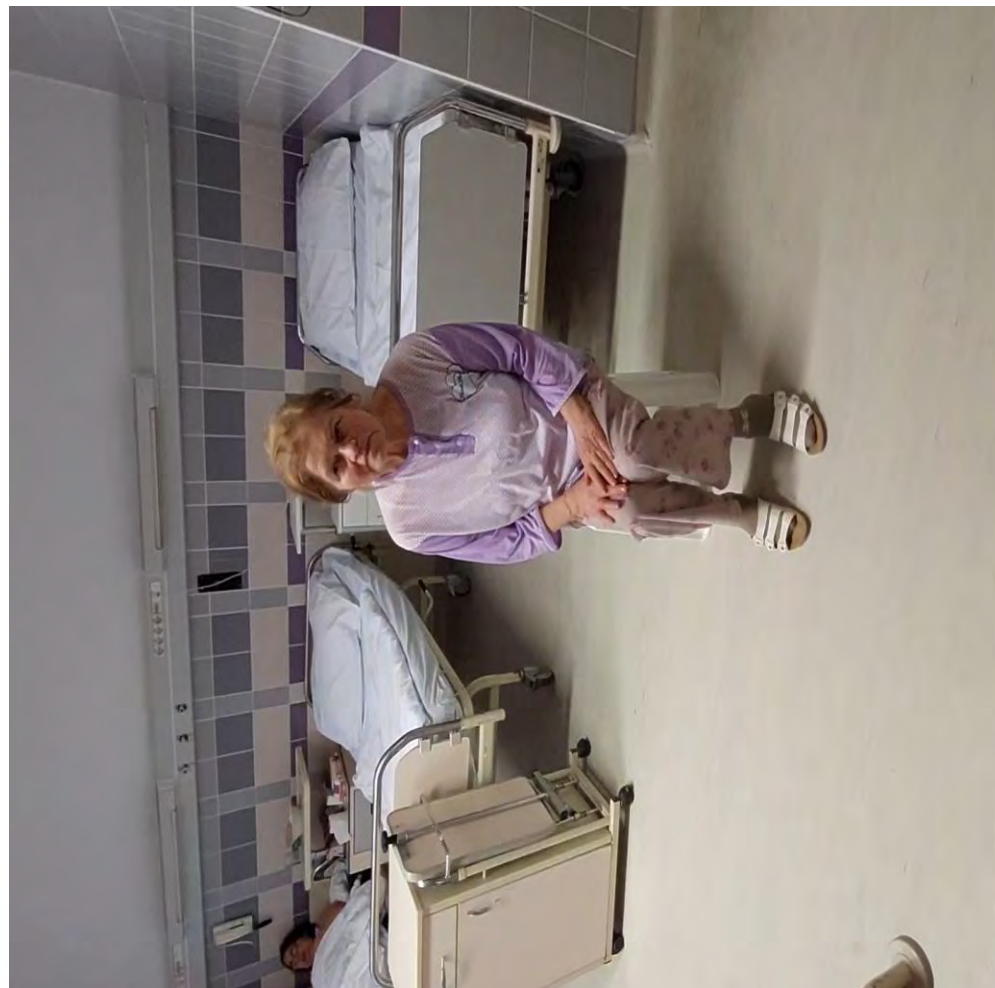


DEBRECENI
EGYETEM

IMNM/
DM/
ASyS



IBM



- Zárványtestes myositis (IBM) kizárása, ami steroidra nem reagál
- Nem immun mediált betegségek kizárása, amelyek izomgyengeséget, CK emelkedést és myogén EMG eltérést okoznak (MND, Dystrophiák), mert ezek sem reagálnak steroid, illetve egyéb immunszuppresszív kezelésre
- Mindezek miatt a biopszia elvégzése polymyositis esetén KÖTELEZŐ
- Problémák
 - A betegség gyakran foltos jelleggel manifesztálódik
 - Nincs korreláció az izombiopszia súlyossága és a klinikai tünetek között
 - Nem korrelál a klinikai képpel
 - Befolyásolja a steroid kezelés
 - Nem specifikus eltérések

Zárványtestes myositis

	IBM
Megjelenés és kórlefolyás	Krónikus, lassú, progresszív
Izomgyengeség	Ujjflexorok, térd extensorok, nyelészavar.
CK szint	Normális, vagy mérsékelten emelkedett
Autoantitestek	cN1A
Szövettan	Endomysialis CD8+ T sejtek, MHC class I, zárványtestek,

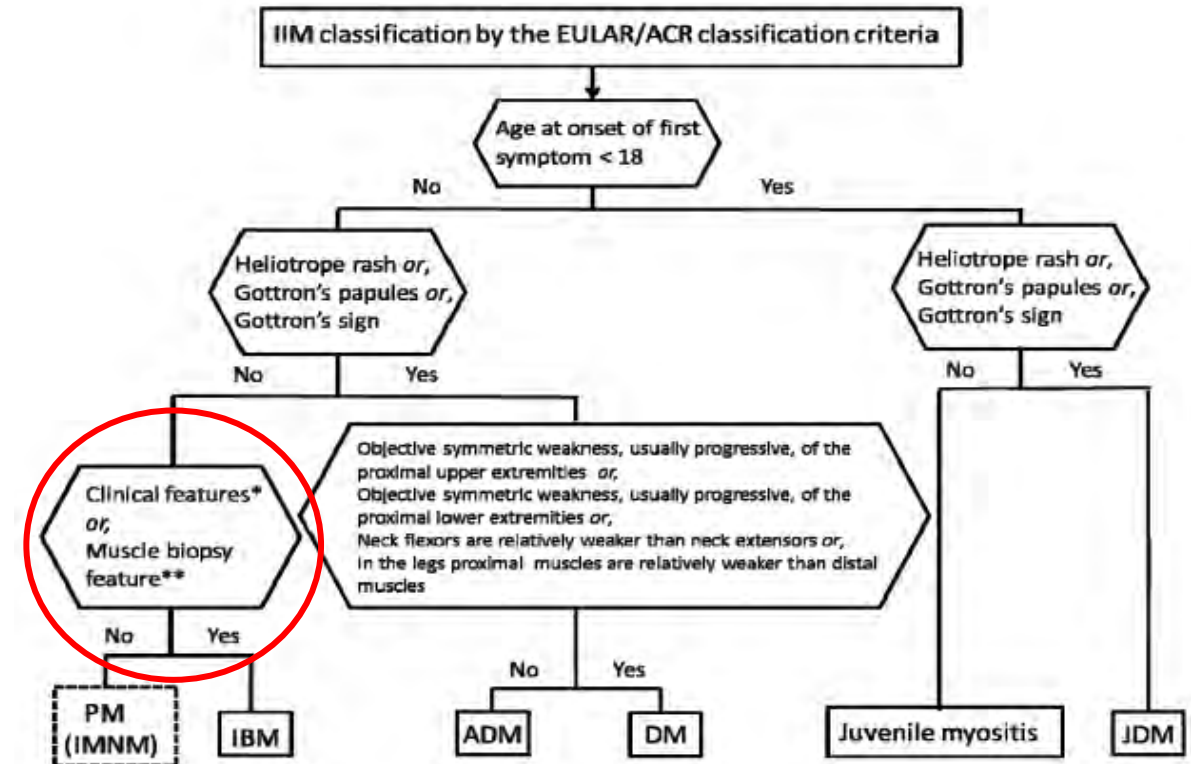
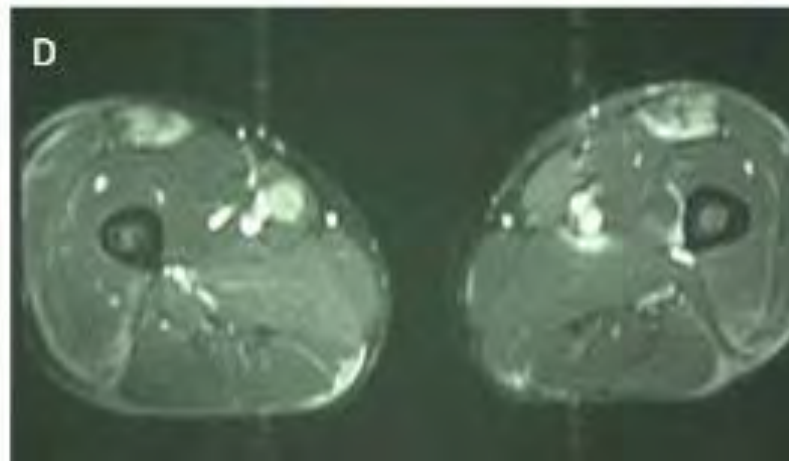
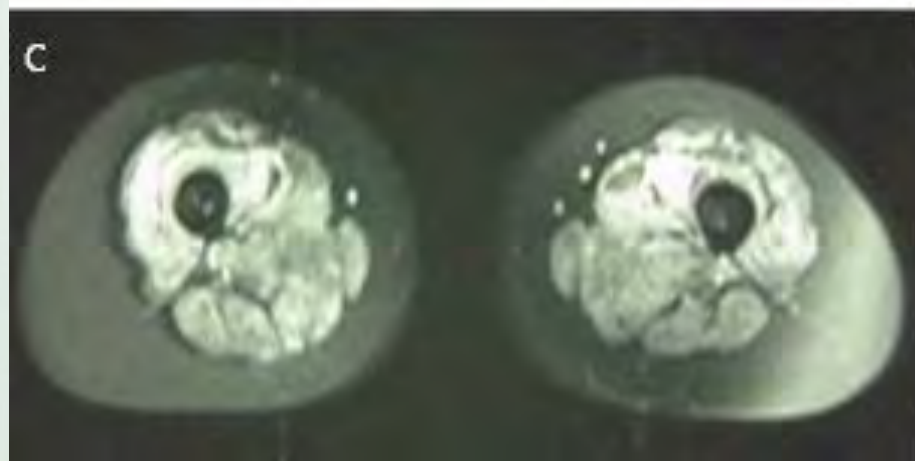
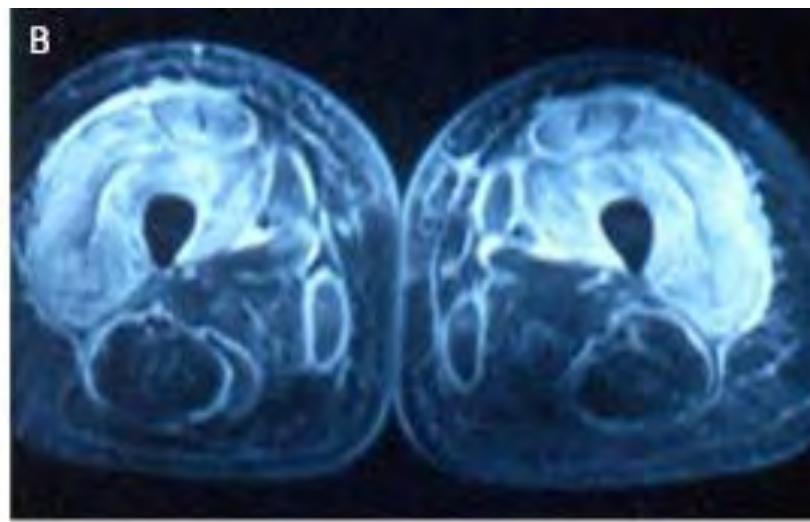


Figure 3. Classification criteria for subgroups of idiopathic inflammatory myopathies (IIM). A patient must initially be classified as having IIM using the EULAR/ACR classification criteria, where after the patient can be further sub-classified using the classification tree. The group of PM patients will include IMNM patients. *Finger flexor weakness and response to treatment: not improved. **Muscle biopsy: rimmed vacuoles. PM, polymyositis; IMNM, immune-mediated necrotizing myopathy; IBM, inclusion body myositis; ADM, amyopathic dermatomyositis; DM, dermatomyositis; JDM, juvenile dermatomyositis.

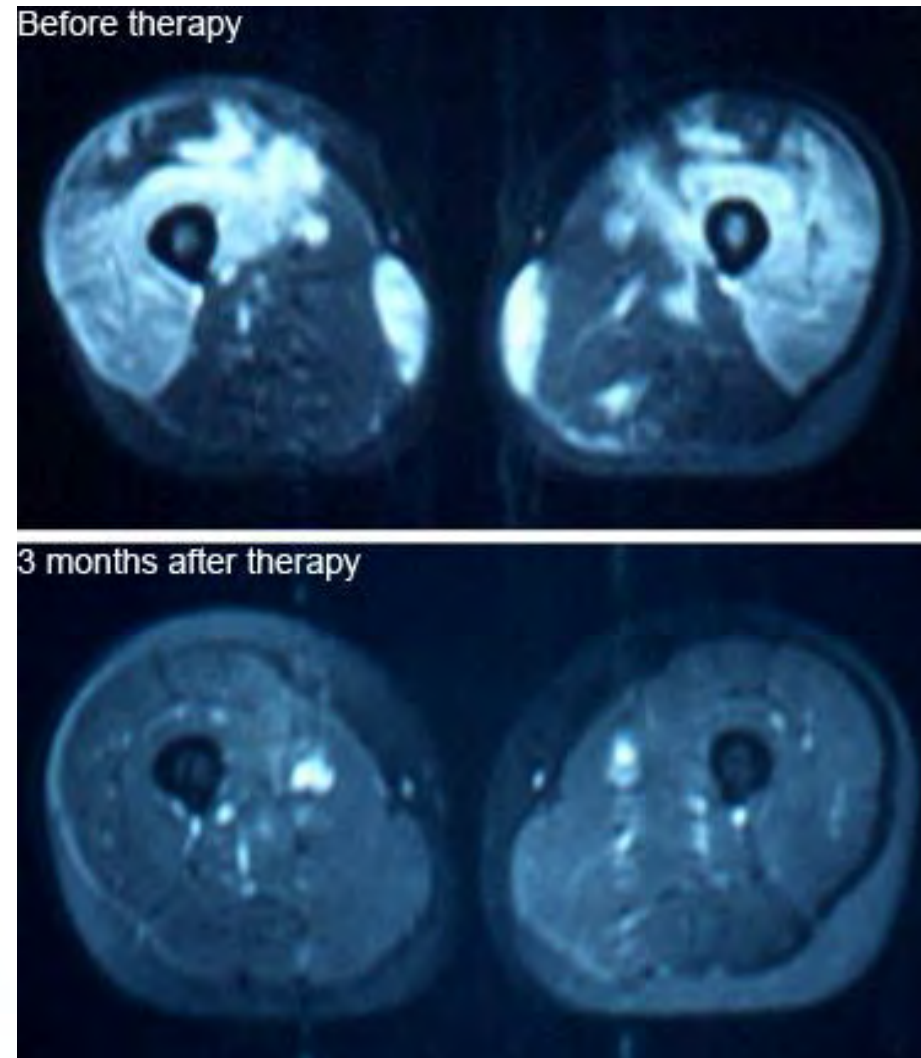
Képalkotó vizsgálatok – MRI



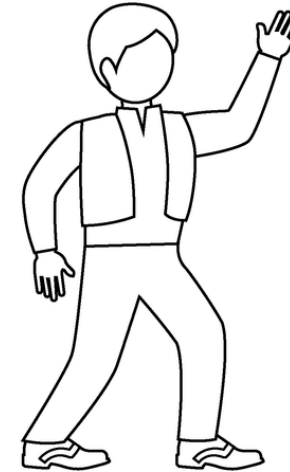
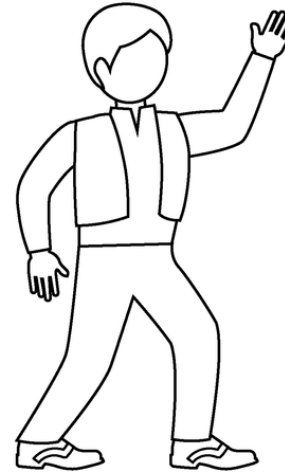
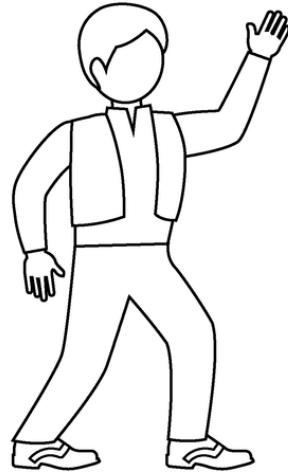
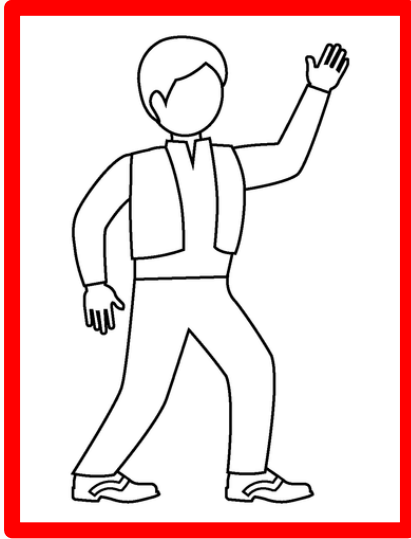
Gyulladásos myopáthiás betegek combizmainak MRI képei Gyulladásos oedema látható zsírelnyomások felvételeken (STIR vagy T2 súlyozott) fehér színnel.

- (A) Szimmetrikus extensor érintettség
- (B) Fasciitis
- (C) Aktív gyulladás atrófiás izmokon
- hosszú ideje fennálló betegségben
- (D) Enyhe szimmetrikus gyulladás a m. quadriceps femorisban

Képalkotók – MRI: követés



Malignitás



- Magyarországi adatok:
 - 83,7% mortalitási ráta
 - 5 éves túlélés 15.4% volt polymyositisben és 27.5% dermatomyositisben.
 - A daganatok típusát tekintve a leggyakoribbak: ductalis emlőcarcinoma és a tüdő adenocarcinoma.
- A dermatomyositisek és polymyositisek aránya 2,31:1.
- A myositises betegeket szűrni kell tumorok irányában!

Malignitás: Kit, mikor, hogyan szűrjünk?

- A malignitással összefüggő tényezők myositisekben:

- Alcsoport

- Dermatomyositis: magas rizikó
- Antiszintetáz szindróma: alacsony rizikó

- Antitest

- Anti-TIF1gamma
- Anti-NXP2

- Klinikai tényezők

- 40 év feletti életkor
- Terápia refrakteritás
- Dysphagia
- Bőrnekrózis

TABLE 1 Meta-analysis results, including calculated effect sizes, heterogeneity and publication bias for each factor

Domain	Factor	RR/WMD (95% CI)	GRADE certainty rating ^a	Heterogeneity		Egger's test, P-value
P-value	I ² , %					
Subtype ^b	DM	2.21 (1.78, 2.77)	Moderate	0.134	24.8	0.162
	PM	0.49 (0.37, 0.65)	Moderate	0.061	34.0	0.603
	CADM	0.44 (0.20, 0.97)	Low	0.751	0.0	—
	ASS	0.28 (0.00, 6554.79)	Low	0.017	82.4	—
Demographics	Age	11.19 (9.29, 13.08)	High	0.001	56.1	0.859
	Male sex	1.53 (1.34, 1.75)	High	0.101	24.2	0.081
Clinical features	Dysphagia	2.09 (1.21, 3.60)	High	<0.0001	83.6	0.310
	Cutaneous ulceration	2.73 (1.33, 5.59)	Moderate	0.389	3.1	—
	Raynaud's phenomenon	0.61 (0.39, 0.95)	Moderate	0.698	0.0	0.055
	ILD	0.49 (0.32, 0.76)	High	0.011	52.3	0.381
Blood parameters	CK	−1189.96 (−2132.74, −247.18)	Moderate	<0.0001	84.5	0.182
	LDH	−336.52 (−514.40, −158.64)	Moderate	0.093	44.8	—
	ALT	36.29 (−313.18, 385.77)	Low	0.001	85.5	—
	ESR	4.4 (−6.2, 14.9)	Low	0.028	60.2	—
Autoantibodies	Anti-TIF1γ	4.68 (3.37, 6.48)	High	<0.0001	68.8	0.543
	Anti-NXP2	1.16 (0.73, 1.87)	Moderate	0.278	17.4	0.271
	Anti-c	1.59 (0.33, 7.74)	Low	0.217	34.5	—
	Anti-HMGCR	0.55 (0.19, 1.61)	Low	0.277	21.6	—
	Anti-MDA5	0.17 (0.02, 1.28)	Low	0.457	0.0	—
	Anti-Mi2	1.05 (0.28, 3.92)	Low	0.381	5.6	—
	Anti-SRP	0.40 (0.14, 1.21)	Low	0.790	0.0	—
	Any ASS antibody	0.41 (0.26, 0.64)	High	0.746	0.0	<0.001
	Anti-Jo1	0.45 (0.25, 0.84)	High	0.700	0.0	0.051
	Anti-PL7*	0.68 (0.15, 3.07)	Low	0.541	0.0	—
	Anti-PL12	1.59 (0.89, 2.86)	Low	0.789	0.0	—
	Anti-EJ	0.17 (0.07, 0.44)	Low	0.964	0.0	—
	Anti-OJ	1.56 (0.68, 3.52)	Low	0.870	0.0	—
	Anti-KS	1.23 (0.05, 30.12)	Very low	0.717	0.0	—
	MSA negative	0.89 (0.50, 1.59)	Low	0.073	50.4	—
	ANA positivity	0.91 (0.58, 1.41)	Low	<0.0001	75.0	0.113

Malignitás: Kit, mikor, hogyan szűrjünk?

nature reviews rheumatology

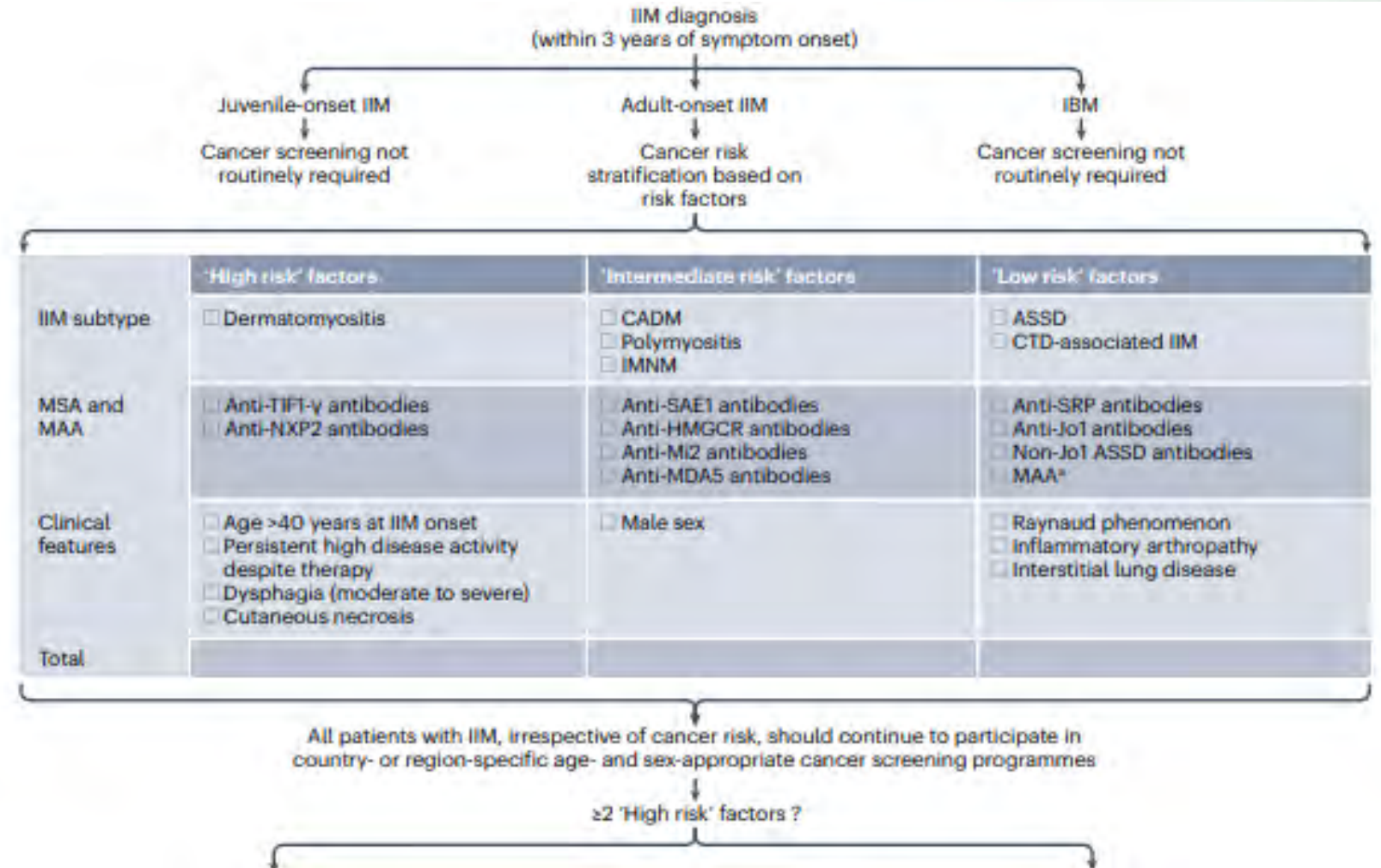
<https://doi.org/10.1038/s41584-023-01045-w>

Evidence-based guidelines

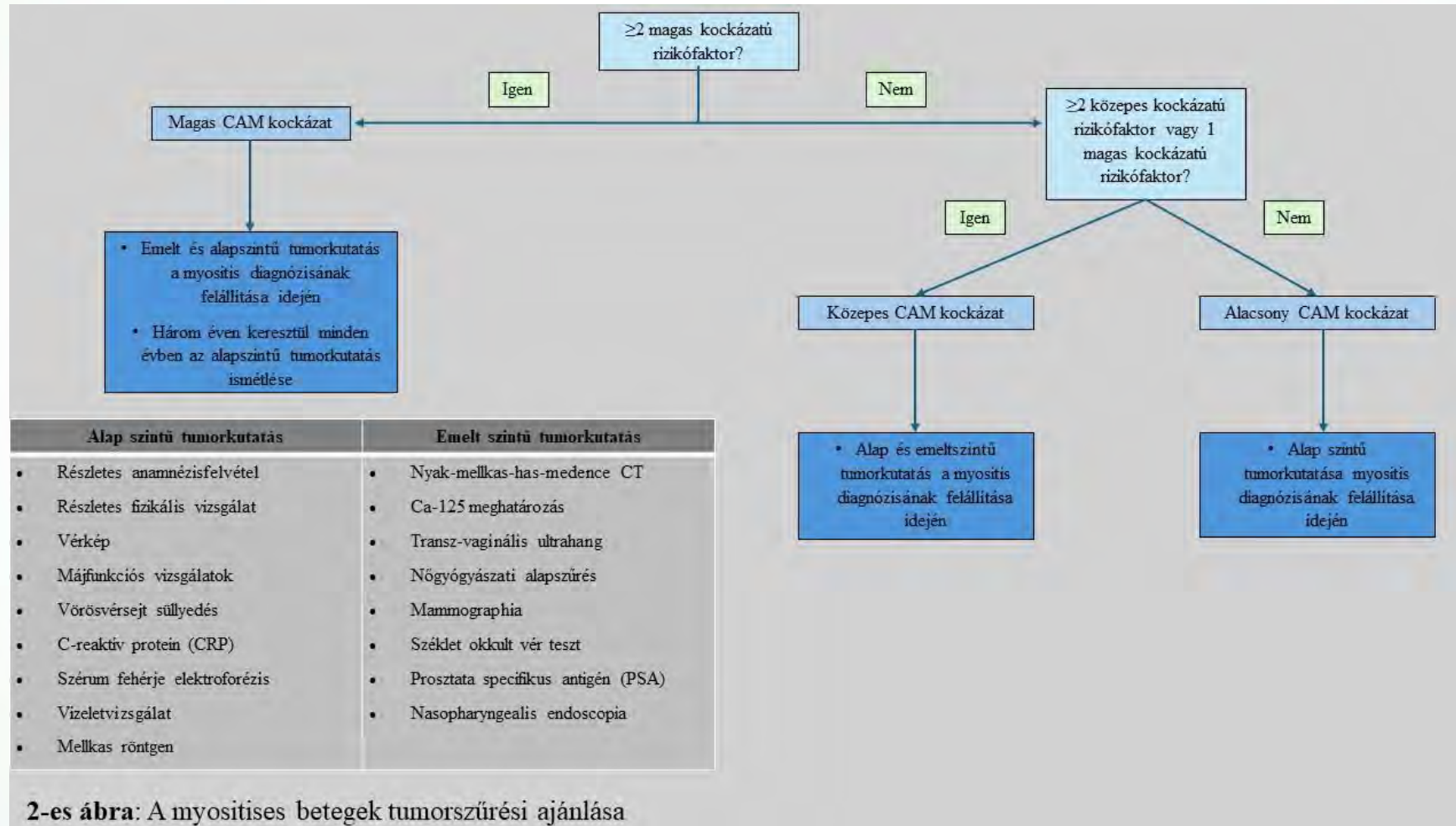
Check for updates

International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper



Malignitás: Kit, mikor, hogyan szűrjünk?



Kezelés: általános megfontolások

A kezelés tervezésekor meghatározandó kérdések	Tennivalók
Biztos-e a diagnózis?	Myositist utánzó kórképek kizárása: dystrophia, endokrin, toxikus myopathia, infekció, polymyalgia rheumatica, stb.
Mennyire aktív a betegség?	Aktivitás és irreverzibilis károsodás elkülönítése
Milyen mértékű és súlyosságú belső szervi érintettség áll fenn?	Szervi érintettségek felmérése: ILD; nyelészavar, myocarditis, arthritis, bőr
Van-e a háttérben malignus alapbetegség?	onkológiai konzultáció, tumorkuttás, terápia refrakteritás esetén ismételt tumorkutatás
Milyenek a prognosztikai tényezők?	Rizikóstratifikáció: életkor, autoantitest, társbetegségek, szervi érintettségek
Milyenek a kezelés potenciális mellékhatásainak rizikói?	Szűrővizsgálatok, prevenció és monitorizálás: fényvédelem, osteoporosis, infekciók, diabetes, hypertonia, stb.

Gyógyszeres kezelés



DEBRECENI
EGYETEM

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
ÉS	Folyamatos gyógytorna				



Nature Reviews | Rheumatology

Az IVIG hatékonysága dermatomyositisben (ProDerm)

Primary endpoint:
TIS responders at Week 16
(minimal improvement: ≥ 20)

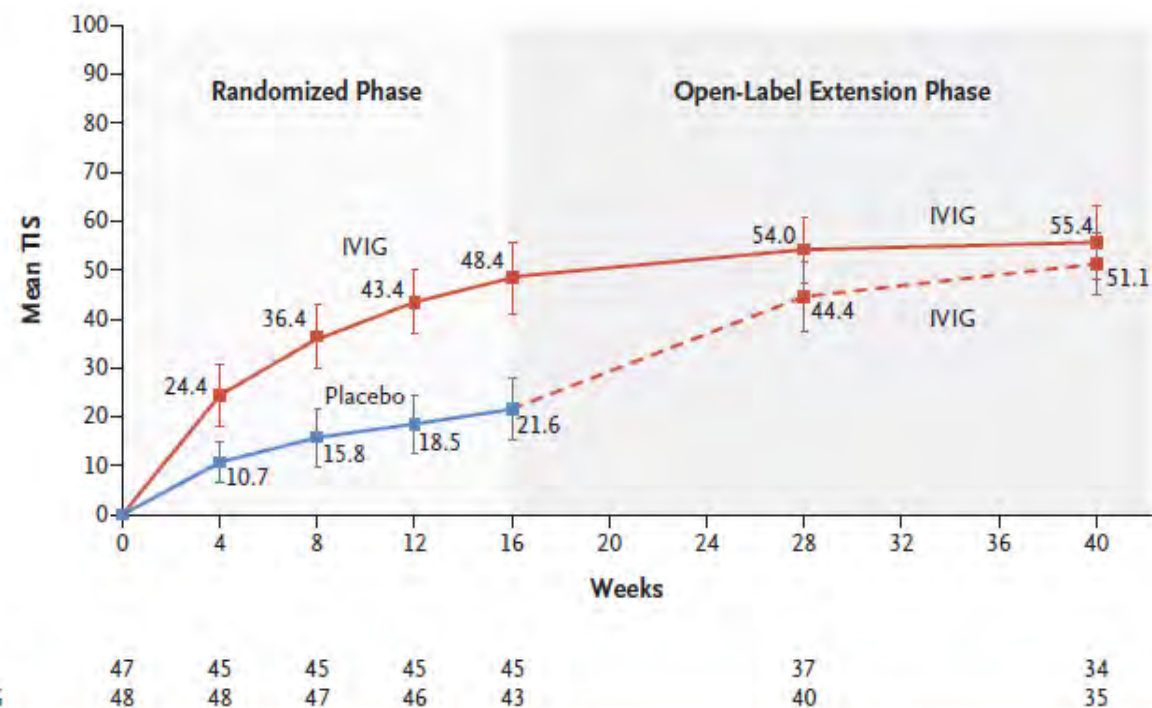
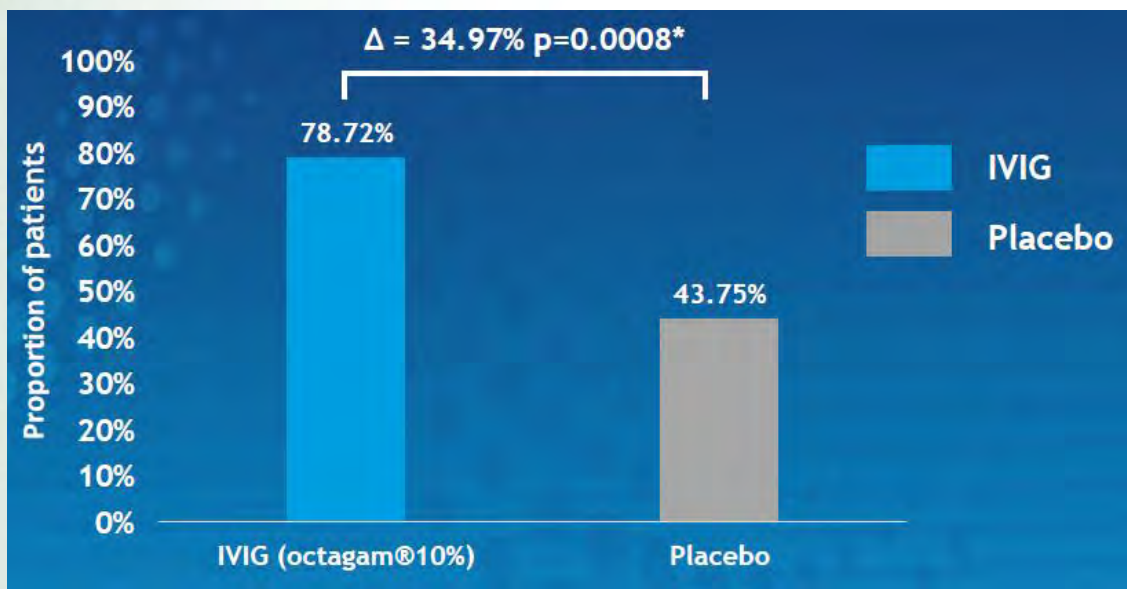


Figure 2. Total Improvement Score (TIS) at Week 16 and Week 40.

Shown is the mean TIS up to the end of the double-blind, randomized, placebo-controlled phase at week 16 and up to the end of the open-label extension phase at week 40. The TIS is a weighted composite score reflecting the change over time in a core set of six measures of myositis activity; scores range from 0 to 100, with higher scores indicating greater improvement (see the Supplementary Appendix). Conclusions cannot be drawn from the results from week 16 to week 40 (the open-label extension phase), because these results are descriptive only. I bars represent 95% confidence intervals.

British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

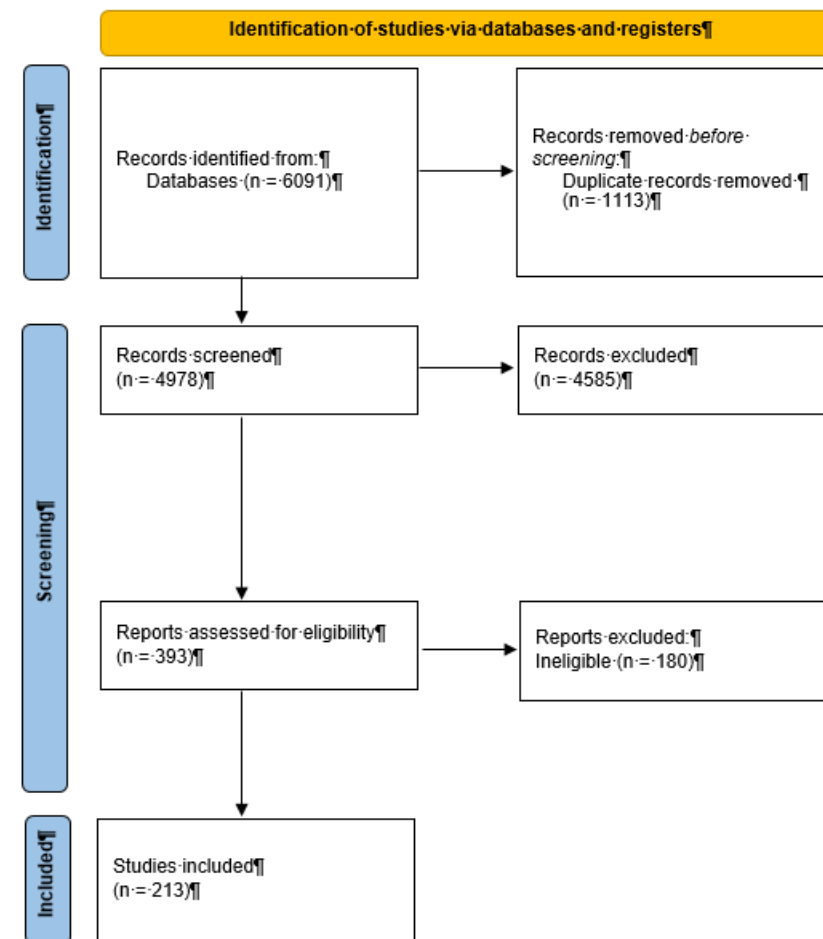
Alexander G. S. Oldroyd^{1,2,3,4,*}, James B. Lilleker^{2,5,*}, Tania Amin⁶, Octavio Aragon^{7,8}, Katie Bechman⁹, Verna Cuthbert¹⁰, James Galloway⁹, Patrick Gordon¹¹, William J. Gregory^{4,12}, Harsha Gunawardena^{13,14}, Michael G. Hanna¹⁵, David Isenberg¹⁶, John Jackman¹⁷, Patrick D. W. Kiely^{18,19}, Polly Livermore^{20,21}, Pedro M. Machado^{22,23,24}, Sue Maillard²⁰, Neil McHugh²⁵, Ruth Murphy²⁶, Clarissa Pilkington²⁰, Athiveeraramapandian Prabu^{27,28}, Phoebe Rushe²⁹, Stefan Spinty³⁰, Joanne Swan³¹, Hasan Tahir^{32,33}, Sarah L. Tansley^{25,34}, Paul Truepenny²⁹



BSR Guideline az IIM kezelésére

**DEBRECENI
EGYETEM****Published: 31 March 2022**

- BSR Creating Clinical Guidelines Protocol using AGREEII (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) methodology
- Key questions: PICO (patient or population, intervention, comparison, outcome) format.
- Each question was subdivided into focused clinical questions during the evidence review and recommendation formulation process.
- GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations methodology.
- Each reference was categorized as
 - High (A),
 - moderate (B)
 - or low/very low (C) quality.
- 1: erős, 2: feltételes ajánlás
- Konszenzus szavazás: SoA >80%



Guidelines



British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy

Alexander G. S. Oldroyd^{1,2,3,4,*}, James B. Lilleker^{2,5,*}, Tania Amin⁶, Octavio Aragon^{7,8}, Katie Bechman⁹, Verna Cuthbert¹⁰, James Galloway⁹, Patrick Gordon¹¹, William J. Gregory^{4,12}, Harsha Gunawardena^{13,14}, Michael G. Hanna¹⁵, David Isenberg¹⁶, John Jackman¹⁷, Patrick D. W. Kiely^{15,19}, Polly Livermore^{20,21}, Pedro M. Machado^{22,23,24}, Sue Maillard²⁰, Neil McHugh²⁵, Ruth Murphy²⁶, Clarissa Pilkington²⁰, Athiveeraramapandian Prabu^{27,28}, Phoebe Rushe²⁹, Stefan Spinty³⁰, Joanne Swan³¹, Hasan Tahir^{32,33}, Sarah L. Tansley^{25,34}, Paul Truepenny²⁹



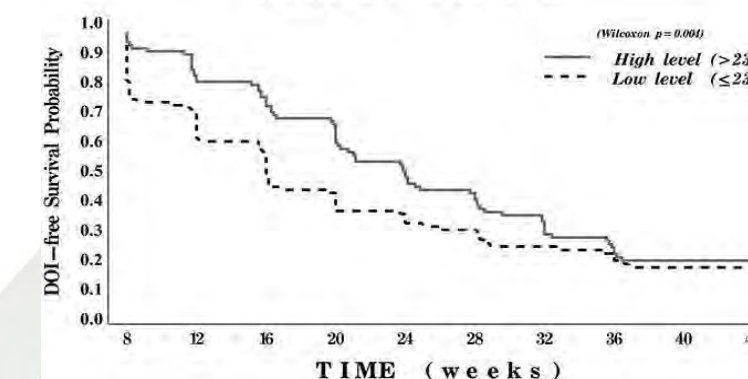
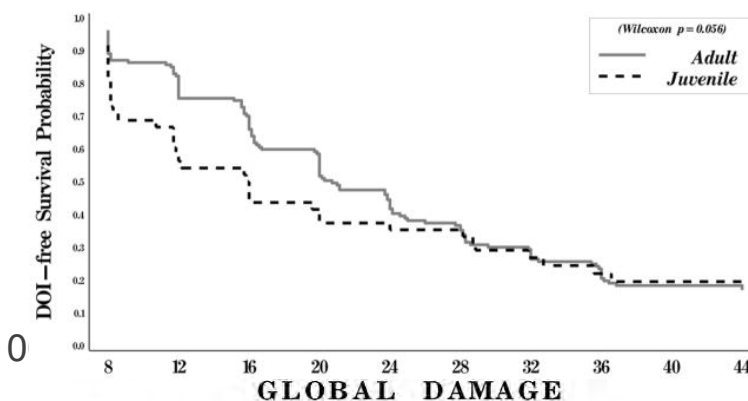
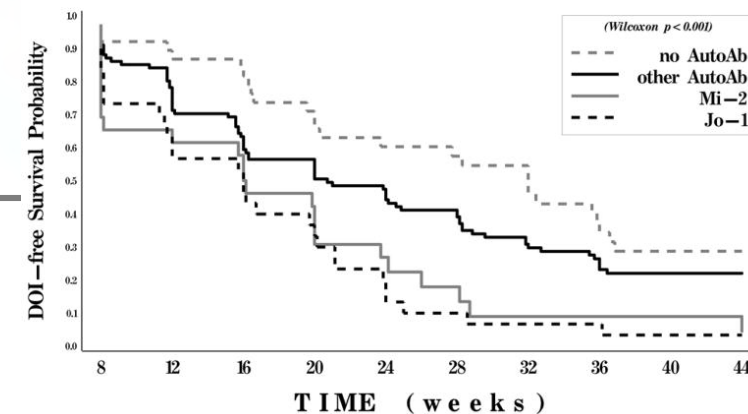
At treatment induction: High dose corticosteroid should be used to treat active muscle inflammation (refer to text for recommended dose). Consider use of IV methylprednisolone	DMARDS should be used to reduce muscle inflammation, achieve clinical remission & reduce steroid burden	Routine assessment of dysphagia is to be considered in all patients	Sun avoidance and use of high factor sunblock is to be considered to reduce likelihood of a disease flare (skin or muscle)	Management of IMM should include a safe & appropriate exercise programme led & monitored by a specialist Physiotherapist / Occupational Therapist to improve QoL & function	Psychological wellbeing & HRQoL should be routinely assessed using an age appropriate tool
In the presence of ILD induction therapy with high dose CS & early use of CYC or RTX is to be considered	MTX, AZA, Tac, CiA & MMF are to be considered for the treatment of active myositis & long-term maintenance of disease remission	Swallowing assessment & involvement of SALT / gastroenterology teams is to be considered in those with dysphagia	Patients should be tested for myositis autoantibodies	Exercise/rehabilitation should be encouraged regardless of disease activity, with the aim of improving psychological wellbeing	Factors negatively impacting upon HRQoL (e.g. skin involvement, pruritis, steroid adverse effects) should be addressed
The use of CiA or Tac, alongside steroids, is to be considered in patients with RP-ILD	A combination of high dose CS & MTX should be used as first-line treatment in most cases (more favourable AE profile compared to prednisolone & CiA)	Interstitial lung disease should be screened for in high risk patients	Routine assessment of pulmonary function, including measurement of transfer factor (DLCO) in juvenile-onset IIM should be performed	Where relevant, targeted exercises given by a specialist physiotherapist or occupational therapist to improve grip strength are to be considered (negative impact of poor grip strength on activities of daily living & QoL)	Psychological wellbeing & psychiatric comorbidities should be assessed
IVIG should be considered as a treatment of severe and/or refractory muscle inflammation, dysphagia, or refractory skin disease	For resistant disease / MTX intolerance: MMF is to be considered as a treatment option to improve skin & muscle disease	Patients should undergo screening for cardiac involvement; serum cardiac damage markers, ECG, ECHO & cardiac MRI are to be considered	Screening for cardiac involvement in patients with juvenile-onset IIM with ECG & ECHO is to be considered	Factors negatively impacting upon HRQoL in children include pain, muscle weakness & poor sleep & should be managed appropriately	Early, complete control of muscle weakness & inflammation sought be sought with the aim of improving outcomes & reducing disease related complications
CYC should be considered as a treatment option for severe &/or refractory IIM, or in the presence of ILD	An early increase in treatment is to be considered in patients with persistent skin disease to aid remission & reduce development of calcinosis	Cardiac troponin I should be used as the preferred serum marker for screening & monitoring cardiac involvement	Assessment & management of CV risk factors is to be considered (see text for details)	Patients with juvenile onset IIM should be assessed for calcinosis	Those wishing to conceive should be advised to plan conception whilst their disease is well controlled
RTX is to be considered as a treatment option for refractory myositis, treatment of refractory skin disease or ILD. It may be particularly effective in juvenile onset IIM, patients with a positive myositis autoantibody profile, or those with lower burden of disease damage	For the treatment of chronic IIM associated ILD, immunosuppression using CS with or without DMARD (AZA, CiA, Tac, MMF) is to be considered. RTX / CYC is to be considered for resistant disease	Routine screening for cancer is not warranted in juvenile-onset IIM	Patients should undergo a regular CV risk assessment	Healthcare professionals should look for signs of CTD overlap (risk of mortality)	Pregnancy should be managed in conjunction with maternal medicine specialists
Abatacept is to be considered as a treatment option in refractory IIM	Oral pred should be tapered according to clinical response	In adult onset IMM, risk of cancer should be considered in all patients & screening should be particularly considered in those with risk factors (refer to text)	A bone health assessment should be performed, regardless of CS therapy & appropriate management instigated	Juvenile-onset IIM should be managed by paediatric specialists	Increased vigilance is required post-partum (risk of flare)
		Systemic immuno-suppressive drugs are to be considered for the treatment of ongoing skin disease activity, including reduced nailfold capillary density	Ethnicity is to be considered when assessing patients (clinical manifestations, associated autoantibodies & risk factors may vary according to ethnicity)	Early referral to a specialist service is to be considered	
				Age-specific considerations should be taken into account when using tools that measure muscle strength, function & QoL	

KEY & ABBREVIATIONS: Guidance applicable to: All ages  Adult onset IIM only  Juvenile onset IMM only 
CS = corticosteroid, MTX = methotrexate, CiA = ciclosporin, Tac = Tacrolimus, IVIG = intravenous immunoglobulin, CYC = cyclophosphamide, RTX = rituximab, HRQoL = Health related Quality of Life, IV = intravenous, RP-ILD = Rapidly progressive Interstitial Lung Disease, Pred = prednisolone, IIM = idiopathic inflammatory myopathy, ECHO = echocardiogram, ECG = Electrocardiogram, SALT = Speech & Language Therapist, CV = cardiovascular

I. Hogyan kezeljük a harántcsíkolt izom gyulladását?

1. Nagy dózisú GC szükséges indukcióként (1, B, 100%)
 - Oralis prednisolone: 0.5-1 mg/kg/nap; általában 40-60 mg (1, B, 100%)
 - Iv. methylprednisolone (2, B, 96%)
 - felszívódási zavar esetén, nagyobb hatékonyság, kisebb toxicitás az oralis GC-hoz képest
2. Az oralis prednisolone dózis csökkentése szükséges a klinikai válasz függvényében (1, B, 100%)
3. DMARD hozzáadása szükséges a szteroidhoz (1, C, 100%)
 - Segíti a remisszió elérését és csökkenti a szteroid dózist
 - Methotrexate, azathioprine, tacrolimus, ciclosporin és mycophenolate mofetil (2, C, 96%)
4. Biztonságos és adekvát gyógytorna alkalmazása szükséges képzett gyógytornász vezetésével (1, B, 100%)
5. IVIG adása javasolható súlyos és/vagy terápia refrakter formáknál (1, B, 100%)
6. Rituximab adható refrakter myositisben (2, A, 100%), ami különösen hatékony:
 - Juvenilis formákban;
 - Pozitív myositis antitest esetén
 - Alacsony betegség károsodási index esetén
7. Cyclophosphamid terápiás lehetőség súlyos/refrakter esetekben (1, B, 100%)
8. Abatacept adható terápia refrakter esetekben (2, B, 100%)

AUTOANTIBODIES



II. Hogyan kezeljük az IIM bőrtüneteit?

1. A GC/csDMARD refrakter bőrtünetek esetén Rituximab adása megfontolandó (2, B, 100%)
2. A GC/csDMARD refrakter bőrtünetek esetén IVIG adása megfontolandó (1, B, 100%)
3. Fel kell hívni a figyelmét a betegnek a napfény kerülésére, illetve magas faktorszámú fényvédő használatára (2, C, 100%), amivel csökkenthető a relapszusok száma

Overall, there was a significant improvement in the cutaneous disease activity after rituximab therapy, because the baseline to follow-up (week 36) VAS [mean (S.D.)] improved from 3.22 (2.46) to 1.72 (2.09), $P = 0.0002$ [median (interquartile range): from 3.3 (1–5.7) to 0.8 (0.1–3.2), $P < 0.001$].

PRODERM Study	IVIG BSL	IVIG 16 week	PBO BSL	PBO 16 week	p
CDASI total activity score	19.0	10.3	18.8	17.0	<0.0001

Rheumatology key messages

- Several environmental factors were related to disease flare in subjects with DM.
- Sun exposure and NSAID use were the most significant environmental risk factors associated with flare in DM.

Gulnara Mamirova et al. *Rheumatology* 2017;56:13421347 doi:10.1093/rheumatology/kex162

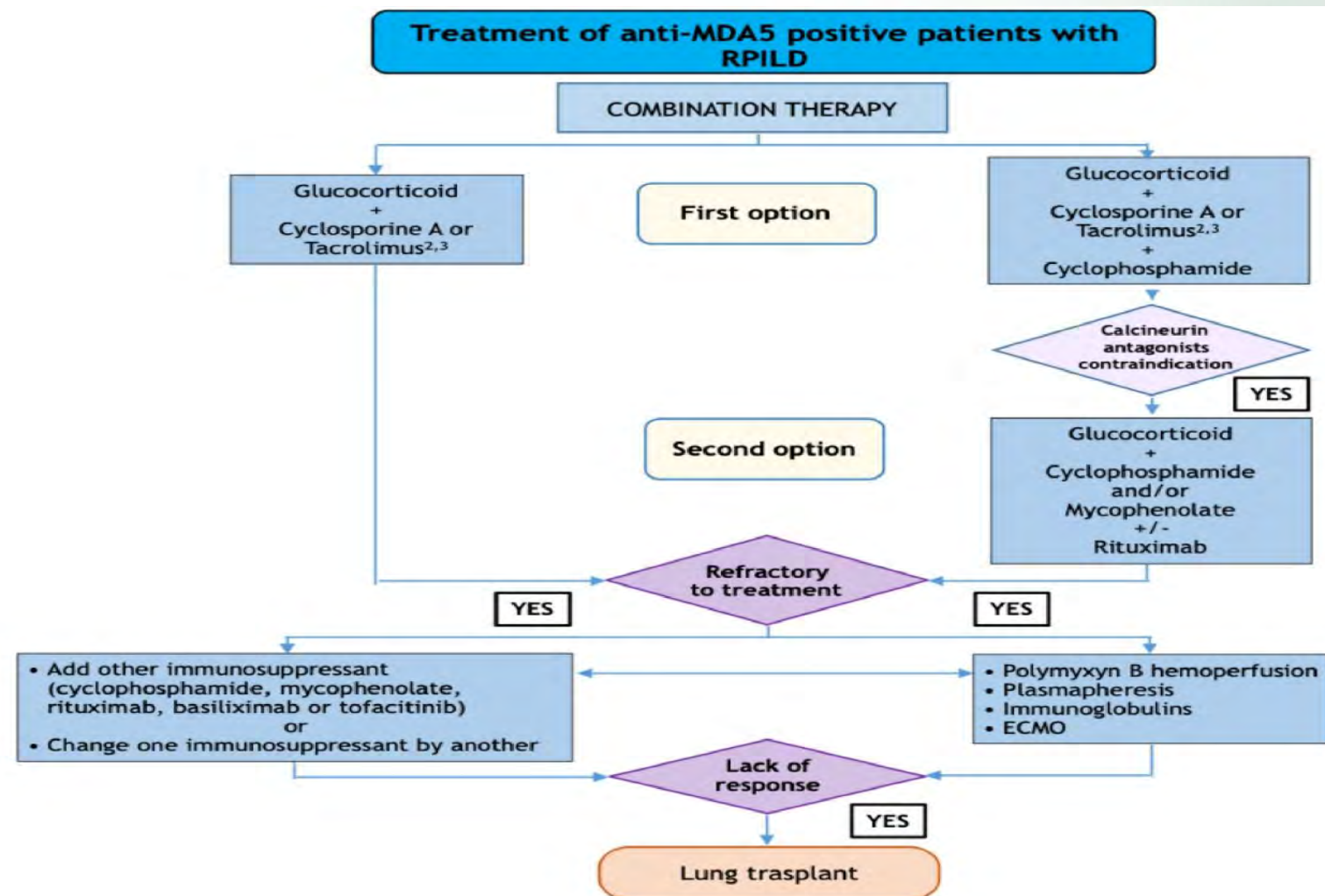
US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02728752> (2021).

Rohit Aggarwal, et al: Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab, *Rheumatology*, Volume 56, Issue 2, February 2017, Pages 247–254,



III. Hogyan kezeljük az IIM-ILD-t?

1. Az ILD szűrését el kell végezni (1, B, 100%)
2. Chronikus, IIM asszociált ILD esetén
 - Immunszuppresszió javasolt szteroiddal és egy DMARD kezeléssel (azathioprine, ciclosporin, tacrolimus, mycophenolate) (2, C, 100%).
 - Rituximab, vagy cyclophosphamide javasolható terápia refrakter esetekben (2, C, 100%).
3. RP-ILD esetén
 - Indukciós kezelés szükséges nagy dózisú szteroiddal (2, C, 96 %)
 - Emellé ciclosporin, vagy tacrolimus adása javasolt (2, C, 96%)
 - Cyclophosphamid, vagy RTX kezelés alkalmazása megfontolandó korán, az indukciós kezeléssel (2, C, 96%)



IV. Hogyan csökkentjük a csonttörési rizikót IIM-ben?

1. Csont-egészség vizsgálat és kezelés szükséges minden beteg esetében a diagnóziskor, a GC kezeléstől függetlenül (1, B, 100%)

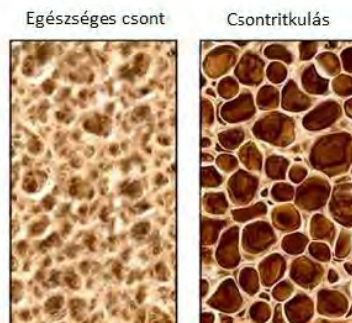
- DEXA
- FRAX score
- Steroid dose adjusment
- Vitamin D3, calcium
- bisfoszfonát

Amit a csontritkulásról
tudni érdemes
autoimmun
betegeknek



Mi az a csontritkulás?

A csontváz megbetegedése, lényege a csont mennyiségének csökkenése, a csont szerkezetének károsodása, mely **csonttörések** megnövekedett kockázatával jár.



Magyarországon 900 ezer embert érint, 2:1 arányban nőket, elsősorban változó kort követően. Kevés jellegzetes tünete van, általában a kis trauma hatására bekövetkező csonttörés hívja fel rá a figyelmet. Jelentkezhet háti és deréktáji fájdalom, háti torzulás, testmagasság csökkenés formájában.



Csontritkulás autoimmun betegségekben

Myositisben és reumatoid arthritisben másodlagosan alakul ki a csontritkulás a betegségekkel járó gyulladásos folyamatok, és a **szteroid terápia** együttes hatásának eredményeképpen.

Szteroidok okozta csontritkulás

A szer hatására csökken a kalcium bélből történő felszívódása, fokozódik a vizelettel történő ürülése, és károsodik a csont felépítéséért felelős molekulák működése.

A hosszabb távon (több mint 3 év) szteroid kezelés alatt álló betegek 30%-ában alakul ki szteroid okozta csontritkulást követő csonttörés.



Készítette:

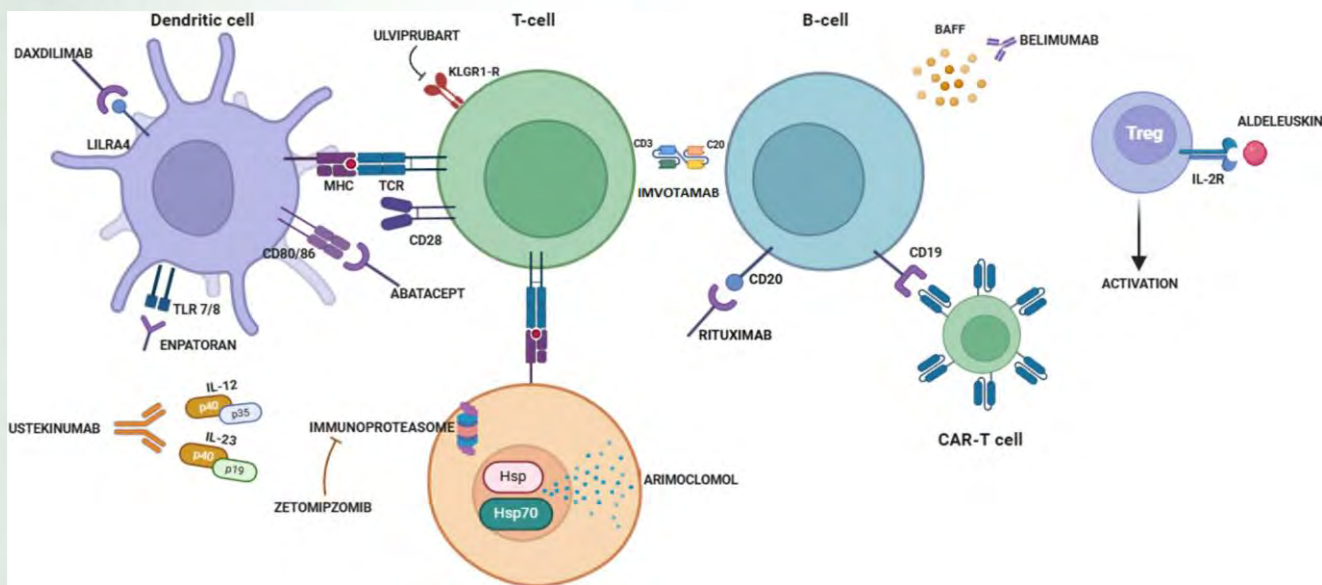
Vincze Anett
Dr. Griger Zoltán

Támogatók:

Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Belgyógyászati Klinika
Emberi Erőforrások Minisztériuma
Emberi Erőforrás Támogatáskezelő
Új Nemzeti Kiválóság Program

A tájékoztató az Új Nemzeti Kiválóság Program által támogatott projekt keretében valósult meg.

Potenciális terápiás célpontok

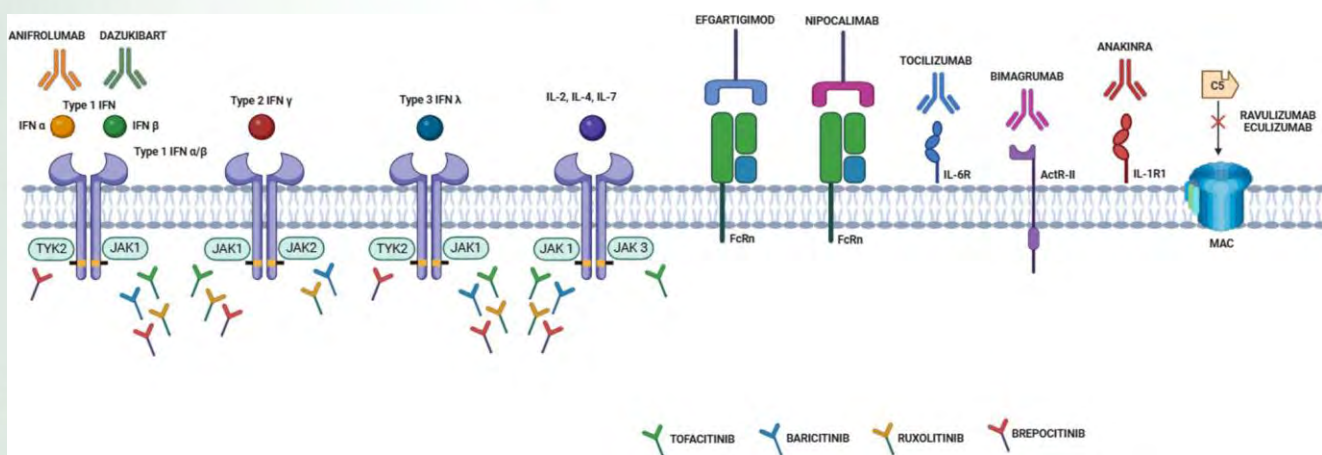


B-sejt gátlás
(Rituximab, obinutuzumab, ublituximab, belimumab)

Interferon útvonal
(anifrolumab, dasukibart, brepocitinib)

Plazmasejt gátlás
(darutumumab)

Komplement gátlás
(eculizumab, zilucoplan)



T-sejt gátlás
(Abatacept)

FcRn gátlás
(Efgartimimod, nipocalimab, etc.)

Fázis 3 klinikai vizsgálatok myositisben

- Dupla-vak, placebo kontroll (2005-2025)

2005
Rituximab

2017
Abatacept

2021
Ravulizumab

2022
Efgartigimod

2024
Anifrolumab

2016
IVIg

2018
Lenabasum

2022
Brepocitinib

2023
Dazukibart

2025
CAR-T

Történeti alap

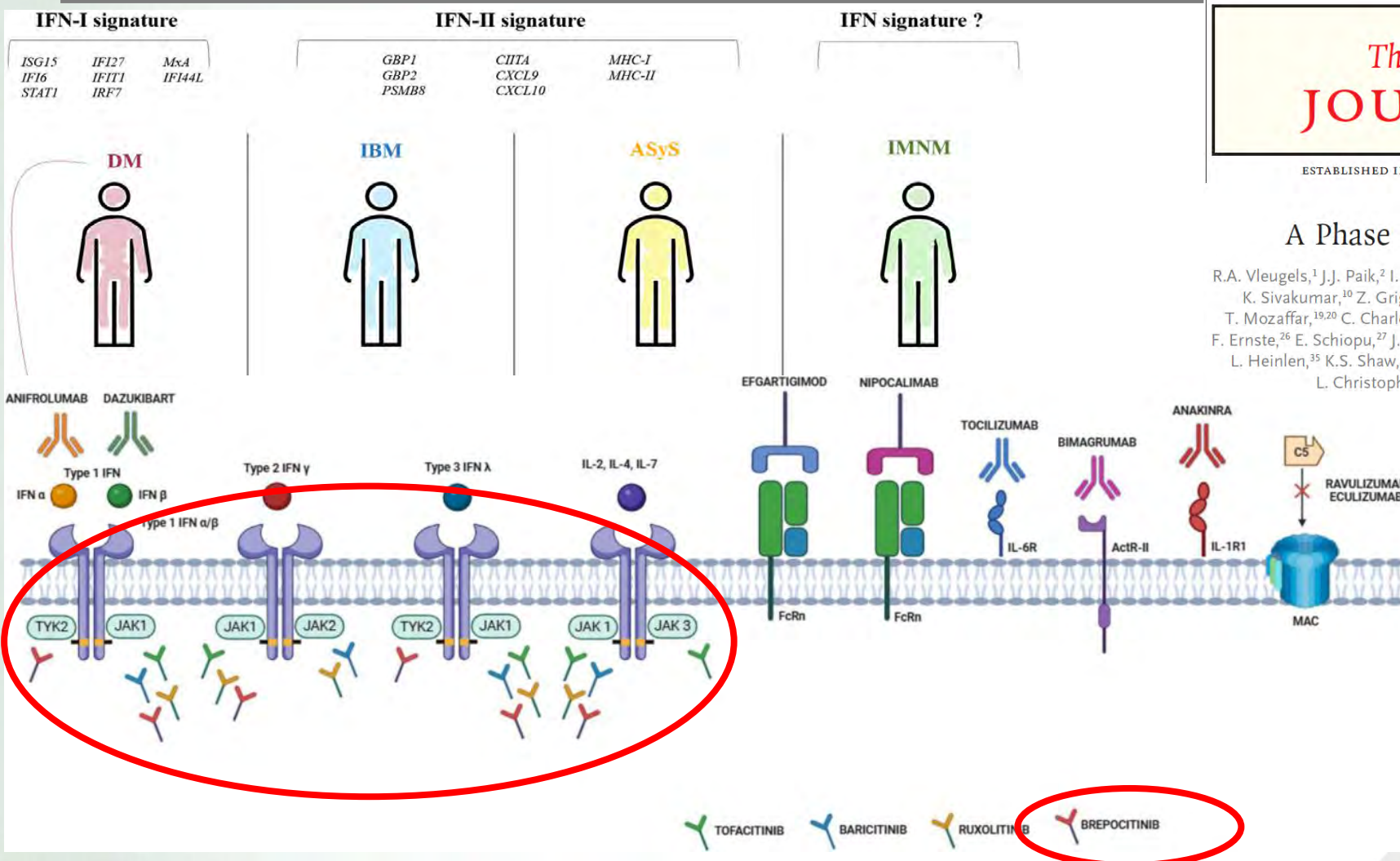
Ébredés

Modern terápiás boom

Brepocitinib (LISRAYA): szelektív JAK1/TYK2 inhibitor



DEBRECENI
EGYETEM



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 14/21, 2026

VOL. 394 NO. 19

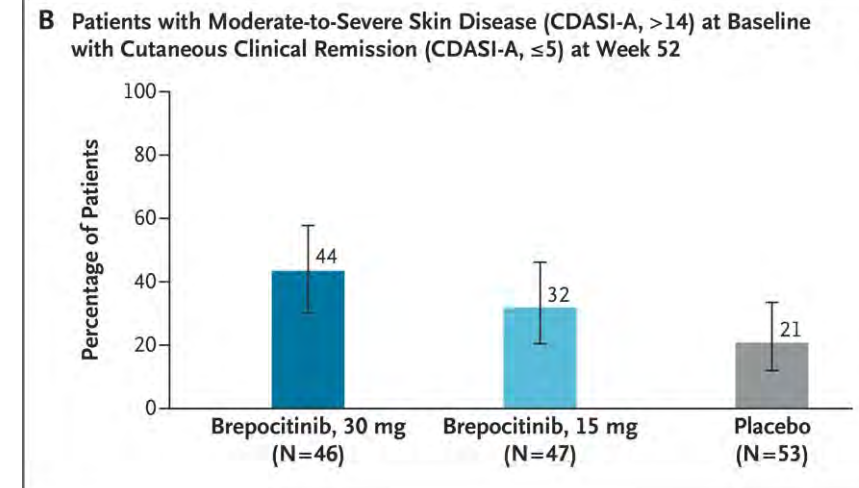
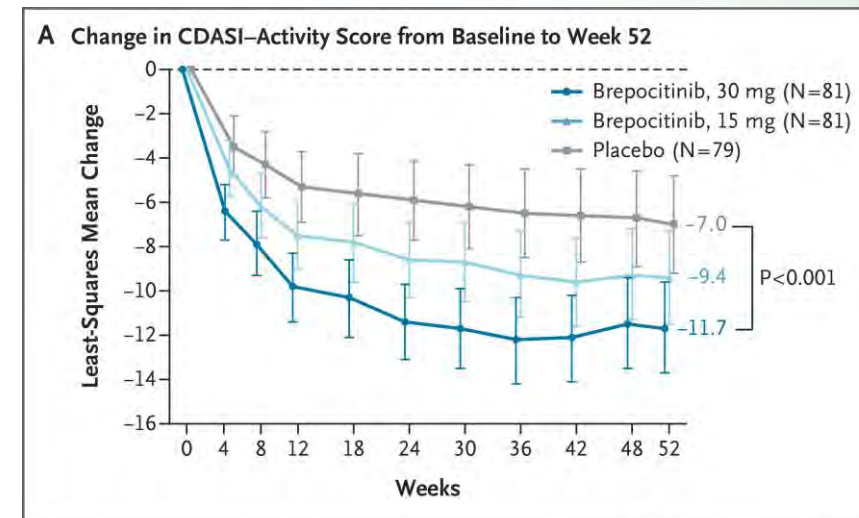
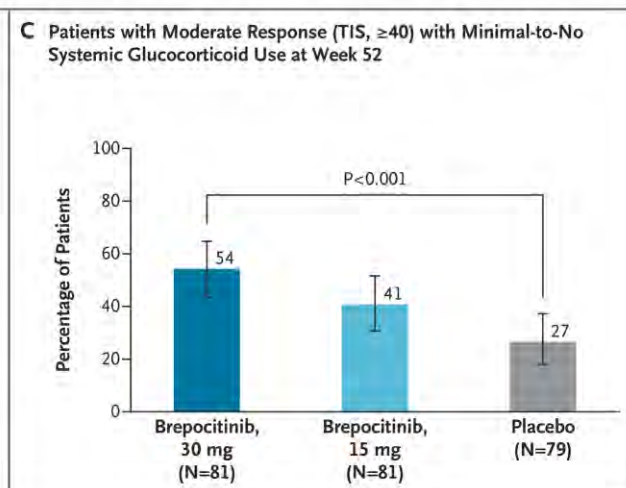
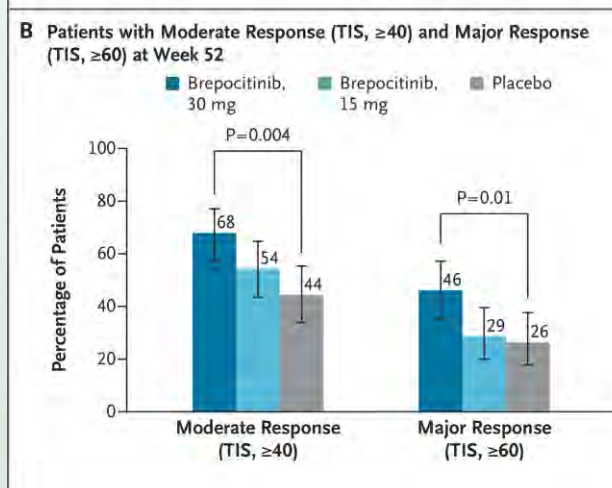
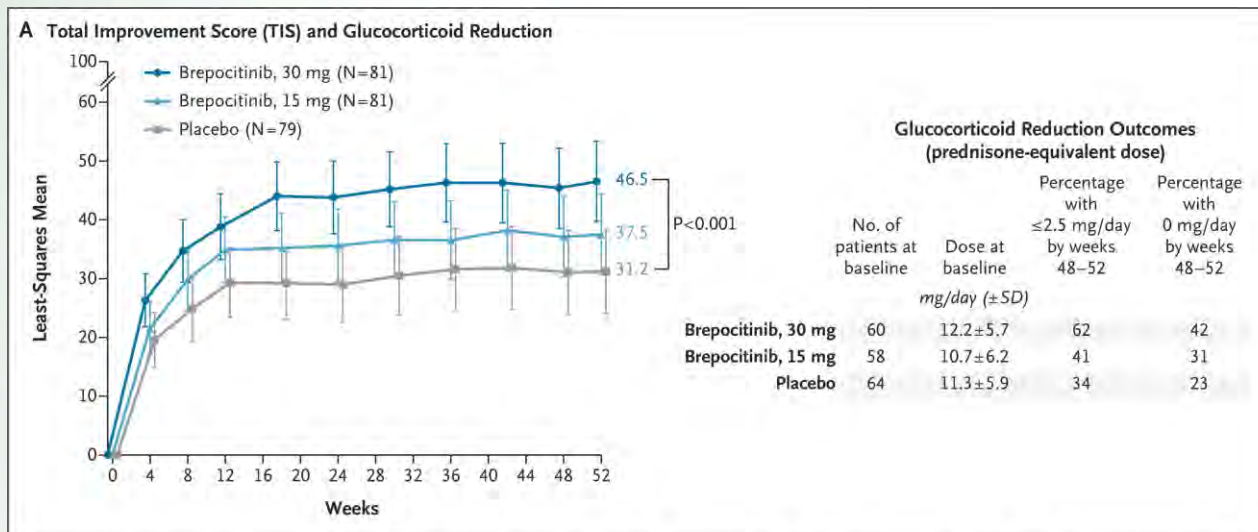
A Phase 3 Trial of Brepocitinib in Dermatomyositis

R.A. Vleugels,¹ J.J. Paik,² I. Bauer Ventura,³ A.R. Mangold,⁴ P.C. Gandiga,⁵ A. Haemel,⁶ H. Chinoy,^{7,8} Y.M. Hussain,⁹ K. Sivakumar,¹⁰ Z. Griger,¹¹ E.B. Lee,¹² F. Bozan,^{13,14} C.-Y. Hsu,¹⁵ A. Femia,¹⁶ M.M. Dimachkie,¹⁷ M.S. Min,¹⁸ T. Mozaffar,^{19,20} C. Charles-Schoeman,²¹ D.R. Fernandez,²² O. Onajin,²³ R. Campanilho-Marques,²⁴ G. Marder,²⁵ F. Ernste,²⁶ E. Schiopu,²⁷ J. Sluzevich,²⁸ D. Pearson,²⁹ S. Lindsey,³⁰ M. Luggen,³¹ M.R. Bubb,³² E. Boh,³³ R. Maganti,³⁴ L. Heinlen,³⁵ K.S. Shaw,^{36,37} M.D. Cascino,³⁶ P.N. Mudd, Jr.,³⁶ J. Vencovsky,³⁸ A.P. Fernandez,³⁹ D. Fiorentino,⁴⁰ L. Christopher-Stine,² V.P. Werth,^{41,42} and R. Aggarwal,⁴³ for the VALOR Investigators*

Brepocitinib: A dermatomyositis pathogenezisében szerepet játszó kulcs citokinek jelátvitelének gátlása:

- I-es és II-es típusú Interferon
- IL-6, IL-10
- IL-12, IL-23

A brepocitinib jelentősen csökkenti a dermatomyositis aktivitását és a glükokortikoid igényt



Brepocitinib (LISRAYA): szelektív JAK1/TYK2 inhibitor



An official website of the United States government [Here's how you know](#)

[Search](#)

[Menu](#)

[← Home](#) / [News & Events](#) / [FDA Newsroom](#) / [Press Announcements](#) / [FDA Approves First Oral Drug Indicated to Treat Dermatomyositis in Adults](#)

FDA NEWS RELEASE

FDA Approves First Oral Drug Indicated to Treat Dermatomyositis in Adults

Lisraya is the first FDA-approved oral treatment option for patients with dermatomyositis, addressing the high unmet need for this rare disease.

More Press Announcements

For Immediate Release: August 27, 2026

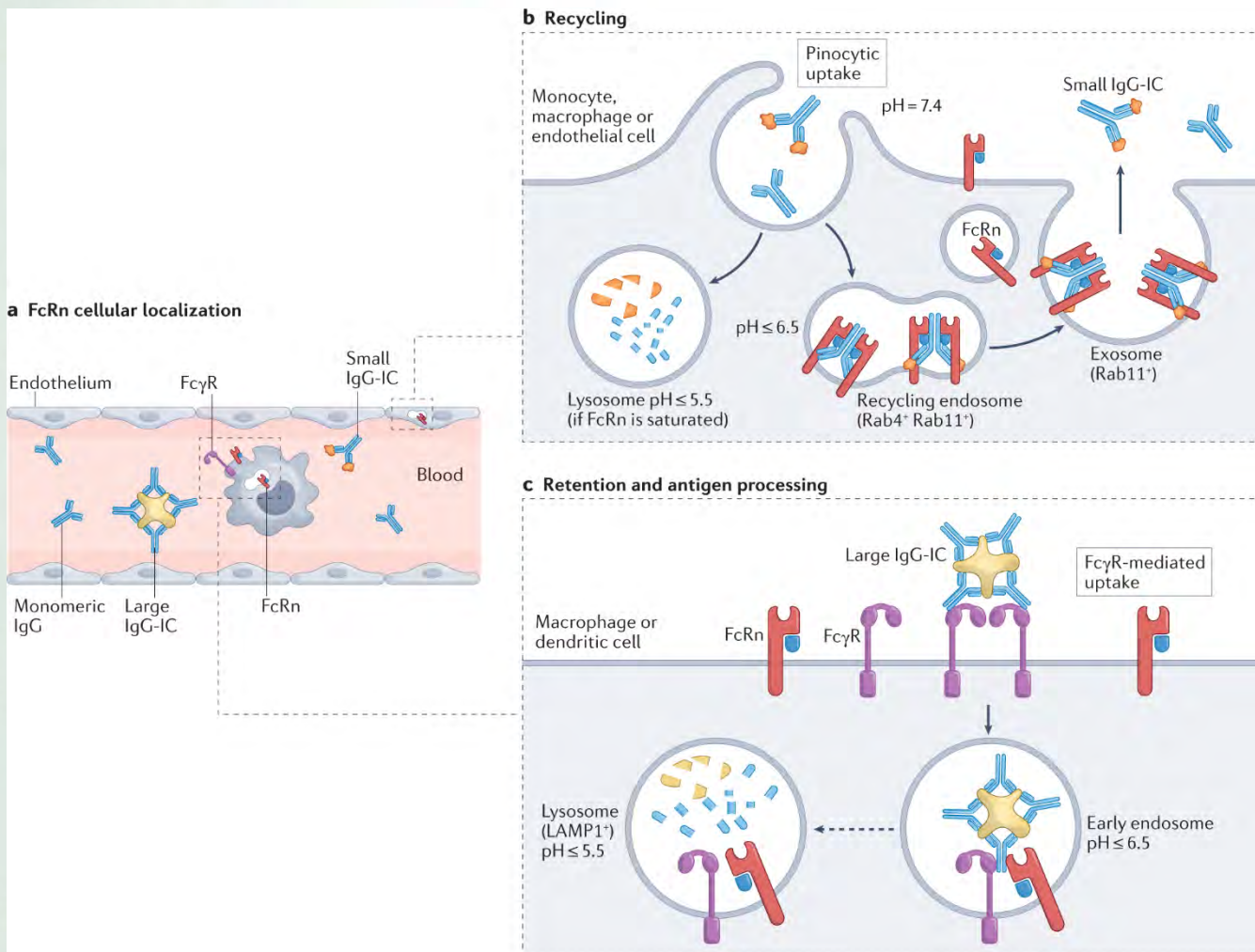
The U.S. Food and Drug Administration has approved Lisraya (brepocitinib) tablets for the treatment of dermatomyositis in adults. For decades, dermatomyositis patients have had limited treatment options to manage their symptoms. The approval of Lisraya offers patients an important new alternative by providing an effective oral treatment option.

Content current as of:
08/27/2026

Regulated Product(s)
Drugs

[Feedback](#)

FcRn gátlás (efgartigimod)



Tervezett Fc fragment: Humán IgG: Magas affinitású FcRn kötődés

Kompetitív kötődés az FcRn-hez az endogén (patológiás) IgG-vel

A nem kötődő (patológiás) IgG lizoszómális degradációja

Az IgA, IgM, albuminszint nem változik

Nem depletálja a B-sejteket: gyors rekonstrukció

Gyors, azonnali hatás

Gyors patológiás autoantitest titer csökkentés a B-sejtek és más immunglobulin alosztályok megkímélésével

FcRn gátlás (ALKIVIA)

The 24-week phase 2 study enrolled 89 participants with a mean age of 56.6 years and median time since diagnosis of 4.4 years; 76.4% were female and 71.8% were White

Figure 1A. Mean ($\pm$ SE) TIS over time

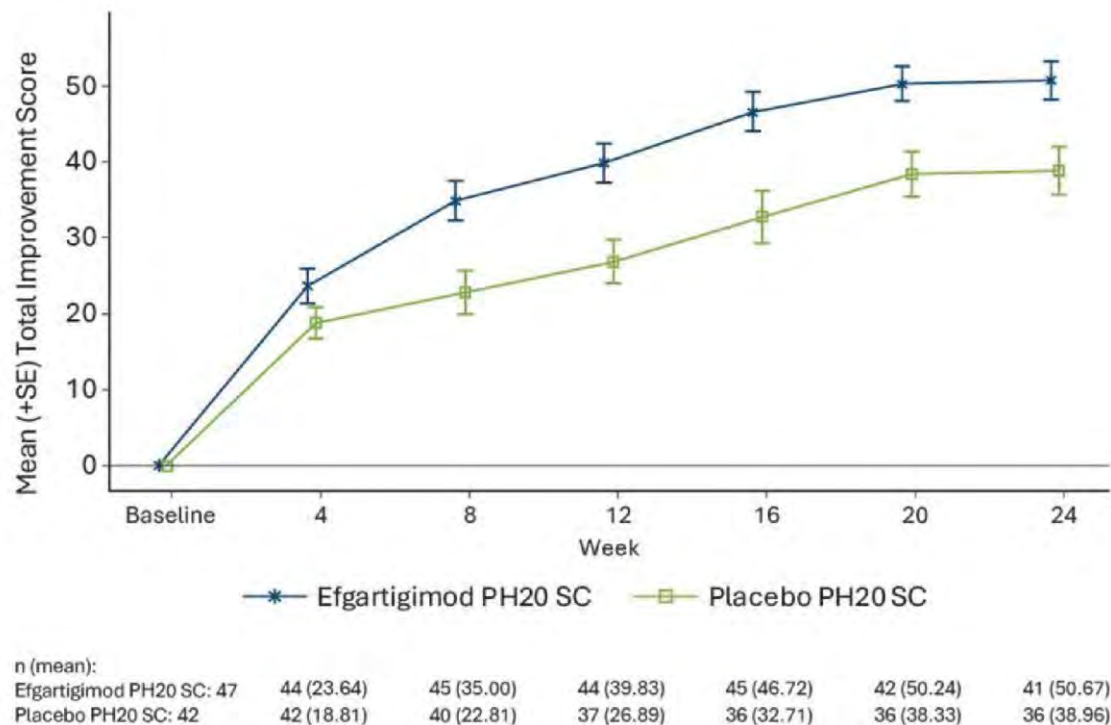
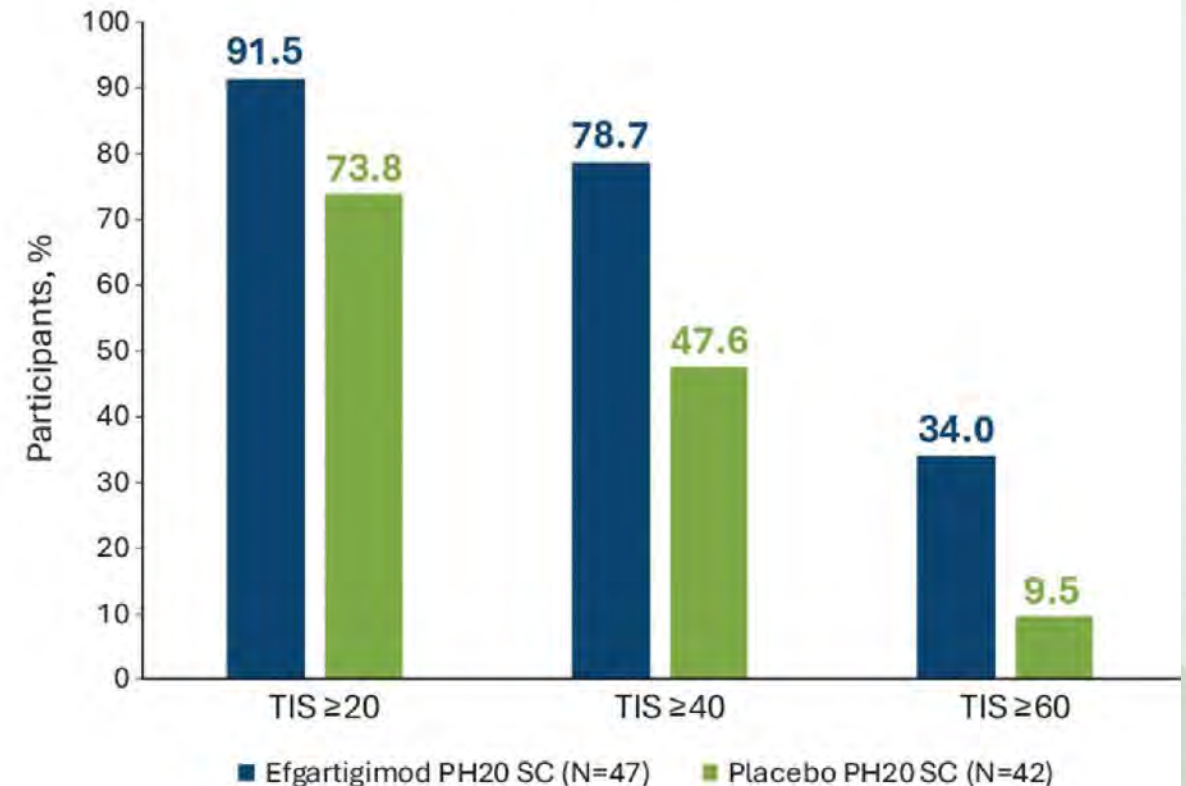


Figure 1B. Proportion of participants with TIS ≥ 20 , ≥ 40 , and ≥ 60 at Week 24



FcRn gátlás (ALKIVIA) Phase 3 TOPLINE RESULTS

- August 17, 2026, 7:00 AM CET: Amsterdam, the Netherlands – argenx SE (Euronext & Nasdaq: ARGX), a global immunology innovation company, today announced positive topline results from the ALKIVIA Phase 3 study evaluating VYVGART® Hytrulo (efgartigimod alfa and hyaluronidase-qvfc) in adults with autoimmune myositis.
- Study met its primary endpoint ($p=0.0011$): In the combined immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) and dermatomyositis (DM) population, patients treated with efgartigimod demonstrated statistically significant and clinically meaningful 15.4-point greater improvement in mean Total Improvement Score (TIS) at Week 52 versus placebo (47.95 vs 32.56).
- Rapid and sustained treatment benefit
- In the combined population, patients treated with efgartigimod consistently showed improvements over placebo starting at Week 4 that were statistically significant and sustained through the full year of treatment, even with steroid tapering.
- Magnitude of clinical improvement consistent across both IMNM and DM
- In prespecified subtype analyses, the primary endpoint of Mean TIS at 52 weeks was also met in IMNM patients treated with efgartigimod ($p=0.0048$), with a 14.8-point greater improvement over placebo (45.05 vs 30.24). In DM, a similar clinically meaningful improvement of 14.5 points ($p=0.1093$) was observed (51.51 vs 36.96), though statistical significance was not reached in this smaller cohort.
- Clinical impact observed in both muscle and skin measures
- In both IMNM and DM, all six core set measures of TIS contributed to the treatment effect, each favoring efgartigimod over placebo, spanning muscle strength, everyday physical function, and disease activity beyond the muscle. In DM, improvement in skin disease activity was also observed.
- Efgartigimod was well-tolerated by patients in the ALKIVIA study. The observed safety profile was consistent with prior studies and the known safety profile of efgartigimod.

Potenciális gyulladás IIM-ben?



DEBRECENI
EGYETEM

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 22, 2024

VOL. 390 NO. 8

CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease — A Case Series with Follow-up

Fabian Müller, M.D., Jule Taubmann, M.D., Laura Bucci, M.D., Artur Wilhelm, Ph.D., Christina Bergmann, M.D., Simon Völkl, Ph.D., Michael Aigner, Ph.D., Tobias Rothe, Ph.D., Ioanna Minopoulou, M.D., Carlo Tur, M.D., Johannes Knitza, M.D., Soraya Kharboutli, M.D., Sascha Kretschmann, Ph.D., Ingrid Vasova, M.D., Silvia Spoerl, M.D., Hannah Reimann, Ph.D., Luis Munoz, M.D., Roman G. Gerlach, Ph.D., Simon Schäfer, Ph.D., Ricardo Grieshaber-Bouyer, M.D., Anne-Sophie Korganow, M.D., Dominique Farge-Bancel, M.D., Dimitrios Mougiakakos, M.D., Aline Bozec, Ph.D., Thomas Winkler, Ph.D., Gerhard Krönke, M.D., Andreas Mackensen, M.D., and Georg Schett, M.D.

Editorial

June 27, 2023

CD19-Targeting CAR T-Cell Therapy for Antisynthetase Syndrome

Ingrid E. Lundberg, MD, PhD^{1,2,3}; Angeles S. Galindo-Feria, MD, PhD^{1,2,3}; Begum Horuluoglu, PhD^{1,2,3}

» Author Affiliations | Article Information

JAMA. 2023;329(24):2130-2131. doi:10.1001/jama.2023.7240

Rheumatology, 2024, 63, e12–e14
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead330>
Advance access publication 11 July 2023
Letter to the Editor



British Society for
Rheumatology

RHEUMATOLOGY

OXFORD

Letter to the Editor (Case report)

Rescue therapy of antisynthetase syndrome with CD19-targeted CAR-T cells after failure of several B-cell depleting antibodies

Jule Taubmann^{1,2,†,*}, Johannes Knitza^{1,2,†}, Fabian Müller^{2,3}, Simon Völkl³, Michael Aigner³, Arnd Kleyer^{1,2}, Regina Gary³, Sascha Kretschmann³, Sebastian Boeltz^{1,2}, Armin Atzinger⁴, Torsten Kuwert⁴, Frank Roemer⁵, Michael Uder⁵, Andreas Mackensen^{2,3}, Georg Schett^{1,2}

¹Department of Internal Medicine 3, Rheumatology and Immunology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg and

JOURNAL ARTICLE

Chimeric antigen receptor T cell therapy: a new emerging landscape in autoimmune rheumatic diseases

Xia Lyu, Latika Gupta, Eleni Tholouli, Hector Chinoy

Rheumatology, Volume 63, Issue 5, May 2024, Pages 1206–1216,

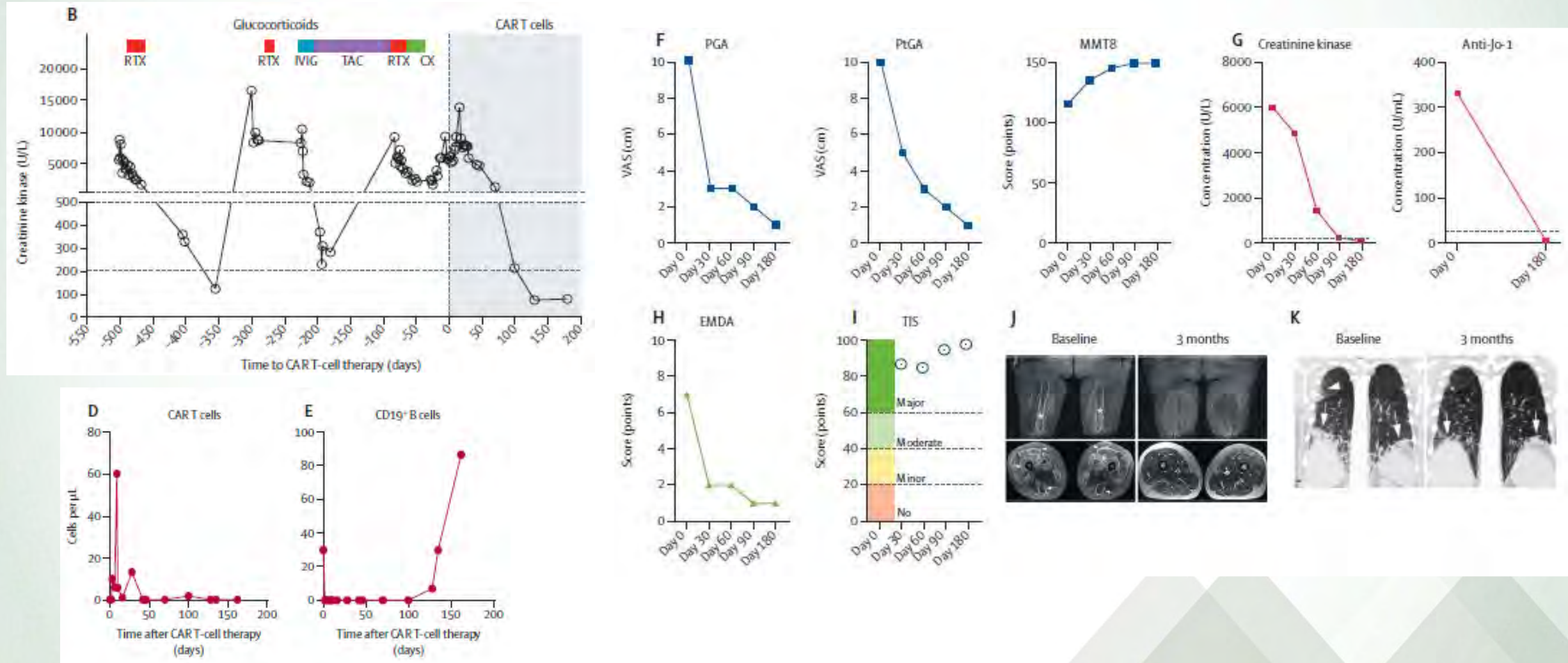
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead616>

Published: 20 November 2023 Article history

CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome



DEBRECENI
EGYETEM



CD19-targeted CAR T cells in refractory myositis?



[Home](#) [News](#) [Media](#) [Partners](#) [More](#)

[Subscribe](#) [My Account](#)

Choose Specialty

[News](#) | [Articles](#) | September 2, 2026

Novartis, BMS Pause Autoimmune CAR-T Trials After Safety Events

Novartis suspended several autoimmune and neurology trials of rap-cel after 3 patient deaths linked to immune effector cell-associated hemophagocytic syndrome, and BMS separately paused zola-cel studies after observing inflammatory safety events.

Novartis has suspended several autoimmune and neurology trials of its investigational CD19 [CAR-T](#) therapy rapcabtagene autoleucel (rap-cel) after 3 patients died following serious cases of immune effector cell-associated hemophagocytic syndrome (IEC-HS).^{1,2} Bristol Myers Squibb has separately paused at least some studies of its own CAR-T candidate, zolacabtagene autoleucel (zola-cel), after observing transient and reversible inflammatory events in its autoimmune development program.^{1,2}



Trending on CGTlive®

- 1 Mivocabtagene Autoleucel Shows Durable 1-year Benefit in SPS, gMG

T cell engagers in refractory myositis?

nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04238-4>

Bispecific T cell engagers for treatment-refractory autoimmune connective tissue diseases

Received: 20 June 2025

Accepted: 21 January 2026

Published online: 19 February 2026

Check for updates

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

Autoimmune-mediated connective tissue diseases such as antisynthetase syndrome (ASyS) and systemic sclerosis (SSc) have a high unmet medical need. Here we report on treatment under compassionate use with the CD19×CD3 T cell engager (1CE) blinatumomab and the BCMA×CD3 1CE teclistamab in five patients with treatment-refractory ASyS and in five patients with treatment-refractory SSc, respectively. Induction therapy with blinatumomab or teclistamab reduced target cells in affected muscle and skin, respectively, and decreased autoantibody titers. Blinatumomab induced rapid clinical, serological and histological improvement of myositis and stabilization of interstitial lung disease (ILD) in patients with ASyS. Teclistamab improved skin fibrosis, stabilized ILD and resolved tendon friction rubs in patients with SSc. Inhibition of B cell redifferentiation by maintenance therapy with rituximab (R1X) enabled prolonged disease control, even for patients previously unresponsive to R1X. Treatment was associated with adverse events including cytokine release syndrome (CRS) up to grade 3, in two patients with ASyS and in all patients with SSc. No immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) occurred. Respiratory infections treated with antibiotics occurred in six patients. Blinatumomab and teclistamab may offer potential as rescue therapies for patients with treatment-refractory ASyS and SSc.

- Az IIM-k ritka, autoimmun betegségek, ahol a harántcsíkolt izom gyulladásának következtében izomgyengeség alakul ki
- Gyakori az extramusculáris érintettség: bőr, pulmonalis, ízület, GIT, szív
- A diagnózis felállításához komplex vizsgálatok szükségesek, amelyek alapja az izomerővizsgálat, izombiopszia, enzimszintek és antitestek meghatározása
- 20-25 %-ban a betegség malignitással társul, különösen DM-ben, szűrés javasolt
- Az esetek 70 %-ban (patogén) antitestek lehetnek jelen, amelyek gyakran a rájuk jellemző klinikai fenotípussal társulnak
- A kezelés alapját a glucocorticoidok jelentik, általában különböző immunszuppresszív bázisterápiával és IVIG-gel kombinálva
- A betegség kezdetétől fontos az aktív gyógytorna alkalmazása a gyógyszeres kezeléssel párhuzamosan tapasztalt gyógytornász által irányítva

Köszönöm a figyelmet



griger.zoltan@med.unideb.hu