

# Újabb adatok a gyulladásozombetegségekről

Dankó Katalin, Ponyi Andrea, Constantin Tamás

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák szisztémás autoimmun betegségek. Jellegetességük a harántcsíktolt izmok – progresszív izomgyengesség kialakulásához vezető – immunmediált gyulladása. A betegség létrejöttéről még napjaikban is korlátozottak az információink. Az utóbbi években azonban a patomechanizmus számos, eddig ismeretlen részletét sikerült feltérképezni, ezek a későbbiekben akár potenciális terápiás célpontként is szolgálhatnak. A szerzők a releváns nemzetközi és hazai irodalmi adatok alapján összefoglalják az idiopathiás inflammatoricus myopathiák kialakulásában szerepet játszó legfontosabb tényezőket és folyamatokat. Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák kezelésében az első választandó szerek a glükokortikoidok; számos egyéb immunszuppresszív szer is alkalmazható. A jelenleg rendelkezésre álló hagyományos terápiás eljárások mellett megemlítik a legújabb kezelési lehetőségeket is.

NEW DATA ABOUT INFLAMMATORY MYOPATHIES

Idiopathic inflammatory myopathies are systemic autoimmune diseases with an immune-mediated inflammation of the striated muscles which lead to progressive muscle weakness. Their cause is still unknown, but recently the understanding of the molecular immunopathology has improved, which may as well offer therapeutic targets in the future. The aim of this review is to present currently available data on the most important factors and processes that are involved in the pathogenesis of these diseases. Although glucocorticoids remain the cornerstone of the treatment for the major forms of idiopathic inflammatory myopathies, there are other efficacious immunosuppressive agents with fewer side effects. The authors discuss classic treatment regimens as well as more recent therapeutic approaches.

**polymyositis, dermatomyositis, patomechanizmus, kezelés**

**polymyositis, dermatomyositis, pathomechanism, treatment**

dr. Dankó Katalin, dr. Ponyi Andrea: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológia Tanszék/  
University of Debrecen, Medical and Health Science Center, 3rd Department of Internal Medicine, Division of Clinical Immunology;

H-4004 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: danko@iibel.dote.hu

dr. Ponyi Andrea, dr. Constantin Tamás: Semmelweis Egyetem,

II. Számú Gyermekgyógyászati Klinika, Nefrológia-Immunológia Osztály/

Semmelweis University, 2nd Department of Pediatrics, Unit Nephrology-Immunology; Budapest

Érkezett: 2005. szeptember 1. Elfogadva: 2005. december 13.

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák autoimmun betegségek; közös jellegetességük a harántcsíktolt izmok immunmediált gyulladása, amely progresszív izomgyengesség kialakulásához vezet. Bizonyos esetekben típusos bőrelváltozások, illetve egyéb szervek érintettsége is jelentkezik.

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiákat több klinikopatológiai alcsoportra osztjuk, ezek patomechanizmusukban, szövettani jellegetességeikben, tüneteikben, valamint kórlefolásukban és prognózisukban lényegesen eltérnek egymástól (1. táblázat). Leg-

gyakrabban a polymyositis (PM) és a dermatomyositis (DM) fordul elő. Overlap myositisben (OM) a myositis más szisztémás autoimmun betegséggel együttesen jelentkezik. Sajnos egyre gyakrabban találkozunk a legrosszabb prognózisú, rosszindulatú daganatos betegségekhez társult formával (cancer-associated myositis, CAM). Ritkábban fordul elő az úgynevezett zárványtestes myositis [inclusion-body myositis (IBM)]. Ismert e kórképek juvenilis formája is (gyermekkorban leginkább dermatomyositis fordul elő: juvenilis dermatomyositis).

## 1. TÁBLÁZAT

*Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák klinikopatológiai csoportosítása*

- I. Primer, felnőttkori polymyositis (polymyositis).
- II. Primer, felnőttkori dermatomyositis (dermatomyositis).
- III. Tumorral társuló myositis (CAM).
- IV. Juvenilis polymyositis/dermatomyositis.
- V. Egyéb szisztémás autoimmun betegséggel társult polymyositis/dermatomyositis (OM).
- VI. Zárványtestes myositis (IBM).
- VII. Egyéb, ritkán előforduló myositisek: amyopathiás dermatomyositis (ADM), fokális myositis, orbitalis myositis, proliferatív myositis, eosinophiliás myositis, granulomatosus myositis.

*IBM: inclusion-body myositis, OM: overlap myositis*

Az alábbiakban a leggyakrabban előforduló polymyositis és dermatomyositis kutatásában az utóbbi években megismert újdonságok ismertetésére szorítkozunk.

## Történeti áttekintés

Az orvosi irodalomban először 1887-ben *Wagner*, majd *Unverricht* ismertette három beteg esetét, akiknél fatális kimenetelű, akut izomgyengeség jelentkező bőrtünetek kíséretében (1–3). Ekkor a kórképet polymyositisnek nevezték el. Pár évvel később *Unverricht* a betegség lényegének a bőr- és izomtünetek együttes jelentkezését tartotta, ezért új nevet adott: dermatomyositis. Ezt követően a két fogalmat szinonimaként használták, és feltételezték, hogy a bőrérzékenység mindig része a betegségnek.

1903-ban *Steiner* mutatott rá arra, hogy az izomgyengeség jelentkezhet bőrtünetek nélkül is (4). Ezt a – ma polymyositisnek tartott – formát akkoriban számos elnevezéssel illették: pseudotrichinosis, menopausalis muscularis dystrophia, késői kezdetű progresszív muscularis dystrophia. A diagnózis gyakran téves lehet, amennyiben a jellegzetes bőrtünetek hiányoznak; ám a myositis egyéb izombetegségektől való elkülönítésében az izombiopszia és a kórszöveti értékelés alkalmazása csak az 1950-es évektől vált rutinszerűvé (5–7).

Az 1940-es évektől a klinikusokat érintő egyik legfontosabb kérdésben, a kezelésben nagy sikert hozott a kortikotropin bevezetése (8); a glükokortikoidterápia széles körű elterjedésével számottevően javult a betegség prognózisa. *Bohan* és *Peter* 1975-ben felállították az első diagnosztikus kritériumrendszert, amelyet – számos hibája ellenére – azóta is elterjedten alkalmaznak a klinikumban (9). Ez a kritériumrendszer még nem sorolta az idiopathiás inflammatoricus myopathiák közé az először 1967-ben leírt zárványtestes myositist (10, 11).

*Bohan* és *Peter* a polymyositis és a dermatomyositis egyetlen elkülönítő jelének a bőrtünetek jelenlétét, illetve hiányát tekintették, a későbbi kutatások során azonban bizonyossá vált, hogy a két kórkép között egyéb lényeges különbségek is vannak (12). 1991-ben a zárványtestes myositist a polymyositishez hasonlatos klinikai megjelenése miatt az idiopathiás inflammatoricus myopathiák csoportjába sorolták (13). A későbbiekben számos új diagnosztikus lehetőség vált a mindennapi klinikai gyakorlat számára is elérhetővé, amelyek eredményeit összegezve *Tanimoto* egy új, validált kritériumrendszert állított fel 1995-ben (14). Ennek a rendszernek az előnye a nem gyulladáso eredetű izombetegségektől való könnyebb elkülönítés, és fontos szerepet kap a myositisspecifikus autoantitestek vizsgálata is (15).

Napjainkban ismét érdekes vita zajlik a diagnosztikus kritériumrendszerek hiányosságairól (16–18). Az előtérben álló kérdés, hogy az idiopathiás inflammatoricus myopathiák csoportján belül milyen gyakori a polymyositis, illetve független betegségentitásnak tekinthető-e? Ez a vita újból felhívta a figyelmet a szövettani kritériumok további pontosításának szükségességére.

## Etiológia

Hasonlóan más szisztémás autoimmun megbetegedésekhez, az idiopathiás inflammatoricus myopathiák pontos kialakulásáról még napjainkban is korlátozottak ismereteink. Az utóbbi években azonban számos, eddig ismeretlen részletet sikerült feltérképezni, s ezek a későbbiekben akár potenciális terápiás célpontként is szolgálhatnak.

Röviden összefoglalva: genetikailag fogékony egyéneknél különböző környezeti hatások provokálják a kóros immunológiai folyamatok aktiválódását, ez vezet a myositis kialakulásához. Az egyes klinikopatológiai alcsoportoknak megfelelően más és más autoimmun mechanizmusok játszódnak le, de a következmények azonosak: krónikus gyulladás, az izomrostok károsodása és pusztulása, fibrosis kialakulása.

## Genetikai háttér

A myositisek genetikai hátterének feltárása érdekében intenzív kutatások folynak. A genetikai faktorok szerepe mellett szól a családi halmozódás, a gyakoribb előfordulás bizonyos etnikai csoportokban és a myositis szoros HLA-asszociációja.

Az első fontos bizonyítékokat a genetikai befolyás létezésére a populációs és családvizsgálatok szolgáltatták. A polymyositis és a dermatomyositis is halmozódhat elsőfokú rokonok között, egy családon belül a legtöbb esetben ugyanaz a klinikopatológiai alcsoport alakul ki (19). Egyéb szisztémás és szervspecifikus autoimmun betegségek szignifikánsan nagyobb arányban fordulnak elő idiopathiás inflammatoricus myopathiás betegek elsőfokú rokonaiban, mint az átlagpopulációban (20).

Napjainkban ismét érdekes vita zajlik a diagnosztikus kritériumrendszerek hiányosságairól.

A legtöbb autoimmun kórkép esetében a legerősebb genetikai rizikófaktor a különböző MHC-gének jelenléte. Az elsőként leírt idiopathiás inflammatoricus myopathiával társult genetikai faktor az MHC-I alosztályba tartozó HLA-B8 és az MHC-II alosztályba sorolt HLA-DR3 gén volt. Újabb kutatások szerint szoros kapcsolat áll fenn az MHC-II alosztályba tartozó HLA-DRB1\*0301 és a vele kapcsoltan öröklődő DQA1\*0501 génekkel. E gének fokozott incidenciáját írták le valamennyi klinikopatológiai alcsoport familiáris és sporadikus formájában az egyesült államokbeli és az európai felnőtt és gyermekkorú kaukázusi populációba tartozó betegek esetében (21, 22). Ezzel szemben az afroamerikai, a mexikói-amerikai populációban kizárólag a HLA-DQA1\*0501 allél előfordulását találták szignifikánsan gyakoribbnak (23). Idiopathiás inflammatoricus myopathiában szenvedő japán betegeken a HLA-DQA1\*0102 és a HLA-DQA1\*0103 allélok dominanciáját igazolták, érdekes módon a HLA-DQA1\*0501 gén védőhatását figyelték meg (24).

Az egyes HLA-antigének jelenléte meghatározhatja az idiopathiás inflammatoricus myopathiás betegek fokozott autoantitest-termelését (22). A myositisspecifikus antiszintetáz autoantitestek termelése a HLA-DRB1\*0301 és a HLA-DQA1\*0501 antigének jelenlétével társul fehér bőrű idiopathiás inflammatoricus myopathiában szenvedő betegeken. Afroamerikai és mexikói betegeken az anti-Jo-1 autoantitest-pozitivitás a HLA-DQA1\*0501, illetve a HLA-DQA1\*0401 antigénnel mutat szoros összefüggést. Az anti-Mi-2 autoantitest jelenléte esetén a HLA-DR7 és a kapcsolt HLA-DQA1\*0201 allél fokozott incidenciáját mutatták ki. Az anti-SRP autoantitest-pozitivitás a HLA-DR5 és a HLA-DQA1\*0301 antigénnel társul. Azokon a fehér bőrű, idiopathiás inflammatoricus myopathiában szenvedő betegeken, akiknek a szérumban anti-PM/Scl-t mutattak ki, nagyobb arányban igazolták a HLA-DRB1\*0301 és a HLA-DQA1\*0501 antigének jelenlétét.

Egyéb genetikai faktorok hajlamosító szerepére is léteznek bizonyítékok. Ezek közül kiemelendő az MHC-III alosztályba tartozó, a TNF- $\alpha$  transzkripcióját reguláló gén polimorfizmusa. Juvenilis dermatomyositis betegeken a TNF- $\alpha$ -308A allél előfordulása esetén több TNF- $\alpha$  képződik, és ilyenkor gyakoribb a krónikus kórlefordulás és a calcinosis előfordulása (25).

## Környezeti ágensek

Jelen tudásunk szerint az idiopathiás inflammatoricus myopathiák patogenezisében bizonyos környezeti ágensek mint provokáló tényezők hatnak (26). Ez elsősorban a myositis szezonális megjelenése alapján vetődik fel. Sokféle mikrobiális ágens iniciáló szerepét feltételezik – Cocksackie B1-, enterovírusok, a parvovírus B19, a HTLV-1, Toxoplasma és Borrelia –, de a bizonyítékok egyelőre ellentmondásosak.

Nemrégiben mutatták ki, hogy a harántcsíkolt izom-

zat miozin-nehézlánca a *Streptococcus pyogenes* M5 proteinjével homológ aminosavszekvenciákat tartalmaz (self epitop). Az ilyen fertőzésen átesett juvenilis dermatomyositis betegeken ez előidézhetheti az izomzat specifikus citotoxikus T-lymphocyták általi autoimmun károsítását (27). A napfény-expozíció – elsősorban az UV-fény – etiológiai szerepe is felvetődik dermatomyositisben, hiszen ez fokozza a betegség patomechanizmusában fontos szerepet játszó citokin, a TNF- $\alpha$  szintézisét (28).

## Patomechanizmus

### Polymyositis/dermatomyositis

Habár a patomechanizmus központi eleme autoimmun reakció, ez idáig még nem sikerült a célpontként szolgáló autoantigén(ek)e)t azonosítani. Valamilyen ismeretlen trigger tényező hatására tehát az érintett izmokban lokálisan proinflammatoricus citokintermelés indukálódik. Ezek a citokinek elősegítik a helper T-lymphocyták (Th), macrophagok és neutrofil sejtek infiltrációját. Az aktivált Th-sejtek Th1- vagy Th2-sejttekké differenciálódnak. A patomechanizmusban a celluláris és a humoralis immunitás egyaránt szerepet játszik, a Th1-sejtek a celluláris, a Th2-sejtek a humoralis immunitást serkentik. Polymyositisben a Th1-Th2 egyensúly – hasonlóan a legtöbb szisztémás autoimmun betegséghez – a Th1-populáció javára változik, míg dermatomyositisben inkább Th2-dominancia érvényesül (29). Végül az izomrostok károsodását polymyositisben citotoxikus T-sejtek (Tc), míg dermatomyositisben a Th-sejtek mediálta citokin és B-lymphocyták által kiváltott humoralis mechanizmusok idézik elő (30).

### Polymyositis

Polymyositisben az endomysealis gyulladással infiltrátum két fő sejtje a macrophag és a Tc-sejt (1. ábra). A macrophagok proinflammatoricus citokineket (IL-1, TNF- $\alpha$ ) termelnek. Ezek hatására fokozódik az izomrostok felszínén a sejtadhéziós molekulák expressziója, s ezek lehetővé teszik az izomsejtekhez vándorló szenzitizált Tc-sejtek adherenciáját. A Tc-sejtek korlátozott T-sejt-receptor- (TCR-) V-gén-használata azt jelzi, hogy ezek a sejtek bizonyos izomspecifikus autoantigénekre specifikusan szelektálódnak (31). A Tc-sejtek és az izomrostok között szoros interakció (immunológiai szinapszis) alakul ki (32).

Polymyositisben az egészséges izomrostokra jellemző állapottal szemben az infiltrált, illetve a távoli izomsejtek

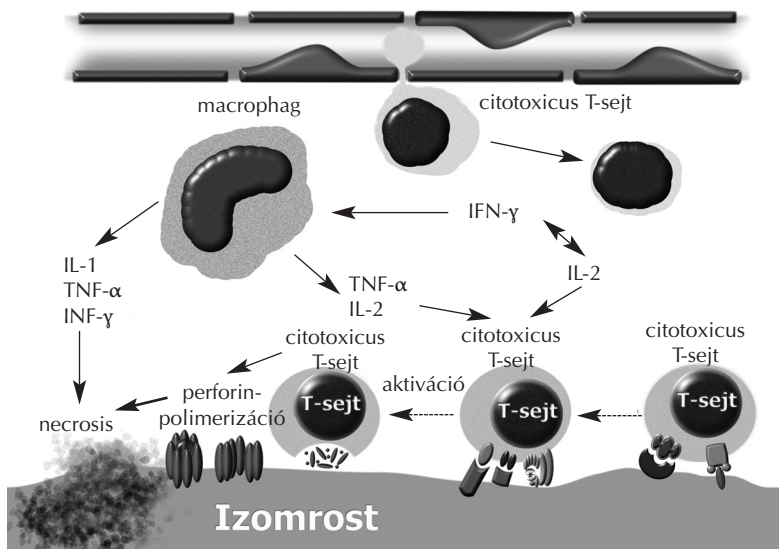
---

A polymyositis és a dermatomyositis is halmozódhat az elsőfokú rokonok között, egy családon belül a legtöbb esetben ugyanaz a klinikopatológiai alcsoport alakul ki.

---

1. ÁBRA

A polymyositis celluláris immunpatológiája. Az endomysealis gyulladással infiltráltum két fő sejtje: a macrophag és a citotoxikus T-sejt. Az izomrostok károsodását az aktiválódott citotoxikus T-sejtek idézik elő



IFN: interferon, IL: interleukin, TNF: tumornekrózis-faktor

felszínén is megjelenik az MHC-I-, illetve MHC-II-molekulák expressziója. A Tc-sejtek felismerik az izomrostokon az MHC-I-molekulával kapcsolódott izomantigéneket, amelyek eredetüket tekintve feltehetően sarcolemmalis, illetve citoplazmatikus izomfehérjékből származnak. Egy transzgén egérmodellben, a vázizomrostok spontán MHC-I-expressziójának fokozásával, minden további specifikus stimulus nélkül kialakultak az inflammatoricus myopathia jellegzetes szövettani eltérései, valamint – a humorális immunválasz jeleként – hisztidin-tRNS-szintetáz-ellenes autoantitestek jelentek meg (33).

Tovább árnyalja a képet, hogy krónikus polymyositisben szenvedő, inaktív stádiumban lévő betegek izombiopsziás mintáiban is kimutatható az MHC-I folyamatos expressziója, az endomysealis gyulladás jelei nélkül. Tehát polymyositisben az MHC-I izomrostokon való megjelenése önmagában nem elegendő sem a T-sejtes válasz kiváltásához, sem pedig az izomrostok destrukciójához (34).

A TCR-MHC-I kapcsolaton kívül az immunológiai szinapszis ko-stimulatorikus molekuláinak együttműködése is szükséges a Tc-sejtek aktiválásához. Az izomrostokon megjelenik a BB1-molekula (CD80, a B7 család tagja), a Tc-sejtek pedig az ehhez a molekulához kapcsolódó CD28-at és CTLA-4-et expresszálják (35). A ko-stimulatorikus CD40-molekula szintén megjelenik az izomrostokon, illetve ligandja, a CD40L kimutatható az infiltráló Tc-sejteken (36). A CD40-CD40L interakció egyrészt az antigén-prezentációt serkenti az izomrostok BB1 expressziójának indukálásával, másrészt az izomrostok IL-6-, IL-8-, IL-15- és kemokin- (MCP-1, RANTES) termelésének serkentése révén segíti a Tc-sejtek adhézióját, aktivációját és

differenciációját (37). A Tc-sejtek tehát aktiválódnak az immunológiai szinapszis ko-stimulatorikus molekuláinak együttműködése révén. Az aktiválódott Tc-sejtek citotoxikus effektor molekulák (perforin) révén károsítják az izomrostokat (38).

Mára bebizonyosodott, hogy polymyositisben az izomrostok pusztulásában az apoptózis nem játszik szerepet, bár felszínükön jelen van a Fas antigén, míg a Tc-sejtek expresszálják a Fas ligandot. Ugyanakkor az izomrostok felszínén megjelennek az apoptózis ellen védőhatást kifejtő bcl-2-, NCAM-, FLIP- és hILP-molekulák is (39).

A polymyositisben számos citokin detektálható: IL-2, IFN-γ, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6 (40, 41). Ezek egyrészt az autoimmun folyamatot erősítik fel a további macrophag-aktiváció révén (IL-2, IFN-γ), másrészt direkt módon is képesek károsítani az izomrostokat (IFN-γ, TNF-α) (42). Az izomban kisebb mennyiségben Th2 eredetű antiinflammatoricus citokinek (IL-4, IL-10, TGF-β) is található. Tehát gyulladást gátló, illetve mérséklő hatású citokinek is termelőd-

nek, azonban ez utóbbiak nem képesek kivédeni a proinflammatoricus citokinek káros hatásait (41).

Az érintett izmok gyulladással infiltráltumaiban kemokinek (IL-8, MCP-1, MIP-1α, RANTES) is termelődnek, ezek a gyulladással sejtek további toborzásában, valamint a Tc-sejtek aktiválásában vesznek részt (40). A kemokinek receptorai (CCR) mind az endothelsejteken, mind pedig a gyulladással infiltráltum macrophagjain és T-sejtjein, valamint a regenerálódó izomrostokon is megjelennek (43).

A mátrix metalloproteinázok (MMP) – az extracelluláris mátrix remodellingjéért felelős, kalciumdependens cink-endopeptidázok – szintén propagálják a Tc-sejtek adhézióját az endothelhez és az extracelluláris mátrix elemeihez, így elősegítik ezeknek a sejteknek a migrációját az izmokba. Polymyositisben az izomrostok fokozott mátrix metalloproteináz-2- és mátrix metalloproteináz-9-termelése mutatható ki, a Tc-sejtek pedig mátrix metalloproteináz-2-t termelnek (44). A citokinek és kemokinek nemcsak a gyulladással infiltráltum sejtjei termelik, hanem a környező extracelluláris mátrix sejtjeiből, endothelsejtekből vagy magukból az izomsejtekből is származhatnak.

Dermatomyositis

A dermatomyositis patomechanizmusában a polymyositishez képest alapvető különbség, hogy az immunfolyamat az intramuscularis microvasculatura endotheliuma ellen irányul. Fénymikroszkóppal az izmokban – az izomfasciculusok perifériáján elhelyezkedő rostok degenerációja következtében kialakuló – perifascicularis atrophia látható. A perivascularis infiltrátumban Th-

sejtek, B-lymphocyták, macrophagok és neutrofil sejtek figyelhetők meg. Az érintett bőrben szintén hasonló perivascularis infiltrátum látható. Sem az izmokat infiltráló T-sejtekben, sem a perifériás vér T-sejtjeiben nem mutatható ki korlátozott TCR-V-gén-használat (45).

Az endothelsejtek képesek ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) és IL-1 $\alpha$  termelésére is (40). A dermalis és a perifascicularis erek endotheliumában már a betegség korai fázisában kimutatható a komplementrendszer aktivációja és a C5-C9b komplex (MAC, membrane attack complex) depozíciója (a depozíció mértéke korrelál az izomatropia mértékével). Ez a tény valamilyen ismeretlen antigén ellen termelődő autoantitest vagy immunkomplex mediálta immunválasz szerepét veti fel. A MAC az endothelsejtek necrosisát váltja ki. A komplementaktiváció következtében felszabaduló kemotaktikus faktorok további T-sejteket és macrophagokat vonzanak a helyszínre. Így a Th-sejtek által mediált citokinmechanizmusok és a B-lymphocyták által kiváltott humoralis mechanizmusok az endomysealis kapillárisok károsodását, ezáltal krónikus ischaemiát és az izomrostok atrophiját eredményezik (30).

Dermatomyositisben is kimutatható kemokinek (MCP-1, MIP-1 $\alpha$ ) termelődése, azonban itt nemcsak a gyulladásos sejtek további toborzásában vesznek részt, hanem a betegség későbbi fázisában a fibrosis kialakulását is elősegítik (46). Hasonló, fibrosist fokozó hatású a pleiotrop TGF- $\beta$  is, ezt nemcsak T-sejtek, de humán myogen sejtek is képesek termelni. Ugyanakkor dermatomyositisre is jellemző a gyulladást gátló, illetve mérséklő citokinek expressziója (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ) (41).

## Az autoantitestek szerepe

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiában szenvedő betegeken leírt celluláris és humoralis immunitás zavarai közül kiemelkedő jelentőségűek az autoantitestek (47). A myositisasszociált autoantitestek egyéb szisztémás autoimmun betegségekben, mint például sclerodermában, Sjögren-szindrómában és szisztémás lupus erythematosusban is megjelenő autoantitestek; a leggyakoribbak a következők: anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-U1RNP, anti-U2RNP és anti-U3RNP. A myositis-specifikus autoantitestek (MSA) kizárólag idiopathiás inflammatoricus myopathiában figyelhetők meg. Ezek a fehérjeszintézisben részt vevő citoplazmatikus proteinek, illetve ribonukleinsavak ellen irányulnak. A leggyakoribb myositis-specifikus autoantitestek az aminoacil-transzfer-RNS-szintetázok ellen termelődnek (2. táblázat).

Az egyes autoantitestek által meghatározott betegségek tüneteikben, súlyosságukban, prognózisukban, immunogenetikájukban annyira különböznek egymástól, hogy önálló entitásként kezeljük őket (21, 48). Így a hagyományos klinikopatológiai osztályozáson kívül az idiopathiás inflammatoricus myopathiák szerológiai klasszifikációja is létezik. A szerológiai alcsoportok meghatározása segíti a diagnózis felállítását, a prognózis megítélését és az adekvát terápia kiválasztását. Bár a myositis-specifikus autoantitestek és célantigénjeik patomechanizmusban betöltött szerepe egyelőre ismeretlen, nagyfokú betegség-specifitásuk arra utal, hogy azok az immunválaszok regulálják őket, amelyek a myositisért is felelősek (47, 48).

A betegség kialakulásában talán fontos szerepet játszhat, hogy az antigénként szolgáló molekulák kemoattraktáns tulajdonságúak (49, 50). A myositis-specifikus autoantitestek az idiopathiás inflammatoricus myopathiában szenvedő betegek harmadában kimutathatók. Egy adott betegben csak egy myositis-specifikus autoantitest van jelen, és a betegség lefolyása során szérumából végig ugyanaz az autoantitest mutatható ki. A myositis kezdete előtt már hónapokkal megjelenik, szérumszintje korrelál a betegség aktivitásával. A myositis-specifikus autoantitestek az anti-Mi-2 kivételével gyakrabban fordulnak elő a polymyositis betegeknél. A leggyakoribb antiszintetáz autoantitest, a hisztidil-tRNS-szintetáz ellen irányuló, úgynevezett anti-Jo-1 autoantitest jelenléte esetén az antiszintetáz-szindróma tünetegyüttese figyelhető meg: szimmetrikus nem erozív arthritis vagy arthralgia, Raynaud-jelenség, interstitialis tüdőbetegség, láz és mechanikus kéz társulása áll a klinikai kép homlokterében (21). Ez a szerológiai alcsoport kórszövettani eltéréseket is mutat: a perimysealis infiltráció mellett jellegzetes az izomrostok fragmentációja, a gyulladásos infiltrátumban dominálnak a macrophagok, a kapillárisdenzitás normális (51). Az antiszintetáz-szindrómás betegek agresszívebb kezelést igényelnek (21), ezért fontos, hogy myositis betegeken minél hamarabb igazoljuk az immunszerológiai státust.

A beteg kezelése és gondozása során célunk az akut izomkárosodás mérséklése, az ízületi kontraktúrák kialakulásának megakadályozása, hosszú távon a relapsusok megelőzése és az életminőség javítása.

## Terápia

Mint a fentiekben láttuk, az idiopathiás inflammatoricus myopathiák patomechanizmusuk számos részletében különböznek, kezelési stratégiájuk azonban a zárványtestes myositis kivételével hasonló (52). A tényeken alapuló orvoslás korában az optimális terápiás protokollok kialakítását nehezíti (53), hogy az alacsony incidenciájú és a heterogén betegcsoport miatt kevés prospektív, randomizált, kettős vak, kontrollált tanulmány készülhetett. A korábbiakban említettük, hogy jelenleg is folyamatos revízió alatt áll egyrészt a diagnosztikus kritériumrendszer, másrészt a terápiás hatás objektív mérésére szolgáló, a betegség aktivitását és az általa okozott károsodást, valamint a javulást értékelő diagnosztikus eszközök (54).

A beteg kezelése és gondozása során célunk az akut izomkárosodás mérséklése, az ízületi kontraktúrák kialakulásának megakadályozása, hosszú távon a relap-

## 2. TÁBLÁZAT

<i>A myositisspecifikus autoantitestek cél-autoantigénjei, gyakoriságuk és jellemző myositisalcsoportjuk</i>			
Autoantitest	Autoantigén	Gyakoriság	Alcsoport
Anti-Jo-1	hisztidil-tRNS-szintetáz	20–30%	polymyositis/dermatomyositis
Anti-PL-7	treonil-tRNS-szintetáz	2%	polymyositis/dermatomyositis
Anti-PL-12	alanil-tRNS-szintetáz	1%	polymyositis/dermatomyositis
Anti-EJ	glicil-tRNS-szintetáz	1–3%	polymyositis/dermatomyositis
Anti-OJ	izoleucil-tRNS-szintetáz	1%	polymyositis/dermatomyositis
Anti-KS	aszparagil-tRNS-szintetáz	<1%	polymyositis/dermatomyositis
Anti-tRNS <sup>his</sup>	tRNS <sup>his</sup>	7%	–
Anti-tRNS <sup>ala</sup>	tRNS <sup>ala</sup>	1%	–
Anti-SRP	signal recognition particle	<5%	polymyositis
Anti-Mi-2	218 kDa helikáz	4–14%	dermatomyositis

susok megelőzése és az életminőség javítása. Myositises betegek kezelésénél a legfontosabb, hogy az első tünetek megjelenését követően minél hamarabb kezd-

jük el a megfelelő terápiát. Alapvetően fontos kérdés a betegek korai aktív, esetenként agresszív kezelése. A későn elkezdett immunszuppresszív kezelés eredménye rosszabb, és az időközben elpusztult izomzat miatt a beteg mozgásszervi állapota is kedvezőtlenebb. Hazai viszonyok között gyakran tapasztaljuk, hogy a diagnózis felállítása késik, vagy ha igazolódik is, a beteg nem kap megfelelő terápiát, illetve az alkalmazott kezelést nem alkalmazzák elegendő ideig.

Fokozott figyelmet igényel a terápiás protokoll összeállítása során a klinikopatológiai alcsoport és bizonyos prognosztikai faktorok jelenléte. A gyógyszeres kezelés mellett alapvető, hogy a

beteg az aktivitási tünetek megszűnte után idejében részesüljön fizioterápiában is (55).

### Immunszuppresszió

A polymyositis/dermatomyositis kezelésében a legelterjedtebben alkalmazott szerek a glükokortikoidok, ez az *első vonalbeli terápia*, amelyet immár több mint 60 éve használunk a myositisek kezelésére. A myositises betegek 60%-a reagál jól a glükokortikoidterápiára, azonban számos rövid és hosszú távú mellékhatás kialakulásával kell számolnunk. Ezek közül ki kell emelnünk az osteoporosist, mert az autoimmun betegségekben a glükokortikoidkezeléstől függetlenül is nagyobb az osteoporosis kialakulásának veszélye, tovább rontva a myositises beteg funkcionális állapotát (56, 57).

Glükokortikoidkezelésre refrakter betegeken, illetve ha nem tolerálható mellékhatások fejlődnek ki, valamint ha a glükokortikoid dózisének csökkentésére a betegség fellángol, a glükokortikoidok mellett egyéb immun-

szuppresszív kezelés alkalmazása válik szükségessé (*másodvonalbeli terápia*). Ebben a csoportba a metotrexátot, a cyclosporin A-t, az azatioprint és a cyclophosphamidot soroljuk. Refrakter esetekben ezenkívül használatos a nagy dózisú intravénás immunglobulin és a plazmaferézis is. A myositises betegek közel 40%-ánál válik szükségessé a glükokortikoidok alkalmazása mellett egyéb immunszuppresszív terápia beállítása (58).

Bizonyos esetekben a másodvonalbeli immunszuppresszív kezelés korai megkezdése mindenképpen indokolt. A másodvonalbeli szereket, illetve az intravénás immunglobulint és plazmaferézist nemcsak glükokortikoidokkal, hanem egymással is kombinálhatjuk.

### Speciális szempontok az egyes alcsoportokban

Dermatomyositisben a bőrtünetek kezelésére hydroxychloroquin is használhatunk. Újabb lehetőség a lokálisan alkalmazható tacrolimus kenőcs, illetve krém. Refrakter bőrtünetek gyakran jól reagálnak a kis dózisú intravénás immunglobulinterápiára. Aktív bőrtünetek esetén alapvető a megfelelő fényvédelemről való gondoskodás is.

Az overlap myositisben szenvedő betegek kezelésében kisebb glükokortikoiddózis is elegendő lehet, és tekintettel kell lennünk a társuló autoimmun betegségre is.

Roszzindulatú daganatos betegségekhez társult formában a prognózist alapvetően a daganatos betegség határozza meg, ezért a myositises tünetek javulásához elengedhetetlen a daganat (sikeres) kezelése.

Juvenilis betegek kezelésekor különös figyelmet kell fordítanunk a lehetséges mellékhatások kivédésére. Bár a juvenilis myositis prognózisa kedvezőbb a felnőttkori formához képest, a diagnózis felállításának és az adekvát terápia elindításának késedelme esetén számolnunk kell az igen kedvezőtlen funkcionális kimenetellel, és a sokszor nem, vagy nehezen befolyásolható calcinosis kialakulásával.

A zárványtestes myositis kezelésére napjainkban nincs igazán hatásos módszer (59). A glükokorti-

## 3. TÁBLÁZAT

## Új lehetőségek a myositisek kezelésében

Immunológiai abnormalitások	Lehetséges terápiás eljárások
Fokozott MHC-I-expresszió az izomrostokon IL-1 $\alpha$ fokozott expressziója TNF- $\alpha$ fokozott expressziója Fokozott komplementaktiváció és -depozíció (DM) Dermatomyositisben kifejezett B-sejtes infiltráció Általános immunológiai perturbáció	az MHC-I-expresszió downregulációja IL-1-receptor-antagonista (anakinra) anti-TNF-terápia (etanercept, infliximab) C5-t kötő humanizált monoklonális antitest B-sejt-depletio (rituximab, anti-CD20) őssejt-transzplantáció, T-sejt-vakcináció

koidok szerepe itt ellentmondásos, mivel a betegek kezdetben javulhatnak, de később az izomgyengeség visszatér, tehát hatásuk részleges és ideiglenes. Az immunszuppresszív szerekkel is csak részleges javulás érhető el. Bizonyos esetekben érdemes az intravénás immunglobulinkezelést is megpróbálni (60).

## Új eljárások

Számos citosztatikus gyógyszert is kipróbáltak már polymyositisben és dermatomyositisben, a mindennapi kezelésben egyelőre azonban ezek kevésbé terjedtek el.

Ilyen például a fludarabin, mycophenolat mofetil, és a tacrolimus (61). A reumatoid arthritis korszerű kezelésében teret hódított biológiai terápiák közül az anticitokin-kezelések, elsősorban a TNF-ellenes szerek kecsegtetnek sikerrel a polymyositis/dermatomyositis terápiájában, mivel a myositisek patomechanizmusában a TNF- $\alpha$  fontos szerepet tölt be. A legújabb terápiás lehetőségeket és hatásmechanizmusuk alapját a 3. táblázatban foglaltuk össze.

## Köszönetnyilvánítás

Jelen munkát az Országos Tudományos Kutatási Alap T046931 számú projekt támogatta.

## IRODALOM

- Bronner IM, Linssen WHJP, van der Meulen MFG, Hoogendijk JE, de Visser M. Polymyositis. An ongoing discussion about a disease entity. *Arch Neurol* 2004;61:132-5.
- Wagner E. Ein fall von acuter polymyositis [in German]. *Dtsch Arch Klin Med* 1887;40:241-66.
- Unverricht H. Polymyositis acuta progressiva [in German]. *Z Klin Med* 1887;12:533-49.
- Steiner WR. Dermatomyositis, with report a case which presented a rare muscle anomaly but once described in a man. *J Exp Med* 1903;6:407-42.
- Christensen E, Levinson H. Chronic polymyositis. *Acta Psychiatr Neurol* 1950;125:137-52.
- Natras FJ. Recovery from muscular dystrophy. *Brain* 1954;77:549-70.
- Walton JN, Adams RD (editors). Polymyositis. *Edinburgh, Scotland: E&S Livingstone Ltd; 1958. p. 7., 150.*
- Shy GM, McEachern D. The clinical features and response to cortisone of menopausal muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951;14:101-7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis, part 1 and 2. *N Eng J Med* 1975;292:344-407.
- Chou S. Myxovirus like structure in a case of human chronic polymyositis. *Science* 1967;158:1453-5.
- Yunis E, Samaha F. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25:240-8.
- Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: quantification of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.
- Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Eng J Med* 1991;325:1487-98.
- Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995;22:668-74.
- Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature* 1983;304:177-9.
- van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskoyl AE, et al. Polymyositis. An overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:216-21.
- Miller FW, Rider LG, Plotz PH, Rutkove SB, Pestronk A, Wortmann RL, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity (letter). *Neurology* 2004;63:402.
- Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
- Rider LG, Gurley LC, Pandey JP, Garcia de la Torre I, Kalavidouris AE, O'Hanlon TP, et al. Clinical, serologic and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 1998;41:710-9.
- Ginn LR, Lin JP, Plotz PH, Bale SJ, Wilder RL, Mbauya A, et al. Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 1998;41:400-5.
- Love LA, Leff RL, Frase DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patients groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-74.
- Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:482-91.
- Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA, et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between mesoamerican mestizos and north american caucasians. *Arthritis Rheum* 2002;46:1885-93.
- Furuya T, Hakoda M, Higami K, Ueda H, Tsuchiya N, Tokunaga K, et al. Association of HLA class I and class II alleles with myositis in Japanese patients. *J Rheumatol* 1998;25:1109-14.
- Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Randall Kinsella T, Mendez EP, Kinder JM, et al. TNF- $\alpha$ 308A allele in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2368-7.
- Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarno L, Gambari PF, Doria A. Infections and polymyositis-dermatomyositis. In: Shoenfeld Y, Rose NR (editors). *Infection and autoimmunity. Amsterdam: Elsevier BV; 2004. p. 583-90.*
- Massa M, Costouros N, Mazzoli F, De Benedetti F, La Cava A, Le T, et al. Self epitopes shared between human skeletal myosin and Streptococcus pyogenes M5 protein are targets of immune responses in active juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1526-33.
- Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley L, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:2285-93.
- Dankó K, Aleksza M, Gergely P, Antal-Szalmás P, Szegedi A, Szegedi G. Altered cytokine expression of whole blood T helper and

- T cytotoxic lymphocytes of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(S1):318.
30. Hohlfeld R, Engel AG, Goebels N, Behrens L. Cellular immune mechanisms in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:520-26.
  31. Dalakas MC. Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle diseases. *Arch Neurol* 1998;54:1509-12.
  32. Dalakas MC. The molecular and cellular pathology of inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:300-6.
  33. Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, Parker T, Rochon PJ, Lee E, et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *PNAS* 2000;97:9209-14.
  34. Nyberg P, Wikman AL, Nennesmo I, Lundberg I. Increased expression of interleukin 1 $\alpha$  and MHC class I in muscle tissue of patients with chronic, inactive polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2000;27:940-48.
  35. Murata K, Dalakas MC. Expression of co-stimulatory molecule BB-1, the ligands CTLA-4 and CD28 and their mRNA in inflammatory myopathies. *Am J Pathol* 1999;155:453-60.
  36. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, Takagi K, Ohta S, Fukasawa C, et al. Increased CD40 expression on muscle cells of polymyositis and dermatomyositis: role of CD40-CD40L interaction in IL-6, IL-8, IL-15 and monocyte-chemoattractant protein-1 production. *J Immunol* 2000;164:6593-600.
  37. De Rossi M, Bernasconi P, Baggi F, de Waal Malefyt R, Mantegazza R. Cytokines and chemokines are both expressed by human myoblasts: possible relevance for the immune pathogenesis of muscle inflammation. *Int Immunol* 2000;12:1329-35.
  38. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D, et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T-cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest* 1996;97:2905-10.
  39. Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Rosen A, Thompson C, Loeffler L, Parker T, et al. The inhibition of apoptosis in myositis and in normal muscle cells. *J Immunol* 2000;164:5459-65.
  40. Lundberg IE. The role of cytokines, chemokines, and adhesion molecules in the pathogenesis of in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:216-24.
  41. Megens-de Letter CJ, Visser LH, van Doorn PA, Savelkoul HFJ. Cytokines in the muscle tissue of idiopathic inflammatory myopathies: implications for immunopathogenesis and therapy. *Eur Cytokine Network* 1999;10:471-8.
  42. Kalvidouris AE, Plotkin Z. Synergistic cytotoxic effect of interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha on cultured human muscle cells. *J Rheumatol* 1995;322:1698-703.
  43. de Paepe B, de Bleecker JL.  $\beta$ -chemokine receptor expression in idiopathic inflammatory myopathies. *Muscle&Nerve* 2005;31:621-7.
  44. Choi YC, Dalakas MC. Expression of matrix metalloproteinases in the muscle of patients with inflammatory myopathies. *Neurology* 2000;54:65-71.
  45. Benveniste O, Cherin P, Maisonobe T, Merat R, Chosidow O, Mouthon L, et al. Severe perturbations of the blood T cell repertoire in polymyositis, but not dermatomyositis patients. *J Immunol* 2001;167:3521-9.
  46. Confalonieri P, Bernasconi P, Megna P, Galbiati S, Cornelio F, Mantegazza R. Increased expression of beta-chemokines in muscle of patients with inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:164-9.
  47. Miller FW. Humoral immunity and immunogenetics in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:902-10.
  48. Miller FW. Myositis-specific autoantibodies. Touchstones for understanding the inflammatory myopathies. *JAMA* 1993;270:1846-9.
  49. Howard OM, Dong HF, Yang D, Raben N, Nagaraju K, Rosen A, et al. Histidyl-tRNA synthetase and asparaginyl-tRNA synthetase, autoantigens in myositis, activate chemokine receptors on T lymphocytes and immature dendritic cells. *J Exp Med* 2002;196:781-91.
  50. Plotz PH. The autoantibody repertoire: searching for order. *Nat Rev Immunol* 2003;3:73-8.
  51. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:472-8.
  52. Dankó K, Constantin T, Ponyi A. A polymyositis és dermatomyositis korszerű kezelése. *Focus Medicinae* 2004;6:17-22.
  53. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Konecny B, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2005;52:2607-15.
  54. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, Ruperto N, James-Newton L, Reed AM, et al. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2281-90.
  55. Hicks JM. Rehabilitating patients with idiopathic inflammatory myopathy. *J Musculoskeletal Med* 1995;4:41-54.
  56. Clarke AE, Bloch DA, Medsger TA Jr, et al. A longitudinal study of functional disability in a national cohort of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1218-24.
  57. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Vancsa A, Gergely L, Dankó K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(1):83-8.
  58. Lundberg I, Churg YL. Treatment and investigations of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2000;39:7-17.
  59. Cherin P. Treatment of inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:456-61.
  60. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology* 2002;58:326.
  61. Oddis CV. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheum* 2000;12:492-7.



## A PSZICHOLOGIA SZEREPE A VÁLTOZÓ TÁRSADALOMBAN

A Magyar Pszichológiai Társaság biennális XVII. nagygyűlése

*Helyszín:* ELTE Pedagógiai és Pszichológiai Kar, 1075 Budapest, Kazinczy u. 23–27.

*Időpont:* 2006. május 25–27.

*Néhány cím a programból:* A depresszió és megjelenése különböző betegségekben; A hipnózis evolúciós pszichológiai nézőpontból; A kulturális tanulás; A matematikai képességek normális és abnormális fejlődése és plaszticitása; A megküzdés szerepe a pszichiátriai betegségekben; A serdülőkor egészségpszichológiája; Bemutakozik a gyermekpszichodráma; Hazugság a minden napokban és a kriminalitásban; Kognitív terápia a gyakorlatban; Koraszülött gyermekek hosszú távú értelmi fejlődése; Rejtély az orvostudomány és a pszichológia határán; Környezetpszichológia; Nőiség és agresszió; Politikai pszichológia; Pszichogenetika; Pszicholingvisztika; Quo vadis szülészet-nőgyógyászati pszichoszomatika?; Sport és személyiség; Tájékoztatás valós és virtuális térben; Új kutatási témák a művészetpszichológiában.

*További információ:* [www.pszichologia.hu](http://www.pszichologia.hu)