

Dermatomyositis-specifikus autoantitesttel rendelkező és autoantitest-negatív betegek klinikai jellemzőinek és laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása

Bodoki Levente dr.^{1*} ■ Budai Dóra oh.^{1*} ■ Nagy-Vincze Melinda dr.¹
Griger Zoltán dr.¹ ■ Zoe Betteridge dr.² ■ Dankó Katalin dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

²Department of Pharmacy and Pharmacology, University of Bath, Bath, Egyesült Királyság

Bevezetés: A myositisek a proximális végtagizmok gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. **Célkitűzés:** A szerzők célul tűzték ki a dermatomyositis-specifikus antitestek (anti-Mi-2, anti-transcriptional intermediary factor 1 gamma, anti-nuclear matrix protein 2, anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme, anti-melanoma differentiation-associated gene 5) gyakoriságának felmérését hazai myositis populációban. Klinikai jellemzőiket és laboratóriumi paramétereiket összehasonlították a myositisspecifikus antitesttel nem rendelkező betegek adataival. **Módszer:** Az autoantitest-meghatározás immunoblottal, illetve immunprecipitációval történt. **Eredmények:** 330 myositis beteg közül 48 dermatomyositis-specifikus autoantitest-pozitív beteg adatait dolgozták fel és elemezték retrospektív módon. A vizsgált antitestek összességében ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar populációban, mint a nemzetközi tanulmányokban. Megfigyelték, hogy a dermatomyositis-specifikus antitesttel rendelkező betegeknél jellemző volt az akut, súlyosabb izomgyengeséggel járó kezdet, amely a legtöbb esetben jellegzetes bőrtünetekkel társult. **Következtetések:** A myositisspecifikus antitestek meghatározása segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról és segítheti a megfelelő terápia megválasztását. Orv. Hetil., 2015, 156(36), 1451–1459.

Kulcsszavak: myositis, myositisspecifikus autoantitest, anti-Mi-2, anti-TIF1- γ , anti-NXP2

Comparison of clinical characteristics and laboratory parameters of patients with dermatomyositis-specific autoantibodies and autoantibody-negative patients

Introduction: Myositis is an autoimmune disease characterised by proximal muscle weakness. **Aim:** The aim of the authors was to determine the frequency of dermatomyositis-specific autoantibodies (anti-Mi-2, anti-transcriptional intermediary factor 1 gamma, anti-nuclear matrix protein 2, anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme, anti-melanoma differentiation-associated gene) in a Hungarian myositis population and to compare the clinical features with the characteristics of patients without myositis-specific antibodies. **Method:** Antibodies were detected using immunoblot and immunoprecipitation. **Results:** Of the 330 patients with myositis, 48 patients showed dermatomyositis-specific antibody positivity. The frequency of antibodies in these patients was lower than those published in literature. Retrospective analysis of clinical findings and medical history revealed that patients with dermatomyositis-specific autoantibody had more severe muscle weakness and severe skin lesions at the beginning of the disease. **Conclusions:** Antibodies seem to be useful markers for distinct clinical subsets, for predicting the prognosis of myositis and the effectiveness of the therapy.

Keywords: myositis, myositis-specific autoantibody, anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2

*A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a munka elkészítéséhez.

Bodoki, L., Budai, D., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Dankó, K. [Comparison of clinical characteristics and laboratory parameters of patients with dermatomyositis-specific autoantibodies and autoantibody-negative patients]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(36), 1451–1459.

(Beérkezett: 2015. május 27.; elfogadva: 2015. június 25.)

Rövidítések

CADM = clinically amyopathic dermatomyositis; CAM = daganattal társult myositis; cN1A = cytosolic 5'-nucleotidase 1A; CK = kreatinkináz; DM = dermatomyositis; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HMGR = 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A-reduktáz; IPP = immunprecipitáció; IVIG = intravénás immunglobulin; JDM = juvenilis dermatomyositis; LDH = laktát-dehidrogenáz; MAA = myositisasszociált antitest; MDA-5 = melanoma differentiation-associated gene 5; MMT = manual muscle test; MSA = myositisspecifikus antitest; NAM = nekrotizáló autoimmun myopathia; NXP2 = nuclear matrix protein 2; PM = polymyositis; RA = rheumatoid arthritis; SAE = small ubiquitin-like modifier activating enzyme; scIG = subcutan immunglobulin; sIBM = sporadikus zárványtestes myositis; SRP = (signal recognition particle) szignálfelismerő részecske; TIF1- γ = transcriptional intermediary factor 1 gamma

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM), más néven myositisek, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető, krónikus, szisztémás autoimmun betegségek [1]. Többségük az állóképesség tartós csökkenéséhez és mozgáskorlátozottsághoz vezet. Multifaktoriális betegségek, etiológiájuk és patogenezisük nem pontosan ismert. Antitestek minden szisztémás autoimmun betegségben, így myositisek esetén is kimutathatóak [2]. Szerepük fontos a klinikai gyakorlatban. Az egyes antitestek által meghatározott alcsoportok tüneteikben, belső szervi manifesztációikban, terápiára adott válaszukban és prognózisukban eltérnek egymástól. Az IIM-ákban jelentkező antitesteket két nagy csoportra lehet osztani. A myositisasszociált autoantitestek (MAA) – antipolymyositis-scleroderma (PM-Scl), anti-Ku, anti-U1, -U2, -U3 ribonukleoprotein (RNP), anti-SSA/Ro, anti-SSB/La – elsősorban azokban a betegekben mutathatók ki, akik overlap myositisben szenvednek, tehát myositisük más kötőszöveti betegséggel is társul [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. A myositisspecifikus autoantitesteket (MSA) kizárólag myositisben találjuk meg, a sejtek citoplazmájában vagy sejtmagjában található specifikus fehérjék ellen irányulnak. Az MSA-k segítenek az IIM diagnózisának felállításában [10], jelenlétükből következtetni lehet arra, hogy milyen környezeti tényezők állhatnak az adott tünetcsoport kialakulásának hátterében (például daganatos betegség, vírusfertőzés, korábbi statinkezelés). További jellemzőjük, hogy gyakran több hónappal a betegség klinikai tüneteinek megjelenése előtt kimutathatóak a betegek szérumában, eltűnésük sokszor

a remisszió jele. Ezen antitestek segítségével vált lehetővé a myositisek úgynevezett klinikuszerológiai csoportosítása, amely a későbbiekben az egyre adekvátabb és specifikusabb terápia kidolgozásában is segítséget nyújthat. A myositises betegek körülbelül 38%-a rendelkezik MSA-val [11]. A különböző myositises fenotípusok mind eltérő antitest-pozitivitással jellemezhetőek. Az antisztintáz-szindróma antitestjei az anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-SC, anti-JS, anti-Ha és anti-Zo antitestek [12]. A nekrotizáló autoimmun myopathiával (NAM) társuló antitestek az anti-sztintáz-felismerő részecske (anti-SRP) [13, 14], valamint a nemrégiben azonosított anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A-reduktáz (anti-HMG-CoA reduktáz) [15] és anti-200/100 antitestek [16]. A sporadikus zárványtestes myositis (sIBM) első ismert szerológiai markere az anti-Mup44 nevű antitest, amelynek antigénje a citoplazmatikus 5'-nucleotidase 1A (cN1A) [17]. A dermatomyositis-specifikus antitestek közé tartoznak a már régóta ismert anti-Mi-2 autoantitest [18], valamint az utóbbi években azonosított anti-transcriptional intermediary factor 1 gamma (anti-TIF1- γ), anti-nuclear matrix protein (anti-NXP2), anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme (anti-SAE) és anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (anti-MDA5) autoantitestek.

Jelen tanulmányban célunk volt a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott myositises betegek közül a dermatomyositis- (DM-) specifikus antitestekkel (anti-Mi-2, anti-TIF1- γ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5) rendelkező betegek adatait összehasonlítani egy korban és nemben illesztett, MSA-negatív myositises populáció adataival. Felmértük továbbá az antitestek gyakoriságát a vizsgált myositises populációban. Szignifikáns eltéréseket igazoltunk a polymyositis és a dermatomyositis csoportokat külön vizsgálva aszerint, hogy rendelkeztek-e DM-specifikus antitesttel vagy MSA-negatívak voltak.

Módszer

Adatgyűjtés

A két betegcsoport (DM-specifikus antitesttel rendelkezők, illetve MSA-negatívak) klinikai adatait retrospektív módon, a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának MedSolution és e-MedSolution betegadatbázisa segítségével gyűjtöttük.

Autoantitest-meghatározás

A perifériás vérminták a myositis-szakrendelésen, a kontrollvizsgálatok során kerültek levételre. A felhasználásig $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk őket.

Az anti-Mi-2 autoantitest meghatározása membrán-alapú immunoblot segítségével történt, a gyártó (Orgentec Diagnostika GmbH) utasításai szerint. A vizsgálati eljárás főbb lépései a következők: 1,0 ml mintapuffert kell az inkubációs tálcá üregében lévő tesztsíkra rámeríteni, majd 5 perc hintáztatás után 10 mikroliter betegsérumot kell adagolni és 60 percig inkubálni szobahőmérsékleten. A szérum eltávolítása után 2,0 ml mosóoldattal háromszor mosni kell. 1,0 ml enzimkonjugátum hozzáadása után 30 percig kell inkubálni. Ezután, az előző lépéshez hasonlóan, háromszor kell mosni. 1,0 ml szubsztlátum hozzáadása után 10 perces inkubálás és három mosás következik. A csíkok megszáritása után történik az értékelés [19].

Az anti-TIF1- γ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5 kimutatása magyar betegek $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolt mintáiból az angliai Bathban történt, radioaktív izotóppal jelzett fehérje-immunprecipitációval (IPP). A vizsgálati eljárás főbb lépései a következők: 10 mikroliter szérumot összekevernek 2 mg protein A Sepharose gyönggyel (Sigma, UK) IPP-pufferben (10 mM-os, 8,0 pH-jú Tris-Cl, 500 mM-os NaCl, 0,1 v/v% Igepal) szobahőmérsékleten 30 percig. Ezután hozzáadnak 120 mikroliter [^{35}S] metioninnal jelölt K562 sejt kivonatot. Inkubáció $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on két óráig. Az elegyet TBS-pufferes (10 mM-os, 7,4-es pH-jú Tris-Cl, 150 mM-os NaCl) mosás után 50 mikroliter SDS-pufferben (Sigma, UK) szuszpendálják. Melegítés után a fehérjéket elválasztják 10%-os SDS poliakrilamid gélelektroforézissel, majd fixálás és száritás következik. A jelölt fehérjéket autoradiográfiával elemzik [20].

Izomenzimek vizsgálata

Az izomenzimek – kreatinkináz (CK), laktát-dehidrogenáz (LDH), glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT), glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) – értékeinek meghatározását a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet végezte.

Izomerő-vizsgálat

(manual muscle testing – MMT)

A betegek izomerejét az MMT-érték segítségével határoztuk meg. A myositis klinikai tanulmányokban és utánkövetés során is ezt használják az izomerő meghatározására. Korábban egy 5 pontos MMT-skálát használtak [21], a legújabb vizsgálatokban 10 pontos MMT-skálát használnak [22]. Utóbbi sokkal pontosabban írja le az izomerőt. A Klinikai Immunológia Tanszék myositis-szakrendelésén minden esetben 0-tól 10-ig terjedő skálán értékelik a beteg 8 izomcsoportját. Ezek a következők: a nyak flexorizmai, musculus deltoideus, muscu-

lus biceps brachii, musculus gluteus maximus, musculus gluteus medius, musculus quadriceps femoris, a csukló extensor izmai és a boka dorsalflexorai. A nyaki flexorizmok kivételével minden izomcsoport mindkét oldalon vizsgálható, így maximálisan 150 pontot adhatunk (MMT150). Ha csak egy oldalon vizsgáljuk az izmokat (megállapodás szerint a jobb oldalon), maximálisan 80 pontot adhatunk (MMT80).

Statisztikai elemzés

A csoportok összehasonlítására kategorikus adatok esetén a Pearson-féle chi-négyzet-tesztet használtuk. Kategorikus adatoknál alacsony esetszám ($n \leq 10$) összehasonlítása során a Fisher-féle egzakt tesztnek volt létjogosultsága. Nem kategorikus adatok esetén (CK, LDH, GOT, GPT) a Mann-Whitney-tesztet használtuk. A statisztikai elemzés az SPSS 17.0 szoftver segítségével történt. Statisztikailag szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük [23].

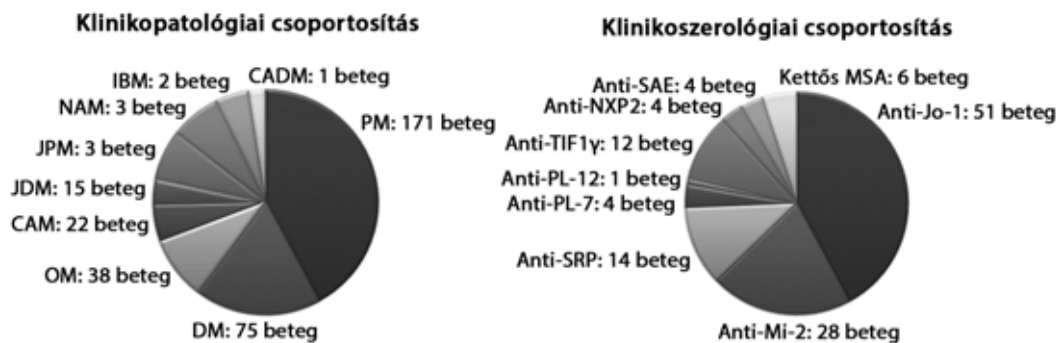
Eredmények

330 myositiszes betegünk közül 121 beteg (36,67%) bizonyult MSA-pozitívnak. Betegeink klinikopatológiai és klinikuszerológiai klasszifikációja az 1. ábrán látható.

DM-specifikus autoantitest-pozitív betegeink

Betegeink közül 48 beteg volt DM-specifikus antitest-pozitív. DM-specifikus antitest-pozitív betegeink autoantitest-megoszlása a következő volt: 28 anti-Mi-2-pozitív beteg (közülük három esetben az anti-Mi-2 mellett egy másik MSA társulása is megfigyelhető volt); 12 anti-TIF1- γ -pozitív beteg; 4-4 anti-NXP2-, illetve anti-SAE-pozitív beteg. Anti-MDA5-pozitivitás betegeinknél nem fordult elő. DM-specifikus autoantitest-pozitív csoportunkban a nő:férfi arány 3:1 volt, az átlagéletkor a betegség kezdetekor 37,81 év volt.

Az anti-Mi-2-csoporton belül kiemelendő, hogy a 14 dermatomyositiszes (10 felnőtt dermatomyositiszes és 4 juvenilis dermatomyositiszes) beteg mellett szintén 14 polymyositiszes (PM) beteget találtunk. Az anti-TIF1- γ -pozitív 12 beteg közül mindössze egy felnőtt polymyositiszes betegben nem jelentek meg tipikus bőrtünetek. A dermatomyositiszes csoporton belül a következő kategóriákat különíthettük el: hat felnőtt dermatomyositiszes, négy juvenilis dermatomyositiszes és egy juvenilis klinikailag amyopathiás DM-ben (CADM-ben) szenvedő beteg. Két dermatomyositiszes nőbeteg, egy polymyositiszes férfi beteg és egy nekrotizáló autoimmun myopathiás nőbeteg tartozott az NXP2 elleni antitesttel rendelkezők csoportjába. Tipikus bőrtünetekkel a két dermatomyositiszes beteg rendelkezett, a nekrotizáló autoimmun myopathiás beteg szintén mutatott enyhe bőrtüneteket és periorbitalis oedemát. Négy, súlyos bőrtüneteket muta-



1. ábra

330 myositiszes betegünk klinikopatológiai és klinikoszerológiai klasszifikációja

CADM = clinically amyopathic dermatomyositis; CAM = (cancer-associated myositis) daganattal társult myositis; DM = dermatomyositis; IBM = (inclusion body myositis) zárványtestes myositis; JDM = juvenile, juvenilis dermatomyositis; JPM = juvenile, juvenilis polymyositis; MSA = myositis-specifikus antitest; NAM = (necrotizing autoimmune myopathy) nekrotizáló autoimmun myopathia; NXP2 = nuclear matrix protein 2; OM = overlap myositis; PM = polymyositis; SAE = small ubiquitin-like modifier activating enzyme; SRP = (signal recognition particle) szignálfelismerő részecske; TIF1- γ = transcriptional intermediary factor 1 gamma

tó, klasszikus, definitív dermatomyositiszes betegünk volt anti-SAE-pozitív. Egy nőbeteg DM-rheumatoid arthritis (RA) overlap szindrómás volt. Fontos kiemelni a bőrtünetek és az izomtünetek időbeli megjelenésének sorrendjét: mindegyik beteg bőrtünetei néhány héttel megelőzték az izomtünetek megjelenését.

Kontrollcsoport

A DM-specifikus autoantitest-pozitív csoport mellett 209 MSA-negatív betegünk közül képeztünk egy számban (48 beteg), korban (átlagéletkor a betegség kezdetekor 38,17 év) és nemben (nő:férfi arány 3:1) illesztett kontrollcsoportot. 30 PM-es és 18 DM-es beteg adatait értékeltük ebben a csoportban.

DM-specifikus antitesttel rendelkező betegeink összehasonlítása MSA-negatív betegeinkkel

A betegség kezdetén mért MMT-értékek jól jellemzik a myositiszes beteg izomerejét, azt, hogy mennyire korlátozott mozgásában, így a betegség kezdetének súlyosságáról is felvilágosítást nyújtanak. Hasonlóan fontos szempont, hogy az izomenzimek, azon belül elsősorban a CK szérumszintjét kövessük. A DM-specifikus antitesttel rendelkező myositiszesek kezdeti MMT-értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA-negatív csoporté (1. táblázat). Ők tehát kezdetben sokkal gyengébbek voltak, mindennapi tevékenységeikben jobban voltak korlátozva. Ennek megfelelően a CK, sőt a többi izoenzim (LDH, GOT, GPT) szérumszintje is szignifikánsan magasabb volt a DM-specifikus antitesttel rendelkezőknél. A kezelés után megállapított MMT-értékek esetén már nem volt szignifikáns különbség a két csoport értékei között. A DM-specifikus antitesttel rendelkező csoport esetében ennek megfelelően nagyobb volt az

első és utolsó mért MMT-érték közötti különbség, bár nem volt szignifikáns.

A klinikai tünetek közül az izomgyengeség fordult elő leggyakrabban: a kontrollcsoportban 100%-ban, az első csoportban pedig 97,92%-ban; az egyedüli kivételt a juvenilis CADM-es beteg jelentette. Kiemelendő, hogy az izomfájdalom a betegség teljes lefolyása során az MSA-negatív csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint az antitesttel rendelkezőkben. A legtöbb jellegzetes bőrtünet (arcerythema, heliotrop rash, Gottron-papula, periorbitalis oedema, sáljel) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a DM-specifikus antitesttel rendelkezők csoportjában. A Gottron-jel, V-jel és mechanikus kéz esetén nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség. Betegeinknél dokumentált, dermatomyositisre jellegzetes bőrtünetek láthatóak a 2. és 3. ábrán. Megfigyelhettük, hogy mind az arthralgia, mind a definitív arthritis szignifikánsan gyakrabban fordult elő a kontrollcsoportban. A belső szervi manifesztációk közül az alveolitis nem, a definitív tüdőfibrosis viszont szignifikánsan gyakrabban fordult elő a DM-specifikus antitesttel rendelkezők körében.

A kezelés során alkalmazott gyógyszerekben nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között. Szteroidkezelésben mindenki részesült, a DM-specifikus antitesttel rendelkezők 34, az MSA-negatívak 30 esetben kaptak minimum egy bázisterápiás szert. Ezek közül a két leggyakrabban alkalmazott szer mindkét csoportban a cyclosporin A és a metotrexat volt. Az igen súlyos, több bázisterápiás szerre sem reagáló, immunglobulin-kezelésre szoruló betegek számában viszont jelentős különbség mutatkozott. A DM-specifikus antitesttel rendelkezők negyede, míg a kontrollcsoportba tartozók alig több mint 10%-a igényelt ilyen kezelést, ugyanakkor ez az eltérés statisztikailag nem adott szignifikáns különbséget. Az immunglobulin-kezelésre különösen a juvenilis betegek reagáltak kitűnően – mindkét csoportban. Egy

1. táblázat | Dermatomyositis-specifikus antitesttel rendelkező myositis-esek és myositisspecifikus antitest-negatív betegek összehasonlítása

MMT-értékek és izomenzimiek	DM-specifikus antitest-pozitív csoport	MSA-negatív csoport	P-érték
Kezdeti MMT80	41,54±13,87	53,19±12,54	<0,001
Utolsó mért MMT80	64,31±17,58	68,94±13,7	0,173
MMT-változás	22,77±18,1	15,75±13,79	0,088
Kezdeti CK	5402,92±10213,48	2086,06±4415,47	0,001
Kezdeti LDH	1539,5±3114,36	644,71±634,6	0,006
Kezdeti GOT	173,35±371,28	56,23±65,32	0,046
Kezdeti GPT	97,75±112,45	52,46±60,8	0,018

Klinikai tünetek	DM-specifikus antitest-pozitív csoport, n = 48 (%)	MSA-negatív csoport, n = 48 (%)	P-érték
Izomfájdalom	23 (47,92)	33 (68,75)	0,038
Arcerythema	28 (58,33)	18 (37,5)	0,041
Heliotrop rash	25 (52,08)	15 (31,25)	0,038
Gotttron-papula	26 (54,17)	16 (33,33)	0,04
Gotttron-jel	22 (45,83)	14 (29,17)	0,092
Periorbitalis oedema	11 (22,92)	4 (8,33)	0,049
V-jel	18 (37,5)	10 (20,83)	0,072
Sáljel	17 (35,42)	7 (14,58)	0,018
Mechanikus kéz	5 (10,42)	6 (12,5)	0,749
Szekunder Raynaud-szindróma	16 (33,33)	17 (35,42)	0,83
Calcinosis	3 (6,25)	0	0,242
Cutan fekély	7 (14,58)	0	0,012
Arthritis	9 (18,75)	20 (41,67)	0,014
Arthralgia	25 (52,08)	35 (72,92)	0,035
Dysphagia	21 (43,75)	17 (35,42)	0,404
Alveolitis	9 (18,75)	6 (12,5)	0,399
Fibrosis	8 (16,67)	1 (2,08)	0,031
Szívérintettség	3 (6,25)	3 (6,25)	1
CAM	9 (18,75)	4 (8,33)	0,136

Kezelés	DM-specifikus antitest-pozitív csoport, n = 48 (%)	MSA-negatív csoport, n = 48 (%)	P-érték
Szteroid	48 (100)	48 (100)	–
Cyclosporin A	21 (43,75)	13 (27,08)	0,088
Cyclo-phosphamid	12 (25)	8 (16,67)	0,315

	DM-specifikus antitest-pozitív csoport, n = 48 (%)	MSA-negatív csoport, n = 48 (%)	P-érték
Methotrexat	16 (33,33)	16 (33,33)	1
Chloroquine	6 (12,5)	9 (18,75)	0,399
Azathioprine	12 (25)	11 (22,92)	0,811
Immunoglobulin	12 (25)	5 (10,42)	0,061
Biológiai terápia	2 (4,17)	1 (2,08)	1

CAM = (cancer-associated myositis) daganattal társult myositis; CK = kreatinkináz; DM = dermatomyositis; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; LDH = laktát-dehidrogenáz; MMT = manual muscle testing; MSA = myositis-specifikus autoantitest.



2. ábra | Jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben. A) Gottron-papula. B) Gottron-jel. C) Periungualis teleangiectasia (Bodoki Levente dr. saját anyagából)



3. ábra | Jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben. A) Lineáris erythema a felkaron. B) Arcerythema és periorbitalis oedema. C) V-jel és sáljel (Bodoki Levente dr. saját anyagából)

kontrollcsoportba tartozó felnőtt PM-es nőbeteg esetén az intravénás immunglobulin- (IVIg-) kezelés nem járt sikerrel, ebben az esetben a subcutan immunglobulin- (scIg) terápia hozott javulást. Az antitesttel rendelkezők közül egy juvenilis dermatomyositis és egy RA-s betegnek, a kontrollcsoportban egy juvenilis dermatomyositis betegnek volt szüksége rituximabkezelésre, amely minden esetben jó effektivitású volt.

A PM-es, illetve DM-es betegek összehasonlítása DM-specifikus antitest-pozitivitás alapján

Külön vizsgálva a polymyositis csoportot (2. táblázat), a DM-specifikus antitesttel rendelkezők között 16, a kontrollcsoportban 30 PM-es beteget találtunk. Hasonlóan az előző csoportosításhoz, a DM-specifikus antitesttel rendelkező myositiszesek kezdeti MMT-értéke itt is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA-negatív csoporté. Az utolsó mért MMT-értékben itt sem volt különbség, ugyanakkor itt már az MMT-változás mértéke is szignifikáns volt. A két csoport közötti különbség a kezdeti CK-értékekben is megmutatkozott. A klinikai tünetek közül a tüdőfibrosis a kontrollcsoportban nem fordult elő, míg az antitesttel rendelkezőknél közel 20%-ban jelen volt.

2. táblázat | MMT-értékek és izomenzim polimyositiszesek esetén

MMT-értékek és izomenzim	DM-specifikus antitest-pozitív PM-es csoport	MSA-negatív PM-es csoport	P-érték
Kezdeti MMT80	43,06±10,8	53,97±12,33	0,004
Utolsó mért MMT80	64,06±15,16	65,37±15,18	0,637
MMT-változás	21±14,23	11,4±12,5	0,041
Kezdeti CK	3062,88±3545,54	1755,57±3769,12	0,018
Kezdeti LDH	2036,19±5129,42	561,47±507,31	0,193
Kezdeti GOT	95,25±140,83	53,53±75,62	0,426
Kezdeti GPT	99±111,56	52,43±70,13	0,258
Klinikai tünet	DM-specifikus antitest-pozitív PM-es csoport, n = 16 (%)	MSA-negatív PM-es csoport, n = 30 (%)	
Fibrosis	3 (18,75)	0	0,037

CK = kreatin kináz; DM = dermatomyositis; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; LDH = laktát-dehidrogenáz; MMT = manual muscle testing; MSA = myositisspecifikus autoantitest; PM = polymyositis.

Külön vizsgálva a dermatomyositis csoportot (3. táblázat), a DM-specifikus antitesttel rendelkezők között 31, a kontrollcsoportban 18 dermatomyositiszes beteget találtunk. Hasonlóan az előző csoportosításokhoz, a DM-specifikus antitesttel rendelkező myositiszesek kez-

deti MMT-értéke itt is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA-negatív csoporté. Az előzőektől eltérően ez a szignifikáns különbség az utolsó mért MMT-értékek között is megmaradt, ennek megfelelően az MMT-változásban nem volt szignifikáns különbség megfigyelhető. A klinikumban az izomfájdalom szignifikánsan gyakoribb volt az MSA-negatívak között, továbbá a bőrfekély megjelenésében mutatkozott szignifikáns különbség.

3. táblázat | MMT-értékek és izomenzim dermatomyositiszesek esetén

MMT-értékek és izomenzim	DM-specifikus antitest-pozitív DM-es csoport	MSA-negatív DM-es csoport	P-érték
Kezdeti MMT80	39,94±14,75	51,89±12,37	0,003
Utolsó mért MMT80	64,26±19,19	74,89±8,12	0,042
MMT-változás	24,32±19,87	23±13,061	0,959
Kezdeti CK	6663,52±12348,68	2636,89±5399,4	0,031
Kezdeti LDH	1285,48±1357,04	783,44±801,08	0,13
Kezdeti GOT	216,32±447,94	60,72±44,81	0,340
Kezdeti GPT	97,39±116,55	52,5±42,77	0,097
Klinikai tünetek	DM-specifikus antitest-pozitív DM-es csoport, n = 31 (%)	MSA-negatív DM-es csoport, n = 18 (%)	P-érték
Izomfájdalom	13 (41,93)	13 (72,22)	0,041
Bőrfekély	7 (22,58)	0	0,038

CK = kreatin kináz; DM = dermatomyositis; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; LDH = laktát-dehidrogenáz; MMT = manual muscle testing; MSA = myositisspecifikus autoantitest.

Megbeszélés

Gyakorisági mutatók az irodalmi adatok tükrében

A vizsgált antitestek más munkacsoportok által, teljes myositiszes populációban mért gyakorisági eredményei és a saját adataink szerepelnek a 4. táblázatban [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Anti-Mi-2 esetén a legtöbb cikk kevesebb mint 10%-ot említ, nálunk 8,48% volt az arány. Az anti-SAE esetén a források minden esetben kevesebb mint 5%-ról írnak, mi is ennek megfelelő eredményt kaptunk (1,21%). Az anti-TIF1- γ és anti-NXP2 antitestek ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar myositiszes populációban, mint a nemzetközi kohorszvizsgálatokban. Anti-MDA5 autoantitest nem fordult elő 330 myositiszes betegünkönél.

4. táblázat | A vizsgált antitestek más munkacsoportok által, teljes myositises populációban mért gyakorisági eredményei és a saját adataink

Autoantitestek	Más munkacsoportok eredményei, irodalmi adatok				Saját eredmény
Anti-Mi-2	<10% Betteridge [24, 25]	8,1% Cruellas [26]	34,74% Petri [27]	6,82% Selva-O'Callaghan [28]	8,48%
Anti-TIF1- γ	13–21% Betteridge [24, 25]	20,9% Targoff [29]			3,64%
Anti-NXP2	1,6–17% Betteridge [24, 25]	1,58% Ichimura [30]	17,24% Ceribelli [31]		1,21%
Anti-SAE	<5% Betteridge [24, 25]	4,14% Betteridge [32]	3,85% Tarricone [33]		1,21%
Anti-MDA5	13–35% Betteridge [24, 25]	12% Labrador-Horrillo [34]	11% Hamaguchi [35]	13% Fiorentino [36]	0%

MDA-5 = melanoma differentiation-associated gene 5; NXP2 = nuclear matrix protein 2; SAE = small ubiquitin-like modifier activating enzyme; TIF1- γ = transcriptional intermediary factor 1 gamma.

Dermatomyositis-specifícitás az egyes antitestek esetén

A tankönyvi adatok és a legtöbb tanulmány is azt mutatja, hogy az anti-Mi-2-pozitivitás elsősorban dermatomyositisz társul [37]. Több kohorszban igazolták, hogy az anti-Mi-2-pozitív myositisisekben DM-túlsúly jellemző [26, 27, 28, 35]. Egy dél-európai betegeken végzett tanulmányban az anti-Mi-2-pozitivitás csak dermatomyositisben volt jelen [28]. Vannak ugyanakkor olyan tanulmányok is, amelyek szerint az anti-Mi-2-pozitív betegek nem alkotnak külön, homogén alcsoportot a myositises populáción belül [38]. Mint eredményeinkből kitűnik, mi az utóbbi adatokat tudjuk megerősíteni: 28 anti-Mi-2-pozitív betegünk közül 14 dermatomyositis és szintén 14 polymyositis beteg volt. Míg más munkacsoportok eredményei alapján polymyositis betegeknél anti-Mi-2-pozitivitás ritkán fordul elő, nálunk ez 171 esetből 14 betegben is detektálható volt. Betegeink körében az anti-Mi-2-pozitív antitest tehát nem volt dermatomyositis-specifikus. Az anti-TIF1- γ valódi DM-specifikus antitestnek bizonyult, mindössze egy polymyositis esetünk volt. Az anti-NXP2-pozitívok esetén is dominált a dermatomyositis: a négy beteg közül három mutatott tipikus bőrtüneteket, bár egyikük a szövettan szerint nekrotizáló autoimmun myopathiás volt. Eredményeink szerint ugyancsak DM-specifikus antitest az anti-SAE, amely négy, igen súlyos kezdetű dermatomyositis esetet jelentett.

DM-specifikus antitesttel rendelkező betegeink összehasonlítása MSA-negatív betegeinkkel

Az anti-Mi-2 [37] esetében ismert a többnyire akut kezdet, erős bőrtünetekkel és izomgyengeséggel. Hasonló erős bőrtüneteket és súlyos kezdetet írtak le a vizsgált antitestek közül az anti-SAE esetén is [39]. Vizsgálá-

tunkban megfigyeltük továbbá, hogy anti-SAE-pozitivitás esetén betegeink súlyos kezdeti izomgyengesége néhány héttel a bőrtünetek után jelentkezett. Az anti-TIF1- γ és anti-NXP2 esetén hasonló, a betegség kezdetére vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre az irodalomban. Esetünkben a vizsgált négy antitest valamelyikével rendelkező betegek MMT-értéke alacsonyabb volt, továbbá izomenzimértékeik szignifikánsan magasabbak voltak; ez súlyosabb kezdetet jelez, mint az antitesttel nem rendelkezők esetén. Ugyancsak ismert, hogy az anti-Mi-2 és az anti-SAE a kezdeti súlyos bőr- és izomtűnetek után terápiára jól reagál. 48 DM-specifikus antitesttel rendelkező beteg adatait elemezve láttuk, hogy a kezelés után az izomerőben mért különbségek eltűntek, szignifikáns különbség nem volt a két csoport között. Megjegyzendő, hogy a kezdeti izomfájdalom éppen az izomgyengeséggel ellentétesen jelentkezett: a kontrollcsoportban volt gyakoribb (közel 70%), ami szignifikáns eltérést eredményezett a két csoport között.

A legtöbb bőrtünet esetén szignifikáns eltérés mutatkozott: a kontrollcsoportban kisebb arányban jelentek meg a bőrtünetek. Ismert, hogy speciális bőrtünetek, például cutan fekélyek az anti-TIF1- γ és anti-SAE esetén gyakoribbak [25]. Ennek megfelelően ebben a tünetben szignifikáns különbség jelentkezett. A kontrollcsoportban fekély nem fordult elő, az antitesttel rendelkezőknél hét esetben is megfigyelhető volt (2 anti-Mi-2-, 4 anti-TIF1- γ - és 1 anti-SAE-pozitív betegben). A szintén speciális bőrtünetek közé tartozó calcinosis az anti-NXP2-pozitívok körében gyakori [40]. A kontrollcsoportban calcinosis nem fordult elő, az antitesttel rendelkezőknél három esetben jelent meg, de ez nem jelentett statisztikailag szignifikáns különbséget. Régóta ismert továbbá, hogy az arthritis, arthralgia anti-Mi-2-pozitivitás esetén ritkább, mint anti-Jo-1-pozitivitás, illetve anti-Mi-2-negativitás esetén. Az összes DM-specifikus antitesttel rendelkező betegünket vizsgálva szignifikáns különbség mutatkozott mind az arthralgia, mind az arthritis tekin-

tetében; az MSA-negatív betegekben gyakrabban fordult elő ez az extramuscularis érintettség.

Fontos még kiemelni a rákkal asszociált myositis kérdését, különösen két antitest esetén. Az anti-TIF1- γ és anti-NXP2 közös jellemzője az életkor szerinti tüneti különbségek megjelenése. Gyermekesek esetén elsősorban az előzőekben említett fekélyek, illetve anti-NXP2 esetén calcinosis megjelenése gyakori. Felnőtteknél – mindkét esetben – a klasszikus, súlyos bőrtünetek mellett a daganattal való társulás figyelhető meg [41, 42]. Ez nálunk 5 anti-Mi-2-pozitív, 2 anti-TIF1- γ -pozitív és 2 anti-NXP2-pozitív felnőtt betegben volt megfigyelhető. Bár jelentős különbség volt a két csoport között, de ez nem volt szignifikáns. A terápiás összehasonlításból az immunglobulin alkalmazására kell kitérnünk. Közel szignifikáns volt a különbség: az összes DM-specifikus antitesttel rendelkező beteg 25%-ában kellett alkalmaznunk immunglobulint. Az ebbe a csoportba tartozó juvenilis betegek 50%-ában alkalmaztuk a szert, minden esetben jó hatékonysággal.

A PM-es, illetve DM-es betegek összehasonlítása DM-specifikus antitest-pozitivitás alapján

Polymyositisek esetén a kezdeti, illetve az utolsó mért MMT-értékek hasonló tendenciát mutattak, mint a teljes összehasonlítás során. Dermatomyositisek betegeire lebontva a csoportokat, láthattuk, hogy az antitesttel rendelkező dermatomyositisek csoportjában nem sikerült olyan nagymértékű változást előidézni a kezeléssel, hogy az megjelenhetett volna szignifikáns különbségként a kontrollcsoporthoz képest. Ennek ellenére mindkét csoport – izomerejét tekintve – jól reagált a terápiára.

Következtetések

Munkánkból látható, hogy az MSA-k, jelen esetben a DM-specifikus antitestek meghatározása a betegség kezdetén segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról is. Jelenleg azonban a legtöbb kórház autoimmun paneljében csak az anti-Jo-1 szerepel. Így egy negatív eredmény sokszor jelentheti, hogy egyéb antitestek jelen vannak a szérumban. Ebben segít a hazánkban is elérhető immunoblot-technika, amely már az anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2, anti-SRP és néhány myositisasszociált antitest kimutatását is lehetővé teszi. A vizsgálatban tárgyalt többi antitest kimutatására nincsenek a kereskedelemben elérhető tesztek. Ezekre specifikus enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tesztek már kifejlesztettek, de még nincsenek a rutindiagnosztika számára validálva. Ezért fontos az immunprecipitáció, amely jelenleg a „gold standard” vizsgálatnak tekinthető, de rendkívül drága és világszerte csak néhány laboratóriumban elérhető [25].

Vizsgálatunkban először írtuk le magyar myositis populációban a DM-specifikus antitesttel rendelkező betegek gyakorisági mutatóit. Összességében ezek az antitestek – az anti-Mi-2, illetve anti-SAE kivételével – ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar populációban, mint a nemzetközi munkákban. Összehasonlítottuk a DM-specifikus antitesttel rendelkező betegeink bőrtüneteit, izomtüneteit, daganattal való társulásának gyakoriságát egy MSA-negatív kontrollcsoport hasonló mutatóival. Felhívjuk a figyelmet a DM-specifikus antitesttel rendelkezők esetén megfigyelhető akut, súlyos izomgyengeséggel járó kezdetre, amely a legtöbb esetben jellegzetes bőrlaesiókkal is társul. A myositisspecifikus antitestek meghatározása segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról, segíthet a megfelelő terápia megválasztásában.

Anyagi támogatás: A dolgozat a UD Faculty of Medicine Research Fund (Bridging Fund 2012, No. 1G3D1Y-CSDK12 246) támogatásával készült. A tanulmány az ESF EuMyoNet Research Networking Programme keretében valósult meg.

Szerzői munkamegosztás: B. L., B. D., D. K.: Adatgyűjtés, klinikai vizsgálatok, adatelemzés, a kézirat elkészítése, irodalomkutatás. N.-V. M., G. Z.: Adatgyűjtés, klinikai vizsgálatok, adatelemzés. Z. B.: Autoantitestek meghatározása, adatelemzés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők megköszönik *Hodosi Katalin* munkáját, a statisztikai elemzésben nyújtott segítségét.

Irodalom

- [1] Selva-O'Callaghan, A., Trallero-Araguás, E., Martínez, M. A., et al.: Inflammatory myopathy: diagnosis and clinical course, specific clinical scenarios and new complementary tools. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2015, 11(6), 737–747.
- [2] Mahler, M., Miller, F. W., Fritzler, M. J.: Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.*, 2014, 13(4–5), 367–371.
- [3] Takeda, Y., Wang, G. S., Wang, R. J., et al.: Enzyme-linked immunosorbent assay using isolated (U) small nuclear ribonucleoprotein polypeptides as antigens to investigate the clinical significance of autoantibodies to these polypeptides. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1989, 50(2), 213–230.
- [4] La Corte, R., Lo Monaco, A., Locaputo, A., et al.: In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity*, 2006, 39(3), 249–253.
- [5] 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.
- [6] Wang, J., Satoh, M., Kabir, F., et al.: Increased prevalence of autoantibodies to Ku antigen in African American versus white pa-

- tients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44(10), 2367–2370.
- [7] Cooley, H. M., Melny, B. J., Gleeson, R., et al.: Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *J. Rheumatol.*, 1999, 26(3), 563–567.
 - [8] Franceschini, F., Cavazzana, I., Generali, D., et al.: Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. *J. Rheumatol.*, 2002, 29(7), 1393–1397.
 - [9] Mohanna, M., Distler, O., Sprott, H., et al.: Skin lesions in anti-Pm-Scl-70 positive systemic sclerosis-dermatomyositis overlap syndrome improve during local PUVA phototherapy. *Eur. J. Dermatol.*, 2013, 23(5), 730–731.
 - [10] Targoff, I. N.: Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12(6), 475–481.
 - [11] 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(2), 116–123.
 - [12] Lega, J. C., Fabien, N., Reynaud, Q., et al.: The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun. Rev.*, 2014, 13(9), 883–891.
 - [13] Liang, C., Needham, M.: Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2011, 23(6), 612–619.
 - [14] Bodoki, L., Vincze, M., Hortobágyi, T., et al.: Necrotizing autoimmune myopathy. [Nekrotizáló autoimmun myopathia.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153(38), 1502–1507. [Hungarian]
 - [15] Allenbach, Y., Drouot, L., Rigolet, A., et al.: Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(3), 150–157.
 - [16] Christopher-Stine, L., Casciola-Rosen, L., Hong, G., et al.: A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.*, 2010, 62(9), 2757–2766.
 - [17] Pluk, H., van Hoeve, B. J., van Dooren, S. H., et al.: Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann. Neurol.*, 2013, 73(3), 397–407.
 - [18] Targoff, I. N., Reichlin, M.: The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 1985, 28(7), 796–803.
 - [19] ORGENTEC Diagnostika GmbH Myositis plus Instruction for use. http://www.orgentec.com/products/pdfs/IFU_ELISA_Blot_EN/ORG%20760_IFU_EN_QM113220_2012-11-27_1.1.pdf
 - [20] Gunawardena, H., Wedderburn, L. R., North, J., et al.: Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(3), 324–328.
 - [21] Rider, L. G., Koziol, D., Giannini, E. H., et al.: Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2010, 62(4), 465–472.
 - [22] Kendall, F. P., McCreary, E. K., Provance, P. G.: Muscles: testing and function. 4th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1993.
 - [23] Somogyi, B., Trón, L.: Elements of biometrics. [Biometria alapfogalmak.] Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 2010. [Hungarian]
 - [24] Betteridge, Z. E., Gunawardena, H., McHugh, N. J.: Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res. Ther.*, 2011, 13(2), 209.
 - [25] Tansley, S. L., Betteridge, Z. E., McHugh, N. J.: The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2013, 25(6), 772–777.
 - [26] Cruellas, M. G., Viana Vdos, S., Levy-Neto, M., et al.: Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (São Paulo)*, 2013, 68(7), 909–914.
 - [27] Petri, M. H., Satoh, M., Martin-Marquez, B. T., et al.: Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Res. Ther.*, 2013, 15(2), R48.
 - [28] Selva-O'Callaghan, A., Labrador-Horrillo, M., Solans-Laque, R., et al.: Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.*, 2006, 55(5), 791–798.
 - [29] Targoff, I. N., Mamurova, G., Trieu, E. P., et al.: A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54(11), 3682–3689.
 - [30] Ichimura, Y., Matsushita, T., Hamaguchi, Y., et al.: Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, 71(5), 710–713.
 - [31] Ceribelli, A., Fredi, M., Taraborelli, M., et al.: Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, 14(2), R97.
 - [32] Betteridge, Z. E., Gunawardena, H., Chinoy, H., et al.: Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68(10), 1621–1625.
 - [33] Tarricone, E., Ghirardello, A., Rampudda, M., et al.: Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J. Immunol. Methods*, 2012, 384(1–2), 128–134.
 - [34] Labrador-Horrillo, M., Martínez, M. A., Selva-O'Callaghan, A., et al.: Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J. Immunol. Res.*, 2014, 2014, 290797.
 - [35] Hamaguchi, Y., Kuwana, M., Hoshino, K., et al.: Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch. Dermatol.*, 2011, 147(4), 391–398.
 - [36] Fiorentino, D., Chung, L., Zwerner, J., et al.: The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2011, 65(1), 25–34.
 - [37] Dankó, K.: Inflammatory muscular diseases. In: Cziráj, L. (ed.): Clinical immunology. [Gyulladásos izombetegségek. In: Cziráj, L. (szerk.): Klinikai immunológia.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006. [Hungarian]
 - [38] Hengstman, G. J., Vree Egberts, W. T., Seelig, H. P., et al.: Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65(2), 242–245.
 - [39] Peixoto, D., Costa, J., Ferretti, M., et al.: New autoantibodies and their clinical associations in juvenile myositis – a systematic review. *Acta Reumatol. Port.*, 2013, 38(4), 234–241.
 - [40] Valenzuela, A., Chung, L., Casciola-Rosen, L., et al.: Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol.*, 2014, 150(7), 724–729.
 - [41] Fujimoto, M.: Myositis-specific autoantibodies. *Brain Nerve*, 2013, 65(4), 449–460. [Japanese]
 - [42] Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., et al.: Four dermatomyositis-specific autoantibodies—anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5—in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun. Rev.*, 2014, 13(12), 1211–1219.

(Bodoki Levente dr.,
Debrecen, Móricz Zs. körút 22., 4032
e-mail: bodoki.levente@gmail.com)