

Myositis specifikus antitest diagnosztika dermatomyositisben – mi a haszna a klinikai gyakorlatban?

Myositis specific autoantibodies – What is the clinical usefulness?

HIDVÉGI BERNADETT DR., HORVÁTH NÓRA, KOVÁCS ANIKÓ DR.,
KIRÁLY ZSÓFIA DR., MARSCHALKÓ MÁRTA DR., HOLLÓ PÉTER DR.
Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők ismertetik az idiopathiás inflammatorikus myopathiákban, dermatomyositisben előforduló egyes myositis specifikus és myositis asszociált antitesteket, felhívják a figyelmet a klinikai jelentőségükre. A Klinika 50 dermatomyositisben szenvedő betegében bemutatják az egyes autoantitestek gyakoriságát és az antitestekhez kapcsolódó jellegzetességeket. A leggyakoribb MSA, az anti-TIF-1 antitest volt (14%) és jelenléte jól jelezte a tumorokkal való társulást, az irodalmi adatoknak megfelelően. Ezekben a nagy daganatkockázatú betegekben átfogó, minden képalkotót igénybe vevő tumorkutatás szükséges végezni.

Kulcsszavak:

dermatomyositis – myositis specifikus
autoantitestek – malignitás

SUMMARY

The authors describe the myositis-specific and myositis-associated antibodies (MSA-s) in idiopathic inflammatory myopathies and dermatomyositis, with particular emphasis on aspects of clinical relevancy. The frequency and clinical significance of MSA-s in 50 dermatomyositis patients at our Clinic are presented. The most common MSA, anti-TIF-1 antibodies were found in 14% of our dermatomyositis patients and they were associated with cancers, in accordance with previous reports. For patients with a high tumor risk, a comprehensive tumor research using all imaging devices should be performed.

Key words:

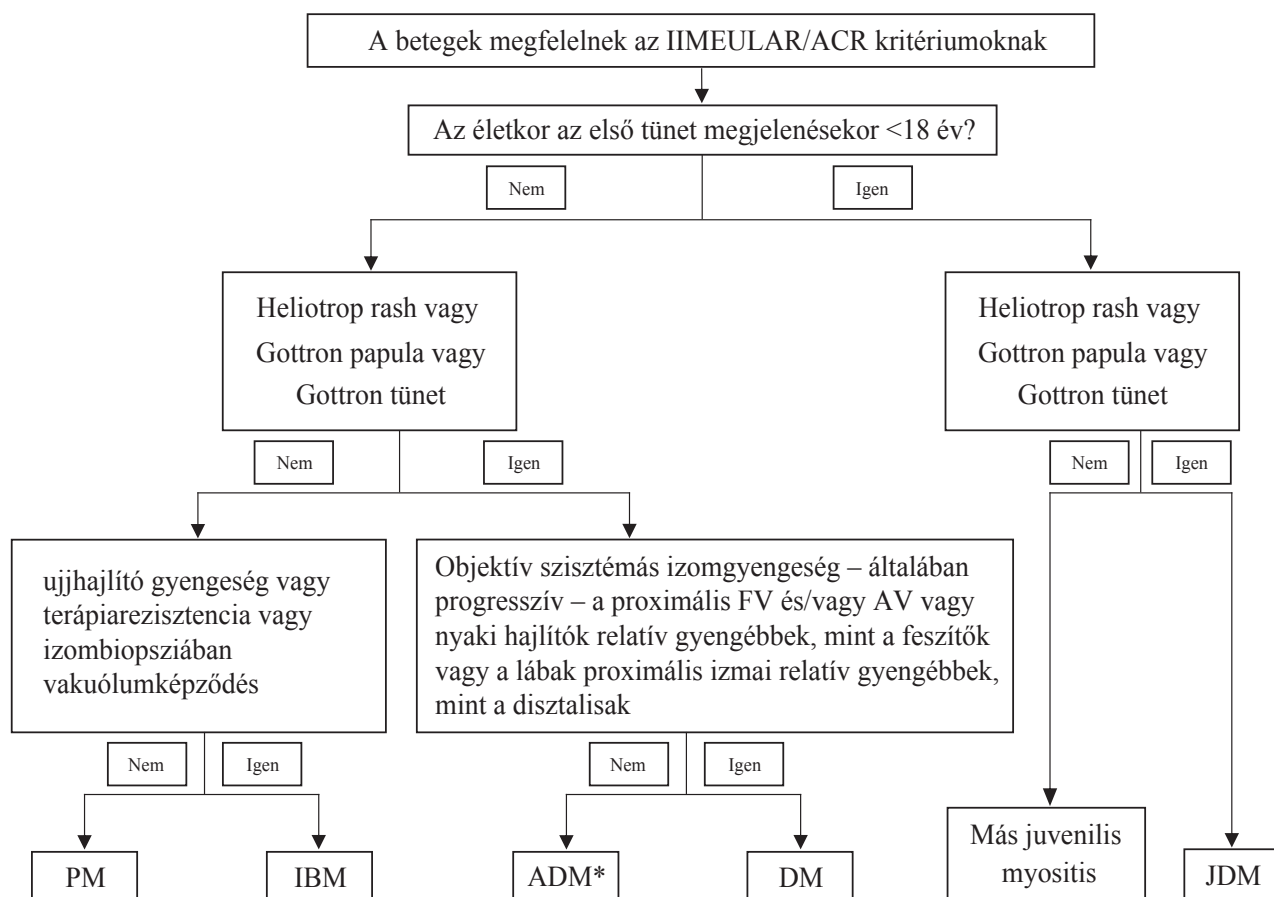
dermatomyositis – myositis specific
autoantibodies – malignancy

A dermatomyositis (DM) az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) közé tartozó szisztémás autoimmun betegség, amely a vázizmokat, a bőrt és a belszervek közül leggyakrabban a tüdőt érinti. Az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) és az Amerikai Reuma társaság (ARC) 2017-es klasszifikációja alapján több megjelenési formáját különböztetjük meg, a proximális végtagizmok gyengeségével, gyulladásával járó IIM csoportnak (1. ábra) (1).

A DM klasszifikációs kritériumait az 1. táblázat mutatja (2). Az utóbbi időben a klinikailag amyopathiás dermatomyositis (CADM) fogalmát használják, ha jellegzetes bőrtüneteket legalább 6 hónapig nem kíséri myopathia, azonban ezen betegek körülbelül 25 %-ánál az idő előrehaladtával végül jelentkeznek izomtünetek. A CADM lehet hypomyopatiás (nincs objektív gyengeség, de szubklinikai izomérzékenység bizonyítható laboratóriumi vizsgálatokkal, biopsziával vagy képalkotó vizsgálatok alapján) vagy amyopatiás (nincs bizonyíték izomérzékenységre). Overlap myositisekről beszélünk abban az esetben, ha a myositis más autoimmun betegséggel társul. A DM és a polymyositis (PM) leggyakrabban szisztémás sclerosissal, antiszinte-

táz szindrómával és kevert kötőszöveti betegséggel fordul elő egyszerre, de társulhat szisztémás lupus erythematosussal, Sjögren-szindrómával, rheumatoid arthritisszel is (1. ábra). Nemrég egy további entitásként elkülönítésre kerültek a nekrotizáló autoimmun myopathiák (NAM), amelyek rizikófaktoraként említhetőek a koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek a statinok, a malignitások, illetve a kötőszöveti betegségek.

A DM egy paraneoplastikus állapot is, a daganat a DM tüneteinek kialakulása előtt, azzal együtt vagy azt követően alakulhat ki. A DM-t szöveti gyulladások, parenchymás sejtkárosodás, vasculopathia és autoantitestek megjelenése jellemzi. (3,4). A DM-es betegek körülbelül 80%-ánál kimutatható a sérumból valamilyen autoantitest, ezek jelentős része ANA. A myositis-asszociált antitestek (MAA) elsősorban overlap szindrómákban figyelhetőek meg. Ezek közé tartozik az anti-Ro/anti-SSA, anti-SSB/anti-La, anti-PM-Scl, anti-snRNPs, anti-Ku, anti-KJ, anti-Fer, anti-Mas és anti-hPMS1. A myositis specifikus antitestek (MSA) a sejtek citoplazmájában vagy sejtmagjában jelenlévő fehérjék elleni specifikus antites-



Valerie Leclair et al: Current Rheumatology Report (2018) 20: 18

1. ábra

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) EULAR/ACR klasszifikációs kritériumai és alcsoportjai

tek, melyek kizárólag az IIM diagnózishoz kapcsolódnak: anti-Mi2, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-TIF1, anti-SAE, anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-SRP, anti-HMGCR és anti-CN1A. Becsült arányuk DM-ben a különböző diagnosztikai módszerek érzékenysége alapján 20% és 50% között mozog (3). A MSA-ek több hónappal a klinikai manifesztációk kialakulása előtt kimutathatók és DM-ben különböző fenotípusos jellemzőkkel járnak, a betegek alcsoportjaira használhatók. Az intersticiális tüdőbetegség (ILD) és a rosszindulatú daganatok előfordulása, a be-

tegség lefolyása és a gyógyszeres válaszreakció az egyes MSA szerinti alcsoportokban eltérő, ezért a MSA-ek jobb ismerete, kulcsfontosságú a prognózis és a kezelés javítása szempontjából. A DM-specifikus antitestek közé tartozik az anti-Mi2, az anti-MDA, az anti-NXP2, az anti-TIF1 és az anti-SAE. Az anti-Jo1 kivételével, mely az antiszintézis szindróma egyik jellemző antitestje, az egyéb myositis specifikus antitesteket még nem építettek be az IIM diagnosztikai kritériumaiba. Az MSA vizsgálat segíti a diagnózis felállítását, főként a klinikailag atípusos DM-esetén.

Osztályozás	Kritériumok	Meghatározott entitások	Haszon és limitációk
EULAR/ACR	Klinikai: életkor, izomgyengeség, és bőrtünetek: (Heliotrop rash, Gottron papula, Gottron jel) Laboratóriumi: pozitív anti-Jo-1 antitest , emelkedett CK, LDH, AST és ALT Egyéb: izombiopsziás minta	Algoritmus határozza meg az IIM formákat PM, IBM, DM, ADM és JDM	Szenzitivitás 93%, Specifititás 88% (izombiopsziás adatokkal) Szenzitivitás 87%, specifitás 82% (izombiopszia nélkül)

1. táblázat

Dermatomyositis EULAR/ACR (2017) kritériumok

Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika 2010 január és 2022 június között dermatomyositisszel gondozott betegeinek klinikai paramétereit tekintettük át. Összesen 50 páciens retrospektív vizsgálatával értékeltük az autoantitestek, MSA-ek és MAA-ek előfordulását, összefüggését ILD megjelenésével és daganat társulásával.

A MSA és MAA vizsgálata a Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag Euroimmun Immunoblot vizsgálattal történt a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben.

Eredmények

A betegpopuláció epidemiológiai és klinikai jellemzői

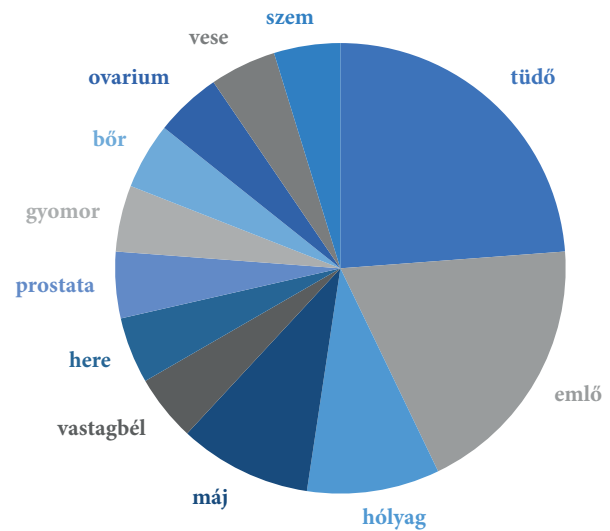
Az 50 dermatomyositises páciens 72%-a nő, a betegség diagnózisakor az átlagéletkor nők esetében 56,4 év, férfiak esetében pedig 55,6 év. A vizsgált felnőtt betegek körében a legfiatalabban diagnosztizált beteg 21 éves, a legidősebb pedig 84 éves, a medián 61 év volt. A betegek átlagos követési ideje 41,78 hónap, medián 18 hónap volt. A betegek közül 11/50 CADM-ben szenvedett. A betegek közül 13/50 esetben interstitialis tüdőbetegség (ILD) volt igazolható HRCT vizsgálattal. A betegek szoros kontrollja során légzésfunkciós vizsgálat és CO diffúziós kapacitás mérés is történt. Ezen betegeknél az átlagos követési idő 62,38 hónap, medián 34 hónap volt. A vizsgált 50 betegből 13 nő és 5 férfi, azaz összesen 18 beteg kórtörténetében fordult elő daganatos betegség. Az átlagos követési idő 18,89 hónap, a medián 13 hónap volt. 8 beteg esetében megfigyelhető volt, hogy a daganat diagnosztizálása később történt, mint az autoimmun betegségé. A követés első évében 7 beteg esetében volt megfigyelhető daganat kialakulása, 1 betegnél pedig a diagnózist követő 2 éven belül alakult ki a daganat. Legnagyobb számban a tüődaganat volt megfigyelhető (5 beteg). Gyakoriságban ezt az emlőrák követte 4 nőbetegnél, ezeken felül 2-2 esetben hólyagrák, illetve májtumor manifesztálódott. A bőr ritka microcysticus adnexalis carcinómája, a vese, az ovarium, a gyomor, a nyelöcső, a vastagbél, a here és a prostata rosszindulatú daganata, valamint a szemben kialakuló choroidea melanoma 1-1 betegnél volt megfigyelhető. Összességében az egyes szervek daganatos megbetegedés szempontjából az alábbi eloszlás szerint érintettek (2. ábra).

Három beteg esetében a gondozó onkológus küldte a beteget, előrehaladott metasztatikus daganat mellett észlelt bőrtünetek miatt. Ezen esetekben a DM diagnózis felállítása történt meg, de tekintettel metasztatikus malignus betegségekre a beteg bőrgyógyászati követésére nem volt lehetőség.

Betegek csoportosítása az MSA-k szerint

Az MSA-k, azaz anti-Mi2, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-TIF1, anti-SAE, anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-SRP, 21 beteg szérumból voltak kimutathatók az alábbi eloszlás szerint (3. ábra).

A dermatomyositis-asszociált MSA-k 18/50 (36%) betegnél voltak megfigyelhetőek. A leggyakrabban meg-



2. ábra

Daganatos betegségek szervi érintettség szerinti eloszlása dermatomyositises betegeinknél

figyelhető antitestnek az anti-TIF1 bizonyult, 7 beteg szérumból volt kimutatható. Gyakoriságban ezt követi az anti-Mi2 5 beteg esetén, majd közel azonos esetszámmal a többi antitest. 1 páciensnél az anti-Mi2 és az anti-NXP2 egyaránt kimutatható volt, egy másik esetben pedig az anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12 és anti-SRP is jelen volt, mely alátámasztotta antiszintetáz-szindróma diagnózisát. Rajtuk kívül további 2 betegnél volt egynél több antitest ebből a csoportból kimutatható az alábbi kombinációkban: anti-TIF1 + anti-SRP, valamint anti-Mi2 + anti-PL12.

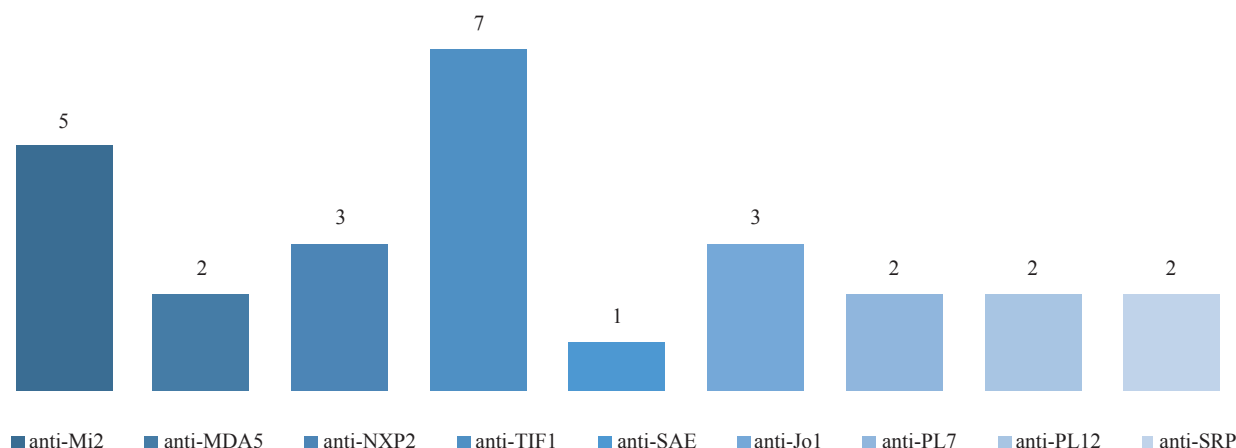
Myositis asszociált antitestek (MAA) közül az anti-SSA 8 betegnél, anti-SSB 2-nél, továbbá az anti-PM/Scl antitest is 2 esetben volt kimutatható, anti-Ku és anti U1-snRNP antitest pedig nem fordult elő a vizsgált betegek körében. A vizsgált betegpopulációban 6 páciensnél mind MSA, mind MAA csoportba tartozó antitest jelen volt, 6 betegnél csak MAA. A fennmaradó 23 beteg közül 5 esetben myositis immunoblot vizsgálat nem történt, 18/50 beteg (36%) esetében pedig negatív volt a vizsgálat eredménye MSA és MAA antitestek szempontjából.

Az antinuklearis antitest (ANA) a betegek 78%-nál, azaz 39 dermatomyositisszel diagnosztizált betegnél volt 1:160-as titerben kimutatható. Ezen felül citoplazma ellenes antitest 7, simaizom ellenes antitest pedig 5 betegnél jelent meg.

Vizsgálatunk limitáló tényezője, hogy egyes páciensekről kevés klinikai információ volt nyerhető, az onkológiai gondozás prioritása miatt, tovább a Covid-pandémia időszaka is nehezítette az autoimmun betegek gondozását.

Megbeszélés

A DM-asszociált MSA-k esetében nagyszámú klinikai vizsgálat alapján elmondható, hogy egyes antitestek jellegzetes klinikai tünetekkel társultan fordulnak elő.



3. ábra

Myositis specifikus antitestek (MSA) dermatomyositiszes betegekben

Meghatározhatják a terápiás választ, illetve azt is, hogy milyen mértékben társul a DM daganatos betegséggel. Az egyes antitestek antigénjeit, gyakoriságát a kapcsolódó klinikai tüneteket és a malignus betegséggel való asszociációt a 2. táblázat mutatja (3). Anti-Mi2 jellemzően klasszikus bőrtünetekkel, szimmetrikus, magas kreatinínáz (CK) értékkel társult proximális izomgyengeséggel jár együtt, a betegek jól reagálnak szteroid terápiára. Az anti-TIF1 antitestek klinikai jelentősége elsősorban abból adódik, hogy jelenlétük akár szolid, akár hematológiai malignus kórképekkel való társulást jelez felnőtt betegek esetében. Létezik olyan hipotézis, mely szerint az antitest a tumor ellenes immunválasz során képződik. Az anti-NXP2 kisebb mértékben, de ugyancsak malignitást jelezhet. Ez utóbbi gyermekek esetében sokkal gyakrabban kimutatható, inkább calcinosis kialakulásával mutat összefüggést. Az anti-MDA5 antitest a betegek 10-30 %-ában mutatható ki, targetjének az antivirális immunválaszban tulajdonítanak szerepet. Főként az ázsiai populáció körében, leginkább CADM-hez társultan észlelhető. Az anti-MDA5 pozitív betegek körében nagyobb valószínűséggel alakul ki ILD, akár rapidan progrediáló (RP-ILD) formája, ami a tüdőparenchyma rövid időn belül bekövetkező gyulladásához, fibrosisához vezet. A mortalitási ráta rapidan progrediáló kórkép esetében az 50 %-ot is eléri az agresszív immunosuppresszív terápia ellenére is. A bőrtünetek közül ehhez az antitesthez társultan gyakrabban jelentkezik ulceratio, inverz Gottron papula (palmaris papula) és panniculitis, valamint az ízületi érintettség is gyakoribb arthralgia, arthritis formájában (5). Irodalmi adatok szerint a betegek 5-8 %-ában mutatható ki az anti-SAE antitest, súlyos bőrérzettséggel társul, enyhe izomtünetekkel kísérve. Az izmokat érintő panaszok súlyosabbá válhatnak az idő előrehaladtával, dysphagia alakulhat ki, valamint a betegek nagy részében szisztémás tünetek is jelentkeznek, pl. láz, fogyás, emelkedett gyulladási markerek megjelenésével. Saját vizsgálatunkban a DM-asszociált MSA 18/50 betegnél volt kimutatható. A leggyakrabban megfigyelhető antitestnek az anti-TIF1 bizonyult, 7 beteg szérumában volt mérhe-

tő. Gyakoriságban ezt követi az anti-Mi2, 5 beteg esetén, majd közel azonos esetszámmal a többi antitest. 1 páciensnél az anti-Mi2 és az anti-NXP2 egyaránt kimutatható volt, egy másik esetében pedig az anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12 és anti-SRP is jelen volt, mely alátámasztotta antiszintetáz-szindróma diagnózisát. Rajtuk kívül további 2 betegnél volt egynél több antitest ebből a csoportból kimutatható az alábbi kombinációkban: anti-TIF1 + anti-SRP, valamint anti-Mi2 + anti-PL12. Az 5 anti-Mi2 pozitív dermatomyositiszes beteg mindegyikének súlyos izomérzettsége volt, egyiknek sem volt társuló tumora és 2 esetben fordult elő ILD. A MSA-k közül az anti-TIF1 és az anti-NXP2 jelenléte hajlamosít daganatok kialakulására, melyek közül előbbi 6, az utóbbi pedig 1 daganatos betegünk esetén volt kimutatható. Vizsgálatunk egyértelműen alátámasztja, hogy az anti-TIF-1 antitest jelenléte jól jelzi a tumorról való társulást, ezért ezekben a magas daganatkockázatú betegekben átfogó minden képalkotót igénybe vevő tumorkutatás kell végezni.

Dermatomyositisben egyik leggyakrabban előforduló szervi manifesztáció az ILD. Betegeink közül 13 esetben mutatott a HRCT vizsgálat az autoimmun betegséghez társuló tüdőeltéréseket, a nemek aránya pedig 84,6%:15,4% a nők javára. Az átlagos követési idő alatt (41,78 hónap, medián 18 hónap) 30 betegnél nem alakult ki ILD, 7 esetben nem történt HRCT vizsgálat, de a mellkas rgt nem utalt ILD-re. A tüdőérzettséget mutató betegek közül anti-MDA5 antitest csak 1 esetben volt kimutatható, 3 betegnek volt valamilyen anti-szintetáz antitestje. Rapidan progrediáló ILD-t nem észleltünk, a társuló tüdőfolyamat az alkalmazott terápiákra jól reagált. Az antiszintetáz szindróma és az ILD kisebb daganatrizikóval jár irodalmi adatok szerint (6). Saját anyagunkban 13 ILD-ben szenvedő betegből kettőnél lehetett daganatot kimutatni, egyik betegnek sem volt DM-specifikus antitestje.

Összefoglalva, a DM-betegek pontos alosztályozása kulcsfontosságú a kivizsgálás menete, a követés, a terápia kiválasztása és a betegség következményeinek előrejelzése szempontjából (7). Saját vizsgálatunkban az egyes MSA-

Ellenanyag	Cél antigén	Előfordulása	Kapcsolódó klinikai jellemzők	Roszzindulatú társulás
Anti-Mi2	A transzkripcióban részt vevő nukleáris DNS-helikáz	Felnőtt DM 4-35%	„Klasszikus” bőrtünetek, arc dermatosis, vállkendő jel, poikiloderma, flagellált erythema; proximális, szimmetrikus izomgyengeség erősen emelkedett CK-val; szteroid kezelésre jól reagál	Nem jellemző
Anti-TIF1 (korábban anti-p155/140)	Tumorszuppresszor fehérje, amely transzkripciós korepresszorként működik	Felnőtt DM 18-23%	Súlyos, fényérzékeny bőrbetegség, tenyér hyperkeratosis, psoriázisszerű plakkok, ovális palatális foltok, atrófiás hypopigmentált plakkok telangiectasiákkal; gyakran hypomyopatiás; GI érintettség	Erős összefüggés a rosszzindulatú daganatokkal
Anti-MDA5 (korábban CADM140)	RNS-specifikus helikáz, amely részt vesz az antivirális immunválaszban	Felnőtt DM 10-30%	Klinikailag amyopatiás betegség; ILD (gyors progresszív lehet); bőrfekélyek, fájdalmas tenyéri papulák, panniculitis	Nem jellemző
Anti-NXP2	Nukleáris fehérje, amely részt vesz a transzkripció és az RNS-anyagcsere szabályozásában	Felnőtt DM 2-25%	Klasszikus bőrtünetek; perifériás ödéma; calcinosis	A rosszzindulatú daganatok fokozott kockázata
Anti-SAE	A fehérjék poszttranszlációs módosításában részt vevő nukleáris enzim	Felnőtt DM 8%	Erős HLA-asszociációk; súlyos bőrbetegség; progresszív izombetegség dysphagiával; láz és fogyás	Ismeretlen

2. táblázat

Felnőtt dermatomyositisben jellemző MSA-k és klinikai jellegzetességeik

GI – gasztrointesztinális; *HLA* – humán leukocita antigén; *MDA5* – melanoma-differenciálódással összefüggő fehérje 5;

NXP2 – nukleáris mátrix fehérje 2; *RNS* – ribonukleinsav; *SAE* – kisméretű ubiquitin-szerű módosító aktiváló enzim;

TIF1 – anti-transzkripciós intermedier faktor 1

Madeline E. et al: J Am Acad Dermatol (2020) 82: 267-281

ek előfordulási gyakorisága az irodalmi adatokkal összehasonlítva minden antitest tekintetében kisebb arányú volt. Ennek oka lehet, a 2010-es évek elején diagnózisra került betegek, MSA diagnosztikájának metodikai eltérése. Az egyes MSA-ek szerint csoportokban a DM betegek relatív kis esetszáma mértékletességre int a következtetések levonása szempontjából. A világszintű szabványosítás és több kutatás eredményeként várhatóan több antitest teszt épülhet be a DM diagnosztizálását segítő kritériumrendszerekbe.

IRODALOM

1. *I.E. Lundberg, A. Tjärnlund, M. Bottai, és mtsai.:* 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*, (2017) 76, (12), 1955-1964. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211468.
2. *Valerie Leclair; Ingrid E. Lundberg (2018):* New myositis classification criteria What we have learned since Bohan and Peter.

Current Rheumatology Report (2018) 20 (4), 18 DOI: 10.1007/s11926-018-0726-4

3. *Madeline E. DeWane, Reid Waldman, Jun Lu:* Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis *J Am Acad Dermatol (2020) 82 (2), 267-81 DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.1309.*
4. *Kinyó Ágnes, Hanyecz Anita, Gyulai Rolland:* A dematomyositis klinikai tünettana és differenciáldiagnosztikai nehézségei *BVSZ (2021) 97 (3), 145-149. DOI 10.7188/bvsz.2021.97.3.3*
5. *Kurtzman DJB, Vleugels RA:* Anti-melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: a concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol.*(2018) 78 (4), 776-785. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.010.
6. *S. Kardes, L. Gupta and R. Aggarwal:* Cancer and myositis: Who, when, and how to screen *Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2022) 36 (2), 101771 DOI: 10.1016/j.berh.2022.101771.*
7. *Reid Waldman, Madeline E. DeWane, Jun Lu:* Dermatomyositis: Diagnosis and treatment *J Am Acad Dermatol (2020) 82 (2), 283-96. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.105.*

Érkezett: 2023.01.09.

Közlésre elfogadva: 2023.01.17.