

# SZIGNÁLFELISMERŐRÉSZECSCKE-ELLENES AUTOANTITEST-POZITÍV MYOPATHIA

BODOKI Levente<sup>1</sup>, VINCZE Melinda<sup>1</sup>, HORTOBÁGYI Tibor<sup>2</sup>, GRIGER Zoltán<sup>1</sup>, CSONKA Tamás<sup>2</sup>,  
DANKÓ Katalin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,  
III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet,  
Neuropatológiai Tanszék, Debrecen

## ANTI-SIGNAL RECOGNITION PARTICLE AUTOANTIBODY POSITIVE MYOPATHY

Bodoki L, MD; Vincze M, MD; Hortobágyi T, MD;  
Griger Z, MD; Csonka T, MD; Dankó K, MD  
**Ideggyogy Sz 2014;67(9-10):347-353.**

Kapcsolódó



click online

Az idiopathiás gyulladós myopathiák szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. Összeállításunk tárgya az idiopathiás inflammatorikus myopathiákban jelentkező myositisszociált és myositisspecifikus autoantitestek, azok közül is az anti-SRP antitestek. Az antitesthez kapcsolt autoimmun myopathiás esetek között anti-SRP autoantitest-pozitív myositiseket is igazolni tudunk. Cikkünkben leírjuk a szignálfelismerő részecske szerepét, utalunk szerkezetére és a fehérjeszintézisben betöltött funkciójára. Áttekintjük, hogyan azonosították a nekrotizáló autoimmun myopathiát, milyen különbségeket írtak le a klasszikus polymyositis esetekkel összevetve. Mint látni fogjuk, az anti-SRP titerrel korrelál a betegség aktivitásával. Irodalmi példákkal szolgálunk a betegség gyermekkori megjelenésére, és további ritka esetekre is. Közleményünk végén egy saját esetünket is leírjuk, ezzel is szeretnénk a figyelmet felhívni a betegség fontosságára.

**Kulcsszavak:** myositisspecifikus autoantitestek, szignálfelismerő részecske, nekrotizáló autoimmun myopathia

The idiopathic inflammatory myopathies are systemic, autoimmune diseases characterized by proximal symmetrical muscle weakness. We review the myositis-associated and myositis-specific autoantibodies, among them the anti-SRP autoantibody. Among those autoimmune myopathy cases, that are associated with autoantibodies, we can detect anti-SRP autoantibody positive myositis cases. We describe the role of signal recognition particle, also its structure and role in protein biosynthesis. We review how the necrotizing autoimmune myopathy is identified, what kind of differences are presented in relationship with the classical polymyositis cases. As we will see the anti-SRP titer correlates with the activity of the disease. We serve some examples from the literature how the disease looks in the childhood and also some rare cases from the literature. At the end of our review we present a case report to draw attention to the importance of the disease.

**Keywords:** myositis-specific autoantibodies, signal recognition particle, necrotizing autoimmune myopathy

Levelező szerző (correspondent): Dr. BODOKI Levente, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék; 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22. E-mail: bodoki.levente@gmail.com

Érkezett: 2012. december 5. Elfogadva: 2013. február 19.

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

Cikkünkben a myositisspecifikus autoantitestek közé tartozó anti-SRP antitestekkel, illetve a nekrotizáló autoimmun myopathiával foglalkozunk. Az antitesthez kapcsolt autoimmun myopathiás esetek között ugyanis anti-SRP-autoantitest-pozitív myositiseket is igazolni tudunk. Célunk áttekinteni a téma nemzetközi és hazai irodalmát, felhívva a figyelmet a diagnosztika nehézségeire és a lefolyás súlyosságára. Szem előtt tartjuk a klinikai tüneteket is, rávilágítunk, miben egyezik és miben tér el ez a kórkép a „klasszikus” gyulladós myo-

pathiáktól. Mindezt esetbemutatóval is alátámasztjuk, saját betegünk anamnézisében, betegségének diagnosztizálásán és szövettani képén keresztül megjelenítve a kórképet a gyakorlatban.

## Autoantitestek a myositisekben

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák szisztémás, krónikus, immunmediált betegségek, melyeket progresszív proximális izomgyengeség jelle-

mez. Közéjük tartozik a primer, felnőttkori polymyositis (PM), a primer, felnőttkori dermatomyositis (DM), a gyermekkori (juvenilis) myositis (JPM, JDM), az overlap myositis (OM), a tumorasszociált myositis (CAM), a zárványtestes myositis (IBM) és az egyéb típusú myositisek (amyopathiás dermatomyositis, eosinophil myositis, giant cell myositis stb.). Ritka betegségek, incidenciájuk 0,1–1/100 000 lakos/év. A férfi-nő arány 1:2. A diagnosztizálás mindmáig a *Bohan* és *Peter* által 1975-ben felállított kritériumrendszer alapján történik<sup>1</sup>. Ide tartozik 1. az izomgyengeség, 2. a pozitív izombiopszia, 3. az izomenzimek emelkedése, 4. az elektromiográfián a myopathiás triász megléte és 5. a jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben. A kóredetben mindenképpen felmerül a genetikai tényezők szerepe. Erre utalnak az etnikai különbségek és a HLA-asszociáció is. Az autoimmun eredetet támasztják alá a celluláris és humorális immunitás kóros eltérései.

Az idiopathiás gyulladásozó izombetegségekben jelentkező antitesteket két nagy csoportra lehet osztani: a myositisasszociált és a myositisspecifikus autoantitestekre. A myositisasszociált autoantitestek (MAA) – anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1, U2, U3-RNP, anti-SSA, anti-SSB – azokban a betegekben azonosíthatók, akik overlap myositisben szenvednek, tehát myositisük más kötőszöveti betegséggel is társul. Ezzel szemben, a myositisspecifikus autoantitesteket (MSA) kizárólag idiopathiás inflammatorikus myopathiákban találjuk meg, és ezek a sejtek citoplazmájában és sejtmagjában található specifikus fehérjék ellen irányulnak. Myositisasszociált vagy myositisspecifikus autoantitestek a betegek 90%-ában jelen vannak. Az MSA-k vezető szerepet játszanak azoknak a kóros immunfolyamatoknak a lejátódásában, melyek myositishez vezetnek. Erre utal, hogy MSA-ja a betegek 30%-ának van, csak egy MSA-ja van minden betegnek, az MSA a betegség megjelenése előtt már hónapokkal igazolható lehet, a szérumszintek korrelálnak a betegség aktivitásával és az MSA eltűnése a komplett remisszió jele.

Az utóbbi néhány évben az MSA-n belül is elkülönítenek két csoportot. A „klasszikus, tradicionális” MSA-k – anti-Jo-1, anti-SRP, anti-Mi-2 – a felnőtt IIM-esetek 40-50%-ában megtalálhatók. Az „újabb” MSA-k közé tartozik az anti-p155/140, az anti-SAE, az anti-CADM-140, az anti-p140 és az anti-200/100. Az MSA-k és célantigeneik vizsgálata a klinikai tüneteken kívül más irányból is megközelíthető: megállapítható, milyen környezeti és immunogenetikai tényezők állnak, állhatnak az adott alcsoport kialakulásának hátterében (például dagados betegség, ultrabolya sugárzás, vírusfertőzés, korábbi statinkezelés stb.). A myositisspecifikus

## RÖVIDÍTÉSEK

CAM: cancer associated myositis, tumoral társult myositis
CK: kreatinkináz
DM: dermatomyositis
EMG: elektromiográfia
HLA: humán leukocytaantigén
HMGCR: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coa-reduktáz enzim
IBM: inclusion body myositis, zárványtestes myositis
IIM: idiopathiás inflammatorikus myopathia
ILD: interstitialis tüdőbetegség
JDM: juvenilis dermatomyositis
JPM: juvenilis polymyositis
MAA: myositisasszociált autoantitestek
MHC: major histocompatibility complex, fő hisztokompatibilitási komplex
MSA: myositisspecifikus autoantitestek
NAM: nekrotizáló autoimmun myopathia
OM: overlap myositis
PM: polymyositis
SRP: signal recognition particle; szignálfelismerő részecske

autoantitestek különösen fontosak a gyakorlat szempontjából, mert az utóbbi évek tanulmányai rámutattak, hogy az egyes MSA-k által meghatározott kórképek tüneteikben, prognózisukban és a kezelésre adott válaszukban is különböznek egymástól. Mindez szükségessé tenné egy minden eddiginél átfogóbb immunszerológiai klasszifikáció felállítását. Az ilyen irányú kutatások alapján egyre több alcsoportba lehet sorolni a betegségeket, ami a patogenezis jobb megértésén túl adekvát terápia bevezetését is lehetővé tenné.

## Nekrotizáló autoimmun myopathia és szignálfelismerő részecske

A nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM) klinikailag a proximális végtagizmok szubakutan fellépő szimmetrikus gyengeségével, emelkedett kreatinkinázszintekkel, az elektromiográfián pedig myopathiára jellemző jelekkel írható le<sup>2</sup>. *Liang* és *Needham* 2011-es tanulmánya szerint a nekrotizáló autoimmun myopathiáknak a következő alcsoportjait lehet elkülöníteni: 1. antitesthez kapcsolt NAM, 2. kötőszöveti betegségekkel és más autoimmunitással összefüggő NAM, 3. statin által kiváltott NAM, 4. vírusfertőzés által kiváltott NAM, 5. paraneoplasiás NAM. Az antitesthez kapcsolt nekrotizáló autoimmun myopathiás esetekben jelenleg két antitest ismert: anti-SRP autoantitest és anti-200/100 autoantitest. Az utóbbit 2010-ben *Christopher-Stine* és munkatársai írták le először<sup>3</sup>.

A szignálfelismerő részecske (signal recognition particle, SRP) elleni autoantitestek jelenlétét idiopathiás inflammatorikus myopathiákban *Reeves* és kollégái írták le először 1986-ban<sup>4</sup>. Az SRP feladata minden organizmusban analóg, részei mégis nagy változatosságot mutatnak. Az eukarióta szignálfelismerő részecske egy citoplazmatikus ribonukleoproteinkomplex, mely hat fehérjéből és egy 300 nukleotidból álló RNS-ből épül fel. Szerepe az újonnan szintetizált fehérjék felismerése és transzlokációja az endoplazmatikus reticulumon keresztül. A fehérjeszintézis alatt az újonnan elkészült polipeptideket vezeti az endoplazmatikus reticulumba, felismerve a szekvenciájukat, majd antigénként szolgál az endoplazmatikus reticulum specifikus receptorának. „Ciklizál” az endoplazmatikus reticulum membránja és a citoszol között. Az előzőeknek megfelelően a következő kötőhelyei vannak: szignálpeptid-kötőhely, SRP-receptor-kötőhely, illetve translációs szünet domén. Ezt a funkcióját *Milstein* és munkatársai fedezték fel 1972-ben<sup>5</sup>.

## Anti-SRP autoantitestek

2001-ben egy holland tanulmány szerzői 11 európai országból származó 417 beteg szérumát vizsgálták szerológiai szempontból. Ebben a tanulmányban az anti-SRP autoantitesteket az európai felnőtt myositis lakosság 5%-ában leírták<sup>6</sup>. Minden tanulmányban akutan megjelenő, súlyos, nekrotizáló autoimmun myopathiával hozták kapcsolatba, ami a standard immunmoduláns terápiára nem, vagy csak részben reagál. *Targoff* és munkatársai 1990-ben 265 polymyositis, illetve dermatomyositis beteg szérumát vizsgálták. A 265 beteg közül 13 esetben (4,9%) találtak anti-SRP-autoantitest-pozitivitást. Már ők is leírták, hogy a betegség a klasszikus polymyositishez hasonlít, de néhány eset ezek közül szokatlanul súlyos megjelenésű és gyors lefolyású volt. Overlap-szindrómás, illetve dermatomyositis tüneteket is mutató esetekben nem találtak anti-SRP-autoantitest-pozitivitást. A pulmonalis fibrosis, a Raynaud-jelenség és az arthritis is ritkábban jelentkezett a vizsgált 13 beteg esetén. Ezen adatok alapján felvetették egy új, akkor még a polymyositisen belüli alcsoport elkülönítésének szükségességét<sup>7</sup>. 2002-ben *Miller* és munkatársai vizsgáltak hét anti-SRP-pozitív beteget. Még ők sem nekrotizáló autoimmun myopathiának hívták a betegséget, hanem egy „szokatlan, myositis-specifikus antitesttel bíró, patológiailag nem teljesen karakterizált” szindrómának. A következőket találták: a betegség 32 és 70 éves kor között jelentkezett, a relapsusok leggyakrabban augusztus és január között jelentkeztek. Gyors lefolyású, gyors

progressziójú betegségről írnak nagyfokú gyengeséggel, fáradtsággal, izomfájdalommal. Itt sem jelentek meg dermatomyositisre jellemző tünetek. A kreatinínázértékek igen magasak voltak a betegeknél. Izombiopszián prominens endomysialis fibrosis, izomrost-necrosis és regeneráció volt látható, de kevés gyulladáshely<sup>8</sup>. Végül a „Muscle Study Group” 2004-ben teljesen különálló csoportként azonosította a nekrotizáló autoimmun myopathiát<sup>9</sup>. *Hengastman* és munkatársai 2006-ban az eddigieknél nagyobb tanulmányban próbálták meg értelmezni az anti-SRP autoantitest szerepét a nekrotizáló autoimmun myopathiákban. Hat európai centrumból származó 23 anti-SRP-pozitív beteg klinikai, laboratóriumi és szövettani adatait vizsgálták. Az adatokat egy nagy, anti-SRP-negatív, biztosan myositisben szenvedő betegcsoport adataival is összehasonlították. Fontos megállapításaik: 1. a súlyos proximális izomgyengeség, mely sok esetben mozgásképtelenségbe torkollik, 2. a dysphagia és 3. az igen magas szérumakreatinínáz-szintek. A 23 betegből csak három esetben volt jelen tipikus dermatomyositis kiütés. A tüdőérintettség jelen volt, azonban a gyakoribb szívérintettséget nem figyelték meg. Az előző tanulmányokhoz hasonlóan valamennyi centrumból származó beteg esetén a szövettani leleten necrosis volt, minimális gyulladáshelyekkel. A cikk szerzői szerint szükséges lenne további, az anti-SRP patogenetikai szerepét tisztázó vizsgálatra is<sup>10</sup>.

*Benveniste* és munkatársai 2011-es tanulmányukban írnak az anti-SRP-pozitív esetekről. Nem világos, mint írják, hogy mi az autoantitest szerepe a patogenezisben. Érdekesként viszont igazolták, ami tanulmányuk alapját is képezi, hogy a nekrotizáló autoimmun myopathia azon kevés autoimmun betegségek egyike, ahol a betegség aktivitásának egyik jól követhető markere (jelen esetben a kreatinínáz) szorosan korrelál az autoantitesttel (jelen esetben az anti-SRP-vel). Itt tehát az antitest-titer csökkenő szintje a terápiás válasz szempontjából kedvező marker lehet<sup>11</sup>. *Suzuki* 2011-es „Anti-SRP myopathy” című cikkében kifejti, hogy az izombiopszia a legfontosabb a myositis diagnosztizálásában, az antitestszűrés pedig az alcsoportokba soroláshoz nélkülözhetetlen. Más tanulmányokra hivatkozva ő az anti-SRP-pozitív esetek gyakoriságát 5–8%-nak mondja, illetve hivatkozik arra, hogy az anti-SRP-pozitív esetek súlyosabb lefolyásúak és nehezebben kezelhetőek<sup>12</sup>. Ugyancsak *Suzuki* és munkatársai 2012-es vizsgálatukban 27 anti-SRP-pozitív beteg adatait elemezve felvetik annak a lehetőségét, hogy még az anti-SRP-pozitív csoporton belül is el kellene különíteni egy krónikus, progresszív formát, mely még súlyosabb klinikai tüneteket okoz a betegség előrehaladásával<sup>13</sup>.

Az eddigiek alapján elmondhatjuk, hogy az anti-SRP-autoantitest-pozitív myopathia leggyakrabban akut módon kezdődik középkorúakban, gyermekkori megjelenése sokkal ritkább. Izomgyengeség és izomfájdalom jellemző, szimmetrikusan érinti mindkét testfélét, a felső és az alsó végtagokat egyaránt. Szisztémás, belső szervi érintettség tekintetében legjellemzőbb a nyelési nehezítettség és a tüdőérintettség (nehézlégzés). Körülbelül 30%-ban jellemző a Raynaud-fenomén, de a bőrtünetek a gyulladásos myopathiaknak erre az alcsoportjára nem tipikusak. Laboratóriumban a szérumban igen magas kreatinázértékek mellett a tipikus anti-SRP autoantitestek is azonosíthatók. Az izombiopszián az izomrostokra a myopathiás „kép” jellemző, aktív esetben necrosissal és regenerációval, tipikus a rostátmérő ingadozása. Gyulladás nem, vagy csak igen kis mértékben van jelen az izomban. Az endomysialis kötőszövet felszaporodott, az endomysialis kapillárisok száma csökkent, méretük megnőtt, C<sub>5b-9</sub> depozíció is megfigyelhető. A kórkép kezelése nem megoldott, korai szakaszban szteroidokkal lehet eredményt elérni, kellően agresszíven kezdve a kezelést. Még ilyen esetben is gyakori a betegség ismételt fellángolása. Progressziója gyors, sokszor fulmináns, magas mortalitással.

## Az anti-SRP-pozitív myopathia gyermekkori megjelenése és ritka esetei

A juvenilis idiopathiás inflammatorikus myopathiás esetekben ritkán detektálják az anti-SRP antitestet. *Rouster-Stevens* és kollégái egy 2008-as tanulmányukban 123, nekrotizáló autoimmun myopathiás gyermek esetén csak három esetben azonosítottak anti-SRP-antitestet<sup>14</sup>. Érdekes megfigyelés, hogy mind a három anti-SRP-pozitív eset afroamerikai leány volt, ami nagyban valószínűsíti speciális immungenetikai kapcsolatok jelenlétét. Egy betegnél agresszív terápiával kontrollálható volt a betegség, két beteg azonban nem reagált az agresszív terápiára sem. Extramuscularis manifesztációk közül az egyik betegnél interstitialis tüdőbetegséget és szívérítettséget is, a második betegnél csak interstitialis tüdőbetegséget, a harmadik betegnél nyelőcső-dysmotilitást és szívérítettséget is diagnosztizáltak. Összegzésként megállapítják, hogy a polymyositisben szenvedő gyermekek szűrése anti-SRP-autoantitest-pozitivitásra nagyban elősegítheti a pontosabb diagnosztizálást és a szükséges kezelést. *Betteridge* és munkatársai 2011-es cikkükben<sup>15</sup>, melyben a felnőtt és fiatalkori myositis összes eddig ismert antitestjét összefoglalják, foglalkoznak az anti-SRP-pozitivitással is. Anti-SRP-

pozitívnek az összes felnőttkori idiopathiás inflammatorikus myopathiás eset 5–10%-át mondják, míg ez az adat a juvenilis esetekben 3% alatt marad. *Kawabata* és munkatársai 2012-ben egy 15 éves japán lányról írnak, aki anti-SRP-pozitív nekrotizáló myopathiában szenvedett<sup>16</sup>. A betegséget három hónapos járási nehézség után diagnosztizálták, magas szérumkreatináz-szintek voltak mérhetőek. Az izombiopszián necroticus és regenerációs területeket igazoltak, kevés gyulladásos infiltrátummal. Az eset azért fontos, mert – mint láttuk – kevés az anti-SRP-pozitív gyermekkori eset, itt pedig különösen figyelni kell a korai diagnózisra és a korai agresszív terápiára.

*Miwa* és munkatársai 2012-es esettanulmányukban érdekes betegről számolnak be<sup>17</sup>. A közlemény írásakor 29 éves férfi beteg nyaki izomzata 27 éves kora óta gyenge volt. Kétéves követése alatt a beteg kreatinázszintjei fokozatosan emelkedtek. Az első klinikai vizsgálat során súlyos izomatrófiát láttak a nyak elülső részén. Később az atrófia még tovább folytatódott, a váll és a felső végtagok izomzatában is megjelent, tovább emelkedő izomenzim-szintekkel. Az első elektromiográfiás vizsgálat nem igazolt a felső és alsó végtagok proximális izmaiban a myopathiára jellegzetes alacsony amplitúdójú motoros egységpotenciálokat (MUP), de a betegség előrehaladásával ugyanezekben az izmokban a MUP-amplitúdó csökkent. Mindez anti-SRP-pozitivitás mellett volt megfigyelhető, a deltoidizom biopsziáján is a tipikus nekrotizáló myopathia jeleit azonosították, csak az elektromiográfián volt eltérés. Ebben az esetben tehát szokatlan eloszlású izomatrófia volt felismerhető, és ez feltűnő az anti-SRP-pozitív betegek körében.

*Sugie* és kollégái 2012-ben számolnak be egy igen érdekes esetről. Egy 61 éves férfi mindössze egy hónapja tartó igen gyors megjelenésű, rapidan progrediáló, mind a négy végtagjára kiterjedő izomgyengeségről számolt be. Ezekon túl bőre szintelen volt, és nehezen lélegzett. Kiütés volt jelen az arcon, a karokon, a törzsen, a lábakon. Ezek között ott volt a tipikus heliotrop rash és a Gottron-papula is. Ez megfelelt a dermatomyositis tüneteinek. A további vizsgálatokon pleuralis effúziót és interstitialis tüdőbetegséget is megállapítottak, ez magyarázta a dyspnoét. A miopatológiai analízis is a dermatomyositis gyanúját erősítette meg. Érdekes módon ez a beteg mind anti-Jo-1-, mind anti-SRP-autoantitest-pozitív volt. Jelenlegi tudásunk szerint két myositis-specifikus autoantitest (MSA) egyidejű jelenléte extrém ritka, és tulajdonképpen kivételnek számít, ha valakinek egynél több MSA-ja van. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a két autoantitest egyidejű jelenléte még súlyosabb betegségfolyást okozhat, illetve,

hogy az idiopathiás inflammatorikus myopathiák spektruma tovább szélesedik<sup>18</sup>. Hasonló esetet 2010-ben már mi is közöltünk, anti-Jo-1-pozitív beteg öt évig tartó kezelése után a beteg szérumban anti-SRP autoantitestek jelentek meg<sup>19</sup>.

Az idiopathiás gyulladásoos myopathiák többi csoportjával ellentétben<sup>20, 21</sup>, az anti-SRP-pozitív esetek leggyakrabban nem társulnak neoplazmával és overlap-szindrómával. *Hanisch* és munkatársai 2012-ben azonban két ennek ellentmondó esetet is megfigyeltek<sup>22</sup>. Az első esetben egy 65 éves férfi rapidan progrediáló gyengeséget panaszolt, valamint nehezen nyelt és beszélt. A tumorirányú kivizsgálás differenciált renalis adenocarcinómát igazolt. Az izomtünetek részlegesen javultak a nephrectomia és a prednisolonkezelés után, de a veserák felfedezése után 11 hónappal a beteg tüdőmetasztázisokban meghalt. A második beteg esetében fizikális vizsgálattal gyorsan progrediáló súlyos ophthalmoplegia, bulbaris dysarthroponia, dysphagia, bilaterális facialis bénulás, súlyos szimmetrikus tetraparesis tünetei igazolódtak. A liquorban enyhén emelkedett volt a proteinszint, a neuronográfia során axonalis károsodást találtak. Az MRI normál-eredményt adott. Infekció, gangliozid-antitestek, vagy carcinoma jelenlétét kizárták. A betegség lefolyása overlap-szindrómát valószínűsített, mely Miller–Fischer-szindrómából, axonalis Guillain–Barré-szindrómából és Bickerstaff agytörzsi encephalitisből állt. Mindkét esetben a beteg anti-SRP-pozitív volt, a patogenezis nem ismert. Ilyen esetekben, ha nekrotizáló myopathiára van gyanú, az anti-SRP-szűrés is segíthet a diagnózisban.

Interstitialis pneumonia anti-SRP-pozitivitással igen ritkán myopathia nélkül is felléphet. *Kono* és munkatársai 2007 áprilisában egy 54 éves nőbeteg interstitialis pneumoniáját diagnosztizálták tünetek nélkül. 2009-ben a röntgenfelvétel rosszabbodást jelzett. Mechanikus kéz tünete volt észlelhető, de nem volt arthritis, myopathia vagy Raynaud-jelenség. A beteg mindemellett anti-SRP-pozitív is volt. A bronchoalveolaris lavage vizsgálat negatív eredményt hozott. A biztos diagnózis kimondásához videoasszociált torakoszkópos vizsgálat is történt. Ez igazolta az interstitialis pneumoniát. Kortikoszteroid és mellkasi besugárzás volt a megfelelő terápia<sup>23</sup>.

## Esetismertetés

A cikkünkben közzétett izombiopszia egy 68 éves, anti-SRP-pozitív myopathiában szenvedő férfi betegről származik. A beteget 66 éves korában neurológiai osztályon már vizsgálták izomgyengeség, járásának rosszabbodása, fáradékonyság és nyelési

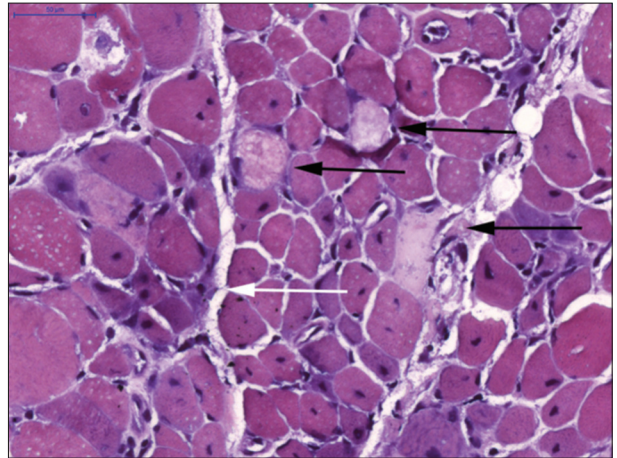
nehézség miatt. Elmondása szerint az utolsó egy évben 25-30 kg-ot fogyott. Bár nyelőcsőpaszszázsz-vizsgálattal szűkület nem látszott, gasztroszkópiával sem láttak térfoglalást, felvetették nyelőcsőtumor lehetőségét. A nyelőcső a cardia felett hyperaemiás volt, innen biopszia is történt. Mindezek alapján a nyelési panaszok háttérben végül gastrooesophagealis reflux betegséget véleményeztek oesopagitissal és idült gastritist. Természetesen mozgásszervi és neurológiai kivizsgálás is történt. Az elektroneurográfiai vizsgálat súlyos kevert típusú neuropathiát igazolt. Liquorlelet birtokában krónikus inflammatorikus neuropathiát véleményeztek. Cervicalis szintben látható, myelonkompressziót okozó sérvet írtak le az időközben elkészült teljesgerinc-MRI-n. Idegsebész szakvéleménye szerint ez a beteg tüneteit, izomgyengeségét nem magyarázhatta. Fenti tüneteinek háttérben összességében paraneoplasziás tünetegyüttest véleményeztek.

Ezt követően néhány hónap múlva a beteg a Neurológiai Klinika ambulanciáján jelentkezett, romló általános állapot, további fogyás, izomgyengeség miatt, a gyengeség az alsó végtagjaiban volt sokkal kifejezettebb. Guggolásból segítséggel sem tudott felállni. Neurológiai státusából kiemelendő: distalisan hiányzott a dermolexia, megtartott volt az ízületi helyzet- és mozgásérzékelés, felszínes érzésvizsgálat a beteg nem jelzett. Panaszainak terhelésre való rosszabbodása felvetette myasthenia gravis, esetleg Eaton–Lambert-szindróma lehetőségét, magas CK-szintje (5298 E/l) pedig myositis lehetőségét. Részletes kivizsgálást végeztek. A mellkasröntgen negatív volt, nyelőcső és gyomor kontrasztos vizsgálata során a beteg a kontrasztanyagot aspirálta. Echokardiográfiával a szív ejekciós frakciója 55% volt, szegmentális falmozgászavar nem látszott, kardiológiai szempontból kompenzált volt. A jobb oldali plexus brachialis repetitív ingerlésekor a jobb oldali m. deltoideusból regisztrált potenciálok amplitúdói nem csökkentek, sem nyugalomban, sem maximális innervációt követően. A teszt nem erősítette meg a myasthenia gravis gyanúját. EMG-vizsgálat során a jobb oldali m. deltoideus posteriori, a jobb oldali m. vastus lateralis és a bal oldali m. tibialis anteriori vizsgálták, spontán tevékenység nem volt, a motoros egységpotenciálok paraméterei megtartottak voltak. Ekkor tehát myositisre, myopathiára utaló eltérés nem volt látható. Az ENG-vizsgálat megerősítette a súlyos, alsó végtagi és axonalis dominanciájú szenzomotoros polyneuropathiát. Immunológussal is konzultáltak a betegről, aki az EMG negativitása ellenére az extrém magas szérumszint miatt a beteg tüneteinek háttérben myositist vetett fel. Ezért – egyrészt súlyos fokú polyneuropathia diagnózissal, másrészt

myositis gyanújával – átkerült a Klinikai Immunológiai Osztályra.

A beteg fő panaszja ekkor a gyengeség és a szédülés volt. Az alsó végtagokat sokkal gyengébbnek láttuk. Ennek legszembetűnőbb jele az volt, hogy lépcsőn csak kapaszkodva tudott járni. Fontos, hogy az alsó végtag emelése már valóban hónapok óta komoly gondot jelentett számára. Felülni nehezen tudott, lábait nehezen emelte. Körülbelül négy hete azonban felső végtagjait is kezdte gyengébbnek érezni. A gyengeség mellett izomlázszerű fájdalmat is érzett felkarjaiban és combjaiban, oldal-különbség nélkül. Akaratlan izomrángásokat nem tapasztalt. Másik kínzó problémája a dysphagia, a nyelési nehezítettség volt. Szilárd ételt nemcsak nehezen, hanem néha félrenyelte, az étel időnként az orrába ment. Folyadék fogyasztása során ezt nem tapasztalta. Beszéd során hangja olykor rekedtté vált, és összességében is megváltozott hangjának a színezete az utóbbi időben. Izomgyengesége és általános fáradtsága terhelésre fokozódott, a panaszok estére sem csillapodtak. Mellkasi fájdalma, fulladásérzése, erős szívdobogásérzése nem volt. Laboratóriumi eredményei közül kitűntek a magas enzimértékek: CK 5383 E/l, GOT 237 E/l, LDH 733 E/l. Immunszerológiája ekkor eltérés nélküli volt. A klinikai és laboratóriumi kép egyre inkább myositis gyanúját keltette. Természetesen az elkészült izombiopszia is alátámasztotta a myositis diagnózisát (**1. ábra**). Érdekességként elmondható, hogy esetében az izomban több volt a lobsejt, mint az ebben a kórképben szokásos. 0,8 mg/ttkg dózisban kortikoszteroidot indítottunk, mely segített izomerejét javítani és nyelését is erősíteni. Izomerejében fontos előrelépést jelentett, hogy már önállóan fel tudott ülni. Teljestest-pletizmográfiai vizsgálaton kismértékű restriktív ventilációs zavart diagnosztizáltak. Az összesen 45 éves dohányzási anamnézise és emelkedett NSE-szintje miatt kissejtes tüdőcarcinoma lehetősége is felmerült, emiatt pulmonológiai ambulanciára is kértünk időpontot, illetve hasi CT- és izom-MR-vizsgálatokra is előjegyeztettük. Otthonába bocsátásakor 2x24 mg methylprednisolon további szedését rendeltük el.

A combokról készült natív és kontrasztos MRI szerint a csontok jelintenzitása szabályos volt. Jobb oldalon a combizomzat volumene az ellenoldalihoz képest diffúz módon csökkent. Jobb oldali túlsúlylal zömében a feszítő izomcsoportban, de a hajlító izomzatban is voltak a T2-súlyozott és STIR-képeken magas jelintenzitású területek. Ezekben belül az izomrostok kontúrjai elmosódottak voltak, kontrasztanyag adása után inhomogén halmozást is észleltek. Myositisnek felelt meg a kép. Néhány nap múlva elvégzett HRCT vizsgálat eredménye szerint az alsó lebenyekben kiterjedt, dorsalisán maximum



**1. ábra** Izombiopszia. Necroticus rostok (fekete nyíl) és basophil, degeneratív, illetve regeneratív rostok (fehér nyíl) azonosíthatók jelentős számban, lobsejtekkel és endomysialis kötőszövet felszaporodásával kíséretben. A kalibrációs vonal 50  $\mu\text{m}$ -t jelöl (HE-festés)

3 cm széles, lépesmétrajzolatot is mutató diffúz fibrosis, paravertebralisán, paracardialisán, illetve a felső lebenyekben dorsalisán egy-egy kisebb fibroticus körülírt terület volt látható. Ezek mellett emphysema, subpleuralis bulla, bronchiectasia is látszott. Tumort nem igazoltak.

A beteg immunológiai szakrendelésünk gondozásába került, rendszeresen járt kontrollvizsgálatra. Egy hónappal kezelése után a következőt láttuk: izmai tovább gyengültek, székről nem tudott felállni. Mozgása súlyosan nehezített volt. Nyelési panaszja is erősödött az otthon töltött idő alatt. Akut myositisnek felelt meg már fizikális vizsgálattal is a kép, amit a laborparaméterek szintén megerősítettek (CK 1535 E/l, GOT 114 E/l, GPT 150 E/l, LDH 501 E/l). Sürgősséggel felvettük osztályunkra a beteget, 125 mg methylprednisolon intravénás adását kezdtük el. Immunszerológiával igazolódott anti-SRP-antitest-pozitivitása. A kezelés először a laboreredményekben hozott javulást: CK 902 E/l, GOT 76 E/l, GPT 113 E/l, LDH 464 E/l. Echokardiográfiával az ejekciós frakció 56% volt, falmozgászavart nem írtak le. Az elindított szteroid és methotrexat, illetve a gyógytorna néhány nap alatt javulást hozott, a beteg izomereje gyorsan nőtt, laborparaméterei még tovább javultak. Otthonába a következő kezeléssel engedték: methotrexat heti egyszer 15 mg, methylprednisolon reggel 48 mg és a rendszeresen végzett gyógytorna.

Közel egy hónap múlva a PET-CT véleménye szerint mediastinalisan patológiás nyirokcsomókat találtak, melyek nem típusosak malignus folyamatra. A következő kontrollon izomereje növekedett, de testsúlya nem emelkedett. Két hónappal később kifejezett állapotrosszabbodással ismét akut felvé-

telre került sor. A járás igen nehezen, székről felállítás egyáltalán nem ment, gyengék voltak az izmai, vállban csak 30-40 fokig tudta felső végtagjait emelni. Szilárd ételt alig tudott fogyasztani. Fulladt, lázas is volt, laborértékeiben ennek megfelelően az enzimszintek emelkedése mellett (CK 343 E/l, LDH 524 E/l, GOT 32 E/l) leukocytosist, balra tolt vérképet is láttunk. Fizikálisan dekompenzációt, COPD akut exacerbációját találtuk. Ekkor alapbetegségének kezelését per os cyclosporin A-val egészítettük ki, mely lassú javulást hozott, már a kórházi tartózkodás alatt. Legutolsó kontrollja szerint a beteg botal tud járni, nehéz a mozgás számára.

## Következtetések

A szignálfelismerő részecske elleni antitestek több mint negyed százada ismertek. A szignálfelismerő

részecske nélkülözhetetlen minden organizmus fehérjeszintéziséhez. Ismert egy viszonylag ritka, mégis fontos betegség, melynek lényege az anti-SRP antitestek pozitivitása a betegek szérumban. Elmondható, hogy ezeknek az autoantitesteknek a jelenléte myositisben szinte mindig súlyos lefolyású nekrotizáló autoimmun myopathiás betegekben észlelhető. Érdekes például a bőrtünetek hiánya, mint azt saját betegünk esetében is láttuk. Ezt több irodalmi adat is megerősíti. Szintén „összecseng” a nemzetközi tapasztalatokkal, hogy a mi betegünknek volt tüdőfibrosisa és dysphagiája is, szíve azonban nem volt érintett. Tipikus a szimmetrikus izomgyengeség, alsó és felső végtagokban egyaránt, melynek progressziója ugyan lassítható, de a betegség kezelése nem megoldott.

*Supported by UD Faculty of Medicine Research Fund (Bridging Fund 2012).*

## IRODALOM

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344-7.
2. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23(6):612-9.
3. 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.
4. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986, 83:9507-11.
5. Milstein C, Brownlee GG, Harrison TM, et al. A possible precursor of immunoglobulin light chains. *Nature: New Biology. Nature* 1972;239(91):117-20.
6. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23.
7. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1361-70.
8. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73: 420-8.
9. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-45.
10. Hengstman GJ, Ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-8.
11. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):1961-71.
12. Suzuki S. Anti-SRP myopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2011; 51(11):961-3.
13. Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, et al. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol* 2012 Feb 13.
14. Rouster-Stevens KA, Pachman LM. Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. *J Rheumatol* 2008;35:927-29.
15. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(2):209.
16. Kawabata T, Komaki H, Saito T, et al. A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev* 2012 Mar 19.
17. Miwa M, Nakamura Y, Nagasaka T, et al. Atypical distribution of muscular atrophy in a 29-year-old man with polymyositis and anti-SRP antibodies. *Rinsho Shinkeigaku* 2012;52(4):234-8.
18. Sugie K, Tonomura Y, Ueno S. Characterization of dermatomyositis with coexistence of Anti-Jo-1 and anti-SRP antibodies. *Intern Med* 2012;51(7):799-802. Epub 2012 Apr 1.
19. Vincze M, Molnár PA, Tumpek J, et al. An unusual association: anti-Jo1 and anti-SRP antibodies in the serum of a patient with polymyositis. *Clin Rheumatol* 2010;29(7): 811-4. Epub 2010 Mar 12.
20. Danko K, Ponyi A, Molnár AP, et al. Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:594-8.
21. Bodoki L, Vincze M, Griger Z, et al. Záránytestes myositis. *Ideggyogy Sz; (közlésre elküldve)*.
22. Hanisch F, Müller T, Stoltenburg G, et al. Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP-antibodies. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 Feb 3.
23. Kono M, Suda T, Kaida Y, et al. A case of interstitial pneumonia with anti-signal recognition particle (SRP) antibody without myopathy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010;48(1):92-7.