

Az anti-Jo-1-pozitív antiszintetáz szindróma jellegzetességei gondozott betegeink alapján

Szabó Katalin ■ Nagy-Vincze Melinda dr. ■ Bodoki Levente dr.
Hodosi Katalin ■ Dankó Katalin dr. ■ Griger Zoltán dr.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

Bevezetés: Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető szisztémás autoimmun betegségek. Az anti-Jo-1 antitest jelenléte jellegzetes klinikai tünetegyüttessel (myositis, arthritis, intersticiális tüdőbetegség, Raynaud-jelenség, láz, mechanikus kéz), az antiszintetáz-szindrómával társul. **Célkitűzés:** A Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Klinikai Immunológiai Tanszék által gondozott anti-Jo-1-pozitív betegek demográfiai adatainak, klinikai tüneteinek, illetve az alkalmazott kezelésüknek a vizsgálata. **Módszer:** 49 anti-Jo-1-pozitív beteg dokumentációjának retrospektív vizsgálatát végezték. **Eredmények:** A demográfiai és klinikai adatok nagymértékben hasonlítottak az irodalomban megtalálható más centrumok eredményeihez. Igazolták, hogy az anti-Jo-1-titer korrelál a betegség aktivitását is jelző kreatinkináz- és C-reaktív-protein-szintekkel. Kimutatták, hogy a betegség diagnózisakor mért bizonyos laboratóriumi eredmények (C-reaktív protein, Sjögren-szindrómához társuló antigén A, reumafaktor-pozitivitás), illetve klinikai tünetek jelenléte (láz, vasculitises bőrtünetek) az antiszintetáz-pozitív betegcsoporton belül rosszabb prognózisra utalhatnak. **Következtetés:** A fenti esetekben erélyesebb immunosuppresszív kezelés válhat szükségessé. Orv. Hetil., 2016, 157(15), 575–583.

Kulcsszavak: antiszintetáz-szindróma, anti-Jo-1, polymyositis, dermatomyositis

The shades of anti-Jo1 positive antisynthetase syndrome in a Hungarian cohort

Introduction: In idiopathic inflammatory myopathies, the presence of anti-Jo-1 antibody defines a distinct clinical phenotype (myositis, arthritis, interstitial lung disease, Raynaud's phenomenon fever, mechanic's hands), called antisynthetase syndrome. **Aim:** To determine the demographic data as well as clinical, laboratory and therapeutic features of anti-Jo1 positive patients, followed by the department of the authors. **Method:** The medical records of 49 consecutive anti-Jo1 patients were reviewed. **Results:** Demographic and clinical results were very similar to those published by other centers. Significant correlation was found between the anti-Jo-1 titer and the creatine kinase and C-reactive protein levels. Distinct laboratory results measured at the time of diagnosis of the disease (C-reactive protein, antigen A associated with Sjogren's syndrome, positive rheumatoid factor), and the presence of certain clinical symptoms (fever, vasculitic skin) may indicate a worse prognosis within the antisynthetase positive patient group. **Conclusion:** In the cases above more aggressive immunosuppressive therapy may be required.

Keywords: antisynthetase syndrome, anti-Jo1, polymyositis, dermatomyositis

Szabó, K., Nagy-Vincze, M., Bodoki, L., Hodosi, K., Dankó, K., Griger, Z. [The shades of anti-Jo1 positive antisynthetase syndrome in a Hungarian cohort]. Orv. Hetil., 2016, 157(15), 575–583.

(Beérkezett: 2016. január 21.; elfogadva: 2016. február 18.)

Rövidítések

ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; AZA = azathioprin; CK = kreatinkináz; CRP = C-reaktív protein; CSA = cyclosporin A; Cyc = ciklofoszfamid; DM = dermatomyositis; ELISA = enzimhez kapcsolt immunoszorbens próba; EMG = elektromiográfia; HLA = humán leukocita antigén; HQ = hidroxichlorokvin; IBM = zárványtestes myositis; IIM = idiopathiás inflammatorikus myopathia; ILD = in-

tersticiális tüdőbetegség; IVIG = intravénás immunglobulin; LDH = laktát-dehidrogenáz; MAA = myositisasszociált antitest; MSA = myositisspecifikus antitest; MTX = metotrexát; PM = polymyositis; RF = reumafaktor; RNS = ribonukleinsav; SD = szórás; SSA = Sjögren-szindrómához társuló antigén A; SSB = Sjögren-szindrómához társuló antigén B; SRP = aminoacyl-tRNS-szintetáz; We = vérsüllyedés-sebesség

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) szisztémás, autoimmun betegségek, amelyeket a harántcsíkolt izomrostok immunmediált gyulladása jellemez. Az érintetteknek ennek következtében progresszív izomgyengeség alakul ki. A pácienseknél megjelenhetnek specifikus bőrelváltozások, illetve a kórképeknek lehetnek egyéb extramuscularis tünetei is (dysphagia, arthritis, dysphonia, interstitialis tüdőbetegség, számos fotoszenzitív vagy nem fotoszenzitív bőrkiütés, myocarditis, emésztőrendszeri manifesztációk) [1, 2]. A myositisek a ritka betegségek közé tartoznak, *etiológiájuk* jelenleg ismeretlen. Az *incidencia* 2,8–7,7/1 millió lakosra, a *prevalencia* pedig 5–10/1 millió lakosra becsülhető. A *patomechanizmusban* genetikai és környezeti faktorok szerepe egyaránt valószínűsíthető, amelyek végül az autoimmun folyamat aktiválódását és a myositis kialakulását eredményezik [3].

Klinikai, immunopatológiai és demográfiai jellegzetességek alapján a myositiseken belül hagyományosan *három fő csoportot* különíthetünk el, amelyek a következők: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) és zárványtestes myositis (IBM). A *diagnózis* felállításához a Bohan és Peter által 1975-ben kidolgozott kritériumrendszert alkalmazzuk [4].

A gyakran standard immunszuppresszív kezelésre refrakter IBM-et megbízhatóan csak izombiopsziával lehet elkülöníteni a PM-től, ezért az izombiopszia elvégzése kötelezőnek tekinthető [2].

A humorális és celluláris immunitás zavarának következtében a szérumban különböző autoantitestek jelennek meg. Ezek segítséget nyújthatnak a klasszifikációban, valamint az egyes alcsoportok prognózisának becsülésében, de a pontos szerepük a patogenezisben még nem ismert minden részletében [2]. A mai kutatások eredményei azt támasztják alá, hogy a genotípus, szerotípus és fenotípus között szoros összefüggés észlelhető [5], így lehetőségünk nyílik egy klinikoszerológiai osztályozásra [3]. Az antitesteken belül elkülöníthetünk két fő csoportot, amelyek szerint ismerünk myositis-specifikus (MSA), illetve myositis-asszociált (MAA) autoantitesteket, amelyek a betegek körülbelül 90%-ában találhatók meg. Az MAA-kra jellemző, hogy a myositis mellett egyéb kötőszöveti betegségekben is megjelenhetnek. Az MSA-k ettől jóval specifikusabbak, úgy tűnik, hogy kizárólag IIM-ben jelennek meg. Az MSA-k hónapokkal a klinikai tünetek megjelenése előtt jelezhetik a betegség kialakulását, majd a későbbiek során a szérumszintek korrelációt mutathatnak a betegség aktivitásával [3]. Az egyes antitestek megjelenésekor jellegzetes szervi érintettségek alakulnak ki [5], amik klinikoszerológiai szindrómákat eredményeznek.

Felnőttkori myositisben a leggyakrabban előforduló antitest az *anti-Jo-1*, ami a fehérjeszintézisben központi szerepet játszó hisztidil-tRNS-szintetáz ellen irányul. Ez az összes myositiszes beteg mintegy 20%-ában jelenik meg, és pozitívítása esetén egy jellegzetes tünetegyüttes, az *antiszintetáz-szindróma* alakul ki. Ebben az esetben a

myositis egyéb extramuscularis tünetekkel is társul. Ilyenek az interstitialis tüdőbetegség, a Raynaud-jelenség, a nonerozív arthritis, a láz, illetve a mechanikus kéz [5, 6]. A betegség kialakulása szezonális eloszlást mutat, és főként a tavaszi évszakra tehető. Az antiszintetáz-szindróma súlyos klinikai tünetekkel járó, rossz prognózisú betegség, amely a terápia tekintetében agresszívebb kezelést igényel [3], így ezért is fontos, hogy a szerológiai státuszt időben meghatározzuk [1].

Jelen munkánk célja az volt, hogy a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Klinikai Immunológiai Tanszék által gondozott anti-Jo-1-pozitív betegek klinikai adatait elemezzük. Célunk volt megvizsgálni a betegek demográfiai adatait, a szervi érintettségek és klinikai tünetek előfordulási arányát, az izombiopszia szövettani sajátosságait, a myositis-asszociált, illetve egyéb antitestek előfordulását. Ezen túlmenően a Debrecenben gondozott betegek adatait össze kívántuk vetni más, nemzetközi irodalomban leírt eredményekkel. Összefüggéseket kerestünk a kezdetben mért anti-Jo-1-titer és a betegségaktivitás között, továbbá prognosztikai és prediktív faktorok után kutattunk a betegség felismerésekor észlelhető laboratóriumi, valamint klinikai paraméterek és a kórlefolás, illetve a terápiára adott válasz között.

Módszer

Kutatásunk során retrospektív vizsgálatot végeztünk. A diagnózis felállításához a Bohan- és Peter-féle kritériumrendszer által meghatározott szempontokat vettük figyelembe, ami alapján a páciensek közül mindenki a definitív vagy valószínű PM/DM csoportba tartozott. Munkánk során a MedSol adatbázis segítségével történt a betegek kórtörténetének az áttekintése. Az anti-Jo-1-titer meghatározása ELISA-módszerrel történt. Az IBM SPSS Statistics 20.0 szoftver használatával, a megfelelő statisztikai próbákkal (Pearson-féle χ^2 -próba, Fisher-féle egzakt teszt, Spearman-féle korreláció) értékeltük az adatainkat. Eredményeinket a $p \leq 0,005$ értékek esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Összesen 49 anti-Jo-1-pozitív antiszintetáz-szindrómás beteg adatait elemeztük, amelyeket részletesen az *1. táblázatban* tüntettünk fel. A betegek esetében a diagnózis-kor 98%-ban ($n = 48$) volt észlelhető myositis, 73%-ban ($n = 35$) interstitialis tüdőbetegség, 88%-ban ($n = 43$) arthritis, 65%-ban ($n = 32$) Raynaud-jelenség, 12%-ban ($n = 6$) nyelési nehezítettség, illetve 43%-ban ($n = 21$) láz. Eredményeinket összehasonlítva amerikai [7] és francia [8, 9] szerzők adataival, elmondható, hogy a Debrecenben gondozott betegek esetében a diagnózis-kori átlagéletkor, illetve a szervi érintettségek előfordulása a myositis, ILD, mechanikus kéz és subcutan calcinosis tekintetében csaknem megegyezik a többi centrum eredményével, ugyanakkor a magyar betegeknél na-

1. táblázat | Az anti-Jo-1-pozitív betegek demográfiai adatai, szervi érintettségei, saját és nemzetközi eredmények

Demográfiai adatok	Saját adatok (2015)	Kerry B. Stone (2007)	R. Stanciu (2012)	Isabelle Marie (2013)
Betegek száma (fő)	49	81	48	86
Férfi/nő (fő)	7/42	22/59	15/33	32/54
Átlagéletkor a diagnóziskor \pm SD (legfiatalabb–legidősebb)	43,4 \pm 13,28 (18–70)	47,7 \pm 12,5 (21,6–75,3)	43 (33–53)	54 (15–83)
Klinikai tünetek				
Myositis (fő/értékelt fő; %)	48/49 : 98%	76/81 : 94%	– : 81%	– : –
LDH-átlag a diagnóziskor (U/l) \pm SD	922,33 \pm 635,32			
CK-átlag a diagnóziskor (U/l) \pm SD	3003,25 \pm 3101,8			
ILD-érintettség/alveolitis (fő/értékelt fő; %)	35/48 : 73%	45/65 : 69%	– : 80%	55/86 : 64%
Arthritis (fő/értékelt fő; %)	43/49 : 88%	46/81 : 57%	– : 77%	59/86 : 68,6%
CRP-átlag a diagnóziskor (mg/l) \pm SD	22,49 \pm 22,09			
We-átlag a diagnóziskor (mm/h) \pm SD	24,24 \pm 15,96			
Raynaud-fenomén (fő/értékelt fő; %)	32/49 : 65%	43/81 : 53%	– : 48%	42/86 : 48,8%
Nyelési nehezítettség (fő/értékelt fő; %)	6/49 : 12%	15/29 : 52%	– : –	21/86 : 24,4%
Láz (fő/értékelt fő; %)	21/49 : 43%			
Bőrtünet (fő/értékelt fő; %)	27/49 : 55%			
Ebből:				
Mechanikus kéz (fő/értékelt fő; %)	16/49 : 33%	14/81 : 17%	– : 21%	26/86 : 30,2%
Subcutan calcinosis (fő/értékelt fő; %)	3/49 : 6%	– : –	– : –	7/86 : 8,1%
Gottron-papula (fő/értékelt fő; %)	6/49 : 12%			
Gottron-jel (fő/értékelt fő; %)	6/49 : 12%			
Sál-jel (fő/értékelt fő; %)	2/49 : 4%			
V-jel (fő/értékelt fő; %)	4/49 : 8%			
Heliotrop rash (fő/értékelt fő; %)	3/49 : 6%			
Periorbitalis oedema (fő/értékelt fő; %)	3/49 : 6%			
Alopecia (fő/értékelt fő; %)	3/49 : 6%			
Vasculitises jellegű bőrelváltozás: (fő/értékelt fő; %)	6/49 : 12%			
Livedo reticularis (fő/értékelt fő; %)	4/49 : 8%			
Erózió (fő/értékelt fő; %)	3/49 : 6%			
Teleangiectasia (fő/értékelt fő; %)	6/49 : 12%			

CK = kreatinkináz; CRP = C-reaktív protein, kreatinkináz; ILD = intersticiális tüdőbetegség; LDH = laktát-dehidrogenáz; SD = szórás; We = Westergreen, vérsüllyedés-sebesség.

gyobb volt a női dominancia, gyakrabban fordult elő arthritis, illetve Raynaud-jelenség, míg ritkábban találkoztunk nyelőcső-érintettséggel.

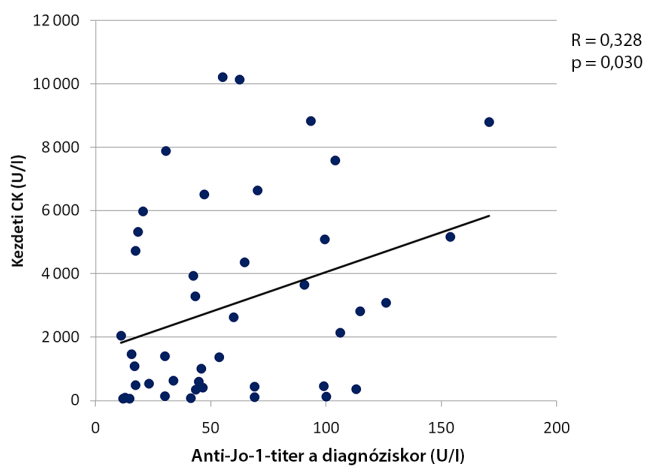
A betegek 82%-ánál történt izombiopszia. Ebből mindössze az esetek 42,5%-ában volt a szövettani diagnózis polymyositis, 12,5%-ban dermatomyositis, illetve 15%-ban nekrotizáló myopathia. Érdekes módon az esetek több mint negyedében nem egyezett a klinikailag egyértelmű myositis a szövettani eredménnyel. Összesen 8 páciensnél készült alsó végtagi MR-vizsgálat, közülük mindössze 3 betegnél volt jelen aktív myositis a felvételen (2. táblázat).

Munkánk során megvizsgáltuk az anti-Jo-1-titer és a betegség aktivitását mutató CK- és CRP-szintek közötti

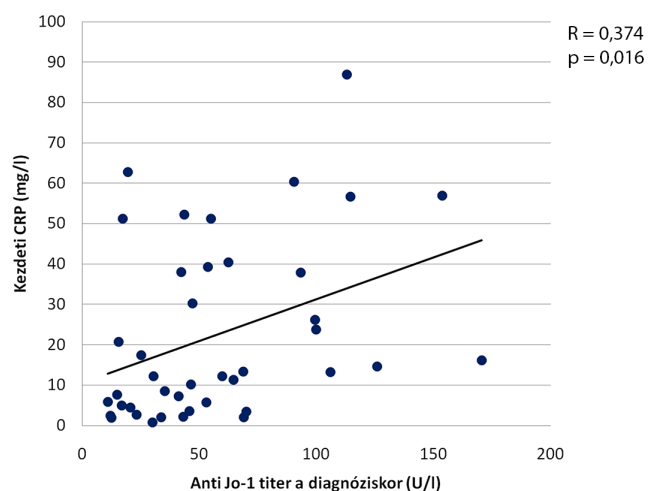
korrelációt. Kimutattuk, hogy a kezdeti anti-Jo-1-titer szignifikáns korrelációt mutat mind a kezdeti CK-szintekkel ($p = 0,03$; $R = 0,328$), mind pedig a kezdeti CRP-szintekkel ($p = 0,016$; $R = 0,374$) (1. a)–b) ábra). Ezen túlmenően összegyűjtöttük a kórlefolyás során különböző alkalmakkor mért anti-Jo-1-szinteket, illetve az ezekkel egy időben mért CK- és CRP-értékeket. Az adatpárok eredményeit felhasználva kimutattuk, hogy a CK-értékek a kórlefolyás során is szignifikáns korrelációt mutatnak az anti-Jo-1-titerrel ($p < 0,001$). Ehhez hasonlóan a CRP-értékek és anti-Jo-1-titer-szintek között is szignifikáns korrelációt figyeltünk meg ($p < 0,001$) (2. a)–b) ábra).

2. táblázat | Az anti-Jo-1-pozitív betegek izombiopsziáinak szövettani és izom-MRI-sajátosságai

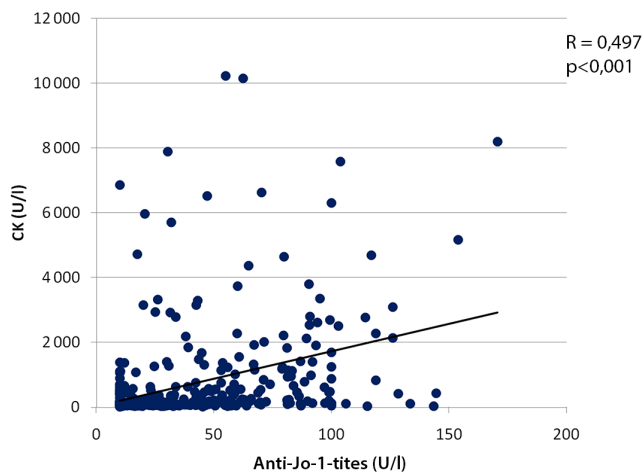
Izombiopszia		
Izombiopszia történt	40/49	82%
Ebből:		
Nem értékelhető lelet	2/40	5%
Negatív lelet	8/40	20%
Myositis/polymyositis	17/40	42,5%
Dermatomyositis	6/40	15%
Nekrotizáló myopathia	7/40	17,5%
Alsó végtagi izom-MRI		
Történt MRI	8/49	16,3%
Ebből:		
Aktív myositis	3/8	37,5%
Negatív lelet	5/8	62,5%



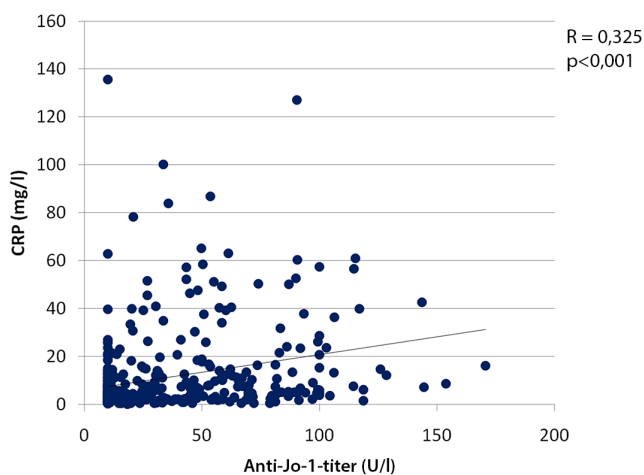
1. a) ábra | A diagnóziskor mért anti-Jo1-titer és a CK szintek közötti korreláció



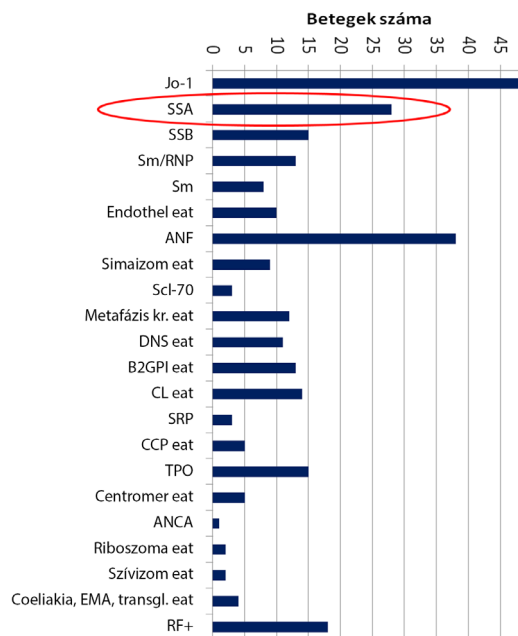
1. b) ábra | A diagnóziskor mért anti-Jo1-titer és a CRP-szintek közötti korreláció



2. a) ábra | A kórlefolyás során mért anti-Jo-1-titer és az ezzel párhuzamban mért CK-szintek közötti korreláció



2. b) ábra | A kórlefolyás során mért anti-Jo-1-titer és az ezzel párhuzamban mért CRP-szintek közötti korreláció



3. ábra | Az anti-Jo-1-pozitív betegek szérumában előforduló antitestek

3. táblázat | Az anti-Jo-1-pozitív és anti-SSA-pozitív, valamint az anti-Jo-1-pozitív és anti-SSA-negatív betegek összehasonlítása

SSA-pozitív/SSA-negatív betegek:	SSA-pozitív		SSA-negatív		p
Betegek száma (fő)	17		32		–
Férfi/nő (fő)	1/16		6/26		0,397
Átlagéletkor a diagnóziskor \pm SD (legfiatalabb–legidősebb)	36,12 \pm 11,08(21–58)		47,22 \pm 12,87(18–70)		0,004
Klinikai adatok					
Myositis (fő; %)	17	100%	31	97%	1
LDH-átlag a diagnóziskor (U/l) \pm SD	871,33 \pm 491,29		949,64 \pm 707,46		0,705
CK-átlag a diagnóziskor (U/l) \pm SD	3484,87 \pm 3549,27		2754,14 \pm 2878,91		0,465
ILD-érintettség/alveolitis (fő; %)	9	53%	26	81%	0,039
Arthritis (fő; %)	15	88%	28	88%	1
CRP-átlag a diagnóziskor (mg/l) \pm SD	24,76 \pm 22,21		21,18 \pm 22,35		0,623
We-átlag a diagnóziskor (mm/h) \pm SD	26,94 \pm 19,34		22,81 \pm 13,98		0,394
Raynaud-fenomén (fő; %)	13	76%	19	59%	0,231
Nyelési nehezítettség (fő; %)	2	12%	4	13%	1
Láz (fő; %)	10	59%	11	34%	1
Legkisebb szteroiddózis átlaga (mg) \pm SD	9,53 \pm 12,56		3,47 \pm 3,95		0,031
Bőrtünet	9	53%	18	56%	1
Ebből:					
Mechanikus kéz (fő; %)	6	35%	10	31%	0,774
Gottron-papula (fő; %)	2	12%	4	13%	1
Gottron-jel (fő; %)	2	12%	4	13%	1
Sál-jel (fő; %)	1	6%	1	3%	1
V-jel (fő; %)	2	12%	2	6%	0,607
Heliotrop rash (fő; %)	0	0%	3	9%	0,542
Periorbitalis oedema (fő; %)	1	6%	2	6%	1
Alopecia (fő; %)	1	6%	2	6%	1
Vasculitises jellegű bőrelváltozás (fő; %)	3	18%	3	9%	0,405
Livedo reticularis (fő; %)	3	18%	1	3%	0,114
Erózió (fő; %)	3	18%	0	0	0,037
Teleangiectasia (fő; %)	1	6%	5	16%	0,65
Subcutan calcinosis (fő; %)	1	6%	2	6%	1

CK = kreatin kináz; CRP = C-reaktív protein; ILD = interstitialis tüdőbetegség; LDH = laktát-dehidrogenáz; SD = szórási; SSA = Sjögren-szindrómához társuló antigén A; We = Westergreen, vérsüllyedés-sebesség.

Megfigyeltük, hogy az anti-Jo-1-pozitív antiszintetáz-szindrómás betegek szérumban számos más antitest is megjelenik (3. ábra). Ezek rendkívül heterogén eloszlást mutatnak, ugyanakkor a leggyakrabban előforduló antitest az anti-SSA volt. Ez az antitest 17 betegnél erős pozitívítást mutatott, míg 11 esetben az anti-SSA alacsony titerben jelent meg a szérumban és kétes pozitív eredményt kaptunk. Ezért a kétes eredményeket is az anti-SSA-negatív csoportba soroltuk, majd összehasonlítottuk az SSA-pozitív és az SSA-negatív betegcsoport klinikai, illetve laboratóriumi adatait. A 3. táblázatban látható, hogy az SSA-pozitív betegcsoportnál szignifikánsan alacsonyabb volt a diagnóziskori átlagéletkor

($p = 0,004$), ritkábban fordult elő interstitialis tüdőbetegség ($p = 0,039$), ugyanakkor magasabb volt a betegség remissziójának fenntartásához szükséges legkisebb szteroiddózis átlaga ($p = 0,031$) az SSA-negatív csoporthoz képest. A bőrtüneteket illetően kiemelendő, hogy az erózió tünetek kizárólag az SSA-pozitív csoportnál fordultak elő. A két csoport között e tekintetben szignifikáns különbséget kaptunk ($p = 0,037$).

A terápiát illetően a gyulladáscsökkentő myopathiák esetében beszélhetünk remisszióindukciós, illetve remissziót fenntartó kezelésekről. A remisszióindukcióra a szteroidon kívül gyakran különböző bázisterápiás szereket, intravénás immunglobulinokat, illetve rituximabot is alkalmaz-

hatunk (4. táblázat). A vizsgált esetek 20%-ában kaptak a betegek csak szteroidot, míg a páciensek többségénél bázisterápia alkalmazására is szükség volt. Ezek közül leggyakrabban metotrexátot (MTX, $n = 21$), ciklofoszfamidot (Cyc, $n = 20$), azathioprint (AZA, $n = 17$), illetve cyclosporin A-t (CSA, $n = 13$) használtunk. Munkánk során összehasonlítottuk az egyik legerélyesebb immunosuppresszív hatással bíró Cyc-terápiában részesült, illetve nem részesült betegek diagnóziskor észlelt klinikai adatait és laboratóriumi eredményeit. Ehhez hasonlóan prediktív faktorok kutatása céljából szintén összehasonlítottuk az egyszeri, illetve a kétfő vagy annál több bázisterápiára szoruló betegek diagnóziskor talált leleteit. Az 5. táblázatban látható, hogy azoknál a betegeknél, akik Cyc-kezelésben részesültek, szignifikánsan gyakoribb volt a diagnózis felállításakor az interstitialis tüdőbetegség ($p = 0,024$), a láz ($p = 0,044$), a Raynaud-jelenség ($p = 0,016$), illetve a vasculitises bőrtünet ($p = 0,035$).

4. táblázat | A kórleflyás során alkalmazott remisszióindukciós terápiára vonatkozó adatok

Terápia		
Csak szteroid	10/49	20%
Csak bázisterápia	2/49	4%
Szteroid + bázisterápia	1x	13/49 27%
	≥2x	13/49 27%
Szteroid + bázisterápia + IVIG	8/49	16%
Szteroid + bázisterápia + IVIG + rituximab	1/49	2%
Szteroid + bázisterápia + rituximab	1/49	2%
Szteroid + IVIG	1/49	2%

5. táblázat | A kórleflyás során különböző fajtájú és számú bázisterápiás kezelésekből részesülő betegcsoportok diagnóziskor észlelt paramétere

Diagnóziskor észlelt	Cyc+ vs. Cyc-	Bázisterápia ≥2x vs. Bázisterápia 1x
ILD (%)	90% vs. 60% $p = 0,024$	86% vs. 61,5% $p = 0,054$
Láz (%)	60% vs. 31% $p = 0,044$	68% vs. 22% $p = 0,001$
Raynaud-jelenség (%)	85% vs. 51% $p = 0,016$	72,5% vs. 59% $p = 0,325$
Vasculitises bőrtünet (%)	25% vs. 3,4% $p = 0,035$	27% vs. 0% $p = 0,005$
CRP-szint (mg/l)	31,18 ± 21,77 vs. 16,921 ± 20,85 $p = 0,042$	30,461 ± 21,51 vs. 16,25 ± 20,91 $p = 0,039$
RF-pozitivitás (%)	50% vs. 27,5% $p = 0,11$	59% vs. 18% $p = 0,003$

CRP = C-reaktív protein, Cyc = ciklofoszfamid; ILD = interstitialis tüdőbetegség; RF = reumafaktor.

Ebben a csoportban szignifikánsan magasabb volt a kezdetben mért CRP-szint ($p = 0,042$), azokhoz viszonyítva, akik ciklofoszfamidot nem kaptak. A több mint két bázisterápiában részesülő páciensek szignifikánsan gyakrabban voltak lázasak a betegség kezdetekor ($p = 0,001$), jellemzőbb volt a vasculitises bőrtünet ($p = 0,005$), a magasabb kezdeti CRP-szint ($p = 0,039$), illetve a reumafaktor- (RF-) pozitivitás ($p = 0,003$), azokhoz viszonyítva, akik csak egy bázisterápiában részesültek.

Remissziót fenntartó terápiát illetően a pácienseket két csoportra osztottuk. A betegek 65%-ánál 8 mg-nál kevesebb szteroiddózis is elegendő volt a betegség remissziójának fenntartásához, míg 15 esetben ez a dózis 8 mg-nál nagyobb volt (6. táblázat). Összehasonlítottuk a fent említett két csoport klinikai és laboratóriumi sajátosságait. Kimutattuk, hogy a 8 mg-nál nagyobb dózisu szteroidot igénylő betegeknél szignifikánsan magasabb volt a kezdetben mért CRP ($p = 0,014$) és süllyedés ($p = 0,032$) átlaga, az ettől kevesebb methylprednisolont igénylő csoporthoz képest. Ezzel párhuzamosan szignifikánsan gyakrabban észleltünk lázat ($p = 0,038$) a diagnózis felállításakor azoknál, akiknél később a betegség remissziójának fenntartásához ≥8 mg szteroidra volt szükség. Érdekes módon sem a CK, sem az LDH, sem pedig az interstitialis tüdőbetegség jelenléte nem volt számottevően különböző a két csoportban.

Megbeszélés

Felnőttkori myositisben a betegek szérumában leggyakrabban előforduló antitest az *anti-Jo-1*, ami az összes myositises beteg körülbelül 20%-ában jelenik meg, és pozitivitása esetén egy jellegzetes tünetegyüttes alakul ki, amit *antiszintetáz-szindrómának* nevezünk. A betegség szezonális kumulációja (főleg tavasszal jelentkezik) a környezeti faktorok szerepére hívhatja fel a figyelmünket [6]. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy a pácienseknél észlelt emelkedett autoantitest-termelésben bizonyos HLA-antigének is szerepet játszhatnak. Míg a fehér bőrű myositises betegeknél az antiszintetáz antitestek megjelenése HLA-DRB1*0301 és HLA-DQA1*0501 antigénekkal mutat összefüggést, addig az afroamerikai és mexikói emberekben az anti-Jo-1 megjelenése a HLA-DQA1*0501 és a HLA-DQA1*0401 antigénekkal társul [1, 10]. Ezen túlmenően az is igazolt, hogy a dohányzás és a HLA-DRB1*0301 együttes jelenléte predisponáló tényező lehet az anti-Jo-1 antitest megjelenésében [11]. Az általunk vizsgált 49 páciens demográfiai és klinikai adatai nagymértékben hasonlítottak az irodalomban megtalálható más centrumok eredményeihez. Az átlagéletkort, a myositis, mechanikus kéz és interstitialis tüdőbetegség megjelenésének gyakoriságát illetően nem volt számottevő különbség, ugyanakkor a magyar antiszintetáz-szindrómás betegek esetében gyakoribb volt a női dominancia, az arthritis és a Raynaud-jelenség, míg ritkábban fordult elő nyelöcső-érintettség. Ennek hátterében a fent említett *eltérő genetika és a különböző környezeti faktorok* állhatnak.

6. táblázat | A betegség remissziójának fenntartásához szükséges szteroiddózis alapján az alacsony (<8 mg) és a magas (≥8 mg) dózisú szteroidot igénylő csoportok összehasonlítása

	Fenntartó szteroiddózis (n = 47)				
	5,57 mg ± 8,436		p		
	<8 mg	≥8 mg			
Betegek száma, fő (%)	32 (65,3)	15 (30,6)	–		
Férfi/nő (fő)	6/26	1/14	0,404		
Átlagéletkor a diagnóziskor ± SD (legfiatalabb–legidősebb)	43,91 ± 13,18(18–70)	41,47 ± 14,29 (19–67)	–		
Klinikai adatok					
Myositis (fő; %)	31	97%	15	100%	1
LDH-átlag a diagnóziskor (U/l) ± SD	1035,26 ± 707,38		775,93 ± 463,93		0,224
CK-átlag a diagnóziskor (U/l) ± SD	3447,64 ± 3176,22		2531,86 ± 2982,12		0,374
ILD-érintettség/alveolitis (fő; %)	24	75%	11	73%	1
Arthritis (fő; %)	29	91%	12	80%	0,367
CRP-átlag a diagnóziskor (mg/l) ± SD	17,84 ± 18,32		36,34 ± 25,39		0,014
We-átlag a diagnóziskor (mm/h) ± SD	19,81 ± 10,4		33,87 ± 22,11		0,032
Raynaud-fenomén (fő; %)	21	66%	10	67%	0,944
Nyelési nehezítettség (fő; %)	2	6%	4	27%	0,072
Láz (fő; %)	11	34%	10	67%	0,038
Bőrtünet (fő; %)	15	47%	11	73%	0,089

CK = kreatin kináz; CRP = C-reaktív protein; ILD = intersticiális tüdőbetegség; LDH = laktát-dehidrogenáz; SD = szórás; We = Westergreen, vérsüllyedés-sebesség.

A magyar betegek egy viszonylag egységes kaukázusi populációba tartoznak, viszont az amerikai [7] és francia [8, 9] centrumokban gondozott betegek esetében ehhez képest eltérő lehetett a populáció összetétele.

Mivel a betegség patomechanizmusa még nincs teljesen feltérképezve, intenzív kutatások folynak annak bizonyítására, hogy az anti-Jo-1-titer aktív szerepet játszik a folyamatban, és nem csak egy markerként jelenik meg. Irodalmi adatok igazolták, hogy az MSA-k a betegek harmadában megjelennek, illetve, hogy általában minden páciensnek csak egy MSA-ja van, ami végig kimutatható a betegség során, szérumszintje pedig korrelál a betegség aktivitásával [3]. Az MSA eltűnése esetén komplett remisszió alakul ki az esetek többségében. Az egyes antitestek szérumszintjének meghatározása nehézkes, azonban az anti-Jo-1 antitest esetében erre lehetőség nyílik ELISA-technikával, rekombináns humán Jo-1-et felhasználva. Egyes irodalmi adatok szerint az anti-Jo-1 antitest szérumszintje korrelációt mutat a betegség aktivitását jelző CK-szintekkel, az izomdiszfunkció mértékével, valamint az alveolaris és az ízületi érintettséggel egyaránt [7]. Az általunk vizsgált populációban szintén kimutatható volt a kezdeti CK-szintek és az anti-Jo-1-szintek közötti korreláció. Ugyanez az összefüggés elmondható volt a kezdeti CRP- és a diagnóziskori anti-Jo-1-szintekről is. Ehhez hasonlóan korrelációt mutatunk ki a betegség lefolyása során mért CK- és CRP-értékek, illetve az aktuális anti-Jo-1-szérumszintek között

is. Mindezek alapján arra a következtetésre juthatunk, hogy az anti-Jo-1-titer is a betegség aktivitását jelzi. Felmerülhet azonban az a kérdés, hogy kell-e az anti-Jo-1-titert gyakran mérni? Mivel az antitest szérumszintjének meghatározása általában speciális laborban történik, költséges folyamat, ezért a betegség aktivitásának gyakori monitorozására elegendő lehet az olcsóbb és egyszerűbb módszerrel meghatározható CK, illetve CRP markereket használni. Fontos azonban tudni, hogy míg az anti-Jo-1 szinte kizárólag az antiszintetáz-szindrómában jelenik meg, addig a CK és CRP nem specifikusak a betegségre, számos egyéb tényező (például fokozott izommunka, sérülés, injekció, fertőzés, gyulladás) befolyásolhatja a szérumban mért szintjüket, ezért véleményünk szerint a nem egyértelmű esetekben az aktivitás megítélésében hasznos és javasolt lehet az anti-Jo-1-titer mérése is.

Az izomérintettség kimutatására számos módszert használhatunk. Ilyenek az EMG, az izom-MRI, illetve az izombiopszia. MRI-vel az izmon belüli szignálintenzitás-változás jeleníthető meg. A myositis korai stádiumában oedema, később zsíros transzformáció vagy izomatrófia jellegzetes képe jelenik meg. Bár ezek az elváltozások nem specifikusak a myositisre, de segíthetik a megfelelő diagnózis felállítását [12]. Az izomödem mértéke korrelál a csökkent izomerővel, de nem mutat összefüggést a szérumban észlelhető izomenzimszintek változásával [2]. Munkánk során összesen 8 betegnél történt meg az

alsó végtagi izom MR-vizsgálata. Ebből mindössze 3 esetben volt jelen aktív myositis a felvételen, ami azzal magyarázható, hogy a vizsgálat már gyakran nem a betegség aktív stádiumában történt.

Az izombiopszia a diagnózis felállításának az egyik legfontosabb, de invazív módja, azonban a különböző alcsoportok megfelelő szövettani elkülönítésére és a szteroidrefrakter IBM kizárása miatt is szinte elengedhetetlen [12]. Érdekes módon az általam vizsgált betegeknél az esetek több mint negyedénél nem egyezett a klinikailag egyértelmű myositis a szövettani eredménnyel. Ennek hátterében az állhat, hogy az izomgyulladás gyakran fokális megjelenésű, és a mintavétel a korábban elvégzett biopsziák esetében vakon történt, így valószínűleg nem az aktív, érintett területből nyerték a mintát.

Az antiszintetáz-szindrómában a leggyakoribb extramuscularis manifesztáció az interstitialis tüdőbetegség [13]. Ennek myositissal való gyakori társulásának okát nem teljesen ismerjük. Tudjuk azonban, hogy a különböző, normálisan alacsony szinten expresszálódó hisztidil-tRNS-szintetáz-variánsok erős targetjei az anti-Jo-1 antitestnek. Dermatomyositises betegek esetében ezeknek az enzimeknek a szintje mind az izomban, mind pedig a tüdőben megnő [14]. Ezt támasztja alá az is, hogy az anti-Jo-1-titer és az interstitialis tüdőbetegség súlyossága között is lehet összefüggés [7]. Az ILD az antiszintetáz-szindróma esetében körülbelül 60–70%-ban jelenik meg, ami mind a morbiditás, mind pedig a mortalitás növekedéséhez vezet [15, 16]. Irodalmi adatok szerint azoknál az antiszintetáz-szindrómás betegeknél, akiknél az anti-SSA antitest nem jelent meg, gyakrabban kell számolnunk alveolaris érintettséggel, azokhoz viszonyítva, akiknél az anti-SSA kifejeződött. Ugyanakkor, az ILD sokkal súlyosabb formában jelenik meg az SSA+/Jo-1+ betegcsoportnál [17], és ebben az esetben a hagyományosan használt immunszuppresszív kezelésre való terápiás válasz is rosszabb az SSA-negatív csoporthoz képest [18]. Kutatásunk során mi is ennek megfelelő eredményeket kaptunk. Igazoltuk, hogy az általunk vizsgált populációban az SSA-pozitív betegcsoportnál alacsonyabb az átlagéletkor a diagnózis felállításakor, ritkábban fordul elő ILD, gyakoribb az erozív bőrérzettség megjelenése és magasabb a betegség remissziójának fenntartásához szükséges legkisebb szteroiddózis átlaga az SSA-negatív csoporthoz képest. Bár az ILD súlyosságát nem vizsgáltuk, de a betegség fiatalabb korban való megjelenése, a súlyos bőrtünetek és az, hogy ezek a páciensek magasabb szteroiddózzal igényelnek, arra figyelmeztethet, hogy az anti-Jo-1+/SSA+ betegcsoportnál egy erősebb immunszuppresszív kezelés válhat szükségessé.

A terápia tekintetében az antiszintetáz-szindrómában is első vonalban glükokortikoidokat használunk, azonban a mellékhatások nem elhanyagolhatóak. A leggyakoribb nem kívánt hatás az osteoporosis kialakulása, ami az autoimmun betegeknél a szteroidkezeléstől függetlenül egyébként is gyakran megjelenik, súlyosbítva a betegek állapotát [1, 19, 20]. Másodvonalbeli kezelés válik szük-

ségessé azoknál a betegeknél, akik refrakterek a szteroidkezelésre vagy ha az általuk okozott mellékhatások nem tolerálhatók. Ilyenkor egyéb bázisterápiás szereket (például: MTX-et, CSA-t, AZA-t, Cyc-ot), intravénás immunoglobulint [1], illetve rituximabot is alkalmazhatunk [16]. Számos szakértő javasolja, hogy a bázisterápiás szereket már a betegség korai szakaszában be kell építeni a terápiába, mivel hatékonyabbá tehetik a szteroiddózis redukcióját, így elkerülhetők a szteroidkezelés hosszú távú mellékhatásai [21]. Meg kell említeni ugyanakkor, hogy nagy betegszámú, kontrollált, összehasonlító vizsgálat mindmáig nem történt ebben az irányban, így tényeken alapuló egyértelmű állásfoglalás nincsen a bázisterápia bevezetésével kapcsolatban. A B-sejt-gátló rituximab klinikai bevezetéséhez még további vizsgálatok szükségesek, de nagyon ígéretesnek tűnik a PM/DM kezelése tekintetében. Kutatások során kimutatták, hogy a rituximab képes az ILD progresszióját megállítani, és sikereket érhetünk el vele a terápiarezisztens esetekben is [22, 23].

Az általunk vizsgált betegek esetében mindössze 20%-ban volt elegendő a betegség remissziójának eléréséhez az első vonalbeli kezelés, míg a többieknél bázisterápia alkalmazására is szükség volt. Ez is azt bizonyítja, hogy az antiszintetáz-szindróma súlyos klinikai tünetekkel járó, rossz prognózisú betegség, amely agresszív kezelést igényel. Éppen ezért nagyon fontos a korrekt diagnózis és a megfelelő szerológiai státusz mielőbbi meghatározása [1].

Érdekes azt is megfigyelni, hogy melyek azok a prognosztikai és prediktív faktorok, amelyek előre jelezhetik ezen a betegcsoporton belül a súlyosabb megjelenési formákat, illetve a rosszabb terápiás választ. Retrospektív vizsgálatunk során kimutattuk, hogy azok a páciensek, akik a betegség remissziójának eléréséhez többféle bázisterápiát igényeltek, a betegségük kezdetekor szignifikánsan gyakrabban voltak lázasak, magasabb volt a kezdeti CRP-szintjük, illetve ezekben az esetekben gyakoribb volt a reumafaktor-pozitivitás és a vasculitises bőrtünet előfordulása. Ezen túlmenően gyakrabban volt szükség magasabb dózisu fenntartó szteroidkezelés alkalmazására, ha a diagnóziskor magasabb We- és CRP-szinteket mértünk, illetve ha láz jelentkezett. Mindezeket összevetve azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a betegség diagnóziskor mért bizonyos laboratóriumi eredmények (CRP, We, SSA, RF-pozitivitás), illetve klinikai tünetek jelenléte (láz, vasculitises bőrtünetek) az antiszintetáz-pozitív betegcsoporton belül rossz prognózisra utalnak, és erősebb immunszuppresszív kezelés szükségességére hívhatják fel a figyelmünket.

Anyagi támogatás: A kutatómunka a Debreceni Egyetem, ÁOK Research Fund (Bridging Fund 2015, No. 1G3DBLB0MU10 247) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: G. Z., D. K.: A hipotézisek kidolgozása. Sz. K., G. Z., D. K., N.-V. M., B. L.: A vizsgálat lefolytatása. H. K., Sz. K.: Statisztikai elemzések. Sz. K., G. Z.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Dankó, K., Ponyi, A., Constantin, T.: New data about inflammatory myopathies. [Újabb adatok a gyulladásos izombetegségekről.] *Lege Artis Medicine*, 2006, 16(5), 445–452. [Hungarian]
- [2] Khan, S., Christopher-Stine, L.: Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2011, 37(2), 143–158.
- [3] Bodoki, L., Vincze, M., Griger, Z., et al.: Classification of idiopathic inflammatory myopathies. [Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák osztályozása.] *Immunológiai Szemle*, 2013, 5(1), 4–12. [Hungarian]
- [4] Bohan, A., Peter, J. B.: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292(7), 344–347.
- [5] Gunawardena, H., Betteridge, Z. E., McHugh, N. J.: Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(6), 607–612.
- [6] Leff, R. L., Burgess, S. H., Miller, F. W., et al.: Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy in patients with anti-Jo-1 and anti-signal recognition particle autoantibodies. *Arthritis Rheum.*, 1991, 34(11), 1391–1396.
- [7] Stone, K. B., Oddis, C. V., Fertig, N., et al.: Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56(9), 3125–3131.
- [8] Stanciu, R., Guignet, M., Musset, L., et al.: Antisynthetase syndrome with anti-Jo1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. *J. Rheumatol.*, 2012, 39(9), 1835–1839.
- [9] Marie, I., Hatron, P. Y., Cherin, P., et al.: Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res. Ther.*, 2013, 15(5), R149.
- [10] Shamim, E. A., Rider, L. G., Miller, F. W.: Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12(6), 482–491.
- [11] Chinoy, H., Adimulam, S., Marriage, F., et al.: Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, 71(6), 961–965.
- [12] Carstens, P. O., Schmidt, J.: Diagnosis, pathogenesis and treatment of myositis: recent advances. *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, 175(3), 349–358.
- [13] Richards, T. J., Eggebeen, A., Gibson, K., et al.: Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60(7), 2183–2192.
- [14] Zhou, J. J., Wang, F., Xu, Z., et al.: Secreted histidyl-tRNA synthetase splice variants elaborate major epitopes for autoantibodies in inflammatory myositis. *J. Biol. Chem.*, 2014, 289(28), 19269–19275.
- [15] Marie, I., Hatron, P. Y., Dominique, S., et al.: Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum.*, 2011, 63(11), 3439–3447.
- [16] Marie I., Dominique, S., Janvresse, A., et al.: Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir. Med.*, 2012, 106(4), 581–587.
- [17] Mileti, L. M., Streck, M. E., Niewold, T. B., et al.: Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J. Clin. Rheumatol.*, 2009, 15(5), 254–255.
- [18] Vánca, A., Csipő, I., Németh, J., et al.: Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol. Int.*, 2009, 29(9), 989–994.
- [19] Clarke, A. E., Bloch, D. A., Medsger, T. A. Jr., et al.: A longitudinal study of functional disability in a national cohort of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38(9), 1218–1224.
- [20] Ponyi, A., Borgulya, G., Constantin, T., et al.: Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myopathy patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(1), 83–88.
- [21] Lundberg, I. E., Cooper, R. G., Chinoy, H.: Polymyositis, dermatomyositis; inflammatory diseases of muscles and other myopathies. *Eular On-line Course on Rheumatic Diseases*, 2012, 21, 1–49.
- [22] Sem, M., Molberg, R., Lund, M. B., et al.: Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome – a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(8), 968–971.
- [23] Zappa, M. C., Trequattrini, T., Mattioli, F., et al.: Rituximab treatment in a case of antisynthetase syndrome with severe interstitial lung disease and acute respiratory failure. *Multidiscip. Resp. Med.*, 2011, 6(3), 183–188.

(Griger Zoltán dr.,
Debrecen, Móricz Zs. út 22., 4032
e-mail: grigerz@gmail.com)