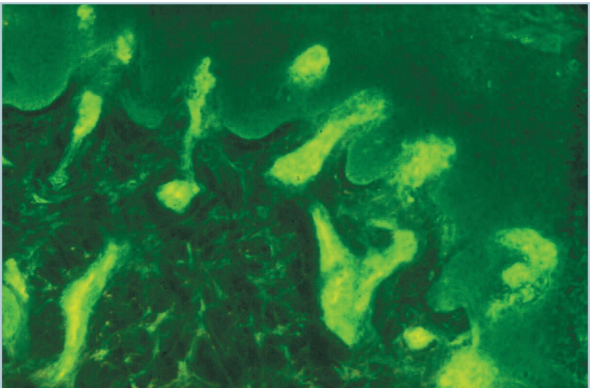


## Myositis

### -spezifische und -assoziierte Autoantikörper

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



C5/9-Ablagerungen in den subpapillären Gefäßen einer Hautbiopsie  
eines 10-jährigen Mädchens mit akuter Dermatomyositis.

Aufnahme: H.-P. Seelig (1981)



Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe  
Telefon: 07 21 850000 · [www.laborseelig.de](http://www.laborseelig.de)

© 2005

Idiopathische Myositiden sind seltene Erkrankungen (Inzidenz  $< 10^{-5}$ ), zu denen die bei Kindern und Erwachsenen auftretende **Dermatomyositis** (DM), die nach der zweiten Lebensdekade beginnende **Polymyositis** (PM) und die besonders bei Männern ab dem 5. Lebensjahrzehnt vorkommende **Einschlusskörper-Myositis** (inclusion body myositis, IBM) zählen. Leitsymptome sind die Muskelschwäche und -atrophie sowie die für die DM charakteristischen Hauterscheinungen wie heliotrope Erytheme, Poikilodermie, Gottron'sche Papeln, schmerzhafte Kapillarläsionen in Nagelfalz und Nagelbett, Mechanikerhände (Hyperkeratosen mit Fissuren). Bei der DM ist die Karzinominzidenz jenseits des 40. Lebensjahres erhöht.

Richtungsweisend für die Diagnose sind der Nachweis erhöhter Aktivitäten von Muskelenzymen im Blut, elektromyographische Untersuchungen und das histologische Bild der Muskelbiopsie, welches auch die unterschiedliche Pathogenese der drei Krankheitsbilder veranschaulicht. Während bei der DM humorale komplementvermittelte Immunprozesse zu Gefäßschäden (Abbildung Titelseite), perifaszikulären Infiltraten mit Makrophagen, B- und CD4<sup>+</sup>-T-Zellen und zur Muskelatrophie führen, sind es bei der PM zellvermittelte Immunreaktionen klonal expandierter, zytotoxischer CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, die das Endomysium infiltrieren und die Muskelzellen zerstören. Charakteristisch für die IBM sind Infiltrate von CD8<sup>+</sup>-T-Zellen sowie Zytoplasma- und Kerneinschlüsse der Myozyten u.a. von  $\beta$ -Amyloid und  $\tau$ -Protein.

Idiopathische Myositiden zählen zu den **Autoimmunkrankheiten**. Bei etwa 90 % der Patienten finden sich Autoantikörper, die sich in 60 % der Fälle gegen molekularbiologisch definierte Antigene richten, aber nur bei einem Drittel der Patienten gegen sog. **myositisspezifische Antigene** (z.B. tRNA-Synthetasen wie Jo-1 oder die Antigene Mi-2, SRP). Solche myositisspezifischen Antikörper können bereits vor der klinischen Manifestation der Erkrankung auftreten. Sie persistieren in der Regel unabhängig vom Krankheitsverlauf, gelegentlich verschwinden sie nach erfolgreicher Therapie. Ausgangspunkt der myositisspezifischen Autoantikörper sind möglicherweise regenerierende Myozyten, die vermehrt myositisspezifische Antigene und HLA Klasse I-Moleküle exprimieren. Diese, bei Muskelschädigungen verschiedenster Ätiologie exprimierten myositisspezifischen Antigene, könnten bei genetisch prädisponierten Personen Immunreaktionen auslösen, die zu dem chronischen Entzündungsprozess beitragen. Auch im Tumorgewebe myositisassoziierter Karzinome und im normalen Lungengewebe, dem Hauptmanifestationsort des Anti-Synthetase-Syndroms, werden vermehrt myositisspezifische Antigene exprimiert.

## Myositisspezifische Autoantikörper (MSA)

► **Histidyl-tRNA-Synthetase-Autoantikörper** (anti-Jo-1) zählen mit einer Prävalenz von 20-35 % zu den häufigsten myositisspezifischen Autoantikörpern. Sie richten sich gegen das zytoplasmatische Enzym Histidyl-tRNA-Synthetase, das die Bindung von Histidin an dessen spezifische tRNA<sup>His</sup> katalysiert, von der es in den Ribosomen auf die naszierende Polypeptidkette übertragen wird.

Bei nahezu 90 % der Patienten, die diese Autoantikörper besitzen, lässt sich im Verlauf des Krankheitsprozesses auch eine Myositis nachweisen, wobei das Verhältnis von PM zu DM etwa 2:1 beträgt. Die Autoantikörper sind diagnostisch und prognostisch relevant, da sie bereits vor der klinischen Manifestation der Myositis auftreten können und da die Patienten, insbesondere hinsichtlich ihrer extramuskulären Symptome, schwerere, häufiger exazerbierende Krankheitsverläufe mit schlechterer Prognose aufweisen. Es bestehen Assoziationen mit den HLA-Allelen DRw52, DR3 und DQA1\*0501.

Vereinzelt können die Antikörper unter Therapie und bei Besserung der klinischen Symptome verschwinden. Auch im Gefolge einer D-Penicillamin-Therapie wurde die Entwicklung einer anti-Jo-1-positiven PM beobachtet, die sich nach Absetzen des Medikaments zurückbildete.

Eine besondere Variante der mit tRNA-Synthetase-Autoantikörpern assoziierten Myositiden ist das durch extramuskuläre Symptome gekennzeichnete Anti-Synthetase-Syndrom (Anti-Jo-Syndrom). Es tritt vorwiegend bei Frauen (70 %) im mittleren Lebensalter auf. Neben der Myositis finden sich Lungenmanifestationen (80-90 %) in Form von interstitiellen Pneumonien, Lungenfibrosen oder Bronchiolitis obliterans, die sich von klinisch nahezu unauffällig bis hin zum fulminanten Atemnotsyndrom präsentieren. Häufig kommt es zu in der Regel nicht erosiven Arthritiden (50-90 %). Weitere Symptome sind u.a. Raynaud-Phänomene (60 %), Mechanikerhände, Sjögren-Syndrom und Sklerodaktylie.

Da vielfach nicht die Myositis, sondern die extramuskulären Symptome den Krankheitsbeginn kennzeichnen, kann der Nachweis von Anti-Synthetase-Autoantikörpern für die Früh- und Differenzialdiagnose hilfreich sein.

Wesentlich seltener (< 3 %) werden sich gegenseitig ausschließende Autoantikörper gegen die tRNA-Synthetasen für Threonin (PL-7), Alanin (PL-12), Isoleucin (OJ), Glycin (EJ), Asparagin (KS), Lysin (SC), Glutamin, Leucin oder Tryptophan angetroffen. Ob sie noch die Kriterien der MSA erfüllen, ist fraglich, da z.B. nicht alle der anti-PL-12- oder anti-KS-positiven Patienten auch an einer Myositis erkrankten.

► **Mi-2-Autoantikörper** richten sich gegen die zwei zu 75 % identischen, 220 kDa großen Proteine, Mi-2 $\alpha$  und Mi-2 $\beta$  eines Nukleosomen-Remodellierungs- und Deacetylase-Komplexes, der Änderungen der Chromatinstruktur katalysiert und dadurch für Transkriptionsfaktoren den Zugang zu der DNA fördert oder hemmt und auf diese Weise als Transkriptionsaktivator oder -repressor wirkt.

Methodenabhängig beträgt die Prävalenz von anti-Mi-2 bei der Dermatomyositis 5-33 %, bei der Polymyositis 0-10 % und bei der Einschlusskörpermyositis 0-8 %. Ihre Spezifität für idiopathische Myositiden allgemein erreicht 97 %. Ebenfalls sehr hoch wurde ihr prädiktiver Wert für die Diagnose der DM eingestuft. Neuere Untersuchungen zeigten aber, dass sie nicht nur bei der DM sondern weniger häufig auch bei der PM auftreten. Die für Erwachsene angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten von anti-Mi-2 scheinen auch für die juvenile DM zu gelten.

Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Auftreten von Mi-2-Autoantikörpern und dem HLA-Merkmal DR7. Patienten mit Mi-2-Autoantikörpern zeigen allgemein einen milderen Krankheitsverlauf, scheinen gut auf eine Steroidtherapie anzusprechen und haben eine relativ gute Prognose. Die Vermutung, dass anti-Mi-2 als Ausschlusskriterium einer paraneoplastischen Myositis dienen könnten, hat sich noch nicht bestätigt.

► **Signal Erkennungspartikel-Autoantikörper:** Der Signalerkennungspartikel (SRP) ist ein zytoplasmatischer Ribonukleoproteinkomplex aus sechs (9, 14, 19, 54, 68, 72 kDa) Polypeptiden und einer hochgradig basengepaarten 7SL RNA von 300 Nukleotiden (einem tRNA-ähnlichen Molekül). Er bindet an die Signalsequenzen neu synthetisierter Proteine und schleust diese von den Ribosomen in das endoplasmatische Retikulum.

Die Prävalenz der SRP-Autoantikörper bei Myositiden beträgt etwa 4 %. Sie galten früher als spezifische Marker der PM, was sich bei neuen Untersuchungen mit empfindlicheren und spezifischeren Nachweisverfahren jedoch nicht bestätigte. Etwa ein Viertel der anti-SRP-positiven Patienten bietet das Bild der DM. Die Antikörper reagieren meist mit der 54 kDa-Untereinheit, weniger häufig mit der 68 kDa- und/oder 72 kDa-Untereinheit des SRP. Sie finden sich oft bei schwereren, therapieresistenten akuten oder subakuten Myositiden mit teils ausgeprägten Myonekrosen. Die früher beschriebenen schwerwiegenden kardialen Manifestationen mit häufiger Todesfolge ließen sich bei späteren Untersuchungen nicht bestätigen. Es bestehen Assoziationen mit HLA-DR5 und DRw52. SRP-Autoantikörper können zusammen mit anderen Autoantikörpern vorkommen (anti-Jo-1, anti-SS-A/Ro-p52).

## Myositisassoziierte Autoantikörper (MAA)

Myositisassoziierte Autoantikörper sind im Gegensatz zu den oben beschriebenen Autoantikörpern nicht für die idiopathischen entzündlichen Myopathien spezifisch, sie lassen sich auch bei anderen Erkrankungen nachweisen. Diagnostisch relevant sind in dieser Gruppe vor allem die bei Myositis/Sklerodermie-Überlappungssyndromen vorkommenden Autoantikörper gegen PM-Scl und Ku (p80, p70, ATP-abhängige DNA-Helikase), letztere allerdings nur bei japanischen Patienten.

► **PM/Scl-Autoantikörper** richten sich gegen zwei hochmolekulare Untereinheiten (PM-Scl-75 und PM-Scl-100) des humanen Exosoms, eines in dieser Zusammensetzung intranukleolären Proteinkomplexes mit Exoribonukleaseaktivität, der an der Verarbeitung und am Abbau der RNA beteiligt ist. Nach den bisherigen Untersuchungen richteten sich 90-98 % der Antikörper gegen das PM-Scl-100, nur 68-80 % reagierten simultan mit dem kleineren PM-Scl-75. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, dass das PM-Scl-75 um 84 Aminosäuren länger ist, als früher angenommen wurde. Mit diesem längeren PM-Scl-75-Antigen ergaben sich neue Gesichtspunkte bezüglich Prävalenz und Verteilungsmuster der Autoantikörper. Antikörper gegen PM-Scl-75 waren einerseits mindestens ebenso häufig wie anti-PM-Scl-100 anzutreffen und andererseits nicht zwangsläufig mit anti-PM-Scl-100 assoziiert, sodass, sollten sich diese Ergebnisse bestätigen, bei Verwendung beider Antigene mehr Patienten mit anti-PM-Scl-Markern entdeckt werden.

PM-Scl-Autoantikörper sind charakteristisch für das Myositis/Sklerodermie-Überlappungssyndrom (24 %); sie sind selten bei der reinen Sklerodermie (2 %) oder Myositis (6 %). Klinisch bestehen neben einer Myositis (75 %), häufig auch Arthritiden (58-100 %), Raynaud-Phänomene (59-100 %), Ösophagusdysmotilität (11-78 %), interstitielle Lungenfibrose (15-78 %), Herz- (3-11 %) und Nierenmanifestationen (1-3 %). Die Hautmanifestationen entsprechen denen einer limitierten kutanen Sklerodermie (Akrosklerodermie) gegebenfalls zusammen mit den Zeichen einer DM. Korrelationen zwischen Antikörperkonzentration und Krankheitsaktivität oder Therapieerfolg waren nicht nachzuweisen. In der Regel ist die Myositis therapeutisch gut beherrschbar, die Prognose ist besser als bei Patienten mit anderen Sklerodermie-assoziierten Autoantikörpern (anti-Scl-70), die 10-Jahresüberlebenszeit nach Erstmanifestation liegt bei 100 %. Anti-PM-Scl ist der häufigste Autoantikörper bei Kindern mit idiopathischen Myopathien. Assoziationen bestehen mit den HLA-Allelen HLA-DR 3, HLA-DQw2, DQB1\*0201, HLA-A1 und HLA-B8.

---

Abkürzungen: Myo = Myositis; PL = Präzipitationslinie

EJ, Jo, KJ, KS, Mas, Mi, MJ, OJ, SC, Se, Wa = Abkürzung nach den Initialen von Patientennamen.

Einige der myositisassoziierten Autoantikörper gelten als Marker für andere Krankheitsbilder. Dennoch kann ihre Prävalenz bei den Myositiden höher sein als die der myositisspezifischen Antikörper. So fanden sich die für das Sjögren-Syndrom charakteristischen **SS-A/Ro-Autoantikörper** (anti-Ro52) bei europäischen Patienten mit Myositiden mit einer Prävalenz von 25 % häufiger als die myositisspezifischen Antikörper gegen die Histidyl-tRNA-Synthetase (18 %). Ebenfalls mit Myositiden assoziiert sind die bei Mischkollagenose und systemischem Lupus vorkommenden Antikörper gegen **U1-snRNP**, Histone, die  $\alpha$ C9 Untereinheit der 20S-Proteasomen oder Fibrillarin.

Weitere mit Myositiden assoziierte Autoantikörper werden immer wieder zitiert. Ihre korrespondierenden Antigene wurden nur teilweise charakterisiert, was umso verwunderlicher ist, da einigen eine hohe Sensitivität und Spezifität (z.B. dem 56-kDa-Protein) zugeschrieben wurde. Zum Teil hat sich die anfänglich vermutete Spezifität für Myositiden nicht bestätigt. Bei der Mehrzahl handelt es sich um Eintagsfliegen, deren fortwährende Auflistung die diagnostische Relevanz nicht verbessert. Das Jahr der Erstbeschreibung wurde in Klammern eingefügt:

- ▶ **Wa** (1986): Antigen unbekannt, vermutet wird eine tRNA-Synthetase. Antikörper bei systemischer Sklerose (3 %) und in 2 Fällen bei Myositis mit Lungensymptomatik.
- ▶ **56 kDa-Antigen** (1987): unbekanntes nukleäres Ribonukleoprotein von 56 kDa. Antikörper bei PM (80 %), DM (100 %), juveniler DM (62-90 %), Myositis mit rheumatischen Erkrankungen (80 %) und Karzinomen (70 %), Spezifität > 95 %!
- ▶ **Fer** (1989): Humaner Elongationsfaktor-1a (hEF-1a). Antikörper bei einem Patienten mit DM und neuerdings bei der adulten Form der atopischen Dermatitis (18.5 %).
- ▶ **KJ** (1989): Antigen vermutlich ein Translationsfaktor. Antikörper bei zwei Patienten mit Polymyositis und interstitieller Pneumonie.
- ▶ **Mas** (1992): Selenocysteinyl-tRNA<sup>SeI</sup>. Antikörper bei DM (1 %), PM (3 %) sowie bei anti-SLA/LP-positiver Autoimmunhepatitis. Zwei Fälle von Myositis nach alkoholtoxischer Rhabdomyolyse.
- ▶ **MJ** (1996): Unbekanntes Antigen von 130 kDa. Antikörper vorwiegend bei juveniler DM mit schweren Krankheitsverläufen und Kalzinosen (17.5 %).
- ▶ **155 kDa-Antigen** (2000): Unbekanntes nukleäres Protein von 155 kDa. Antikörper vorwiegend bei juveniler, überwiegend amyopathischer DM (14 %). Einige Seren reagierten auch mit einem unbekanntem 95 kDa-Protein (anti-Se).
- ▶ **PMS-1** (2001): Nukleäres Reparaturenzym für Basenpaarungsfehler. Antikörper bei Myositis (7.5 %), neuerdings auch bei aplastischer Anämie (10 %).
- ▶ **Myo 22/25** (2001): Unbekannte 22 und 25 kDa-Proteine des U3-snoRNP-Partikels. Antikörper bei DM/PM (8 %).