

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek ♦ Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA POLIMIOZITISA/DERMATOMIOZITISA LABORATORY DIAGNOSTICS OF POLYMYOSITIS/DERMATOMYOSITIS

Višnja Prus ♦ Dražen Bedeković

Sažetak

Polimiozitis/dermatomiozitis su kronične upalne sistemske bolesti koje najčešće pogađaju mišićno tkivo i kožu. Postavljanje dijagnoze polimiozitisa/dermatomiozitisa je kompleksno i predstavlja izazov za kliničara a temelji se na integraciji rezultata: anamnestičkih podataka i kliničke slike, laboratorijskih nalaza enzima više ili manje specifičnih za mišićno tkivo, miozitis specifičnih autoantitijela i autoantitijela poveza-

nih s miozitisom, koja se mogu naći i kod drugih upalnih bolesti vezivnog tkiva bez miozitisa, nalaza elektromiografije, te biopsije mišića i kože. Laboratorijski testovi pridonose i pomažu u postavljanju dijagnoze polimiozitisa/dermatomiozitisa, ali ih se uvijek treba promatrati u sklopu kliničke slike i drugih pretraga te na temelju integracije rezultata donositi odluke o dijagnozi i/ili liječenju.

Ključne riječi

polimiozitis, dermatomiozitis, laboratorijski testovi, autoantitijela

Summary

Polymyositis/dermatomyositis is chronic systemic inflammatory disease that usually affects the skin and muscle tissue. The diagnosis of polymyositis/dermatomyositis isn't simple, and represents challenge for clinicians, it is based on the integration of results: medical history and clinical presentation, laboratory findings enzymes more or less specific to muscle tissue, myositis-specific autoantibodies and autoantibodies associat-

ed with myositis which can be found at other inflammatory connective tissue diseases without myositis, electromyography findings, and biopsy of muscle and skin. Laboratory tests contribute and assist in the diagnosis of polymyositis/dermatomyositis but they should always be evaluated in context with clinical picture and other tests and decisions about diagnosis and/or treatment are based on the integration of the results.

Keywords

polymyositis, dermatomyositis, laboratory tests, autoantibodies

Uvod

Polimiozitis/dermatomiozitis su upalne miopatije/dermatomiopatije. Akutni oblici povezani su s virusnim infekcijama i prolaze spontano, dok kronične oblike karakterizira: nepoznate su etiologije, polagani subakutni početak bolesti, progresivna simetrična mišićna slabost, kronični umor, te nazočnost mononuklearnih upalnih stanica - infiltrata u zahvaćenom mišićnom tkivu i/ili koži (1,2,3). Kronične upalne miopatije mogu se javiti kao izolirane upale mišića ili uz druge ekstrapusularne simptome - česta je zahvaćenost kože, pluća, zglobova, srca i jednjaka. Mogu biti udružene s drugim upalnim bolestima vezivnog tkiva kao što su reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, sistemska skleroza i miješana bolest vezivnog tkiva (1-4). Na temelju kliničkih i histopatoloških obilježja idiopatske upalne dermatomiopatije dijele se na

tri glavne skupine: polimiozitise, dermatomiozitise i "inclusion body" miopatije, uz dodatak kroničnog granulatoznog miozitisa udruženog sa sarkoidozom (1,4,5). Oko 10-15% slučajeva, osobito dermatomiozitisa, povezano je s postojanjem maligne bolesti (1,6).

Postavljanje dijagnoze polimiozitisa/dermatomiozitisa je kompleksno i temelji se na integraciji rezultata: anamnestičkih podataka i kliničke slike - kronični umor, simetrična slabost proksimalne muskulature, kožnog eritema karakterističnog za dermatomiozitis uključujući Gottronove papule i heliotropni osip; laboratorijskih nalaza - mišićne kreatin kinaze, aldolaze, asparat amnotransferaze, alanin aminotransferaze, laktat dehidrogenaze, specifičnih autoantitijela; karakterističnog nalaza elektromiografije s miopatskim potencijalima motoričke

jedninice, fibrilacijama, pozitivnim šiljatim valovima i povećanom iritabilnosti; te biopsije mišića i kože s obilježjima upalne infiltracije uz degeneraciju/regeneraciju mišićnog tkiva ili perifascikularnu atrofiju.

Mišićni enzimi i faktori

Kreatin kinaza je vrlo osjetljiv pokazatelj mišićnog oštećenja i najkorisniji je laboratorijski pokazatelj u postavljanju dijagnoze kao i u praćenju uspjeha terapije - visina vrijednosti, koja je obično 5-50 puta veća u odnosu na normalnu, dobro korelira s težinom bolesti (1,4). No, kreatin kinaza nije strogo specifična za miozitis (osobito ako su vrijednosti vrlo visoke, <100 puta od referentnih), već i druga oštećenja mišića mogu dovesti do njenog porasta - ozljeda mišića, infarkt miokarda i dr. (1). Također 10-20% bolesnika s miozitisom mogu pri inicijalnom testiranju ili praćenju imati normalne vrijednosti, osobito kod dermatomiozitisa, "inclusion body" miozitisa (ili minimalno povećane vrijednosti), kroničnog i uznapredovalog polimiozitisa, miopatije uzrokovane glukokortikoidima (1,4,5).

Aldolaza je enzim iz skupine liaza koji također pokazuje oštećenje mišića ali je manje specifična od kre-

Autoantitijela

Autoantitijela su nazočna u oko 60-70% bolesnika s polimiozitisom/dermatomiozitisom (tablica). Najčešće pozitivno autoantitijelo je antinuklearni faktor (ANA), u oko trećine bolesnika s polimiozitisom/dermatomiozitisom, dok je kod bolesnika s "inclusion body" miozitisom pozitivno u oko 20% slučajeva (1,5).

Autoantitijela mogu se podijeliti na miozitis specifična autoantitijela i na autoantitijela povezana s miozitisom koja su nazočna i kod drugih upalnih bolesti vezivnog tkiva bez miozitisa. Do sada su otkrivene tri vrste miozitisa specifičnih autoantitijela (MSA): anti-aminoacil tRNA sintetaza (anti-ARS), anti-Mi-2, i anti-signal prepoznavajući faktor (anti-SRP); sva imaju visoku specifičnost za miozitis, ali nisku senzitivnost (7-10). Najzastupljenija od navedenih su anti-ARS antitijela od kojih je najčešće anti Jo-1 (11-33%), dok je učestalost drugih samo oko 1-5% pojedinačno i čine ih: anti PL-7 usmjerena na treonil-tRNA sintetazu, anti-PL12 usmjerena na alanil-tRNA sintetazu, anti-KS usmjerena na asparginil-tRNA sintetazu, anti OI usmjerena na izoleucil-tRNA sintetazu i anti-EJ usmjerena na glicil-tRNA sintetazu (1,7). Ova anti-ARS antitijela čine klinički fenotip antisintetaza sindroma čija su glavna klinička obilježja: polimiozitis (90%), intersticijska plućna bolest (60%), kronični neerozivni artritis (50%), Raynaudov fenomen (40%), vrućica (20%), mehaničarske ruke (30%) (7). Nazočnost ovih antitijela kod antisintetaza sindroma dobro korelira s odgovorom na terapiju kortikosteroidima, osobito kod intersticijske bolesti plu-

Laboratorijski testovi pomažu u postavljanju dijagnoze polimiozitisa/dermatomiozitisa obuhvaćaju nalaze mišićnih enzima i faktora, te nalaze specifičnih autoantitijela.

atin kinaze. Osim polimiozitisa/dermatomiozitisa uzroci povišenih vrijednosti mogu biti: mišićna distrofija, fizički rad, injekcije glukokortikoida i ACTH, tetanus, akutni hepatitis, infarkt miokarda, hemolitička anemija, neoplazme i trovanje organofosfatima (1,4).

Povišene vrijednosti asparat amnotransferaze, alanin aminotransferaze, laktat dehidrogenaze - enzima koji nisu specifični za mišićno tkivo kod miozitisa često dobro koreliraju s povišenim vrijednostima kreatin kinaze, a kod bolesnika koji imaju normalne vrijednosti kreatin kinaze mogu pomoći u dijagnostici i praćenju miozitisa (1).

Mioglobin je još jedan faktor čije povišene vrijednosti mogu biti pokazatelj oštećenja mišićnog tkiva, jednake je osjetljivosti kao i kreatin kinaza, a visoke vrijednosti u plazmi mogu dovesti do akutnog bubrežnog zatajenja (1).

ća, prilikom koje bolesnici s pozitivnim autoantitijelima imaju bolji odgovor na inicijalnu terapiju, ali imaju češće relapse, nego oni s negativnim nalazima. Anti Jo-1 antitijelo usmjereno je na histidil-tRNA sintetazu, enzim koje je djelomično odgovoran za vezanje tRNA na ribosome (rRNA) (11). Anti Jo-1 antitijela su visoko specifična za polimiozitis, učestalost im je značajno veća nego u dermatomiozitisu, rijetko su pozitivna kod djece, pokazuju veću učestalost kod podskupine polimiozitisa obilježenog intersticijskom plućnom bolesti, artritismom i vrućicom (8,9,11). Dokazano je da titar anti-Jo-1 autoantitijela uvelike korelira sa serumskom razinom kreatin kinaze kao i aktivnošću bolesti (osobito zglobovi i mišići) što ukazuje da nazočnost i titar ovih antitijela može pomoći u predviđanju tijeka bolesti i odgovora na terapiju (9,11).

Anti Mi-2 antitijela usmjerena su na nuklearni kompleks antigena koji čine najmanje 7 proteina uključenih u proces transkripcije (helikaza protein) (10). Smatra se da su ova antitijela serološki marker dermatomiozitisa. Povezana su s kutanim lezijama u dermatomiozitisu, uključujući Gottronove papule, heliotropni osip, kutikularno prerastanje i osip na vratu, leđima i ramenima. Postoji povezanost između izlaganja UV zračenju na početku miozitisa i nastanka anti-Mi-2 antitijela, sugerirajući utjecaj okolišnih faktora na razvoj autoimunosti (8,10). Također, pozitivna su u manje od 20% bolesnika s miozitisom, a utvrđena je i njihova povezanost s nekrotizirajućom miopatijom (obilno nekrotično

Tablica. Pregled autoantitijela kod polimiozitisa/dermatomiozitisa
Table. Survey of autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis

Autoantitijela - miozitis specifična	Ciljni antigen	Klinička slika	Učestalost (PM/DM)
Anti-Jo-1	histidil	antisintetaza sindrom	11-33%
Anti-PL-7	treonil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-PL-12	alanil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-EJ	glicil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-OJ	izoleucil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-KS	asparaginil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-Ha	tirozil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-Zo	fenilalanil	antisintetaza sindrom	1-5%
Anti-SRP	RNA-proteinski kompleks u citoplazmi	akutna nekrotizirajuća miopatija	5%
Anti-Mi-2	helikaza proteini Mi-2 α & Mi-2 β	dermatomiozitis odraslih i djece	<10%
Anti-p155/140	p155 za TIF-1 γ , p140 za TIF-1 α	dermatomiozitis odraslih i neoplazme	13-29%
Anti-p140	NXP-2-transkripcija i metabolizam RNA	dermatomiozitis djece i kalcinoza	23%
Anti-SAE	SAE - post translacijska modifikacija	dermatomiozitis odraslih i neoplazme	5%
Anti-CADM-140	MDA5 - nespecifična imunost na virusne infekcije	dermatomiozitis odraslih, neoplazme, brzoprogresivna intersticijska plućna bolest	
Anti-SUMO-1	SUMO-1	dermatomiozitis odraslih, intersticijska plućna bolest	
Autoantitijela - povezana s miozitisom	Ciljni antigen	Klinička slika	Učestalost (PM/DM)
Anti-PM-Scl	polipeptidni nukleolarni i nukleoplazmatski kompleks od 11-16 polipeptida, najčešći antigeni PM-Scl 75 i 100 polipeptidi	polimiozitis i/ili sistemska skleroza (preklapanje)	
Anti-UI PNP/Anti-U3 RNP	U1/U3 nRNP	miješana bolest vezivnog tkiva	
Anti-SSA	hY RNP peptid	polimiozitis, sindrom preklapanja SLE i Sjögrenovog sindroma	30%
Anti-SSB	terminacijski faktor za RNA polimerazu III	preklapanje SLE i Sjögrenovog sindroma	
Anti-Ku	tiroidni autoantigen G22P1	preklapanje sistemske skleroze i polimiozitisa	

mišićno tkivo bez drugih tipičnih obilježja miozitisa, prepunjenost kapilara) (1,8,10). Miozitis kod ovih bolesnika ima akutni početak, dobro odgovora na liječenje i prognoza je dobra.

Anti-SRP antitijela usmjerena su na RNA-proteinski kompleks koji se sastoji od 6 proteina i 300-nukleotid RNA molekule. Bolesnici s pozitivnim anti-SRP antitijelima imaju akutni polimiozitis uz zahvaćanje srca, loš odgovor na liječenje i lošu prognozu (1,7).

Novija miozitis-specifična antitijela obuhvaćaju: anti-155/140 antitijelo, otkriveno 2006, često pozitivno i visoko specifično za dermatomiozitis, ali ne i za polimiozitis, nije isključivo ograničeno na bolesnike s der-

matomiozitisom i povezano je s povećanim rizikom za razvoj neoplazmi različitog tipa kod bolesnika s dermatomiozitisom. Usmjereno je na transkripcijske intermedijarne faktore - p155 na TIF-1 γ , p140 na TIF-1 α (oba antigena imaju ulogu u karcinogenezi - TIF-1 γ je regulator supresije za TGF- β , TIF-1 α sprječava razvoj neoplazme jetre inducirane retinoičnom kiselinom u mišjim lab. modelima, također njegova visoka ekspresija otkrivena je kod karcinoma dojke i povezana je s lošom prognozom) (12,13); anti-CADM-140 antitijelo pronađeno u oko 20% bolesnika s klinički amiotatskim miozitisom i kožnim obilježjima dermatomiozitisa, uz povećan rizik od intersticijske plućne bolesti (upućuje na moguću po-

vezanost s urođenim imunološkim odgovorom na viruse) (6); anti-Zo antitijelo usmjereno na fenilalanil-tRNA sintetazu pronađeno je prvo u slučaju s miozitisom i intersticijskom bolesti pluća te je od tada je pronađeno još kod tri bolesnika s klasičnim obilježjima antisintetaza sindroma (14); anti-MJ antitijelo povezano s dermatomiozitisom. Anti-SUMO-1 antitijelo pronađeno kod bolesnika s dermatomiozitisom uz teško zahvaćanje kože i intersticijskom bolesti pluća (1); anti-Ha antitijelo je pronađeno u samo jednog bolesnika koji se klinički prezentirao intersticijskom bolesti pluća i miozitisom (7). Nazočnost anti-200/100 antitijela povezuje se s imunoposredovanom nekrotizirajućom miopatijom uz opasku da je 63 % ovih bolesnika uzimalo statine.

Zaključak

Otkriće novih autoantitijela pomaže u kliničko-serološkoj klasifikaciji miozitisa, ukazuje na moguću tijek bolesti, razvoj komplikacija, ali i odgovor na primjenu terapije. Postoji potreba za razvijanjem komercijalnih dijagnostičkih testova koji bi u rutinskom radu omogućili raniju i točniju dijagnozu i ranije liječenje. Ovaj kratki

Spektar autoantitijela povezanih s polimiozitisom/dermatomiozitisom nalaze se u oko 20-50% bolesnika, ali također su nazočna i kod drugih upalnih bolesti vezivnog tkiva bez miozitisa, čine ih: anti-PM-Scl, anti-U1 RNP/anti U3 RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-5bKDa, anti-hPMS1 i anti-Ku antitijela (1,4,9). Anti-PM-Scl je karakteristično za preklapanje polimiozitisa i sistemske skleroze, anti-snRNP za miješanu bolest vezivnog tkiva, anti-Ku za sindrom preklapanja sistemske skleroze i polimiozitisa (1,7,15). Anti-SSA antitijelo je najčešće pozitivno kod miozitisa u oko 6-37% bolesnika, često je udruženo s pozitivnim anti-Jo1 antitijelima, a također je često pozitivno kod sindroma preklapanja sistemskog eritemskog lupusa i Sjögrenovog sindroma (1,7).

pregled obuhvaća osnove laboratorijske dijagnostike polimiozitisa/dermatomiozitisa koja pomaže pri postavljanju dijagnoze i praćenju bolesnika. Važno je istaknuti da sve laboratorijske nalaze uvijek treba promatrati u sklopu kliničke slike i drugih pretraga te na temelju integracije rezultata donositi odluke o dijagnozi i/ili liječenju.

Literatura

1. Lundberg IE, Vencovsky J, Dani L. Polymyositis, dermatomyositis, inflammatory diseases of muscle and other myopathies. U: *Eular Compendium on Rheumatic Diseases*. London: BMJ Publishing Group Ltd. 2009;297-313.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-347. (first two parts)
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:403-407. (second two parts)
4. Dalakas MC, Hohfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971.
5. Griggs RC. The current status of treatment for inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66(Suppl):S30-32.
6. Kaji K. et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology* 2007;46:25-28.
7. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology* 2009; 48:607-612.
8. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:196.
9. Tzioufas AG. Antisynthetase syndrome. *Orphanet encyclopedia* November 2001.
10. Seelig HP, Moosbrugger I, Ehrfeld H. et al. The major dermatomyositis-specific Mi-2 autoantigen is a presumed helicase involved in transcriptional activation. *Arthritis Rheum* 1995;38:1289.
11. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:472.
12. Targoff IN. et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682-3689.
13. Fujimoto M. et al. Myositis specific anti-155/140 autoantibodies target transcriptional intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2011 Oct doi:10.1002/art.33403.
14. Betteridge Z, Gunawardena H, North J. et al. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology* 2007;46:1005.
15. Jablonska S, Blaszyk M. Scleromyositis (scleroderma/polymyositis overlap) is an entity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:265.