

Inflammatorische Myopathien

Neue Autoantikörper in der Myositis-Diagnostik

Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM) sind seltene erworbene Autoimmunerkrankungen (Inzidenz ca. 1/100.000), die in Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM), nekrotisierende inflammatorische Myositis (NM) und die Einschlußkörperchenmyositis (IBM) unterteilt werden. Zur Diagnostik der IIM gehören klassischerweise eine Muskelbiopsie und Elektromyographie sowie die Bestimmung von Muskelenzymen (z.B. CK) im Blut (1, 2). Der Nachweis von Autoantikörpern, z.B. gegen tRNA-Synthetasen, unterstützte die Diagnose, blieb jedoch häufig negativ.

In den letzten Jahren wurden neue Autoantikörper beschrieben, so dass heute bei 60-80% der IIM-Patienten Autoantikörper nachweisbar sind (3). Im Erwachsenenalter kann die DM/PM paraneoplastisch sein und dem Nachweis von Malignomen Jahre vorausgehen. IIM-Ak werden in Myositis-spezifische Antikörper (MSA) und Myositis-assoziierte Antikörper (MAA) unterteilt. MSA treten fast ausschließlich bei IIM auf, MAA dagegen auch bei anderen Autoimmunerkrankungen im Rahmen sogenannter Überlappungssyndrome (z.B. systemische Sklerose) (2-5).

Im Folgenden werden die MSA mit Fokus auf neubeschriebene Antikörper im Überblick dargestellt.

Die klassischen MSA

Synthetase-Ak richten sich am häufigsten gegen die Histidyl-t-RNA-Synthetase (Jo-1). Sie sind mit dem sogenannten Anti-Synthetase-Syndrom assoziiert, das neben der Myositis interstitielle Lungenerkrankungen (ILD), nicht-erosive Arthritiden, Raynaud-Symptomatik, Fieber und Hyperkeratosen an den Händen („Mechanikerhände“) umfassen kann. Anti-PL12 und anti-OJ-Ak sind häufiger als anti-Jo-1-Ak mit einerILD assoziiert, die auch ohne oder zeitlich vor der Myositis auftreten kann. Mi-2-Ak werden hauptsächlich bei der Dermatomyositis gefunden und sind mit einer guten Prognose assoziiert. SRP-Ak können bei akut beginnenden Myositiden mit schwerer Muskel- aber ohne Haut-, Lungen- und Gelenkbeteiligung gefunden werden. Das Therapieansprechen und die Prognose der Patienten sind schlecht. Der Antikörper-Titer korreliert mit der Krankheitsaktivität.

Antikörper	Zielantigen und Funktion	Klinik/Komplikationen	Frequenz
Myositis-spezifische Antikörper (MSA)			
Synthetasen	Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Ha, Zo)	ILD (häufig ohne Myositis), Arthritis, "Mechaniker-Hand", Raynaud-Syndrom	J: 1-5 % E: 30-40%
Mi-2	Nukleosomen-Remodellierungs- und Deacetylase-Komplex (NuRD)	Klassische DM, milder Verlauf	J: 2-13% E: <10%
TIF1-g	Kernprotein, beteiligt an TGFβ-vermittelten Wachstums- und Differenzierungssignalen	Hautulzerationen und Lipodystrophie. nur bei Erwachsenen Assoziation mit Neoplasien	J: 23-35% E: 13-21%
NXP-2/ MJ	Nukleärer Transkriptionsfaktor, Regulation der p53-induzierten Zellseneszenz	schwerer Verlauf, assoziiert mit Muskelkontrakturen, subkutaner Kalzinose	J: 20-25 % E: 2-17%
MDA 5	Melanom differentiation-associated Gen 5, zytoplasmatischer Rezeptor für virale RNA	milde Myopathie, kutane und orale Ulzerationen häufig, progressive ILD in Asiaten aber nicht Kaukasiern.	J: 7,4 % E: 13-35%
SRP	Signalerkennungspartikel	nekrotisierende Myositis mit hohen CK-Spiegeln, Herzbeteiligung, Raynaud-Syndrom, Dysphagie	J: 1% E: 5%
SAE	SUMO activating enzyme	Dermatopathie im Vordergrund mit eher hypomyopathischer Myositis	J: <1% E: 5%
HMGCR	HMG-CoA-Reduktase	nekrotisierende Myositis unter Statin-Therapie	E: 6%
Myositis-assoziierte Antikörper (MAA)			
U1RNP	U1 Ribonukleoprotein (snRNP)	Überlappungssyndrome	5-10 %
Ro	52 oder 60 kD Ribonukleoproteine	Assoziation mit Synthetase-Ak und ILD	bis 30 %
PM-Scl	Nukleolärer Multiprotein Komplex	Überlappungssyndrome	J: 1-4 % E: 5-7%
Anti-Ku	P70/p80 heterodimeres DNA-assoziiertes Protein	Überlappungssyndrome	<1%

Abb.1 Zusammenfassung der derzeit bekannten MSA/MAA mit assoziierten klinischen Merkmalen





Die neuen MSA

TIF-1 γ -Ak sind die häufigsten paraneoplastischen MSA im Erwachsenenalter. In Antikörper-positiven Patienten älter als 40 Jahre werden zu 75% Tumorerkrankungen diagnostiziert. Es ist der häufigste MSA bei der juvenilen IIM, eine Verbindung mit Paraneoplasien wurde jedoch nur in Einzelfällen beschrieben. Typisch ist eine ausgeprägte kutane Beteiligung mit Ulzerationen sowie Lipodystrophie. NXP-2/MJ-Ak sind die zweithäufigsten Antikörper bei der juvenilen DM. Hautmanifestationen, Muskelkontrakturen sowie subkutane Kalzinosen sind besonders häufig. Eine Assoziation zu Paraneoplasien ist bei Erwachsenen beschrieben, aber seltener als bei TIF-1 γ -Ak. MDA5-Ak wurden zuerst bei Asiaten mit amyopathischer Dermatomyositis beschrieben, die eine schnell fortschreitende ILD mit hoher Mortalität entwickelten. Anti-MDA5-Ak positive Kaukasier zeigen dagegen eine hypomyopathische Dermatomyositis mit Hautulzerationen, schmerzhaften Papeln und Arthritis, aber nur selten eine ILD. Die Manifestationen ähneln einem Anti-Synthetase-Syndrom. Die 2-Jahres-Remissionsrate bei JDM Patienten mit MDA5-Ak ist höher als bei anderen MSA. SAE-Ak werden bei DM Patienten mit einem häufig zunächst amyopathischen Krankheitsbeginn gefunden.

Eine pulmonale Beteiligung ist selten. Insgesamt sind SAE-Ak altersunabhängig nur selten nachweisbar. HMGCR-Ak werden bei nekrotisierender Myositis gefunden, insbesondere bei Patienten unter Statin-Therapie. Eine proximale Muskelschwäche mit sehr hohen CK-Spiegeln ist charakteristisch. Therapeutisch sollte ggf. eine Statin-Therapie abgesetzt werden. Das Ansprechen auf Immunsuppressiva ist gut.

Methoden des Antikörpernachweises

Der indirekte Immunfluoreszenztest auf HEp-2 Zellen kann auf einige MSA oder MAA (z.B. Anti-PM/ScI, Jo-1) hinweisen, als Suchtest ist diese Methode aber nicht präzise und spezifisch genug. Die in der Routinediagnostik gebräuchlichsten Nachweisverfahren sind der Line-Immuno-Assay und ELISA.

Weitere Informationen:

Dr. Meisel, Dr. González

Tel.: +49 (30) 40 50 26- 450

christian-meisel@laborberlin.com

jose-bernardino.gonzalez@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- Der Nachweis von MSA und MAA verbessert die Diagnosestellung und klinische Einteilung von IIM und ermöglicht prognostische Aussagen bezüglich Therapieansprechen und Krankheitsverlauf
- In Abhängigkeit vom nachgewiesenen Antikörper sollten typische assoziierte Krankheitsmanifestationen durch entsprechende Diagnostik abgeklärt werden
- TIF1- γ - und NXP-2-Ak sind paraneoplastische MSA bei Erwachsenen IIM Patienten; bei juveniler IIM ist TIF1- γ der häufigste Autoantikörper, SAE- und MDA5-Antikörper sind mit hypo- bzw. amyopathischen Verläufen assoziiert
- HMGCR- und SRP-Ak sind typisch bei akuter nekrotisierender Myositis

Literatur

1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). The New England journal of medicine. 1975;292(7):344-7.

2) Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. Nature reviews Rheumatology. 2011;7(11):664-75.

3) Tansley S, Gunawardena H. The evolving spectrum of polymyositis and dermatomyositis—moving towards clinicoserological syndromes: a critical review. Clinical reviews in allergy & immunology. 2014;47(3):264-73.

4) Tansley SL, et al. The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. Current opinion in rheumatology. 2013;25(6):772-7. 5) Ghirardello A, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. Current rheumatology reports. 2013;15(6):335.

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin
Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert
Redaktion: Dr. Christian Meisel, Dr. Jose Gonzalez
Veröffentlicht: Berlin, 24. Juli 2015