

## Myositis – gyulladásos izombetegségek klasszifikálása

Vincze Melinda dr., Bodoki Levente dr., Griger Zoltán dr., Dankó Katalin dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

A gyulladásos izombetegségek, más néven myositisek krónikus, immunmediált kórképek, melyek közös jellemzője a progresszív proximális végtagizom-gyengeség. Ez a betegségcsoport több különböző szindrómát foglal magában. A diagnózis alapja a Bohan és Peter által kidolgozott kritériumrendszer, amely manapság egyre inkább elavultnak tűnik. A növekvő ismeretek, a kockázati tényezők, a genetikai hajlam és immunológiai patomechanizmus pontosabb megismerése egy új, immunogenetikai és szerológiai diagnosztikai kritériumrendszer kidolgozásához vezethet, mely munka jelenleg is folyamatban van. Európa számos országában dolgoznak munkacsoportok a kritériumrendszer egységesítésén, pontosításán.

A gyulladásos izombetegségek kezelése is összetett feladat, amely sokrétű tapasztalatot igényel. Eddigi tanulmányok alapján a különböző alcsoportok, eltérő patomechanizmusuk és szerológiai tulajdonságaik miatt eltérő terápiát is igényelnek, igényelhetnek. A terápia fő célja az izomerő növelése, a mozgáskorlátozottság, kontraktúrák kialakulásának megelőzése, valamint a betegség szisztémás megnyilvánulásainak kezelése. Mindezek mellett a betegek életminőségének, funkcionális aktivitásának megőrzése, javítása is elengedhetetlen. A legfontosabb a korai felismerés, pontos diagnózisalkotás és a betegek immunológiai központokba irányítása.

Jelen közlemény célja, hogy összefoglalja eddigi ismereteinket a klinikai tünetek, patomechanizmus, szerológiai sajátosságok tekintetében. Továbbá bemutatjuk a legújabb diagnosztikai kritériumrendszert, valamint az ennek alapján felállított terápiás protokollokat.

**KULCSSZAVAK:** polymyositis, dermatomyositis, tumoral társult myositis, necrotizáló autoimmun myopathia, inclusion body myositis

### Bevezetés

Az idiopathiás gyulladásos myopátiák (IIM) közös jellemzője a proximális végtagizmok immunmediált gyulladása, melyet klinikailag az érintett izmok progresszív gyengesége, izomfájdalom jellemez. Az IIM-k ritka betegségek, incidenciájuk 2,8–7,7/millió, prevalenciájuk 5–10/millió. Az érintettek nem és kor szerinti megoszlása alcsoportonként változó. Elmondhatjuk azonban, hogy nők körében körülbelül háromszor gyakoribb ez a betegség, mint férfiak

### MYOSITIS – THE CLASSIFICATION OF INFLAMMATORY MUSCLE DISEASES

The inflammatory muscle diseases or myosites are chronic immune-mediated syndromes commonly characterized by progressive weakness of the proximal limb muscles. This disease group contains different syndromes. The diagnosis is based on the criteria developed by Bohan and Peter that seems to be slightly outdated nowadays. The increasing body of knowledge: the better understanding of risk factors, genetic susceptibility and immunological pathomechanisms can lead to the development of a new immuno-genetical and serological system of criteria, which work is currently in progress. Study groups are working on the harmonization and definition of the system of criteria in numerous European countries.

The treatment of inflammatory myopathies is a complex task that requires multiple experience. Based on the studies conducted so far, the different subgroups and pathomechanisms require different therapies because of their different serological features. The main aim of the therapy is to increase muscle strength, to prevent the limitation of movements and the forming of contractures, and the treatment of the systemic symptoms of the disease. The improvement of the patients' quality of life and the preservation of their functional activity is also necessary. The most important thing is the early detection, exact diagnosis and the sending of the patients into immunological centers.

The aim of this article is to summarize the current knowledge concerning the clinical symptoms, the pathomechanisms and serological features. We would also like to introduce the newest diagnostic system of criteria as well as the therapeutic protocols based on it.

**KEY-WORDS:** Polymyositis, Dermatomyositis, Tumor Associated Myositis, Necrotising Autoimmune Myopathy, Inclusion Body Myositis

ak esetében. A myositisek kialakulásában szerepet játszó autoantigéneket még nem sikerült pontosan azonosítani, de a patomechanizmus egyre több lépését megismerték. Bebizonyosodott, hogy az IIM-k mint a legtöbb autoimmun betegség, etiológiájukat tekintve multifaktoriálisak: genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak kialakulásukban. IIM-ban az általános klinikai tüneteket tekintve rossz közérzet, gyengeség, láz és testsúlyvesztés figyelhető meg. A fő panaszt az izom- és ízületi fájdalom, az izomgyengeség, valamint az izomtömeg



1. ábra. Calcinosis



2. ábra. Gottron-jel



3. ábra. Gottron papula



4. ábra. Heliotrop rash



5. ábra. Mechanikus kéz



6. ábra. Periorbitalis oedema

csökkenése jelenti. A betegek számára nehézséget jelent olyan mindennapi tevékenységek elvégzése, melyek a proximális végtagizmokat veszik igénybe (fésűlködés, guggolás, lépcsőn járás). Gyakran jelentkezik dysphagia a felső garatizomzat érintettsége miatt. DM-ban jellegzetes bőrtünetek is megfigyelhetők (1–9. ábra). Belső szervei tünetek között leggyakoribb az interstitialis alveolitis, de előfordulhat pulmonalis fibrosis, atelectasia, dysphagia és myocarditis is. A többszervi érintettség általában rosszabb prognózishoz, súlyos szövődményekhez vezethet [1–5].



7. ábra. Raynaud-jelenség



8. ábra. Ulcusok



9. ábra. V-jel

### Diagnózis, klasszifikációs kritériumok

A diagnózis felállításához legtöbbször még ma is a *Bohan* és *Peter* által 1975-ben közölt kritériumrendszer [2] használatát alkalmazzák. A diagnózisalkotás alapját a végtagizmok szimmetrikus gyengesége, a vérplazma nekroenzim- (CK, LDH, GOT, GPT) szintjének az emelkedése, az elektromyogrammon (EMG) megfigyelhető jellegzetes fibrillációk és oszcillációk, valamint a pozitív izombiopszia képezi. Ha 4 fennáll a kritériumok közül, akkor definitív, ha kevesebb, akkor valószínű, illetve lehetséges polymyositisről (PM) beszélhetünk. A DM hasonlóképpen diagnosztizálható, figyelembe véve az előbbieken kívül a speciális bőrtünetek (periorbitalis erythema, oedema, heliotrop rash, Gottron-jel, Gottron-papula, mechanikus kéz) jelenlétét is. Az utóbbi 27 évben számos kutatócsoport tűzte ki célul a kritériumrendszer revideálását [1–2].

A hisztopatológiai, klinikai eredmények alapján az IIM-en belül korábban hét csoportot különböztettünk meg:

1. primer, felnőttkori PM,
2. primer, felnőttkori dermatomyositis (DM),
3. juvenilis myositis (JDM vagy JPM),
4. overlap myositis (OM),
5. tumorasszociált myositis (CAM),
6. zárványtestes myositis (IBM),
7. egyéb típusú myositis (amyopathiás dermatomyositis, eosinophil myositis, giant cell myositis stb.).

A különböző alcsoportok patomechanizmusukban, szövettani jellegzetességeikben, tüneteikben, valamint kórfolyásukban és prognózisukban lényegesen eltérnek egymástól, de a krónikus gyulladás minden esetben az izomrostok károsodását és pusztulását, fibrosis kialakulását eredményezi. Ez a klinikai besorolás még mindig heterogén betegcsoportokat hoz létre, bár kétségkívül van prediktív értéke prognosztikai és terápiás szempontból [1–5]. A rendszer szentitívitása és specifitása a korábbi, több mint

800 beteg vizsgált tanulmányok kutatási eredményei alapján 74–100% myositiskutatásban. A legnagyobb diagnosztikus problémát a kritériumok pontatlan meghatározása jelentette. Például: mit jelent az emelkedett CK-szint? Egy másik korlátja *Bohan* és *Peter* rendszerének, hogy az IBM, ami szövettani eltérései és klinikai tünetei tekintetében is lényegesen különbözik a PM/DM-től, később került leírásra.

Mindezek, illetve az egyre gyarapodó szerológiai és hisztopatológiai ismeretek miatt új klasszifikációs rendszer került kidolgozásra, a kritériumtünetek meghatározása azonban még folyamatban van. Számos próbálkozás történt az izomgyengeség mérésére, a CRP, gyorsult süllýedés kritériumtünetként való felhasználására, de mindezek nem bizonyultak tökéletesen „betegség-specifikus” tényezőknek. Az autoantitestek jelenléte tűnik a legígéretesebb kritériumtünetnek [5]. Emellett genetikai vizsgálatok is folyamatban vannak a myositis-specifikus vagy hajlamosító allélek kimutatására. Jelenleg 6 alcsoportot különböztetünk meg az IIM-kon belül:

1. PM,
2. DM,
3. juvenilis PM/DM,
4. IBM,
5. OM,
6. necrotizáló autoimmun myopathia (NAM), ezen belül továbbá:
  - CAM,
  - statin indukálta myopathia,
  - infekció indukálta myopathia.

### Alcsoportok

Felnőttkorban leggyakrabban a PM fordul elő, általában 30 éves életkorban kezdődik. Legutóbbi vizsgálatok kimutatták, hogy a PM gyakran „túldiagnosztizált” entitás, toxikus és metabolikus okok által indukált myopathiát is sokszor PM-ként diagnosztizálnak [6].

A dermatomyositis felnőtkorban a második, gyermekkorban a leggyakoribb tünetcsoport. A juvenilis myositis klasszikusan a DM-re is jellemző bőrtünetekkel kezdődik. Gyakrabban fordul elő az izmok kalcifikációja, ritka a malignitás és az egyéb kötőszöveti betegségekkel való társulás előfordulása.

Overlap myositisben leggyakoribb a szisztémás sclerosissal (Ss) és kevert kötőszöveti betegséggel (MCTD) történő együttes megjelenés. Ritkábban társulhat myositis szisztémás lupus erythematosusszal (SLE), Sjögren-szindrómával és rheumatoid arthritiszsel (RA) is [1–5].

Az IBM ötven év felett a leggyakoribb krónikus progresszív izombetegség. Többnyire férfiakat érint, ellentétben a polymyositis (férfi–nő arány 3:1). Az átlagéletkor a betegség kezdetekor 60 év (30–90 között). Alattomosan induló betegség, az első tünetek megjelenésétől a diagnózisig eltelt idő kb. 6 év. Általában az alsó végtagok proximális izomérintettségével indul, majd a felső végtagokra és distalis izomcsoportokra is ráterjed, és ez utóbbi lesz a domináló klinikai tünet. Az arc- és légzőizmok is érintettek lehetnek, a szemizmok általában megkíméltek. Az izomérintettség 10–15%-ban aszimmetrikus. Körülbelül 40%-ban kíséri az izomgyengeséget izomfájdalom is. Az izomatrófia a betegség tartamával és a gyengeség súlyosságával párhuzamosan progrediál. Dysphagia a cricopharyngealis izomzat érintettségébe következtében a betegek felében, egyharmadában fordul elő. Akár hét évvel megelőzheti az izomgyengeség jelentkezését. Interstitialis tüdőérintettség nem jellemző [7].

Az új besorolásban megjelent a nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM), mely három különböző etiológiájú, de szövettani eltéréseiben, klinikai tüneteiben hasonló alcsoportot foglal magába. A „nekrotizáló myopathiákat gyulladás nélkül” már 1947-től ismerjük, de ekkor még a PM és DM altípusának tekintették őket. 1969-ben *Smith* egyértelműen elkülönítette a paraneoplasztikus nekrotizáló myopathiákat a klasszikus DM és PM esetektől. Különböző alcsoportok születtek még a további években, végül 2004-ben teljesen különálló csoportként azonosították a nekrotizáló autoimmun myopathiát. Hisztopatológiai vizsgálatok megerősítették, hogy a makrofágok által indukált izomrost necrosis a patomechanizmus alapja, melyet három különböző faktor – tumor jelenléte, statinterápia vagy infekció – indukál. Nincsenek T-sejt-infiltrátumok, MHC-I-expresszió sem látható, ahogy PM-ban és IBM-ben. A közös tünet a mérsékelt és súlyos izomgyengeség, ami a kiváltó faktor eliminálásával javul vagy teljesen meg is szűnik. A közelmúltban NAM-ban két autoantitest szerepét is felismerték, ezek a signal-recognition particule (SRP) ellenes antitestek, valamint egy anti-p100/200 néven ismert új antitest, mely az antigén méretéről – 100/200kDa – kapta nevét [6]. A betegek átlagéletkorát vizsgálva kijelenthető, hogy az anti-SRP

nekrotizáló autoimmun myopathiás esetek jelentkeznek a legfiatalabb életkorban. Ezután következnek a statin-asszociált esetek, és a paraneopláziás formák jelentkeznek a legmagasabb életkorban. Utóbbi a tumorok idősebb életkorban való megjelenésével függ össze. A betegség indulásának átlagos időtartama a polymyositishez és a dermatomyositishez hasonlóan néhány hónap, de akut is lehet (napok-hetek), illetve statin indukált esetben akár krónikus (három év) is. A tünetek: fáradtság, súlyvesztés (nemcsak paraneopláziás esetben) és izomfájdalom lehetnek [8]. A CK általában a normál érték tízszerese vagy e fölött van. Az elektromyographia (EMG) képe a jellegzetes myopathiás triásztt mutatja: kis amplitúdójú, polifázisos hullámok; magas frekvenciájú tüskék; spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok. Leggyakrabban a deltoid és a psoas izom érintett. Az izmok gyengesége rövid idő alatt egyre fokozódik. A betegek bőre intakt, Raynaud-jelenség ritkán fordul elő, és szenzoros neuropathia jelei sem mutatkoznak. Előfordulhatnak extramuszkuláris tünetek, de mind az interstitiális tüdőbetegség (ILD), mind a szívérintettség ritkán jelenik meg. Néhány statin indukált forma esetén az izomgyengeség igen kis mértékű, a nagyon magas kreatinínáz szintek ellenére is [9].

## Patomechanizmus

PM-ben, DM-ben és IBM-ben, bár a patológus szemszögéből nézve három különböző kórképről beszélünk, 3 domináns szövettani jellemző figyelhető meg: gyulladás, fibrózis és az izomrostok számának csökkenése, atrophija. A PM/DM autoimmun eredetét igazolják más autoimmun betegségekhez hasonlóan a celluláris és humorális immunitás abnormalitásai, valamint különböző autoantitestek jelenléte, melyek között vannak myositisre specifikus és myositisre nem specifikus autoantitestek.

### PM

PM-ben az izomrostok károsodását CD8+ cytotoxic T-sejtek (Tc) idézik elő, míg DM-ben a Th-sejtek mediálta citokin és B-sejtek által kiváltott humorális mechanizmusok szerepe a döntő. Az immunpatológiai eltérések ellenére a következmények azonosak: krónikus gyulladás, az izomrostok károsodása és pusztulása, fibrosis. PM-ben az endomyseális gyulladásos infiltrátum két fő sejtje a makrofág és a Tc-sejt. A makrofágok proinflammatorikus citokineket (IL-1-et, TNF- $\alpha$ -t) termelnek. A kóros immunválasz kialakulásának kezdeti lépése a Tc-sejtek aktivációja. PM-ben az egészséges izomrostokra jellemző állapottal szemben az infiltrált, illetve a távoli izomsejtek felszínén is megjelenik az MHC-I, valamint az MHC-II expressziója. A TCR-MHC-I kapcsolaton kívül az immunológiai szinapszis kostimulatorikus molekuláinak együttműködése is szükséges a Tc-sejtek aktiválódásához. Az izomrostokon megjelenik a BB1-molekula

(CD80), amely a B7-család tagja, míg a Tc-sejtek az ehhez a molekulához kapcsolódó CD28-at és CTLA-4-et expresszálják. A kostimulatorikus CD40-molekula szintén megjelenik az izomrostokon, illetve ligandja, a CD40L kimutatható az infiltráló Tc-sejteken. A CD40-CD40L-interakció egyrészt az antigénprezentációt serkenti az izomrostok BB1-expressziójának indukálásával, másrészt az izomrostok IL-6, -8, -15 és kemokin (MCP-1, RANTES) termelésének serkentése révén segíti a Tc-sejtek adhézióját, aktivációját és differenciációját. A kemokinek a gyulladásos sejtek további toborzásában, helyszíntre vonzásában, valamint a Tc-sejtek aktiválásában vesznek részt. PM-ben a T-helper1(Th1)–T-helper2(Th2) egyensúly a Th1 populáció javára változik meg. DM-ben az immunfolyamat az intramuscularis microvasculatura endotheliuma ellen irányul. A perivascularis infiltratumban Th-sejtek, B-lymphocyták, makrofágok és neutrophil-sejtek figyelhetők meg. A perifériás vérben a Th1–Th2 egyensúly a Th2-típusú sejtek arányába tolódik el. A kemokinek DM-ben feltehetően nemcsak a gyulladásos sejtek további toborzásában vesznek részt, hanem a betegség későbbi fázisában elősegítik a fibrosis kialakulását is [10–17].

### DM

Dermatomyositisben inkább a CD4+-T-helper-sejt mediálta citokin mechanizmusok és B-sejtek által kiváltott humorális mechanizmusok szerepe látszik döntőnek. Emelkedett immunoglobulin-szintek, komplement, IgG-, IgM-depositio mutatható ki a kapillárisok falában. A C5b-9 MAC-komplex rakódik le az izom- és bőrkapillárisok falában. A MAC-sejttel litikus hatását kifejtve kapillárispusztulást, izom ischaemiát okoz, a krónikus hypoperfúzió pedig perifasciális atrófiához vezet.

Lundberg legújabb kutatásai során igazolta, hogy a myositis korai szakaszában még nincs gyulladásos infiltráció az izomrostokban, ebben a szakaszban jellegzetes az izomrostok MHC-I-expressziója és az endothel-sejtek fokozott IL-1-alfa-expressziója. Akut fázisban T-sejtek és makrofágok infiltrálják az érintett izmokat, az izomrostok MHC-I-, MHC-II-expressziója észlelhető. Fokozott az IL-1-alfa, -béta, TNF-alfa, TGF-béta-expresszió, MIP-I-alfa, -béta, Rantes, MCP-1-expresszió, ICAM-1-, VCAM-1-, LFA-1-, VLA-4-expresszió. Fokozott IL-1-alfa-expressziót észleltek a mononuclearis és endothel-sejteken. A mononuclearis sejteken ugyancsak fokozott volt az IL-1-béta-, TNF-alfa-expresszió is. TGF-béta fokozott expressziója volt észlelhető a mononuclearis sejteken az endothel sejteken és az extracelluláris mátrixon. ICAM-1 és VAM-1 fokozott expresszióját az endothel-sejteken tudták kimutatni, ami az erek fokozott szerepére hívja fel a figyelmet.

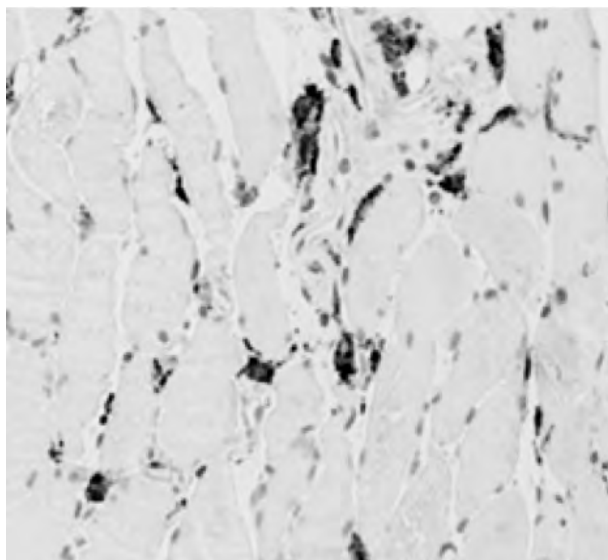
Krónikus myositisben MHC-I-expresszió, valamint IL-1-alfa és -béta fokozott expresszió igazolható, gyulladásos sejtes infiltráció már nincs jelen [10–17].

### IBM

Az IBM patomechanizmust illetően 2 fő hipotézis létezik: a béta-amyloid és egyéb fehérjék kóros lerakódásával kapcsolatos degeneratív mechanizmus, illetve immundiszreguláció (aktivált CD8+ citotoxikus T-lymphocyták) [19, 22]. A degeneratív mechanizmus hipotézisét támasztja alá az IBM-es betegek izomrostjain belül kimutatható aggreszóma jelenléte [19]. Az intramuscularis multiprotein-aggregátumok jellemzőek a sporadikus inclusiós testes myositisre, és két fő típusuk létezik, az egyik főleg béta-amyloidot, a másik foszforilált taut, és mindkettő mutáns ubikvitint (UBB+1), illetve számos egyéb fehérjét tartalmaz [19]. A felhalmozódott fehérjeaggregátumok tovább gátolják a proteoszómarendszert, ami további béta-amyloid-lerakódáshoz vezet. Bizonyítható még a koleszterin szerepe a patomechanizmusban, ugyanis a koleszterol béta-amyloidhoz való kötődése elősegíti a béta-amyloid oligomerizációját, ami a proteoszómagátlást, circulus vitiosus eredményez.

Szerepet játszik még a patomechanizmusban a mitokondriális DNS mutációja, következményes mitokondrium-diszfunkció. A COX-deficiens rostok az IBM-es betegek biopsziáinak 98%-ából kimutathatók. A károsodott mitokondriális funkció izomgyengeséghez és atrófiához vezet [20].

Több adat van arra nézve, hogy az inclusiós testes myositis immunpatomechanizmusa azonos a polymyositisben leírtakkal, ahol klonális autoinvazív CD8+-T-lymphocyták celluláris citotoxicitás révén károsítják az izomrostokat. Az aktivált CD8+-T-lymphocyták (ICAM-I, ICOS) infiltrálják az MHC-I-et expresszáló nem nekrotikus izomrostokat. Ezek a lymphocyták a perforingranulumok fokozott expresszióját mutatják mRNS- és fehérjeszinten is fokozott upregulatio következtében [18]. A krónikus MHC-I upregulatio következtében a nukleáris faktor- $\kappa$ B aktiválásán keresztül a proinflammatorikus citokinek átíródása fokozódik, és ez önfenntartó folyamatot eredményez. Az MHC-I-pozitív izomrostok expresszálják az antigén-prezentációhoz elengedhetetlen B7-családhoz tartozó kostimulatorikus molekulákat (B7-1, B7-2, BB1, ICOS-L), míg az autoinvazív T-sejtek CD28-at, CTLA-4-et, illetve az ICOS-t, CD40L-t. A BB1 (CD80), amely az izomrostokon expresszálódik, a T-lymphocytákon expresszálódó CD28 és CTLA-4 molekulákkal létesít kapcsolatot [18, 21]. Fénymikroszkópos vizsgálattal a betegek több mint 90%-ában CD8+-sejtes endomysialis infiltráció látszik. Atrófiás és hipertrófiás rostok egyaránt láthatók. Elektronmikroszkópos vizsgálattal a betegek több mint 90%-ában a magban és a citoplazmában egyaránt filamentosus inclusiós testek és vacuolák mutathatók ki. Jellegzetesek a bazofil szegélyezett vacuolumok a sarcoplasmán belül. Ezek a vacuolák paraffinos fixációval tönkremennek, de fagyasztott mintában kimutathatók. A betegek kb. 30%-ában az első izombiopsziás mintában hiá-



**10. ábra. Myofagocitózis makrofág karakterű sejtekkel, rostkaliberingadozás (CD68-festés, 200x-os nagyítás)**

nyozhatnak. A bazofil vacuolumok nem specifikusak inclusions testes myositisre, ugyanis familiáris distalis myopathiákban és oculopharyngealis disztrófiákban is jelen vannak. Eozinofil inclusions testes is láthatók a bazofil vacuolák szomszédságában, amelyek specifikusabbak, de csak a betegek 50%-ában található meg. A vacuolák az izomdegradáció termékeit tartalmazták: myeloid testeket, membránfragmentumokat és -törmelékét. Az izombiopszia különösen fontos az IBM amyopathiás dermatomyositistól és polymyositistól való elkülönítésében [18–22].

#### NAM

A nekrotizáló autoimmun myopathiák autoimmun patogenezisére főként az utal, hogy immun-suppressziós kezelésre jól reagálnak. Izombiopsziás minták szövettani feldolgozása során nekrotikus rostok körüli makrofágokat mutattak ki, kevés limfocitával. Az MHC-I-festődés hiánya a non-nekrotikus izomrostokon, illetve a gyulladásos sejtek tömegeinek hiánya a cytotoxikus limfociták patológiai szerepe ellen, illetve a myociták sejtmediált destrukciója ellen szól. Ehelyett egy antitestfüggő komplementmediált lízis lehet a felelős a sejtpusztulásért, melyben a makrofágok mint végső effektor-sejtek szerepelnek [23]. A nekrozis mellett az izomrost-kaliberingadozás, hypertrophia is megjelenhetnek. MAC-depozíció is látható lehet a kis ereken. Az MHC-I diffúz módon szinte biztosan nem „up-regulált”, mint PM és IBM esetén [24]. A nekrotikus izomrostok körül a makrofágok a predomináns sejtek, és elszórtan helyezkednek el az endomysiumban. Kimutatásuk immunohisztokémiai módszerekkel lehetséges, monoclonális antitestek használatával (10. ábra) [25]. Fontos tehát, hogy az izombiopsziás mintában nem látható sem a polymyositisre (a nem-nekrotikus izomrostok invá-

ziója CD8+ T-sejtek által), sem a dermatomyositisre jellemző kép (perifascicularis atrofia és perivaszkuláris gyulladásos infiltrátum CD4+ T-sejtekkel).

A nekrotizáló autoimmun myopathiák is alcsoportokba oszthatók:

### 1. Antitesthez kapcsolt NAM

#### A) Anti-SRP autoantitest-pozitív NAM

A szignálfelismerő részecske (signal recognition particle, SRP) citoplazmatikus, hat fehérjéből és egy RNS-ből álló komplex. A fehérjeszintézis alatt az újonnan elkészült polypeptideket vezetik az endoplazmatikus retikulumba, felismerve a szekvenciájukat, majd antigénként szolgálnak az endoplazmatikus retikulum egy specifikus receptórának. Az anti-SRP antitesteket először 1986-ban írták le [26], később izomspecifikus antitestként azonosították őket, és az európai felnőttkori idiopathiás inflammatorikus myopathiák 4-5%-ában leírták [27–29]. Juvenilis esetekben ritkán detektálják az anti-SRP-antitestet [30]. Mindmáig nem ismert a patogenezis, de az őszai gyakorisági csúcsok gyulladásos vagy környezeti tényezők szerepét valószínűsíthetik. Egy tanulmány azt is kimutatta, hogy az anti-SRP-szint követése a betegség lefolyásának követése szempontjából hatékony segítség lehet: minél alacsonyabb az anti-SRP-szint, annál alacsonyabb a kreatinínáz-szint és a betegség aktivitása [31].

#### B) Anti-200/100 autoantitest-pozitív NAM

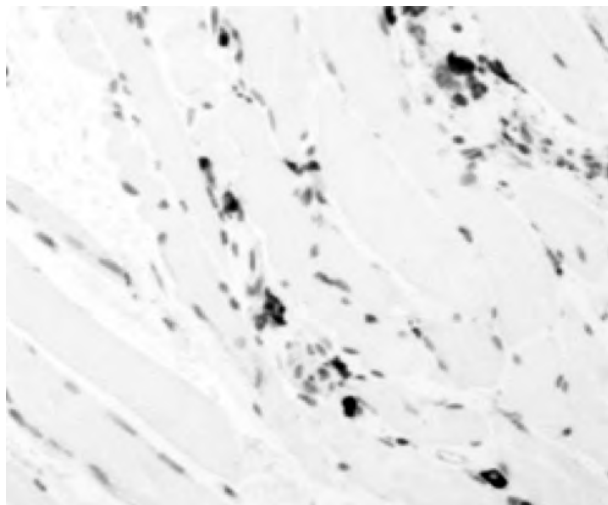
Az előzőek mellett kiemelendő egy másik, új antitest szerepe is, melyet *Christopher-Stine* és *mtsai* írták le először 2010-ben [32]. 38 NAM beteg szérumát vizsgálták, 12 betegnek már ismert anti-SRP-pozitivitása volt. A maradék 26 betegből azonban 16 esetben immunprecipitációval 200 és 100 kDa-os fehérjék elleni antitesteket mutattak ki. 63%-uk korábban statinkezelést kapott. Mivel ez a két, 200, illetve 100 kDa-os fehérje minden eddigi esetben együtt mutatható ki, a szerzők úgy gondolják, hogy mindkettő egy azonos fehérjekomplex részei. Mindezt az is alátámasztja, hogy az anti-200/100 pozitív betegek semmilyen más autoantitest-pozitivitást nem mutattak.

### 2. Kötőszöveti betegségekkel és más autoimmunítással összefüggő NAM

A nekrotizáló autoimmun myopathia együtt jelentkezhethet például kevert kötőszöveti betegséggel, sclerodermával. Ez a legritkább alcsoport a nekrotizáló autoimmun myopathiákon belül.

### 3. Statin által kiváltott autoimmunitás

A koleszterincsökkentő, valamint kardialis protektív hatása miatt igen magas a statinkészítményekkel kezelt betegek száma, különösen az idősebb populáció



**11. ábra. Szegmentális nekrozis makrofágokkal (CD68-festés, 200x-os nagyítás)**

körében. *Mammen* és *Amato* 2010-es tanulmányukban írnak a statin myopathiákról [33]. A betegek általában jól tolerálják ezeket a szereket, de az enyhe fokú toxicitástól a súlyos, életveszélyes rhabdomyolízisig sokféle mellékhatás jelentkezik. A vizsgált, statinnal kezelt személyek között szignifikánsan nagyobb volt a myalgia vagy az enyhe myositis gyakorisága, mint a statinnal nem kezelték között. A legnagyobb rizikó myopathiára fluvastatin és pravastatin esetén mutatkozott. Az izommellékhatások dóziszfüggőek is. A statin által kiváltott NAM-forma egyértelműen nem toxikus, hanem immunológiai alapokon nyugszik [34]. Erre utal az immunterápia hatékonysága és a gyakori relapsusok is. A pontos patogenezis nem ismert, de legújabban igazolták, hogy egy antitest, a 3-hidroxi-3methylglutaryl-coenzime-A reductase (HMGCR) elleni antitest „up-regulálva” van azokban a nekrotizáló autoimmun myopathiás betegekben, akik korábban statinkezelésben részesültek [35]. Érdekes, hogy 33%-a az anti-HMGCR-pozitív betegeknek korábban nem kapott statint. Ezen betegek fiatalabbak voltak a betegség első jelentkezésekor, egyéb jellemzőik alapján nem lehetett őket elkülöníteni a statinnal kezelt csoporttól.

#### 4. Vírusfertőzés által kiváltott NAM

Néhány humán immundeficiencia (HIV) és hepatitis-C (HCV) vírus által kiváltott fertőzés esetében leírták ezen fertőzések társulását nekrotizáló autoimmun myopathiával, de ezek csak elenyésző számban és főleg sectio során voltak megfigyelhetőek, klinikai tüneteket nem okoztak [36, 37].

#### 5. Paraneopláziás NAM

Számos különböző daganat és NAM társulása ismert, például hasnyálmirigy adenocarcinoma, kis- és nem kissejtes tüdődaganat, emlő, prosztatata, tranzitációs

sejtes carcinoma és myeloma [38]. Ebben az esetben is a hisztológiai megjelenés és az immunterápiára mutatott válasz jelzi a humorális vagy citokin-mediált izomsejt-károsodást. A tumorasszociált dermatomyositis esetekkel szemben itt csak kevés esetben írták le antitest jelenlétét a betegekben.

A diagnózis leginkább az izombiopszián alapszik. Az izombiopsziában a nekrotikus izomrostok aránya akár 50% is lehet a nekrotizáló autoimmun myopathia esetén (11. ábra).

#### Autoantitestek

Bár az IIM-ák oka ismeretlen, az autoimmun patogenezis szerepét bizonyítja a celluláris és humorális immunitás diszfunkciója, valamint az autoantitestek jelenléte. Megkülönböztetünk myositis-asszociált (MAA) és myositis-specifikus (MSA) autoantitesteket. Valamely autoantitest körülbelül 90%-ban jelen van a betegek szérumában. Myositis-specifikus autoantitestek meghatározásának magas a specificitása, és hasznos lehet a diagnózis megérősítésére, de a mérőmódszerek szenzitivitása alacsony. Az utóbbi években számos tanulmány során találtak bizonyítékot arra, hogy a MSA meghatározása által klinikai tünetekben és prognózisukban különböző, homogén alcsoportok képezhetőek a gyulladásos izombetegségeken belül.

Ez a megállapítás az immunserológiai klasszifikáció alapja, aminek révén 3 csoportba soroljuk az IIM-ákat:

- Myositis-specifikus autoantitestek jelenléte
- Myositis-asszociált autoantitestek jelenléte
- Myositis-specifikus és -asszociált autoantitestek hiánya.

A MSA-k a myositis betegek egyharmadában kimutathatóak. Jellemző rájuk, hogy csak myositisben fordulnak elő. Minden betegnek csak egy MSA mutatható ki a szérumból. Az MSA-k hónapokkal a betegség aktiválódása előtt megjelennek, szérumszintjük korrelál a betegség aktivitásával, komplett remisszió során eltűnhetnek. Ezen tulajdonságaik és nagyfokú betegségspecificitásuk arra utal, hogy fontos szerepük lehet a myositishez vezető immunfolyamatokban [39–45].

A leggyakoribb MSA-k az aminoacil-transzfer-RNS-szintetázok ellen irányuló autoantitestek, amelyek különböző funkciójú citoplazmatikus enzimek (úgy mint hisztidil-, treonil-, alanil-, izoleucil-, glicil-transzfer-RNS-szintetázok) ellen termelődnek. A leggyakoribb antiszintetáz autoantitest az anti-Jo-1. Ezek az autoantitestek gátolják az adott aminosav és a tRNS közötti kovalens kötés kialakulását. A mai napig 8 különböző szintetáz ellen írták le autoantitestet: anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-HL, anti-KS, anti-YRS, és anti-Zo [46–49].

Az antiszintetáz antitestek közül a leggyakoribb az anti-Jo-1 előfordulása, gyakorisága 11–33% közé tehető. Anti-Jo-1 jelenlétekor az anti-szintetáz szindróma megfigyelhető, melynek jellemzői: szimmetrikus

nem erozív arthritis (arthralgia), Raynaud-jelenség, intersticiális tüdőbetegség (ILD), láb és mechanikus kéz. Az anti-Jo-1-pozitív betegeknek ezek a tünetek lényegesen gyakoribbak, mint anti-Jo-1-negatív esetekben. Érdekes továbbá, hogy a tünetek szezonális megjelenési mintázatot mutatnak, jellemzően tavasszal (általában február–július) jelentkeznek. Anti-Jo1 autoantitest háromszor gyakrabban fordul elő PM-ben, mint DM-ben. Az anti-szintetáz-szindróma leg súlyosabb tünete az ILD, ami klinikailag dyspnoe, improduktív köhögés és hypoxaemia formájában nyilvánul meg. Súlyos intersticiális pulmonalis fibrosis kialakulása ezekben a betegekben gyakori, és a halálos szövődmények kialakulásában is az ILD-é a főszerep. Az ötéves túlélés csak 70%. Az ILD progressziójának meghatározására legalkalmasabb vizsgálat a nagy felbontású komputertomográfia (HRCT). Több klinikai vizsgálat alapján elmondható, hogy a HRCT vizsgálattal időben jelezhető a tüdőérintettség, ami a betegség prognózisát lényegesen befolyásolja. Az antiszintetáz auto-antitesttel rendelkező myositises betegek terápiára adott válasza jóval mérsékeltebb, mint a más MSA-val rendelkező betegeké, illetve a dózis csökkentése esetén gyakori a relapsus. Így az antiszintetáz-szindróma agresszívabb kezelést igényel. Az antiszintetáz-szindróma agresszív kezelést igényel, a kortikoszteroid-kezelést általában másodvonalbeli kezeléssel kell kiegészíteni. Fontos megfigyelés, hogy az egyes HLA-antigének jelenléte meghatározhatja az IIM-s betegek fokozott autoantitest-termelését. Az antiszintetáz autoantitestek termelése a HLA-DRB1\*0301 és a HLA-DQA1\*0501 antigének jelenlétével társul fehér bőrű IIM-s betegekben. Afroamerikai és mexikói betegekben az anti-Jo-1 autoantitest-pozitivitás a HLA-DQA1\*0501- és/vagy a HLA-DQA1\*0401-antigénekkal mutat szoros összefüggést, a HLA-DRB1\*0301-allél gyakoriságát azonban nem tudták igazolni ezekben a populációkban [39–45].

Non-Jo-1 anti-szintetáz antitestek a hypomyopathiás IIM formák kiemelkedő markerének tűnnek. Kevés vizsgálat foglalkozott ezen szindrómák klinikai megnyilvánulásaival. Az anti-PL-7-antitest antigénje a treonil-tRNS-szintetáz. A PL-7-pozitív betegekkel kapcsolatosan három klinikai vizsgálat történt: egy Japánban, egy Franciaországban, illetve egy az európai myositis-munkacsoport (EUMYONET) által. Ezek alapján a PL-7-pozitív betegek 100%-ában volt jelen ILD, míg az izomtünetek csak 50–86%-ban jelentkeztek. Váratlan eredmény volt ezen vizsgálatok során, hogy a betegek felében észleltek pericardialis folyadékgyülemet. Későbbiekben azt feltételezték, hogy a pericardiumban expresszálódik a PL-7-antitest antigénje, ezáltal az autoantitestek jelenléte a szív-burok gyulladást okozza. Így a legkorszerűbb protokoll szerint anti-PL-7-pozitivitás esetén a betegnél trans-oesophagealis echocardiographia elvégzése ajánlott [50–53].

A többi anti-szintetáz antitest – PL-12 (alanil), PL-7 (treonil), EJ (glicil), HL (izoleucil), KS (asparginyl), és az újabban azonosított Ha (tirozin) és Zo (fenil) – összesen az esetek 20%-ában mutathatók ki, az egyenkénti gyakoriság 1–5% között van. Anti-HL, anti-KS, és anti-PL szorosan kapcsolódik a DM bőrtüneteivel, illetve ízületi gyulladás, láb, Raynaud-jelenség és ILD mutatható ki ezekben az esetekben. Az ILD gyakorisága a Jo-1-pozitív betegekéhez képest azonban elenyésző. Anti-EJ gyakran társul mechanikus kézzel, ami az egyetlen PM-re jellemző bőrtünet [64]. Az újabban felfedezett antitestek és a hozzájuk kapcsolódó szindrómák meghatározásához további vizsgálatokra van szükség.

Az anti-SRP autoantitest az ún. signal recognition particle (SRP) ellen irányul. Meglehetősen ritka előfordulású <5%-ban diagnosztizálták. Azokban az esetekben, ahol az anti-SRP kimutatható, jellemzően súlyos polymyositises panaszok alakulnak ki. Elkülöníthetőek a súlyos myalgia és a cardiális érintettség, illetve az emiatt fellépő gyakori és heves palpitió-érzés alapján. A tünetek általában összees jelentkeznek, több nemzetközi tanulmány szerint szeptember és február közötti időszakban. Immungenetikai szempontból a HLA-DR5, HLA-DRw52, HLA-DQA1\*0301 a jellemző HLA-társulás. Az akut tünetek igen súlyosak, a betegség gyorsan progrediál. Prognózisa rossz, az 5 éves túlélés csak 25%-ot ér el. A halálal végződő esetekért leginkább a kardiális komplikációk, pl. a myocarditis okozta ritmuszavarok a felelősek. Az anti-SRP-szindróma terápiás válasza nagyon rossz, gyakori a relapsus. A nagy dózisu kortikoszteroid-terápia nem elegendő. Kortikoszteroidra adott elégtelen válasz esetén immunszuppresszív szerek (methothrexát, illetve azatioprin) alkalmazhatók. A cyclosporin-A a nehezen befolyásolható esetekben bizonyult jó hatásúnak. Mivel meglehetősen ritka az előfordulása, nincs egyetemes megoldás a kezelésére [39–45].

Az anti-Mi-2-autoantitest egy korábban ismeretlen funkciójú nukleáris protein komplex ellen képződik. Fő autoantigén egy 218 kD méretű nukleáris protein, ami a 12-es kromoszómán van kódolva és egy helicase családba tartozik. Az anti-Mi-2 gyakorisága 5–10%. A definitív DM-betegek kb. 20%-ának van anti-Mi-2-autoantitestje. Jellemzően klaszszikus dermatomyositises tünetekkel társul. Így megfigyelhető a heliotrop rash, a Gottron-papulák, a vörös erythema a nyakon és a ruhakivágásnak megfelelően (V-jel), valamint periunguális erythema teleangiectasiákkal. Arthritis, reggeli ízületi merevség lényegesen gyakrabban volt megfigyelhető az anti-Mi-2-negatív esetekben. Raynaud-jelenség, mechanikus kéz szintén ritkább. Szezonális nem igazolható. Genetikai szempontból jellemző a HLA-DR7-, HLA-DRw53- és HLA-DQA1\*0201-társulás. Bár akutan indul, alapvetően benignus természetű, prognózisa is jó, a hagyományos kortikoszteroid terápiára adott válasza megfelelő [39–45, 54–57].



Az anti-PM/Scl- (myositis asszociált) autoantitest-pozitív betegek 83%-a pedig az úgynevezett myositis-scleroderma overlap szindrómában szenved. A jellegzetes sclerodermás elváltozások mellett (sclerodactylia, acrosclerosis, teleangiectasia) jellemző a Raynaud-szindróma, arthritis, calcinosis, restriktív tüdőelváltozások jelenléte. Fehér bőrrű, IIM-ben szenvedő betegekben, akiknek szérumban anti-PM/Scl mutattak ki, nagyobb arányban tudták a HLA-DRB1\*0301- és a HLA-DQA1\*0501-antigének jelenlétét igazolni [39–45].

### Tumor-asszociált antitestek

Myositisek tumorról történő társulásáról az irodalmi adatok igen változóak, összességében az esetek 7–66%-ában figyelhető meg CAM. DM gyakoribb volt malignus betegségekben, mint a PM. Felnőtteknél a petefészek-, tüdő-, gyomorkarcinóma és a limfóma, gyermekek esetében hematológiai rendellenességek társulnak főként myositissal. Az autoantitestek lehetséges prognosztikai szerepét a CAM-esetekben többen vizsgálták. Így igazolódt az a feltételezés is, hogy az anti-Jo-1-autoantitest és az ILD jelenléte véd a tumor kialakulásával szemben. Bebizonyították, hogy az anti-155/140 néven ismert autoantitest – nevét az autoantigén méretéről kapta (155/140 kDa) – tumorasszociált DM-ben gyakori. Juvenil DM-ben viszont az említett antitest jelenléte a tumor kockázatát nem, de a vasculitis, ulcusok gyakoriságát növeli.

Az Mi-2 autoantigén vizsgálata során is közöltek olyan adatokat, melyek szerint az autoantitestek jelenléte által generált humoralis autoimmun folyamatok hozzájárulhatnak a daganatok kialakulásához. Ezen folyamatok patomechanizmusa azonban még nem tisztázott. Vannak természetesen genetikai és környezeti faktorok, melyek hozzájárulnak az IIM végző megnyilvánulási formájához, illetve a daganatok kialakulásához is.

Reményeink szerint az antigénexpresszió meghatározása új megközelítéseket világít meg a myositis-terápia és a kapcsolódó rosszindulatú daganatok terén egyaránt [58–63].

Az autoantitest-elemzés és immunoblot technikák fejlődése számos új autoantitest felismerését vonta maga után. Így mutatták ki az anti-HMGCR-autoantitestet, melynek autoantigénje a 3-hidroxi-3-methylglutaryl-coenzyme A redukáz. Ezt az antitestet nekrotizáló myopathiában mutatták ki.

Az anti-TIF1-gamma antitest társul súlyos JDM-mel, ahol a fekélyképződés mellett súlyos bőrtünetek, calcinosis és lipoatrophia figyelhető meg. Szintén megtalálható ez az antitest a felnőtt, daganattal társuló DM-esetekben. Az antigén ebben az esetben a transzkripciós faktor-1-gamma (TIF1-gamma) [62–64].

Anti-SAE-antitest antigénje egy kis ubiquitin-szerű módosító aktiváló enzim (SAE). SAE-pozitív

betegek általában DM-ben szenvednek, és gyakoriak a szisztémás tünetek, ezek közül is kiemelhető a dysphagia [64].

Ezen autoantitestek kimutatása a mindennapi klinikai rutinban egyelőre nem elérhető, és mind a patomechanizmus, mind a terápiás konzekvenciák terén még további vizsgálatok szükségesek. De mindenképpen kiemelendő, hogy az IIM igazolását követően a tumorkutatás, illetve a betegek szakemberhez irányítása a kezelőorvos fontos feladata.

### Terápiás protokollok DM/PM-ben

A kezelési terv összeállítása során az alábbiakra kell figyelmet fordítani:

1. Biztos-e a diagnózis, megtörtént-e az alapvető diagnosztikus lépések a szükséges szteroidkezelés elkezdése előtt? Ha az EMG és az izombiopszia nem történt meg, később a diagnózis felállítása nagyon nehéz. A súlyos esetekben gyakran egy napon belül el kell végezni az EMG-t, illetve az izombiopsziás vizsgálatot. Ha ezek megtörténtek, a szteroidkezelést el lehet kezdeni.
2. Mennyire súlyosak az izomgyulladásos jelenségek? Fenyeg-e félrenyelés, illetve légzési elégtelenség? Ha igen, kifejezetten agresszív kezelés indokolt. Az aspirációs pneumonia kialakulását mindenképpen el kell kerülni.
3. Jelen van-e alattomban, látványos jelek nélkül zajló belső szervi manifesztáció, ami hosszabb távon rossz prognózist okoz? Van-e a betegnek később súlyos pulmonalis fibrosishoz vezető neutrophil alveolitise, vagy a háttérben nem áll-e malignoma? Van-e a betegnek myocarditise?
4. A gyógyszeres kezelés hosszabb távú mellékhatásait is érdemes figyelembe venni (kortikoszteroidkezelés maga is myopathiát okoz).

A betegek korai aktív, esetenként agresszív kezelése alapvetően fontos kérdés. A későn elkezdett szteroid-, illetve immunszuppresszív-kezelés eredménye rosszabb, és az időközben elpusztult izomzat miatt a beteg mozgásszervi állapota is kedvezőtlenebb. A gyógyszeres kezelés mellett alapvető, hogy a betegek korán részesüljenek mozgásterápiában is. A remisszióba került beteg korai és tartós gyógytornáztatása a terápia szerves része.

Az egyéb tünetek közül a pulmonális manifesztáció jelenléte, az interstitialis tüdőfibrosis és az alveolitis korai felismerése és kezelése szintén fontos, mivel ezen elváltozások a túlélést is jelentősen befolyásoló tényezőknek tekinthetők.

Myositises betegek kezelésénél legfontosabb, hogy az első tünetek megjelenését követően minél hamarabb, de legalább három hónapon belül elinduljon az agresszív terápia. Hazai viszonyok között gyakran tapasztaljuk, hogy a diagnózis felállítása késik, vagy ha igazolódik is a myositis, a beteg nem kap megfelelő terápiát vagy az alkalmazott terápiát nem

folytatják elegendő ideig. A terápia megtervezésekor tekintettel kell lennünk az alkalmazott gyógyszerek mellékhatásaira is. A kezelés során cél az akut izomkárosodás, hosszú távon az ízületi kontraktúrák megakadályozása, a relapsusok megelőzése, az életminőség javítása.

Fokozott figyelmet igényel a terápiás protokoll összeállítása során a klinikai alcsoport, anti-Jo-1 autoantitest-pozitivitás és az extramuscularis tünetek jelenléte.

Első vonalbeli terápiaként kortikoszteroidok (prednisonon, methylprednisonon), nagy dózisú kezdő adag (1/2–1–2–3 mg/kg/nap) adása javasolt 3–4 héten keresztül, ezt követően 10 héten át mérsékeljük a dózist másnaponta 5 mg-mal. Igen súlyos esetekben a kezelést 1 g/nap adaggal kezdjük, amelyet három napig alkalmazunk.

Ha két hónapig tartó kortikoszteroid-kezelés hatására az izomerő-növekedés nem következik be, akkor a kezelés hatástalannak tekinthető, és más immunszuppresszív-kezelés alkalmazása válik szükségessé. A szteroidra reagáló betegeknél az a célunk, hogy a legalacsonyabb, úgynevezett „fenntartó” adagra csökkentsük a dózist, amellyel a betegség még kontrollálható. Ez oly módon is elérhető, hogy szteroidot spóroló terápiát indítunk el. Ebben az esetben számtalan másodvonalbeli gyógyszer alkalmazható: azathioprin, mycophenolat mofetil, methotrexat, cyclosporin-A [65].

Másodvonalbeli szerrel kiegészítendő terápia válik szükségessé, ha:

- a beteg általános állapota gyorsan romlik
- súlyos dysphagia, légzőizom-elégtelenség
- extramuscularis érintettség (interstialis tüdőbetegség)
- első vonalbeli terápiára refrakter esetek
- anti-szintetáz szindróma jelenléte
- az első tünet jelentkezése és a terápia indítása között több mint 9 hónap telt el
- a szteroidterápia hatástalan vagy szteroidspóroló terápiát tervezünk.

#### *Intravénás immunglobulin (IVIg)*

Amikor a szteroid a súlyos, rapidan progresszív esetekben nem idéz elő remissziót, az intravénás immunglobulin (IVIg) kezelést kell előnyben részesítenünk [65]. Olyan DM/PM/JDM-es betegeknél is javasolt, akiknél a kortikoszteroid vagy más immunszuppresszív terápia nem hatásos. Befolyásolhatatlan bőrtüneteik és izomgyengeségük van, mérsékelten súlyos vagy nagyon súlyos csoportba tartoznak. A javasolt adag 2 g/kg két napra elosztva, lassan, több órán keresztül alkalmazott infúzióban, amelyet négyhetente ajánlott ismételni 3–6 hónapig. Ezt követően kéthavonta újabb kezelés alkalmazható, amennyiben a beteg állapota ezt igényli. Kettős vak vizsgálatban *Dalakas* igazolta, hogy IVIG-terápia hatására az izomerő szignifikánsan növekedett, és a bőrtünetek is regrediáltak.

IVIg alkalmazása mellett a szteroidadag lecsökkenthető. Az IVIG a leghatásosabb, de a legdrágább szteroidspóroló terápia. Saját tapasztalatunk is igen jó az IVIG-kezelés kapcsán, mind PM-ben, mind DM-ben és JDM-ben sikeresen alkalmaztuk más terápiára nem reagáló betegeinknél.

Az IVIG-nek számtalan hatása van. Gátolja a komplementaktivitást, megakadályozza a membran attack complex lerakódását a kapillárisokban, szupprimálja a citokinek termelődését, csökkenti az autoantitestek képződését, gátolja az Fc-receptorokon az antigénkötődést [65].

A szteroidra és IVIG-re nem reagáló myositises betegek kezelésében is számos új eredmény látott napvilágot az utóbbi években. A rituximab CD20+-B-sejtek elleni monoclonalis antitest, amely a B-sejtek depletióját okozza. Esetismertetések alapján 375 mg/m<sup>2</sup> dózisban, négyhetente alkalmazva, vagy 1-1 g két hét különbséggel alkalmazva infúzióban hatásosnak bizonyult DM-ben JDM-ben, PM-ben is.

Új biológiai lehetőségek, amelyek az intracelluláris jelátvitelt gátolják: az alemtuzumab, efalizumab, rapamycin. A monoclonalis antitest alemtuzumab a CD52-molekula ellen irányul, amely hosszú ideig tartó lymphocytá-depletiót idéz elő. PM-es, DM-es és IBM-es betegeknél alkalmazták [65].

A DM-es betegek általában jobban reagálnak a terápiára, mint a PM-es betegek. A PM betegek 25–30%-ánál izomgyengeség, calcinosis marad fenn.

Az IBM az egyéb inflammatorikus myopathiákkal ellentétben rezisztens a konvencionális immunszuppresszív terápiára, az izomerő minimálisan reagál kortikoszteroidra vagy egyéb terápiára, bár leírtak egy kortikoszteroidra reagáló familiáris formát is. Jelenleg a terápiás ajánlás kezdeti terápiaként 1 mg/kg dózisú methylprednisonon adása 3–4 hétig, majd 10 héten át fokozatos leépítés 10–25 mg fenntartó dózissal. Amennyiben 3 hónap után az izomerő és -funkció tovább hanyatlik, kortikoszteroidra nonreszponderek véleményezzük a beteget, és egyéb immunszuppresszív terápia bevezetését javasoljuk, methotrexatot kezdő dózissal (7,5 mg/hét), illetve azathioprint 1,5–2,5 mg/kg dózisban 3–6 hónapig. Ha ezután sincs javulás, a terápia elhagyását javasolják. Amennyiben sikerül az izomerőt stabilizálni, vagy javulás észlelhető, fenntartó terápia indokolt a kortikoszteroid-dózis fokozatos csökkentésével és az immunszuppresszív szer adagolásának folytatásával. Kipróbálás alatt állnak immunterápiás célpontok elleni monoklonális antitestek, illetve az adott fehérjével végzett vakcináció [65].

OM-ben az immunszuppresszív terápia általában hatékony. Esetenként a myositis-tünetek mellett a társuló egyéb autoimmun szindrómát is kezelünk szükségessé.

Több tanulmány is úgy látja, hogy a legtöbb esetben a nekrotizáló autoimmun myopathia súlyosabb, mint az egyéb IIM formák. Mindez azt jelenti, hogy a

terápiát – ha lehetséges – minél korábban el kell kezdeni, hosszú ideig kell folytatni, és agresszívabb szereket kell alkalmazni. Az oki terápia, ha a háttérben álló ok tisztázott, mindenképpen szükséges. A terápiára adott válasz nagymértékben eltér egymástól. A betegek túlélése rosszabb adatokat mutat, mint a többi idiopathiás inflammatorikus myopathiában. A rapid lefolyású, gyógyszerrezisztens esetekben a legrosszabb a betegek életkilátása. Ha a beteg jól reagál a terápiára, sikerül a daganatot eltávolítani, illetve a statinkezelés leállítása időben megtörténik, jobb kimenetelre számíthatunk.

Az általunk gondozott CAM-betegek esetében IIM leggyakrabban emlő, tüdő, gastrointestinális és epipharyngeális tumorokkal társult myositis. DM tumorral történő társulása gyakoribb, mint PM-é. Az adekvát onkoterápia hatására a tünetek rövid idő alatt regrediáltak. Ennek ellenére a halálozási ráta a CAM-alcsoportban a legmagasabb.

A myositises betegek túlélése az utóbbi évtizedekben jelentősen javult. Saját betegeink esetében az átlagos 5 éves túlélés 92% [66].

## Megbeszélés

A gyulladásos izombetegséggel kapcsolatos ismereteink az utóbbi években rohamosan bővülnek. Igazolódott, hogy a korábban ismertnél több, homogénebb alcsoport létezik az IIM-kon belül, melyek között a patomechanizmusban eltérés van.

Az alcsoportok meghatározása segít a terápia megválasztásában, és új terápiás eljárások bevezetését indokolja. Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák kezelése igen összetett, nagy gyakorlatot igénylő feladat. Az új biológiai terápiák bevezetése további lehetőséget nyújt számunkra, hogy myositises betegeink állapotát még eredményesebben tudjuk befolyásolni. A klasszifikációs kritériumok meghatározása nem egyszerű feladat, de jó úton halad és segíti a klinikusok munkáját. Az újabban felismert, de sok esetben a már régóta ismert autoantitestek kimutatása a mindennapi klinikai rutinban egyelőre nehezen vagy egyáltalán nem elérhető, és mind a patomechanizmus, mind a terápiás konzekvenciák terén még további vizsgálatok szükségesek.

Legfontosabb a betegségek mielőbbi felismerése és a betegek immunológiai centrumba irányítása, valamint kiemelendő, hogy az IIM igazolását követően elengedhetetlen a malignitás kizárása.

## Irodalom

- [1] Plotz, P. H., Rider, L. G., Targoff, I. N., et al.: NIH Conference, Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med* 1995, 122, 715–724.
- [2] Bohan, A., Peter J. B.: Polymyositis and dermatomyositis, *N Engl J Med*, 1975, 292, 344–407. és 403–407.

- [3] Rider, G. L., Miller, W. F.: Idiopathic inflammatory muscle disease: clinical aspects. *Bailliere's Clinical Rheumatology* 2000, 14, 37–54.
- [4] Dalakas, M. C., Hohlfeld, R.: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003, 362, 971–982.
- [5] Dorph, C., Lundberg, I. E.: Idiopathic inflammatory myopathies – myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002, 16, 5, 817–832.
- [6] Miller, F. W., Rider, L. G., Plotz, P. H., Rutkove, S. B., Pestronk, A., Wortmann, R. L., Lundberg, I. E., Argov, Z., Isenberg, D. A., Lacomis, D., Oddis, C. V.: Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2004, 27, 63, 2, 402.
- [7] Lotz, B. P., Engel, A. G., Nishino H., et al.: Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989, 112, 727–747.
- [8] Liang, C., Needham, M.: Necrotizing autoimmune myopathy *Curr Op Rheumatol* 2011, 23, 6, 612–619.
- [9] Dalakas, M. C.: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004, 102, 177–193.
- [10] Czirják, L.: Klinikai immunológia *Medicina Könyvkiadó Zrt.* 2006, 178–190
- [11] Dalakas, M. C.: Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 1995, 37, Suppl 1, S74–86.
- [12] Kissel, J. T., Mendell, J. R., Rammohan, K. W.: Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986, 6, 314, 6, 329–334.
- [13] Emslie-Smith, A. M., Engel, A. G.: Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990, 27, 4, 343–356.
- [14] Civatte, M., Bartoli, C., Schleinitz, N., et al.: Expression of the beta chemokines CCL3, CCL4, CCL5 and their receptors in idiopathic inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005, 31, 1, 70–79.
- [15] Illa, I., Gallardo, E., Gimeno, R., et al.: Signal transducer and activator of transcription 1 in human muscle: implications in inflammatory myopathies. *Am J Pathol* 1997, 151, 1, 81–88.
- [16] Tews, D. S., Goebel, H. H.: Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 1995, 59, 1–2, 185–194.
- [17] De Bleecker, J. L., Engel, A. G.: Expression of cell adhesion molecules in inflammatory myopathies and Duchenne dystrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994, 53, 4, 369–376.
- [18] Dalakas, M. C.: Inflammatory, immune, and viral aspects of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006, 66, S33–S38.
- [19] Fratta, P., Engel, W. K., McFerrin, J., et al.: Proteasome inhibition and aggresome formation in sporadic inclusion-body myositis and in amyloid-beta precursor protein-overexpressing cultured human muscle fibers. *Am. J. Pathol* 2005, 167, 517–526.
- [20] Oldfors, A., Moslemi, A. R., Jonasson, L. és mtsai: Mitochondrial abnormalities in inclusion-body myositis. *Neurology* 2006, 66, 2 Suppl. 1, S49–S55.
- [21] Dalakas, M. C.: Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol*, 2004, 17, 561–567.
- [22] Engel, W. K., Askanas, V.: Inclusion-body myositis. Clinical, diagnostic and pathologic aspects. *Neurology* 2006, 66, 2 Suppl. 1, S20–29.

- [23] Schmidt, J. D. M.: Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert Opin Med Diagn* 2010, 4, 241–250.
- [24] Miller, T., Al-Lozi, M. T., Lopate, G., Pestronk, A.: Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73, 420–428.
- [25] Borda, J. T., Alvarez, X., Mohan, M., et al.: CD163, a marker of perivascular macrophages, is up-regulated by microglia in simian immunodeficiency virus encephalitis after haptoglobin-hemoglobin complex stimulation and is suggestive of breakdown of the blood-brain barrier. *Am J Pathol* 2008, 172, 725–737.
- [26] Reeves, W. H., Nigam, S. K., Blobel, G.: Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83, 9507–9511.
- [27] Brouwer, R., Hengstman, G. J., Vree Egberts, W., et al.: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001, 60, 116–123.
- [28] Reeves, W. H., Nigam, S. K., Blobel, G.: Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986, 83, 9507–9511.
- [29] Dankó, K., Pónyi A., Molnár A. P., et al. Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2009, 21, 594–598.
- [30] Rouster-Stevens, K. A., Pachman, L. M.: Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. *J Rheumatol* 2008, 35, 927–929.
- [31] Benveniste, O., Drouot, L., Jouen, F., et al.: Anti-signal recognition particle autoantibody levels correlate with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 1961–1971.
- [32] Christopher-Stine, L., Casciola Rosen, L., Hong, G., et al.: A novel autoantibody recognizing 200 and 100 kDa proteins is associated with an immunemediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010.
- [33] Andrew, L., Mammen and Anthony, A.: Amato Statin myopathy: a review of recent progress *Current Opinion in Rheumatology* 2010, 22, 644–650.
- [34] Soininen, K., Niemi, M., Kilkki, E., et al.: Muscle symptoms associated with statins: a series of twenty patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006, 98, 51–54.
- [35] Mammen, A. L., Chung, T., Christopher-Stine, L., et al.: Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 713–721.
- [36] Wrzolek, M. A., Sher, J. H., Kozlowski, P. B., Rao, C.: Skeletal muscle pathology in AIDS: an autopsy study. *Muscle Nerve* 1990, 13, 508–515.
- [37] Satoh, J., Eguchi, Y., Narukiyo, T., et al.: Necrotizing myopathy in a patient with chronic hepatitis C virus infection: a case report and a review of the literature. *Intern Med* 2000, 39, 176–181.
- [38] Levin, M. I., Mozaffar, T., Al-Lozi, M. T., Pestronk, A.: Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998, 50, 764–767.
- [39] Dalakas, M. C.: Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies *Autoimmun Rev* 2012, 11, 3, 203–206.
- [40] Love, L. A., Burgess, S. H., Hill, P. C., et al.: Geographical and seasonal clustering in the onset of idiopathic inflammatory myopathy in groups defined by myositis specific autoantibodies (Abstract). *Arthritis Rheum* 1992, 34, suppl, S40.
- [41] Rider, G. L., Miller, W. F.: Idiopathic inflammatory muscle disease: clinical aspects. *Balliere's Clinical Rheumatology* 2000, 14, 37–54.
- [42] Targoff, I. N.: Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies *Current Opinion in Rheumatology* 2000, 12, 475–481.
- [43] Leff, R. L., Burgess, S. H., Miller, F. W., et al.: Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy patients with anti-Jo-1 and anti-signal recognition particle autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1991, 34, 1390–1396.
- [44] Love, L. A., Leff, R. L., Fraser, D. D., et al.: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patient group. *Medicine* 1991, 70, 360–374.
- [45] Miller, F. W.: Myositis-specific autoantibodies. *JAMA* 1993, 270, 1846–1849.
- [46] Targoff, I. N.: Autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetases for isoleucine and glycine. Two additional synthetases are antigenic in myositis. *J Immunol* 1990, 144, 1737–1743.
- [47] Hiraakata, M., Suwa, A., Nagai, S., et al.: Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. *J Immunol* 1999, 162, 2315–2320.
- [48] Hashish, L., Trieu, E. P., Sadanandan, P., et al.: Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with antisynthetase syndrome (Abstract). *Arthritis Rheum* 2005, 52, S312.
- [49] Betteridge, Z., Gunawardena, H., North, J., et al.: Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology* 2007, 46, 1005–1008.
- [50] Sato, S., Hiraakata, M., Kuwana, M., et al.: Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (antithreonyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23, 609–615.
- [51] Yamasaki, Y., Yamada, H., Nozaki, T., et al.: Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 2004–2009.
- [52] Hervier, B., Uzunhan, Y., Hachulla, E., et al.: Antisynthetase syndrome positive for anti-threonyl-tRNA synthetase (anti-PL7) antibodies. *Eur Respir J* 2011, 37, 714–717.
- [53] Labirua-Iturburu, A., Selva-O'Callaghan, A., Dankó K., et al.: ANTI-PL-7 (Anti-Threonyl-tRNA Synthetase) antisynthetase syndrome. Clinical manifestations in a series of patients from a European Multicenter Study (EUMYONET). *Medicine (Baltimore)* 2011
- [54] Oddis, C. V., Okano, Y., Rudert, W. A., et al.: Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. *Arthritis Rheum.* 1992, 10, 1211–1217.
- [55] Reichlin, M., Maddison, P. J., Targoff, I., et al.: Antibodies to a nuclear/nucleolar antigen in patients with polymyositis overlap syndromes. *J Clin Immunol* 1984, 4, 40–44.
- [56] Yamanishi, Y., Maeda, M., Katayama, S., et al.: Scleroderma-polymyositis overlap syndrome associated

- with anti-Ku antibody and rimmed vacuole formation. *J Rheumatol*, 1996, 23, 1991–1994.
- [57] Brouwer, R., et al.: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001, 60, 116–123.
- [58] András, C., Pónyi, A., Constantin, T., et al.: Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J. Rheumatol* 2008, 35, 438–444.
- [59] Chen, Y. J., Wu, C. Y., Shen, J. L. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a casecontrol study. *Br J Dermatol* 2001, 144, 825–831.
- [60] Levine, S. M.: Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol* 2006, 18, 6, 620–624.
- [61] Madan, V., Chinoy, H., Griffiths, C. E., Cooper, R. G.: Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. *Clin Exp Dermatol*. 2009, 34, 4, 451–455.
- [62] Madan, V., Chinoy, H., Griffiths, C. E., Cooper, R. G.: Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. Assessing diagnostic usefulness of myositis serology. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, 5, 561–555.
- [63] Charles, P. J., Maini, R. N.: The clinical implications of autoantibody detection in rheumatology. *J R Coll Physicians Lond* 1993, 4, 358–362.
- [64] Betteridge, Z. E., Gunawardena, H., McHugh, N. J.: Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* 2011, 18, 13, 2, 209.
- [65] Dankó, K., Vincze, M.: New therapeutic approaches for polymyositis and dermatomyositis. *Orv Hetil* 2011, 152, 39, 1552–1559.
- [66] Dankó, K., Pónyi, A., Constantin, T., Borgulya, G., Szegedi, G.: Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83, 1, 35–42.

Levelezés: Vincze Melinda dr., DEOEC 4032 Debrecen, Móricz Zs. u. 22.

„Az izmoké a múltunk; jelenünk és jövőnk  
pedig ezé a csodálatos szervé: az agyvelőé!”

Csáth Géza