

## Diagnostisk anvendelse af autoantistoffer hos voksne med idiopatiske inflammatoriske myopati

### 1. Formål

At redegøre for brugen af myosit-korrelerede autoantistoffer i diagnostikken af voksne patienter med muskelsygdomme.

### 2. Introduktion

Traditionelt inddeles de idiopatiske inflammatoriske myopati (IIM) i fire undergrupper baseret på distinkte såvel kliniske som parakliniske fund.

A. polymyositis (PM), B. dermatomyositis (DM), C. immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) og D. sporadisk inklusionslegememyositis (sIBM)

Oftentimes er det enkelt at diagnosticere patienten. Det kan imidlertid undertiden være en stor udfordring at skelne mellem IIM og de forskellige differentialdiagnostiske muligheder herunder andre neuromuskulære sygdomme. På den ene side skal en behandelbar tilstand ikke overses men på den anden side skal det undgås at behandle en inkurabel tilstand medicinsk med potentielt alvorlige bivirkninger til følge.

Diagnostikken af IIM hviler i høj grad på internationale klassifikationssystemer, der imidlertid er af ældre dato. Nye diagnostiske muligheder – blandt andet bestemmelse af autoantistoffer – indgår derfor ikke.

### 3. Autoantistoffer

Ved diagnostik af IIM anvendes serum autoantistoffer i stigende grad til at understøtte diagnosen immunmedieret myositis, samt til at undergruppere de forskellige typer af myositis. Autoantistofferne er rettet mod forskellige intracellulære komponenter, der er involveret i reguleringen af blandt andet proteinsyntese og translokation og gen-transskription.

Myositis-korrelerede autoantistoffer findes hos 50-60 % af patienterne med IIM og inddeles i myositis-specifikke autoantistoffer (MSA) og myositis-associerede autoantistoffer (MAA) (tabel 1), sidstnævnte forekommer hyppigt hos patienter med myositis overlapssyndromer (sekundært til sklerodermi, systemisk lupus erythematosus (SLE), mixed connective tissue disease (MCTD), Sjögrens syndrom og reumatoid arthritis), men også ved bindevævssygdomme helt uden tegn til myositis (7).

#### Tabel 1. Autoantistoffer

##### Myositis-specifikke autoantistoffer (MSA)

###### Antisynthetase autoantistoffer:

Anti-Jo-1  
Anti-PL-7  
Anti-PL-12  
Anti-EJ  
Anti-OJ

###### Non-synthetase autoantistoffer:

Anti-SRP  
Anti-Mi-2  
Anti-MDA5  
Anti-TIF1  $\gamma$  (p155/140)  
Anti-NPX2 (MJ)

##### Myositis-associerede autoantistoffer (MAA)

Anti-PM-Scl  
Anti-U1RNP  
Anti-Ku  
Anti-Ro (SS-A) incl. Ro60/Ro52

Hver enkelt MSA er associeret med en unik klinisk fænotype og den enkelte patient kan have forekomst af mere end et enkelt autoantistof. Ydermere kan denne fænotype være forskellig hos børn og voksne og blandt forskellige befolkningsgrupper (6). De mest velkarakteriserede MSA'er er anti-synthetaserne (anti-Jo-1/PL-7/PL-12/EJ/OJ), anti-signal recognition particle (SRP) og anti-Mi-2 autoantistofferne.

Antisyntetase autoantistofferne genkender hver i sær en distinkt aminoacyl-tRNA-syntetase, og indgår i dannelse af tRNA i cytoplasmaet. Den hyppigste er anti-Jo-1, der forekommer hos ca. 25-30 % af patienterne med DM eller PM. Prævalensen af hver af de øvrige anti-syntetaser er 1-5 %. Ved denne gruppe af autoantistoffer ses typisk følgende fund: myosit, interstitielle lungeforandringer, artrit, feber, hudforandringer (mechanic's hands) og Raynauds fænomen, kollektivt benævnt *anti-syntetase syndrom*.

Udover disse veldefinerede MSA'er findes der andre DM-specifikke autoantistoffer (anti-MDA5, Anti-TIF1  $\gamma$  anti-NPX2) og et autoantistof specifikt for IMNM (anti-HMGCR), der er associeret med statin-behandling. Specielt ved forekomst af TIF1  $\gamma$  anti-NPX2 skal man være opmærksom på øget risiko for malignitet (9).

Senest har man i flere, større studier fundet et autoantistof mod cytosolisk 5'-nucleotidase 1A (anti-cN-1A) hos 33-36 % af patienter med sIBM (10;11), men samtidig også hos 36 % med Sjøgrens syndrom og hos 20 % med SLE. Derimod var forekomst af anti-cN-1A lav (<5 %) hos patienter med sklerose og patienter med andre neuromuskulære sygdomme.

MAA'er er modsat MSA'er ikke specifikke for myosit. Den hyppigst forekomne er anti/Ro (SSA), som ses hos omkring 30 % af myosit patienterne, men også hos patienter med sklerodermi, SLE, Sjøgrens syndrom og reumatoid artrit.

Autoantistofferne kan bestilles gennem Statens Serum Institut:

<http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/400-499/499.aspx>

<http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/4300-4399/4392.aspx>

<http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/4400-4499/4419.aspx>

#### **4. Konklusion**

Autoantistof-bestemmelse ved udredning og diagnosticering af IIM er veletableret. Der er for nuværende ikke evidens for generel brug af autoantistoffer i udredningen af patienter med muskelsygdomme i neurologisk regi. Ud fra klinisk erfaring anbefales testning af autoantistoffer således kun ved mistanke om IIM eller ved tvivlstilfælde om neurologisk eller reumatologisk tilgrundliggende lidelse, som supplement til den vanlige udredning af patienter med muskelsygdomme.

## Reference List

- (1) Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(8):403-7.
- (2) Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292(7):344-7.
- (3) Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL: A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9):2757-66.
- (4) Griggs RC, Askanas V, DiMauro S et al.: Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995; 38(5):705-13.
- (5) Ghirardello A, Bassi N, Palma L et al.: Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15(6):335-0335.
- (6) Tansley SL, Betteridge ZE, McHugh NJ: The diagnostic utility of autoantibodies in adult and juvenile myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(6):772-7.
- (7) Lazarou IN, Guerne PA: Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 2013; 40(5):550-64.
- (8) Mammen AL: Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(6):343-54.
- (9) Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L et al.: Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11):2954-62.
- (10) Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM et al.: Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2015; annrheumdis-206691.
- (11) Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R et al.: Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013; 73(3):408-18.
- (12) Lega JC, Fabien N, Reynaud Q et al.: The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13(9):883-91.
- (13) Suzuki S, Satoh T, Sato S et al.: Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(10):1539-42.
- (14) Hengstman GJ, van BL, Vree Egberts WT et al.: High specificity of myositis specific autoantibodies for myositis compared with other neuromuscular disorders. *J Neurol* 2005; 252(5):534-7.