

Citation for published version:

Zsuzsanna, S, Nagy-Vincze, M, Bodoki, L, Jakab, A, Betteridge, Z & Danko, K 2014, 'Malignitás társulásának kockázatát fokozó tényezők vizsgálata myositises betegekben: klinikai, immunológiai sajátosságok és az anti-p155/140 antitest szerepe', *Orvosi Hetilap*, vol. 155, no. 36, pp. 1437 - 1444.
<https://doi.org/10.1556/OH.2014.29984>

DOI:

[10.1556/OH.2014.29984](https://doi.org/10.1556/OH.2014.29984)

Publication date:

2014

Document Version

Peer reviewed version

[Link to publication](#)

This is the Author's Accepted manuscript of an article published in Zsuzsanna, S, Nagy-Vincze, M, Bodoki, L, Andras, J, Betteridge, Z & Danko, K 2014, 'Malignitás társulásának kockázatát fokozó tényezők vizsgálata myositises betegekben: klinikai, immunológiai sajátosságok és az anti-p155/140 antitest szerepe' *Orvosi Hetilap*, vol 155, no. 36, pp. 1437 - 1444., and available online via: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29984>

University of Bath

Alternative formats

If you require this document in an alternative format, please contact:
openaccess@bath.ac.uk

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Cím

Malignitás társulásának kockázatát fokozó tényezők vizsgálata myositis betegekben:
klinikai, immunológiai sajátosságok és az anti-p155/140 antitest szerepe

Title

Investigating the risks of cancer association in myositis patients: clinical, immunological
characteristics and the role of the anti-p155/140 antibody

Szerzők:

Szankai Zsuzsanna (levelező szerző)

*Debreceni Egyetem Klinikai Központ Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet
Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen*

Cím: 4032, Debrecen, Móricz Zsigmond körút 22., DE KK ÁOK Belgyógyászati Intézet

E-mail: szankaizsuzsa@gmail.com

Tel.: +3630/307 16 09

Nagy-Vincze Melinda, Dr.

*Debreceni Egyetem Klinikai Központ Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet
Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen*

Bodoki Levente, Dr.

*Debreceni Egyetem Klinikai Központ Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet
Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen*

Jakab András, Dr.

*Department of Biomedical Imaging and Image-guided Therapy, Medical University of
Vienna, Vienna, Austria*

Zoe Betteridge, Dr.

Royal National Hospital for Rheumatic Diseases University of Bath, Bath, UK

Dankó Katalin, Dr.

*Debreceni Egyetem Klinikai Központ Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet
Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen*

Nyilatkozat

A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová nem került beküldésre.

Nyilatkozat

A levelező szerző, Szankai Zsuzsanna az Orvosi Hetilap szerzői útmutatóját, a szerzőknek szóló instrukciókat elolvasta.

Anyagi támogatás

Szankai Zsuzsanna publikációt megalapozó kutatása a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Szerzői munkamegosztás

Adatgyűjtés, klinikai vizsgálatok: Sz. Zs., N-V. M., B. L., Z. B., D. K.; Adatelemzés: Sz. Zs., N-V. M., J. A., D. K.; Kézirat elkészítése: Sz. Zs., J.A., Irodalomkutatás: Sz. Zs., N-V. M., B. L.

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Összefoglalás

Bevezetés: Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák szisztémás autoimmun betegségek, jellegzetességük a proximális végtagövi izmok progresszív gyengesége. A heterogén betegségcsoport legrosszabb prognózisú alcsoportja a tumorra társult myositis. *Célkitűzés:* Jelen tanulmány célja, hogy felderítse azokat a tényezőket, melyek társuló daganatos megbetegedés kialakulásának kockázatát fokozzák myositises betegek esetében. Továbbá, hogy meghatározza a myositissel gyakran társuló daganatok típusait; az anti-p155/140 antitest jelenlétével összefüggő klinikai kép jellegzetességeit, különös tekintettel az antitest és a tumorra társult myositis kapcsolatára. *Módszer:* A szerzők a vizsgálatban résztvevő betegek klinikai dokumentációinak retrospektív elemzésével összehasonlították a kialakított primer, tumorra nem társult és tumorra társult myositises betegcsoportokat; valamint anti-p155/140 antitest pozitív és negatív alcsoportokat a legfontosabb klinikai, laboratóriumi és immunológiai tulajdonságok szempontjából. *Eredmények:* Daganat kialakulásának kockázatát növelő tényezők: súlyos izom-, és bőrtünetek, dermatomyositis diagnózisa, egyes bőrtünetek jelenléte, szisztémás tünetek hiánya. Az anti-p155/140 antitest egy önálló szerológiai alcsoportot jelöl ki, mely tulajdonságaiban átfedést mutat a tumorra társult myositissel.

Kulcsszavak

myositis; dermatomyositis; polymyositis; tumorra társuló myositis; klinikai immunológia;
antitest

Summary

Idiopathic inflammatory myopathies are systemic autoimmune diseases characterized by progressive proximal muscle weakness. Cancer associated myositis represents the worst prognostic group within this heterogeneous disease. The aim of our study was to reveal the factors that increase the risk of the association of cancerous disease to myositis. Furthermore, we aimed to determine the most common types of associated malignancies in our patient population, and to characterize the clinical findings in a sub-group of anti-p155/140 positive patients. In this retrospective study, cancer-associated myositis and respective control groups were formed. Secondly, anti-p155/140 positive and negative groups were compared; here the group formation was irrespective to the presence of associated malignancies. We conclude that the risk for associated malignancy is higher in patients with severe muscle and skin symptoms, higher in dermatomyositis and is further associated with the presence of particular skin symptoms and the absence of systemic symptoms. The anti-p155/140 antibody is a feasible marker of an independent clinical sub-group that has overlapping clinical characteristics to the cancer associated myositis.

Keywords

myositis; dermatomyositis; polymyositis; cancer associated myositis; clinical immunology; antibodies

Rövidítések

ADM - amyopathiás dermatomyositis

ANF - (anti-nuclear factor) antinukleáris faktor

CAM - (cancer-associated myositis) tumoral társult myositis

CAM-DM - (cancer-associated dermatomyositis) tumoral társult dermatomyositis

CAM-PM - (cancer-associated polymyositis) tumoral társult polymyositis

DM - dermatomyositis

IBM - (inclusion body myositis) zárványtestes myositis

IIM - idiopathiás inflammatoricus myopathia

JDM - juvenilis dermatomyositis

JPM - juvenilis polymyositis

MSA - myositis-specifikus antitest

OM - overlap myositis

PM - polymyositis

TIF-1-gamma - transcriptional intermediary factor-gamma

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák – vagy myositisek – szisztémás autoimmun megbetegedések. Karakterisztikus tünetük a progresszív izomgyengeség, melynek hátterében az érintett harántcsíkolt izmok autoimmun eredetű gyulladása áll. A folyamat elsősorban a proximális végtagövi izmokat érinti és típusosan szimmetrikus megjelenésű [1, 2].

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák heterogén betegcsoportot alkotnak. Az ide sorolt kórképek többféle szempont szerint csoportosíthatóak. Legelterjedtebb a Peter és Bohan által 1975-ben kidolgozott klinikopatológiai klasszifikáció: 1. primer, felnőttkori polymyositis (PM); 2. primer, felnőttkori dermatomyositis (DM); 3. tumorról társuló myositis (cancer-associated myositis, CAM); 4. juvenilis dermato-, vagy polymyositis (JDM, JPM); 5. overlap myositis (OM) (egyéb autoimmun betegséggel társuló myositis); 6. zárványtestes myositis (inclusion body myositis, IBM); 7. egyéb: eosinophil myositis, myositis ossificans, focalis myositis, giant cell myositis, amyopathiás dermatomyositis (ADM) [3].

Az ún. szerológiai klasszifikáció alapja, hogy az egyes myositis-specifikus antitest (MSA) pozitivitást mutató betegcsoportok egymástól lényegesen különböznek klinikai tüneteik, prognózisuk és immungenetikai tulajdonságaik szempontjából. A legfontosabb szerológiai alcsoportokat a következőkben felsorolt antitestek alapján határozhatjuk meg. Antiszintetáz-szindróma: anti-Jo1, -Zo, -EJ, -PL-7, -PL-12, -KS, -OJ, -EJ, -YRS; anti-SRP; anti-Mi-2; anti-SAE; anti-CADM-140; anti-p155/140 [4, 5].

A tumorról társuló myositis a legrosszabb prognózisú myositis-alcsoport, leggyakoribb formája a tumor-asszociált dermatomyositis, de a myositis egyéb formáihoz társultan – polymyositishez, néhány esetben juvenilis myositishez, amyopathiás dermatomyositishez és zárványtestes myositishez – is leírták [6-9]. Myositisek tumoros megbetegedésekkel való társulásának gyakorisága 7-66%, malignitás előfordulásának rizikója dermatomyositisben 3-szoros, polymyositisben 1.3-szeres [7, 9-10]. A társuló daganat megjelenhet a myositis kialakulása után, azzal egy időben vagy azt megelőzően, leggyakrabban a myositis diagnózisának időpontja körül kerül felismerésre. A két kórkép társulásának oka még nem tisztázott teljesen [7-9, 11, 12].

Számos lokalizációjú és szövettani típusú daganat társulása figyelhető meg myositisben, a főbb típusok lokalizáció szerint: emlő; tüdő; gyomor és vastagbél; petefészek és méh; hasnyálmirigy; epipharynx; bőr daganatai [9, 10, 13]. Bizonyos daganattípusok jellemzően poly-, vagy dermatomyositishez társulnak. Az emlő és tüdő rosszindulatú daganatai mindkét myositis típushoz társultan előfordulnak. A petefészek, hasnyálmirigy, gyomor és vastagbél daganatai

dermatomyositishez gyakrabban társulnak; polymyositishez társulva gyakoribbak a húgyhólyag daganatai és a non-Hodgkin lymphoma (NHL) előfordulása [10, 13]. Myositissel társultan mindenféle szövettani típusú daganat kialakulásának fokozott a kockázata, de míg dermatomyositisben leggyakrabban adenocarcinoma alakul ki, polymyositisben a vérképzőrendszer malignus megbetegedései nagyobb gyakorisággal fordulnak elő [7, 13, 14].

Tumorról társuló myositisek esetében is jelentkeznek a myositisek jellegzetes tünetei, azonban fontos eltérések figyelhetők meg a tumorról nem társuló alcsoportokhoz képest. Tumorról társuló myositisek esetében a tünetek gyakran hirtelen jelentkeznek, és gyorsan progrediálnak. Az izomtünetek nagyon súlyosak lehetnek, akár mozgásképtelenségig fokozódnak. Magasabb életkor a myositis diagnózisakor, férfi nem, fogyás, magas láz, thrombotikus folyamatok és szövődményeik jelenléte gyakoribb tumorról társult myositis esetében. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei közül a myositis kezdetén jelentkező magas kreatin-kináz (CK) és Westergren (We) értékek jellegzetesek a CAM esetekben [2, 8, 11, 15]. A myositis-alcsoportok közül daganat leggyakrabban dermatomyositishez társul. Daganattal társuló dermatomyositisben a bőrtünetek súlyosabbak és gyakoribb a terápia rezisztens bőrtünetek jelenléte. Extr skeletális és extramuscularis érintettség, elsősorban az interstitialis tüdőbetegség megjelenése ritkább társuló daganatos betegség kialakulása esetén [2, 15].

Immunszerológiai eltérések is megfigyelhetők a két betegcsoport között. A tumor-asszociált myositis egyik jellegzetessége a myositis-specifikus antitestek hiánya [2]. Kivételt képez ez alól a jelenleg is kutatások tárgyát képező anti-p155/140 autoantitest, amely rizikófaktornak tűnik a tumor-asszociált myositis szempontjából. Az antitest előfordul DM-ben, JDM-ben, valamint CAM-ben, ezekkel szoros asszociációt mutat; ritkán PM-ben és egyes overlap myositis-szindrómákban is kimutatható. Más autoimmun betegségben és egészséges szérumokban nem mutatták ki. Célja a TIF-1-gamma (transcriptional intermediary factor) [16-19]. Az antitest pozitív betegeknél gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeznek a dermatomyositisre jellegzetes bőrtünetek: heliotrop rash, Gottron-papula, Gottron-jel, V-jel. Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák gyakran társulnak interstitialis tüdőbetegséggel, mely az anti-p155/140 antitest pozitív betegeknél jellemzően nem alakul ki. Az eddigi kutatások alapján, az anti-p155/140 antitest egy önálló szerológiai alcsoportot jelöl ki, mely klinikai és immunológiai tulajdonságaiban jelentős átfedést mutat a CAM csoporttal. [16, 17, 20, 21].

Célul tűztük ki, hogy meghatározzuk a myositissel társuló daganatok főbb típusait. Továbbá összehasonlítsuk a tumorról társuló myositises (CAM; CAM-DM és CAM-PM) és a tumorról

nem társuló myositises betegcsoportokban az egyes klinikai tünetek jelentkezésének gyakoriságát, a tünetek súlyosságát, klinikai, laboratóriumi és immunológiai paramétereiket; a szükséges alkalmazott terápiát illetve arra adott választ. Célunk volt, hogy az anti-p155/140 antitest jelenlétével összefüggő klinikai kép jellegzetességeit meghatározzuk antitest pozitív és negatív betegcsoportok összehasonlításával, az antitest által kijelölt szerológiai alcsoport jellegzetességeit leírjuk; az antitest előfordulását vizsgáljuk elsősorban tumorral társuló myositisben. Az így kimutatott jellegzetességek felhívhatják a figyelmet társuló daganatos megbetegedés kialakulásnak fokozott kockázatára, segítségükkel a fokozott kockázattal rendelkező betegek korán kiszűrhetők, így esetükben szorosabb követés, aktív tumorkutatás szükséges.

Módszer

Vizsgálatunkhoz a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék Myositis szakrendelése által 2006-2012 között gondozott több mint 400 betegből kiválasztott 96 myositises beteg adatait dolgoztuk fel. A rendelkezésre álló klinikai dokumentációk felhasználásával végeztük el a betegek klinikai és laboratóriumi paramétereinek retrospektív elemzését.

A CAM és tumorral nem társuló myositises betegcsoportok összehasonlítása során két betegcsoportot alkottunk: tumor-asszociált dermato-, és polymyositis, és mindkét betegcsoporthoz egy-egy korban illesztett kontrollcsoportot rendeltünk a primer dermato-, illetve polymyositises betegekből. A CAM betegcsoportba való besorolás kritériuma a társuló daganat myositis diagnózisától számított öt éven belüli megjelenése volt. Az anti-p155/140 antitest vizsgálatához 58 DM és PM beteg adatait használtuk fel. Beválogatási kritérium az anti-p155/140 antitest vizsgálati eredmény megléte volt, mely alapján kialakítottuk az alcsoportokat az anti-155/140 pozitív és negatív csoportok összehasonlítására. A kontrollcsoportokat (tumorral nem asszociált DM és PM csoport, anti-p155/140 antitest negatív csoport) életkorra és nemre kontrollált módon alakítottuk ki. A betegcsoportok demográfiai adatait az 1. Táblázatban ismertetjük.

A CAM betegcsoport jellegzetességeinek vizsgálata során a következő diagnosztikai tesztek eredményeinek megjelenési gyakoriságát vizsgáltuk: bőr-, izom-, extramuszkuláris, extraszkeletális tünetek megléte és súlyossága; asszociáció más immunológiai betegségekkel; alkalmazott és hatásos terápia; laboratóriumi és immunológiai paraméterek, autoantitestek jelenléte. A klinikai tünetek kiértékelése során létrehoztunk olyan változókat, amelyek a

bőrtünetek, extraskelalis és extramuscularis tünetek súlyosságát egy paraméterként egyesítik. Ezt a leírt tünetek számának összegeként definiáltuk, így a bőrtünetek esetében ez a változó 0-6-ig, az extraskelalis tünetek esetén 0-2-ig, az extramuscularis tünetek esetén 0-4-ig terjedt. A másodvonalbeli kezelés szükségességét egy kategorikus változóval értékeltük (0-1).

A tumorra társuló, tumorra nem társuló, az anti-p155/140 pozitív és antitest negatív csoportokban előforduló tünetek, laborértékek, gyakori és ritka antitestek gyakoriságának vizsgálatát Khi-négyzet és Fisher teszttel; folytonos változók csoportok közötti különbségének vizsgálatát Mann-Whitney teszttel végeztük. A szignifikáns eltérés statisztikai küszöbe $p < 0.05$ volt. A statisztikai kiértékelésekhez az SPSS for Windows R 16.0 statisztikai szoftvert használtuk.

Eredmények

Betegeink körében a leggyakoribb myositishez társuló daganattípus az emlő (főleg ductalis carcinoma) és tüdő (adenocarcinoma típusú) daganatai. Gyakoriságban ezeket követi a petefészek (adenocarcinoma), az epipharynx (planocellularis carcinoma típusú), és vastagbél (adenocarcinoma) rosszindulatú megbetegedése. Mindezek mellett pedig a daganattípusok széles skálájával találkozunk. Fontos különbségként találtuk, hogy a petefészek és epipharynx tumorai csak dermatomyositishez, míg a hasnyálmirigy és a vérképző rendszer daganatos betegsége csak polymyositishez társultan fordult elő. A betegséghez társuló tumorerő gyakorisági adatait és szövettani típusait a 2. Táblázatban ismertetjük.

Tumorra társuló és tumorra nem társuló dermatomyositises betegcsoportok összehasonlítása során bőrtünetek közül Heliotrop rash, V-jel és periungualis teleangiectasia szignifikánsan gyakoribb volt a tumorra társuló csoportban. Ugyanitt a bőrtünetek gyakrabban és súlyosabb formában jelentek meg, valamint gyakrabban figyeltük meg terápiareszisztens bőrtünetek előfordulását. Extramuscularis tünetek közül a Raynaud-szindróma és a tüdő érintettség szignifikánsan gyakoribb volt a primer, azaz tumorra nem társuló csoportban. Összességében az extramuscularis tünetek szignifikánsan gyakoribb előfordulását találtuk a daganattal nem asszociált dermatomyositises eseteknél. Immunszerológiai eltérések közül az anti-Jo1 myositis-specifikus antitest szignifikánsan gyakoribb előfordulását tapasztaltuk a tumorra nem asszociált csoportban. A dermatomyositishez társuló tumoros betegcsoport statisztikai eredményeit a 3. Táblázatban foglaltuk össze.

A tumorra társuló és tumorra nem társuló polymyositises betegcsoportok összehasonlítása során a két csoport között jelentős eltéréseket a laborparaméterek vizsgálata során találtunk. A

tumor-asszociált polymyositises betegcsoportban szignifikánsan gyakrabban figyeltünk meg emelkedett GOT aktivitást és CRP értéket a myositis diagnózisa idején, mint a tumorról nem társuló esetekben. Arthralgia/arthritis szignifikánsan ritkábban fordult elő a tumorról társuló betegcsoportban. A polymyositishez társuló tumoros csoport statisztikai eredményeit a 4. Táblázatban foglaltuk össze.

Anti-p155/140 pozitív és negatív csoportok jellemzőinek összehasonlítása során az antitest pozitivitása gyakoribb volt a dermatomyositises esetekben, egyetlen polymyositises beteg esetében kaptunk pozitív szerológiai eredményt. Az antitest pozitív betegek életkora 31%-kal alacsonyabb (35.7 év). Minden bőrtünet előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb. Ezzel szemben az antitest pozitivitást mutató csoportban arthralgia/arthritis gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb, valamint kevesebb extramuscularis tünet fordul elő. Kiemelendő, hogy az összes általunk vizsgált karakterisztikus dermatomyositis-bőrtünet az antitest pozitivitást mutató csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint a negatív csoportban. A kimutatott csoportszintű eltéréseket az 5. Táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

Bizonyított az idiopathiás inflammatorikus myopathiák daganatos megbetegedésekkel való fokozott társulási hajlama [6-12, 21]. A tumorról társuló myositis a legrosszabb prognózisú myositis alcsoport, a betegség prognózisát elsősorban a daganatos betegség stádiuma határozza meg. Ezen betegek esetében a daganat sikeres terápiája jelentős mértékben képes csökkenteni a myositis tüneteit, ezért nagyon fontos a tumorról társuló myositises betegek minél korábbi azonosítása [21]. Több kutatás is vizsgálja azokat a rizikótényezőket illetve prognosztikai faktorokat, melyek jelenléte vagy hiánya jelezheti egy a háttérben már kialakult daganat jelenlétét vagy a jövőben kialakuló malignus megbetegedésre való fokozott kockázatot [2, 8, 11, 15]. A diagnózis felállításában nagy segítséget nyújtanak azok a klinikai, laboratóriumi, immunszerológiai jellegzetességek, megfigyelések, melyek a két betegcsoport között különbségként jelentkeznek, így felhasználhatók a tumorról társuló myositises betegek kiszűrésére.

A vizsgálataink során megfigyelt daganattípus előfordulási gyakoriságok megfelelnek a szakirodalomban található eredményeknek, melyek kisebb eltérésekkel megegyeznek az egyes közleményekben. A leggyakoribb társuló tumor típusok a tüdő, emlő, vastagbél, petefészek, hasnyálmirigy, gyomor, epipharynx, bőr, valamint a vérképzőrendszer daganati, melyek megfelelnek a nyugati országokban előforduló gyakori daganattípusoknak. [9, 13]. A társuló

daganatok előfordulási gyakoriságát a szakirodalommal összevetettük, ezt a 6. Táblázatban ismertetjük.

Tumor-asszociált myositises betegek többsége (75 %-a) esetében a daganat dermatomyositishez társultan jelent meg (DM-CAM: 24 beteg; PM-CAM: 8 beteg). A myositis alcsoportok közül a legnagyobb kockázat a daganatos betegség kialakulására dermatomyositisben áll fent, így a dermatomyositis diagnózisa már önmagában kockázati tényezőnek számít (előfordul még elsősorban polymyositishez, ritkán juvenilis myositishez, amyopathiás dermatomyositishez és zárványtestes myositishez társultan). Emellett az idősebb életkor a myositis diagnózisakor, valamint a férfi nem szintén rizikótényezőnek számítanak [2, 7-11, 13, 15].

Tumorról társuló myositis esetében a tünetek hirtelen jelentkeznek, és viszonylag gyorsan progrediálnak. Az izomtünetek nagyon súlyosak lehetnek, gyakran akár mozgásképtelenségig is fokozódnak. Tumorról társult dermatomyositis esetében a myositis jellegzetes bőrtünetei gyakoribbak és jellemzően súlyosabb formában jelentkeznek, nekrotikus bőrijelenségek és a leukocytoclasticus vasculitis jelenléte is kockázati tényezőnek bizonyulnak [2, 8, 11, 15]. Vizsgálati eredményeink és megfigyeléseink alapján betegek körében a hirtelen jelentkező, súlyos, esetenként terápia-rezisztens, akár mozgásképtelenségig fokozódó izomtünetek daganatos betegség társulásának kockázatát fokozzák. A dermatomyositis tipikus bőrtünetei is gyakrabban és súlyosabb formában jelentkeztek a tumor-asszociált myositises betegcsoportban. Szignifikáns eltérést mutattak: Heliotrop rash, V-jel, periungualis teleangiectasia.

Extraskelétalis és extramuscularis érintettség, közülük elsősorban az interstitialis tüdőbetegség megjelenése esetében daganatos betegség kialakulásának alacsonyabb kockázata figyelhető meg [2, 8, 11, 15]. Extramuscularis tünetek vizsgálata során megfigyeltük, hogy ezen tünetek összességében szignifikánsan gyakoribbak a tumorról nem társuló myositises betegcsoportban, köztük önmagában szignifikáns eltérés jelentkezett Raynaud-szindróma és tüdő érintettség (interstitialis tüdőbetegség) esetében.

Immunszerológiai eltérések között fontos megfigyelés, hogy a tumorról nem társuló esetekben gyakoribb a myositis-specifikus és –asszociált autoantitestek jelenléte [2, 20]. Az anti-Jo1 myositis-specifikus antitest szignifikánsan gyakoribb előfordulását találtuk a tumorról nem asszociált csoportban.

A myositis alcsoportok közül daganatos betegség kialakulásának legnagyobb kockázata dermatomyositisben figyelhető meg, emellett azonban nem elhanyagolható a többi alcsoport, köztük elsősorban a polymyositis szerepe. Polymyositisben daganatos betegség kialakulásának

kockázatát fokozó tényezőként elsősorban a myositis általános kockázati tényezői szerepelnek, mint a férfi nem, és a magasabb életkor a myositis diagnózisa idején. Részletes kockázati tényezőkről lényegesen kevesebb adat áll rendelkezésünkre a szakirodalomban [2, 7-11, 13, 15]. Beteganyagunk vizsgálata során kapott eltérések elsősorban a vizsgálati minta kis esetszáma miatt inkább érdekességként értékelhetők: a tumor-asszociált polymyositises betegcsoportban szignifikánsan gyakrabban találtunk emelkedett GOT aktivitást és CRP szintet a myositis diagnózisakor, mint a daganattal nem társuló csoportban. ANF pozitivitás és ízületi panaszok, mint extramuscularis tünetek jelenléte a tumorral nem társuló csoportban fordult elő gyakrabban.

Az anti-p155/140 antitest önálló myositis-alcsoportot jelöl ki, mely klinikai tünetek súlyosságában, jellegében is elkülönül. Az antitest pozitív betegeknél gyakrabban és súlyosabb formában jelentkezik a dermatomyositisre jellegzetes bőrtünetek: heliotrop rash, Gottron-papula, Gottron-jel, V-jel. Az anti-p155/140 antitest pozitív betegeknél nem alakul ki intersticiális tüdőbetegség. Az eddigi kutatások alapján felvetődött, hogy az anti-p155/140 antitest egy CAM-asszociált antitest, hiszen több esetben is leírták előfordulását tumorral társult myositises betegeknél [16-21]. 12 betegünk esetében kaptunk az anti-p155/140 antitest szempontjából pozitív vizsgálati eredményt. Az antitest pozitivitás gyakoribb volt a dermatomyositises betegeink esetében. Minden vizsgált bőrtünet előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabbnak adódott az antitest pozitivitást mutató csoportban. Az arthralgia/arthritis 55%-al ritkább, kevesebb extramuscularis tünet fordult elő. Vizsgálati eredményeink alapján az antitest által kijelölt myositis alcsoport jelentős átfedést mutat a tumorral társult myositises csoporttal. 4 antitest pozitivitást mutató betegünk esetében a myositishez társultan daganatos megbetegedés is kialakult.

Prognosztikai faktorként felhasználható klinikai és immunológiai jellegzetességeket kerestünk a tumorral asszociált és nem asszociált myositises csoportokban, melyek felhasználhatók a DM vagy PM talaján - vagy azzal párhuzamosan - kialakuló malignus betegség fokozott kockázatának kimutatására. Nincs egységes álláspont arra vonatkozóan, hogy milyen intenzívnek kell lennie a myositissel diagnosztizált betegeknél a tumor irányú kutatásnak. Ebben nyújthat segítséget a vizsgált kockázati tényezők jelenléte. Tekintettel arra, hogy a leggyakoribb társuló daganattípusok a népesség körében az egyébként is gyakran előforduló rosszindulatú megbetegedések, a daganat utáni kutatást ennek tudatában kell végeznünk. Még ha a daganat felfedezésével a mortalitást nem is akadályozzuk meg, vagy a túlélést jelentősen

nem növeljük, a malignus betegség korai felfedezésével és kezelésével a myositisből fakadó életminőség-romlást csökkenteni tudjuk.

Irodalomjegyzék

- [1] Dankó, K., Ponyi, A., Constantin, T.: New data about inflammatory myopathies. [Újabb adatok a gyulladással izombetegségekről.] *Lege Artis Med.*, 2006, 16, 445-452. [Hungarian]
- [2] Ponyi, A., Constantin, T., Garami, M., et al.: Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci.*, 2005, 1051, 64-71.
- [3] Bohan, A., Peter, J. B.: Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.*, 1975, 292(7), 344-347.
- [4] Gunawardena, H., Betteridge, Z. E., McHugh, N. J.: Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(6), 607-612.
- [5] Targoff, I. N.: Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep.*, 2006, 8(3), 196-203
- [6] Buchbinder, R., Forbes, A., Hall, S.: Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.*, 2001, 134(12), 1087-1095.
- [7] Buchbinder, R., Hill, C. L.: Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep.*, 2002, 4(5), 415-426.
- [8] András, C., Ponyi, A., Constantin, T., et al.: [Myositis tumorral történetű társulása.] *Magy Onkol.*, 2002, 46(3), 253-259. [Hungarian]
- [9] Sigurgeirsson, B., Lindelöf, B., Edhag, O., et al.: Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med.*, 1992, 326(6), 363-367.
- [10] Wakata, N., Kurihara, T., Saito, E., et al.: Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol.*, 2002, 41(11), 729-734.
- [11] Azuma, K., Yamada, H., Ohkubo, M., et al.: Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol.*, 2011, 21(2), 178-183.
- [12] Marie, I.: Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep.*, 2012, 14(3), 275-285.
- [13] Hill, C. L., Zhang, Y., Sigurgeirsson, B., et al.: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.*, 2001, 357(9250), 96-100
- [14] Rovinsky, J., Tuchynova, A.: Polymyalgia Rheumatica, Temporal Arteritis and Occurrence of Malignant Tumors. In: *Cancer and Autoimmunity*. Eds: Schoenfeld, Y.; Gershwin, M. E. Elsevier, Amsterdam, 2000, 88-89.
- [15] Chen, Y. J., Wu, C. Y., Shen, J. L.: Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol.*, 2001, 144(4), 825-831.
- [16] Bielsa, I.: New autoantibodies in dermatomyositis. *Actas Dermosifiliogr.*, 2009, 100(3), 182-189.

- [17] Chinoy, H., Fertig, N., Oddis, C. V., et al.: The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.*, 2007, 66(10), 1345-1349.
- [18] Kaji, K., Fujimoto, M., Hasegawa, M., et al.: Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)*., 2007, 46(1), 25-28.
- [19] Targoff, I. N., Mamyrova, 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.
- [20] Ohashi, M., Shu, E., Tokuzumi, M., et al.: Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastasis originating from an unknown site. *Acta Derm Venereol.*, 2011, 91(1), 84-85.
- [21] Dankó, K., Ponyi, A., Molnar, A. P. et al.: Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol.*, 2009, 21(6), 594-598.

Táblázatok

CAM	Myositis (kontroll)
CAM-DM (n=24) életkor: 54.4 ± 14.5 (12-80) év	DM (n=44) életkor: 52.8 ± 11.2 (33-77) év
CAM-PM (n=8) életkor: 55.1 ± 8 (44-67) év	PM (n=20) életkor: 45.4 ± 9.9 (29-55) év
Anti-p155/140 pozitív	Anti-p155/140 negatív
n=12 életkor: 35,5 ± 18,9 év ffi/nő: 1/10	n=46 életkor: 52,2 ± 10,2 év ffi/nő: 19/26
DM (n=11) életkor: 36,1 ± 19,8 év ffi/nő: 1/9	DM (n=22) Életkor: 53,1 ± 9,9 év ffi/nő: 10/11
PM (n=1) életkor: 30,3 év ffi/nő: 0/1	PM (n=24) életkor: 51,4 ± 10,5 év ffi/nő: 9/15
CAM (n=4) életkor: 30,3 év ffi/nő: 0/1	CAM (n=8) életkor: 30,3 év ffi/nő: 0/1

1. Táblázat. A vizsgálati csoportok főbb demográfiai tulajdonságai.

Daganat lokalizáció	Szövettani típus	n	n (DM)	n (PM)
Emlő	invazív ductalis carcinoma	7	6	1
	invazív lobularis carcinoma	1	1	0
	kevert ductalis és tubularis carcinoma	1	1	0
Tüdő	adenocarcinoma	7	4	3
	laphámsejtes carcinoma	1	1	0
Petefészek	adenocarcinoma	2	2	0
Epipharynx	laphámsejtes carcinoma	2	2	0
Vastagbél	adenocarcinoma	2	1	1
Bőr	Kaposi sarcoma	1	1	0
Prosztata	adenocarcinoma	1	1	0
Fej-nyak	nyálmirigy mucoepidermoid carcinoma	1	0	1
Leukaemia/lymphoma	T-sejtes lymphoma	1	0	1
Gyomor	adenocarcinoma	1	1	0
Méhnyak	carcinoma	1	1	0
Agy	ependymoma	1	1	0
Hólyag	tranzitocelluláris carcinoma	1	1	0
Hasnyálmirigy	adenocarcinoma	1	0	1

2. Táblázat. Myositishez társuló daganatok lokalizációja, szövettani típusai, és azok előfordulási gyakorisága a vizsgált beteganyagban.

		Dermatomyositis		Csoportok közti különbségek		
		Tumor- asszociált	Kontroll	χ^2 (szignifikancia értéke)	Fisher-teszt szignifikancia értéke	Mann-Whitney teszt
Izom-tünetek	Distalis izomgyengeség	6 / 24 (25%)	5 / 44 (11.4%)	2.13 (p=0.144)	p=0.177	
Bőrtünetek	Gottron papula	19 / 24 (79.2%)	25 / 44 (56.8%)	3.396 (p=0.065)	p=0.110	
	Gottron jel	12 / 24 (50%)	18 / 44 (40.9%)	0.521 (p=0.471)	p=0.610	
	Heliotrop rash	19 / 24 (79.2%)	22 / 44 (50%)	5.5 (p=0.019)	p=0.022*	
	V-jel	17 / 24 (70.8%)	18 / 44 (40.9%)	5.567 (p=0.018)	p=0.024*	
	Periungualis teleangiectasia	8 / 24 (33.3%)	2 / 44 (4.5%)	10.26 (p=0.001)	p=0.003**	
	Mechanikus kéz	4 / 24 (16.7%)	13 / 44 (29.5%)	1.374 (p=0.241)	p=0.380	
	összes bőrtünet	3.3 ± 1.8 (0-6)	2.2 ± 1.4 (0-5)			p=0.15
Extraskelétalis-tünetek	Szívizom érintettség	3 / 24 (12.5%)	2 / 44 (4.5%)	1.442 (p=0.230)	p=0.337	
	Dysphagia	14 / 24 (58.3%)	18 / 44 (40.9%)	1.892 (p=0.169)	p=0.208	
Extramuscularis-tünetek	Raynaud-szindróma	5 / 24 (20.8%)	23 / 44 (52.3%)	6.337 (p=0.012)	p=0.019*	
	Interstitialis tüdőbetegség	1 / 24 (4.2%)	11 / 44 (25%)	4.638 (p=0.031)	p=0.045*	
	Arthralgia/arthritis	14 / 24 (58.3%)	33 / 44 (75%)	2.021 (p=0.155)	p=0.178	
	Láz	1 / 24 (4.2%)	6 / 44 (13.6%)	1.508 (p=0.219)	p=0.407	
	összes extramuscularis tünet	0.88 ± 0.68 (0-2)	1.7 ± 1.1 (0-4)			p=0.005*
Labor eltérések	CK	21 / 24 (87.5%)	30 / 44 (68.2%)	3.091 (p=0.079)	p=0.141	
	LDH	22 / 24 (91.7%)	38 / 44 (86.4%)	0.421 (p=0.517)	p=0.703	
	GOT	15 / 24 (62.5%)	27 / 44 (61.4%)	0.008 (p=0.927)	p=1.000	
	GPT	11 / 24 (45.8%)	27 / 44 (61.4%)	1.519 (p=0.218)	p=0.307	
	CRP	16 / 24 (66.7%)	27 / 44 (61.4%)	0.188 (p=0.665)	p=0.794	
	We	14 / 24 (58.3%)	22 / 44 (50%)	0.433 (p=0.511)	p=0.614	
	ANF	8 / 24 (33.3%)	13 / 44 (29.5%)	0.104 (p=0.747)	p=0.788	
Antitestek	anti-Jo-1	0 / 24 (0%)	9 / 44 (20.5%)	5.658 (p=0.017)	p=0.022*	
	anti-SSA	1 / 24 (4.2%)	6 / 44 (13.6%)	1.508 (p=0.219)	p=0.407	
	anti-SSB	1 / 24 (4.2%)	2 / 44 (4.5%)	0.005 (p=0.942)	p=1.000	
	anti-scl70	0 / 24 (0%)	1 / 44 (2.3%)	0.554 (p=0.457)	p=1.000	
	anti-Sm/RNP	2 / 24 (8.3%)	1 / 44 (2.3%)	1.353 (p=0.245)	p=0.283	
Kezelés	Azathioprin	5 / 24 (20.8%)	7 / 44 (15.9%)	0.259 (p=0.611)	p=0.741	
	Cyclosporin A	5 / 24 (20.8%)	13 / 44 (29.5%)	0.606 (p=0.436)	p=0.569	
	Cyclophosphamid	3 / 24 (12.5%)	11 / 44 (25%)	1.484 (p=0.223)	p=0.348	
	Methotrexat	3 / 24 (12.5%)	13 / 44 (29.5%)	2.508 (p=0.113)	p=0.143	
	Intravénás immunglobulin	2 / 24 (8.3%)	8 / 44 (18.2%)	1.201 (p=0.273)	p=0.475	
	Másodvonalbeli kezelés szükségessége	11 / 24 (45.8%)	29 / 44 (65.9%)	2.6 (p=0.11)	p=0.13	

3. Táblázat. Tumor-asszociált és tumoral nem társuló dermatomyositises betegek klinikai, laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása, és azok eredményei. *: p<0.05; **p<0.01.

		Polymyositis		Csoportok közti különbségek		
		Tumor asszociált	Kontroll	χ^2 (szignifikancia értéke)	Fisher-teszt szignifikancia értéke	Mann-Whitney teszt
Izom-tünetek	Distalis izomgyengeség	1 / 8 (12.5%)	3 / 20 (15%)	0.029 (p=0.864)	p=1.000	
Bőrtünetek	Gottron papula	1 / 8 (12.5%)	0 / 20 (0%)	2.593 (p=0.107)	p=0.286	
	Gottron jel	0 / 8 (0%)	0 / 20 (0%)			
	Heliotrop rash	0 / 8 (0%)	1 / 20 (5%)	0.415 (p=0.520)	p=1.000	
	V-jel	0 / 8 (0%)	2 / 20 (10%)	0.862 (p=0.353)	p=1.000	
	Periungualis teleangiectasia	1 / 8 (12.5%)	0 / 20 (0%)	2.593 (p=0.107)	p=0.286	
	Mechanikus kéz	1 / 8 (12.5%)	4 / 20 (20%)	0.219 (p=0.640)	p=1.000	
	összes bőrtünet	0.38 ± 0.74 (0-2)	0.35 ± 0.59 (0-2)			p=0.940
Extraskeletális tünetek	Szívizom érintettség	0 / 8 (0%)	1 / 20 (5%)	0.415 (p=0.520)	p=1.000	
	Dysphagia	2 / 8 (25%)	5 / 20 (25%)	0 (p=1.000)	p=1.000	
Extramuskuláris tünetek	Raynaud-szindróma	2 / 8 (25%)	10 / 20 (50%)	1.458 (p=0.227)	p=0.401	
	Interstitialis tüdőbetegség	3 / 8 (37.5%)	8 / 20 (40%)	0.015 (p=0.903)	p=1.000	
	Arthralgia/arthritis	2 / 8 (25%)	14 / 20 (70%)	4.725 (p=0.030)	p=0.044*	
	Láz	1 / 8 (12.5%)	2 / 20 (10%)	0.037 (p=0.847)	p=1.000	
	összes extramuskuláris tünet	1 ± 1.20 (0-3)	1.70 ± 1.17 (0-3)			p=0.199
Labor eltérések	CK	6 / 8 (75%)	13 / 20 (65%)	0.262 (p=0.609)	p=1.000	
	LDH	6 / 8 (75%)	13 / 20 (65%)	0.262 (p=0.609)	p=1.000	
	GOT	6 / 8 (75%)	6 / 20 (30%)	4.725 (p=0.030)	p=0.044*	
	GPT	5 / 8 (62.5%)	9 / 20 (45%)	0.700 (p=0.403)	p=0.678	
	CRP	8 / 8 (100%)	8 / 20 (40%)	8.400 (p=0.004)	p=0.008**	
	We	4 / 8 (50%)	14 / 20 (70%)	0.996 (p=0.318)	p=0.400	
	ANF	0 / 8 (0%)	6 / 20 (30%)	3.055 (p=0.081)	p=0.141	
Antitestek	anti-Jo-1	2 / 8 (25%)	10 / 20 (50%)	1.458 (p=0.227)	p=0.401	
	anti-SSA	3 / 8 (37.5%)	7 / 20 (35%)	0.016 (p=0.901)	p=1.000	
	anti-SSB	1 / 8 (12.5%)	4 / 20 (20%)	0.219 (p=0.640)	p=1.000	
	anti-scl70	0 / 8 (0%)	0 / 20 (0%)			
	anti-Sm/RNP	0 / 8 (0%)	3 / 20 (15%)	1.344 (p=0.246)	p=0.536	
Kezelés	Azathioprin	1 / 8 (12.5%)	3 / 20 (15%)	0.029 (p=0.864)	p=1.000	
	Cyclosporin A	1 / 8 (12.5%)	4 / 20 (20%)	0.219 (p=0.640)	p=1.000	
	Cyclophosphamid	0 / 8 (0%)	7 / 20 (35%)	3.733 (p=0.053)	p=0.075	
	Methotrexat	3 / 8 (37.5%)	3 / 20 (15%)	1.718 (p=1.190)	p=0.311	
	Intravénás immunglobulin	0 / 8 (0%)	0 / 20 (0%)			
	Másodvonalbeli kezelés szükségessége	3 / 8 (%)	10 / 20 (%)	0.359 (p=0.549)	p=0.686	

4. Táblázat. Tumor-asszociált és tumorral nem társuló polymyositises betegcsoportok klinikai, laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása, és azok eredményei. *: p<0.05; **p<0.01

	Anti-p155/140 Pozitív	Anti-p155/140 Negatív	
Gottron-papula	9/12 (75.0%)	10/46 (21.7%)	p=0.0001
Gottron-jel	8/12 (66.7%)	8/46 (12.5%)	p=0.001
Heliotrop rash	9/12 (75.0%)	11/46 (23.9%)	p=0.001
V-jel	7/12 (58.3%)	11/46 (23.9%)	p=0.027
Periungualis teleangiectasia	3/12 (25.0%)	0/46 (0%)	p=0.006
<i>Összes bőrtünet</i>	<i>3.27</i>	<i>0.89</i>	
Arthralgia, arthritis	4/12 (33.3%)	36/46 (78.2%)	p=0.008
<i>Extramuscularis</i>	<i>0.64</i>	<i>1.4</i>	

5. Táblázat. A p155/140 pozitív és negatív, myositises csoportok összehasonlítása: szignifikáns eltérések.

Forrás	Gyakoriság			
	1.	2.	3.	4.
Saját beteganyagunk	emlő	tüdő	vastagbél, petefészek, epipharynx	
Sigurgeirsson és mtsai, 1992	emlő	tüdő	vastagbél	petefészek, hasnyálmirigy
Hill és mtsai., 2001	tüdő	petefészek	vastagbél	
András és mtsai., 2002	emlő	vastagbél	epipharynx, gyomor, bőr	
Wakata és mtsai., 2002	tüdő	méh	gyomor	
Azuma és mtsai., 2011	gyomor	vastagbél	petefészek	tüdő, thymus, hasnyálmirigy, emlő, NHL

6. Táblázat. Myositishez társuló daganatok gyakorisága a daganat lokalizációja szerint, a szakirodalom és saját kutatásunk alapján. NHL: non-Hodgkin lymphoma