

Barcelona, a 27 d'octubre de 2012

# Miositis: “com tractar-les?”



Dra Teresa Clavaguera Poch  
Reumatologia Hospital de Palamós (Girona)

---

“ Són malalties autoimmunes definides per inflamació crònica muscular i de causa desconeguda que combina factors genètics i ambientals”

- ▣ **Dermatomiositis (DM)**
  - ▣ **Polimiositis (PM)**
  - ▣ **Miositis per cossos d'inclusió (MCI) esporàdica**
  - ▣ **Miositis autoimmune necrotitzant i immunomediada (MAN)**
  - ▣ Miositis associades a connectivopaties
  - ▣ Miositis paraneoplàsiques (CAM).
-

# Table 1 Myositis phenotype classifications\*

## Clinicopathological phenotypes

- Polymyositis
- Dermatomyositis
- Inclusion body myositis
- Myositis with another connective tissue disease
- Cancer-associated myositis
- Necrotising myositis
- Eosinophilic myositis
- Granulomatous myositis
- Focal/nodular myositis
- Macrophagic myofasciitis
- Ocular/Orbital myositis

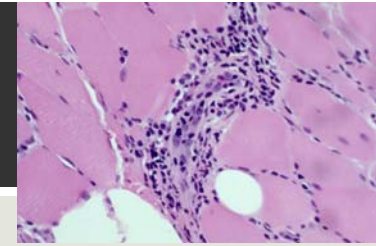
## Serological phenotypes

- **More myositis-specific**
  - Anti-Jo-1
  - Anti-Mi-2
  - Anti-SRP
  - Anti-p155 (TIF-1  $\gamma$ )
  - Anti-MJ (NXP-2)
- **Less myositis-specific/unknown**
  - Non-Jo-1 anti-synthetases
  - Anti-PM/Scl
  - Anti-Ku
  - Anti-U1-5 RNP
  - Anti-CADM-140 (MDA-5)
  - Anti-200/100-kd (HMGCR)

\*Modified from Miller. Ann Rheum dis 2012

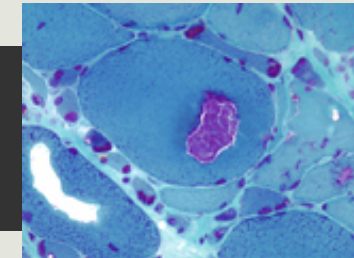
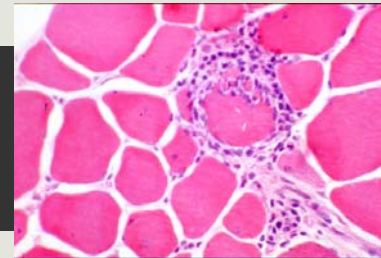
## Dermatomyositis:

Microangiopatia → atròfia fascicles i necrosis fibres musculars + Infiltrat inflamatori perivascular i perimisial (predomini LT CD4+ i cèls B) + Immunohistoquímica: CAM (C5b9)  
Biòpsia diagnòstica.



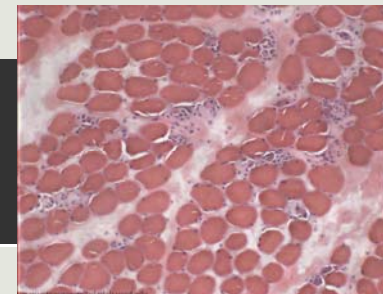
## Polimiositis / MCI

Infiltrat inflamatori de cèl·lules T citotòxiques (limfòcits/MF) que envaeixen i destrueixen les fibres musculars que expressen CMH-1.  
MCI: hi han vacuoles i dipòsits d'amiloide (Dx).



## Miositis autoimmune necrotitzant

Necrosi de fibres muscular pels MF, no cèl·lules T ni fibres que expressin CMH-I



# Reptes:

- ❑ No guies clíniques ni protocols consensuats.
- ❑ Pocs fàrmacs amb indicats a FDA/EMA.
- ❑ Pocs estudis ben dissenyats (RCT),.
- ❑ Manca de criteris diagnòstics universals.
- ❑ Manca de criteris d'avaluació:
  - ❑ Resposta
  - ❑ Remissió.





“S’ha d’iniciar una fase agressiva d’inducció a la remissió seguida d’una fase de manteniment amb l’objectiu de tornar al pacient, el més aviat possible, al seu estat previ sense evidència d’activitat de la mateixa”

Miller, F. W.

New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Annals Rheum* 2012; 71 (SII): 82:85.

# Planificació del tractament:



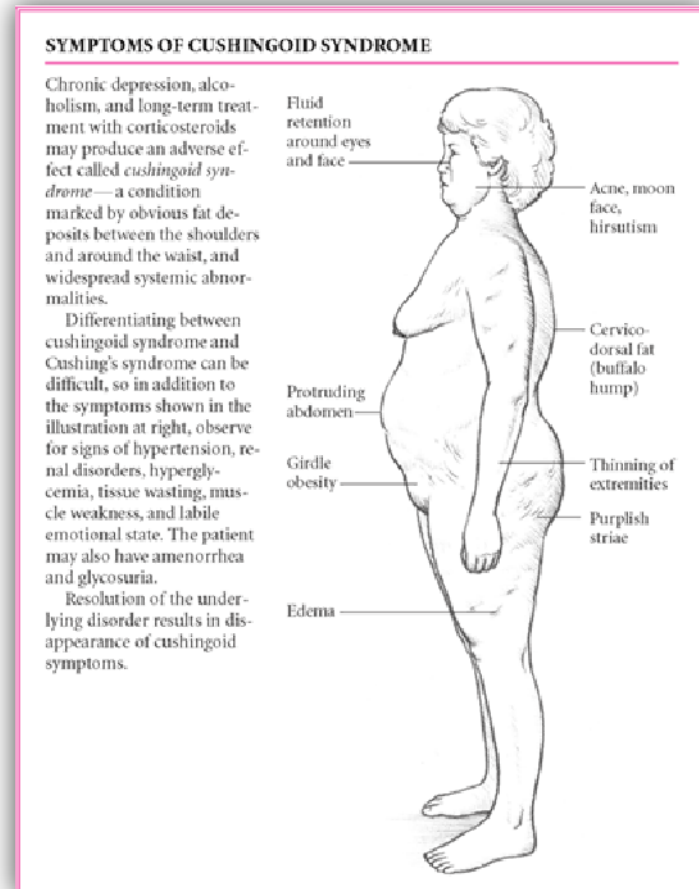
- ▣ Estudi d'extensió: Identificar totes les manifestacions de la malaltia.
- ▣ Factors de mal pronòstic (SRP, MIP).
- ▣ Conèixer els diferents fenotips.
- ▣ Grau d'activitat de la malaltia.
- ▣ Nivell de dany estructural (inflamació/necrosi) dels òrgans afectes.



**Individualitzar el tractament**

# Glucocorticoides

- ❑ No disposem estudis RCT
- ❑ 1/3 respon exclusivament a Gc
- ❑ Ajustos segons:
  - ❑ Millora clínica subjectiva
  - ❑ Exploració física
  - ❑ Nivells CK
- ❑ Limitacions pels E2.



<sup>1</sup>Distad, B. J., Amato, A. a, & Weiss, M. D. “**Inflammatory myopathies**”. Current treatment options in neurology; 2011: 13(2), 119–30.



# Dosificació corticoides

- ▣ **Debilitat severa i/o afectació sistèmica important:**
  - ▣ Metilprednisolona 1 gram e.v. 3 dies
  - ▣ Passar a dosis orals prednisona.
- ▣ **Debilitat lleu-moderada:**
  - ▣ Prednisona 0,75-1,5 mg/kg/dia (60mg) dosi única al matí.
- ▣ **Manteniment:**
  - ▣ PDN 1 mg/Kg/dia durant 4-6 setmanes.
  - ▣ A les 4-6 set: reducció 5 mg/set fins 15-20 mg/dia.
  - ▣ Si resposta: reducció 2,5 mg/setmana fins 5mg/dia.





## IS: AZATIOPRINA / METOTREXAT

### **Segona línia. Indicacions:**

1. No aconseguim una remissió amb els corticoides (4-6 mesos).
2. Remissió a dosis de corticoides  $> 10$  mg.
3. Rebrotos de la malaltia durant la disminució de dosi.

**Temporalment incrementar dosi de corticoide en espera de resultats.**

# Metotrexato / AZA:

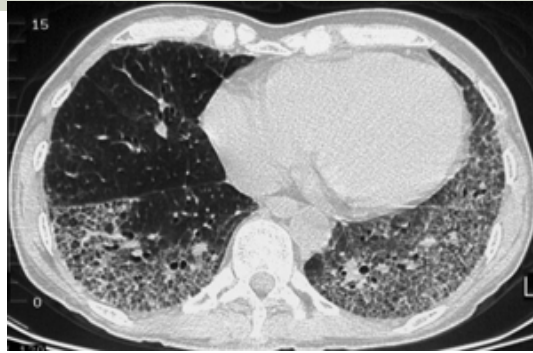


- Pauta similar a l'AR .
- Distad et al<sup>1</sup>:
  - 7,5 mg/set 3 dosis separades 12 hores. Increments de 2,5 set fins 20 mg/set.
  - Si no resposta en 1 mes: canviar a parenteral (im o ev). augmenten 5 mg/setmanal fins 60 mg.
  - Si debilitat severa o miocarditis inici directe amb 20-25 mg MTX + corticoide.
- Cl: malaltia pulmonar intersticial, Ac-Jo1,o anti-SRP
- Indicació afectació cutània<sup>2</sup>
- Major rapidesa acció que AZA.

- Fàrmac IS segona línia.
- Estudi d'activitat TPMT: si molt baixa activitat alt risc de mielosupressió.
- 50 mg/dia i es va augmentant fins 2-3 mg/kg/dia.
- Preferències davant MTX (afectació pulmonar).

<sup>1</sup>Distad, B. J., Amato, A. a, & Weiss, M. D. "Inflammatory myopathies". Current treatment options in neurology; 2011: 13(2), 119-30.

<sup>2</sup>Hornung T, Ko A, Tüting T i col. Efficacy of low doses MTX in the treatment of DM skin lesions. Clin Exp Dermatol; 2012: 37(2): 139-142.



# Micofenolato Mofetil:

- Dosis: 1-1,5 gr/12h (500 mg/12h si IR).
- Bibliografia:
  - MI resistent a tx convencional.
  - DM juvenils
  - Miositis inflammatòries amb afectació pulmonar.
  - Sd antisintetassa
- Alerta: processos limfoproliferatius.

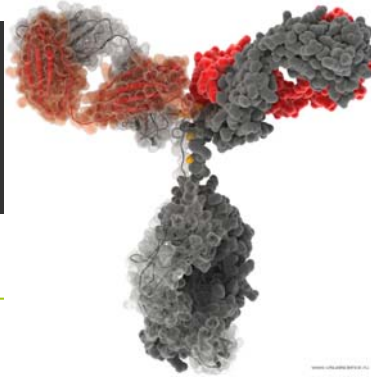
1.-Edge, MD; J.D Outland, MD; JR. Dempsey, MD; et al. **Mycophenolate Mofetil as an Effective Corticosteroid-Sparing Therapy for Recalcitrant Dermatomyositis** Arch Dermatol 2006; 142: 65-69.

2.- Morganroff P, Kreider ME, Werth VP. **MFM in ILD in DM.** Arthr Car Res 2010; 62 (10): 1496-1501.

3.- Majithia, V., & Harisdangkul, V. **Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy.** Rheumatology 2005; 44(3), 386-9.

4.- Pisoni, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al. **Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis.** Rheumatology 2007; Mar;46(3):516-8. Epub 2006 Sep 26.

# IgGIV:



## ❑ Dosificació:

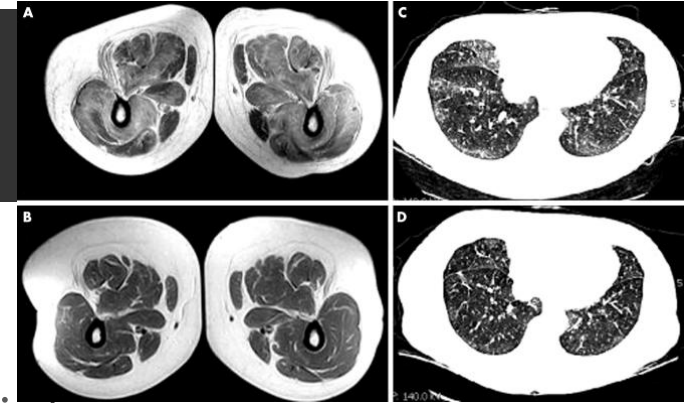
- ❑ 0,4gr/Kg/dia períodes de 5 dies mensualment 3 M
- ❑ Premedicació

## ❑ Evidència:

- ❑ Estudi controlat d'eficàcia en DM.
- ❑ Estudis no controlats en PM (70%) i Síndromes *d'overlap* i NAM.
- ❑ Efecte transitori de millora en MCI.

- 1.- Cherin P, Pelletier S, Teixeira A et al. **Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients.** Arthritis Rheum. 2002 Feb;46(2):467-74.
- 2.- kampilafka EI, Kosmidis ML, Dalakas M et al. **The effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment on patients with dermatomyositis: a 4-year follow-up study.** Clin Exp Rheumatol. 2012 May-Jun;30(3):397-401.
- 3.- Marei I, Menard JF, Hatron PY et al. **Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients.** Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Dec;62(12):1748-55.
- 4.-Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM. **Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis.** Ann Rheum Dis. 2011 Dec;70(12):2089-94.

# RITUXIMAB:

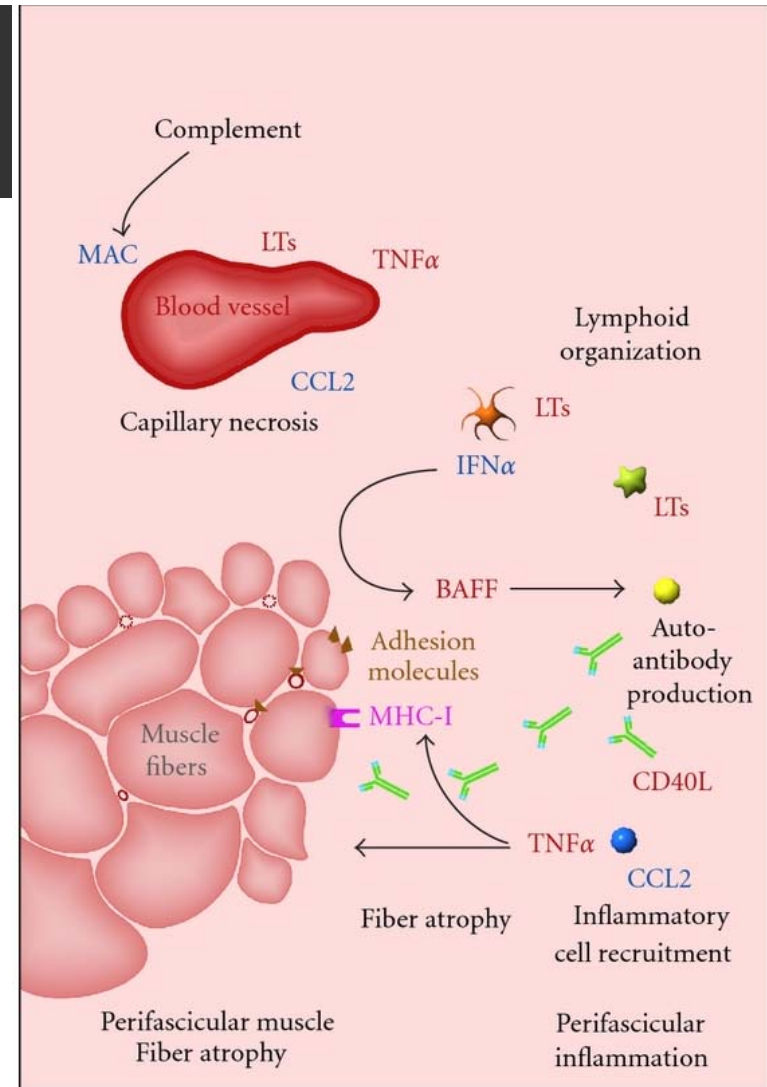


- Refractaris a corticoides, IS i IgG ev (3 línia)
- Formes de dosificació:
  - 2 cicles de 1 gr RTX dies 0 i 15, repetir segons resposta clínica.
  - 375 mg/m<sup>2</sup> 1 infusió/ set 4 sets.
- Sd antisintetasa refractaris / DM juvenils /Myositis Jo-1 /afectació cutània resistent /MIP
- Altres antiCD 20: ocrelizumab, ofatumumab,

1.- Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X, et al. **Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry.** Rheumatology (Oxford). 2011 Dec;50(12):2283-9.

2.- Chester V Oddis, MD<sup>1</sup>, Ann M Reed, MD<sup>2</sup>, Rohit Aggarwal, MD<sup>3</sup> et al. **Rituximab in the Treatment of Refractory Adult and Juvenile**

# ANTI-TNF



Boel De Paepe, KimK. Creus, and Jan L. De Bleecker . **The Tumor Necrosis Factor Superfamily of Cytokines in the Inflammatory Myopathies: Potential Targets for Therapy.** Clinical and Developmental Immunology 2012;

# ANTI-TNF:

- Resultats clínics contradictoris.
- Infliximab:
  - Petites sèries: empitjorament clínic /reaccions infusionals<sup>1</sup>.
  - Bona resposta en DM juvenils amb calcinosis<sup>2</sup>.
  - MIP?
- Etanercept<sup>3</sup>: RCT multicèntric.
- Casos DM/PM induïda per anti-TNF<sup>4</sup>.



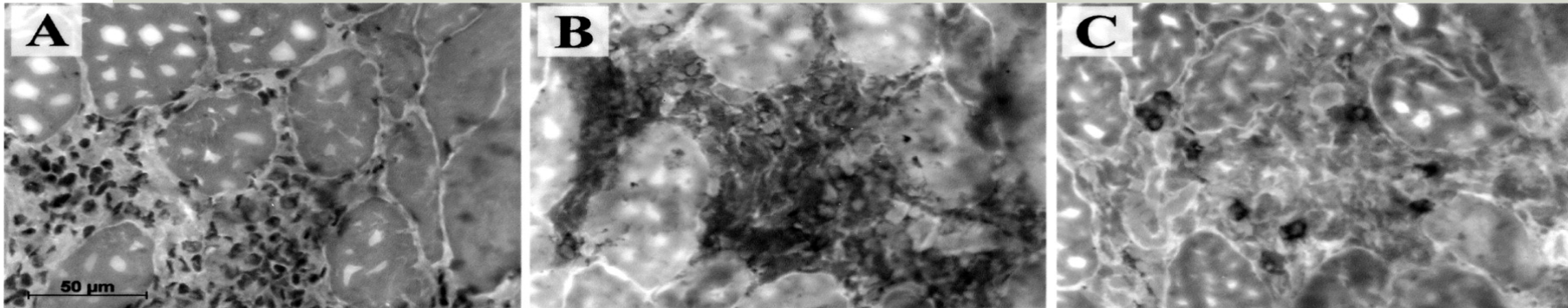
1.- Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. **A high of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies.** AnnRheum Dis. 2008 Dec;67(12):1670-7.

2.- Rieley P, Mc Cann LJ, Maillard SM et al. **Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis.** Rheumatology (Oxford). 2008 Jun;47(6):877-80.

3.- Amato AA, Tawil R, Kissel J, Barohn R et al. **A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis.** Ann Neurol. 2011 Sep;70(3):427-36.

4.-Riolo G, Towheed TE. **Anti-tumor necrosis factor inhibitor therapy-induced dermatomyositis and fasciitis.** J Rheumatol. 2012 Jan;39(1):192-4





## ALTRES TERÀPIES (1):

- Ciclosporina /tacrolimus
- Hidroxicloroquina: coadjuvant.
- Ciclofosfamida e.v: MIP.

- Abatacept
- Alemtuzumab
- Tocilizumab
- Anakinra
- Bloqueig If- $\alpha$



## ALTRES TERÀPIES (2):

- Trasplantament de m.o
- Trasplantament de cèl·lules mare mesenquimals.
- Teràpia gènica:
  - Follistatina

# EXERCICI FÍSIC:

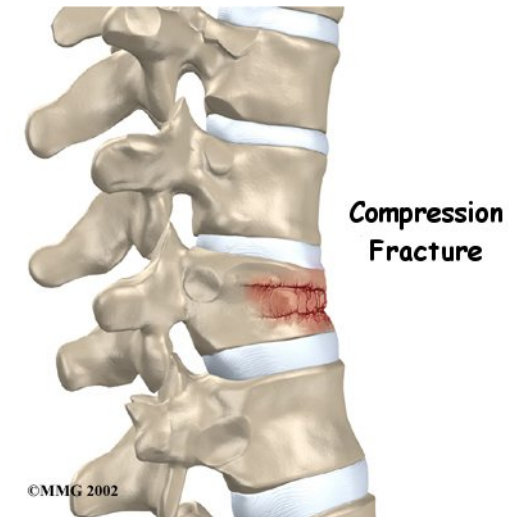
- **Miositis cròniques, baixa intensitat i adults:** exercici aeròbic i la resistència de moderada a
- **Malaltia inicial i activa:** exercici de resistència mínima a moderada.
- **MCI:** exercici aeròbic i amb resistència intensa.
- Poques dades sobre l'exercici en DM juvenils.



# Altres mesures:

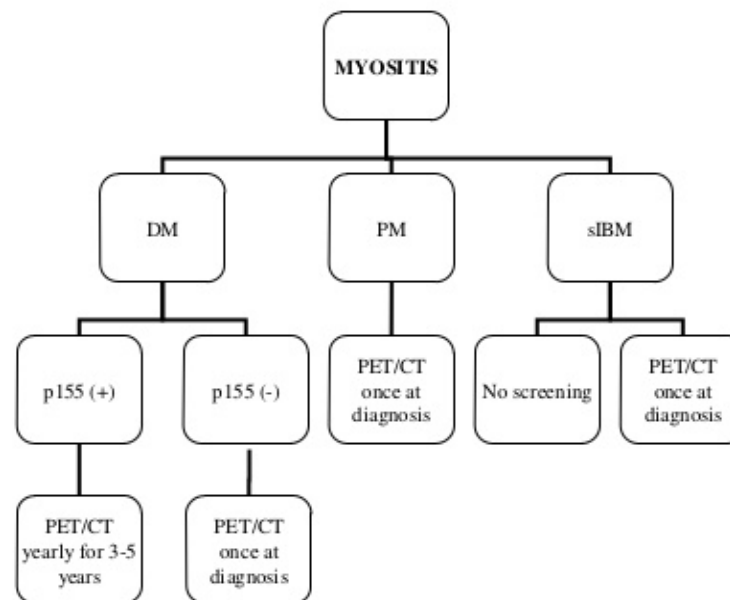
- ❑ Vacunacions
- ❑ Profilaxis pneumònia per *Pneumocystis carinii*:
  - ❑ 160 mg/dia Trimetropim/sulfametoxazol (no evidència)<sup>1</sup>
- ❑ Valorar screening tuberculosi / hepatitis.
- ❑ Profilaxis osteoporosi.
- ❑ Reevaluar neoplasia oculta cada 6-12 mesos en DM

(3 anys).



# Protocol screening neoplasia oculta

Algorithm for diagnosis of occult cancer in inflammatory myopathies (Selva et al., 2010).



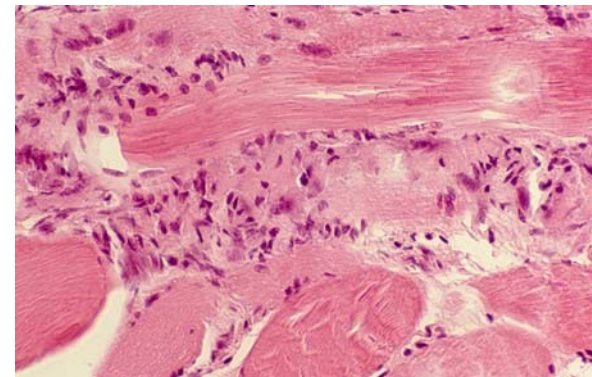
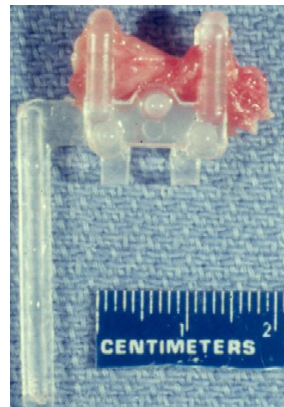
# TRACTAMENT MCI:



- **Corticoides:**
  - mínimes respostes.
  - estudis retrospectiu.
  - ↓ CK ≠ millora clínica.
  - Millora si associació a mal autoimmune sistèmica.
  
- **Immunosupressors:**
  - MTX i/o AZA
  - No efecte: CFM, MFM, tacrolimus, clorambucil.
  
- **IgG i.v.:**
  - 3 estudis a doble cec i 2 sèries obertes.
  - No massa evidència.
  - Indicació: disfàgia greu.
  
- **Biològics: ALEMTUZUMAB.**
  
- **Altres:**
  - Teràpies de regeneració muscular (oxandrolona, antimiosina (**Follistatin gene-therapy trial**), stem-cells)
  
  - Teràpies antidegeneració muscular (rapamicina, arimoclonol..)

# Conclusions:

- Conèixer el diferents perfils de la malaltia.
- Es requereixen estudis ben dissenyats: mesures de resultat validades.
- Individualitzar el tractament.
- A la MCI el tractament ha d'anar dirigit a anul·lar el procés inflamatori i a modificar el degeneratiu.





Gràcies



PAISATGES DE LLUM,  
PAISATGES DE SOMNI.  
DE GAUGUIN A DELVAUX.  
COL·LECCIÓ CARMEN THYSSEN

EXPOSICIÓ INAUGURAL  
ESPAI CARMEN THYSSEN  
del 7 de Juliol al 7 d'Octubre

ESPAI  
CARMEN THYSSEN  
MUSEU DE GIRONA

[www.guilsols.cat](http://www.guilsols.cat)





# Cas clínic:

Varó 74 anys, ex-fumador, HTA, MPOC, Gota.

**Clínica:** Octubre-2000: Dolor + impotència funcional extremitats (proximal), dificultat respiratòria, disfonia. Lesions cutànies a parpelles, escot, dits. Síndrome tòxica.

**Laboratori:** CK 787 UI; LDH 728 UI; aldolasa de 16. ANA 1/1280 homogeni, Ac Jo-1 positius.

**Capil.laroscòpia:** compatible amb patró esclerodèrmia activa.

**EMG:** suggestiu patró miopàtic (Hospital de Bellvitge)

**Biòpsia muscular:** compatible amb Dermatomiositis.

**DIAGNÒSTIC: DERMATOMIOSITIS.**

**Tractament:** 90 mg/dia (1 mg/kg/pes). Als 6 m: 20 mg/dia. Als 12m: remissió 5 mg/dia. Als 24 mesos suspensió corticoide. Exitus: 2007 per altra patologia.

# Glucocorticoides:

- **Dx diferencial miopatia per GC:**
  - Debitat/atròfia muscular.
  - Hàbit cushingoide.
  - CK normals
  - EMG: no activitat espontània.
  - RFA normals.



# Cas clínic:

Varó de 42 anys afecta d'una AR erosiva FR negatiu, ANA negatiu, ACPA positius de 12 anys d'evolució i dèficit de Ig A.

Tractament: Indometacina, Metotrexato (20mg/setmanals), Àcid fòlic. Adalimumab fins gener 2008.

Oct-2009: Debilitat progressiva de 3 mesos evolució, atròfia muscular proximal i Sd tòxica de 10 Kg.

**Analítica:** VSG 20/ PCR 17,90 mg/L; CK 9543; LDH 2056; aldolasa 36. ANA +, Ro+, Jo-1 negatiu, anti.Mi-2 negatiu SRP positiu.

**EMG:** suggestiu patró miopàtic.

**Biòpsia muscular:** Infiltrat inflamatori endomisial, amb necrosis i macrofagia. Fenòmens d'invasió cel·lular parcial i no perifascicular compatible amb polimiositis associada.

**DIAGNÒSTIC: POLIMIOSITIS.**

**Tx:** Dacortin 60 mg/dia. Remissió als 24 mesos + MTX .

# Cas clínic 3

Dona 68 anys aparició de lesions cutànies compatible amb pàpules de Gottron, eritema en heliotrop, lesions al voltant dels dits etc.. clínicament ja compatibles amb dermatomiositis.

**Analítica:** VSG 35/ PCR 17, GOT 91,9; CK 787, LDH 728, aldolassa 16, +1/320 homogeni, Mi1-Mi2 positius.

**EMG:** suggeriu patró miopàtic.

**Capil.laroscòpia:** presència de megacapil.lars, ramificacions/neoangiogènesi/ densitat relativament conservada.

**Biòpsia muscular:** atrofia perifascicular per fenòmens isquèmics, necrosi per disminució dels capil.lars musculars i infiltrat inflamatori perifascicular i perimisial (predomini limfòcits CD4+)

**Tractament:** Prednisona 15 mg/dia, Metotrexato 15 mg/setmana, Hidroxicloroquina 1 comprimit al dia, IgG ev 5d/setmana

**Evolució:** Remissió clínic/analítica miositis. Resistència lesions cutànies.

# EMG A LES MI:

- Prova subjectiva/depenent de l'explorador.
- Estudiar:
  - 1 unitat conducció motora i 1 nerviosos
  - 1 múscul proximal i 1 distal ( ESS i )
  - Primer Explorar els músculs
- Estudi de la con
- Múscul
- Múscul en contracció: analitzen els PUM.
  - Miopàtics aguts: petits / breus / polifàsics.
  - Miopàtics crònics: > mida > durada.

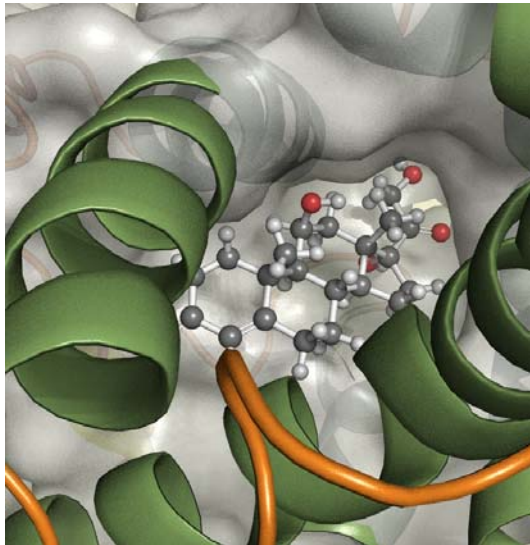
**INESPECÍFICA**

---

# Glucocorticoides:

- Indueixen catabolisme del múscul: modulen vies principals que regulen la massa muscular.
  - Inhibeixen la regeneració muscular: ↓ diferenciació i proliferació de miocits.
  - Efecte inhibitori de cèl.lules del SI responsables de la regeneració muscular.
-

# Opcions de tractament



- Glucocorticoides
- IS: AZA i MTX.
- IGIV
- Teràpies biològiques:
  - antiTNF
  - RTX
- Altres teràpies
- Mesures higiènic-dietètiques