

Debreceni Egyetem
Orvos-és Egészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
Belgyógyászati Intézet
Klinikai Immunológiai Tanszék

Tumorra társult myositisek sajátosságai

Írta: **SZANKAI ZSUZSANNA**, ÁOK VI. évfolyam, 7. csoport
Témavezető: **PROF. DR. DANKÓ KATALIN** egyetemi tanár



Bírálatra való beküldéséhez hozzájárulok:

PROF. DR. ZEHER MARGIT

tanszékvezető egyetemi tanár

DR. TARR TÜNDE

egyetemi, tanszéki TDK felelős

Debrecen, 2014

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
Rövidítésjegyzék	4
1. Absztrakt.....	5
2. Bevezetés.....	6
2.1. Myositisek.....	6
2.1.1. Myositisek – csoportosítás, diagnosztikai kritériumok	6
2.1.2. Myositisek – epidemiológia.....	8
2.1.3. Myositisek – etiológia, patomechanizmus	9
2.1.4. Myositisek – klinikum, tünetek.....	10
2.1.5. Myositisek – diagnosztika.....	11
2.1.6. Myositisek – terápia	13
2.2. Tumorraal társuló myositisek.....	14
2.2.1. Tumorraal társuló myositisek – csoportosítás, diagnosztikai kritériumok.....	14
2.2.2. Tumorraal társuló myositisek – epidemiológia	14
2.2.3. Tumorraal társuló myositisek - etiológia, patomechanizmus	15
2.2.4. Tumorraal társuló myositisek - klinikum, tünetek	16
2.2.5. Tumorraal társuló myositisek – diagnosztika.....	18
2.2.6. Tumorraal társuló myositisek - terápia	18
2.3. Célkitűzések.....	19
3. Betegek és módszerek.....	20
3.1. Betegek.....	20
3.2. Vizsgált paraméterek.....	21
3.3. Statisztikai módszerek	22
3.3.1. Student-féle t-próba	22
3.3.2. Khi-négyzet próba és Fisher teszt.....	22
3.3.3. Pearson-féle korrelációs együttható	23
3.3.4. Mann-Whitney-féle nem parametrikus teszt.....	23
4. Eredmények.....	24
4.1. Myositis és daganatok társulásának időbeli jellegzetességei	24
4.2. Tumorraal társuló dermatomyositisek klinikai és laboratóriumi jellegzetességei.....	25
4.3. Tumorraal társuló polymyositisek klinikai és laboratóriumi jellegzetességei.....	26
4.4. Myositissel társuló malignitások típusa	29
5. Megbeszélés.....	31

5.1. Vizsgálatunk jelentősége	31
5.2. Tumorral társuló myositises betegeink demográfiai adatai, általános kockázati tényezők.....	31
5.2.1. Tumor-asszociált myositisek: myositis és daganatos betegség diagnózisa között eltelt idő..	33
5.3. Tumor-asszociált myositis kialakulásának kockázati tényezői	33
5.3.1. CAM-DM	33
5.3.2. CAM-PM	34
5.3.3. CAM-tumortípusok.....	35
6. Következtetések	37
Irodalomjegyzék	39
Köszönetnyilvánítás.....	42
Függelék	43

Rövidítésjegyzék

ADM: amyopathic dermatomyositis, amyopathiás dermatomyositis

ANF: antinuclear factor, antinukleáris faktor

CAM: cancer-associated myositis, tumor-asszociált myositis

CAM-DM: cancer-associated myositis - dermatomyositis, tumor-asszociált dermatomyositis

CAM-PM: cancer-associated myositis - polymyositis, tumor-asszociált polymyositis

CK: creatine kinase, kreatin kináz

CRP: C-reactive protein, C-reaktív protein

CT: computed tomography

DM: dermatomyositis

EMG: electromyography, elektromyographia

GOT: glutamate oxaloacetate transaminase, glutamát-oxálacetát transzamináz

GPT: glutamate-pyruvate transaminase, glutamát-piruvát transzamináz

HLA: human leukocyte antigen, humán leukocyta antigén

HRCT: high resolution computed tomography

IBM: inclusion body myositis, zárványtestes myositis

IIM: idiopathic inflammatory myopathy, idiopathiás inflammatorikus myopathia

JDM: juvenile dermatomyositis, juvenilis dermatomyositis

JPM: juvenile polymyositis, juvenilis polymyositis

LDH: lactate dehydrogenase, laktát dehidrogenáz

MCP: metacarpophalangeal joints, metacarpophalangealis ízület

MHC: major histocompatibility complex, fő hisztokompatibilitási komplex

MRI: magnetic resonance imaging

MSA: myositis-specific antibody, myositis-specifikus antitest

NCAM: neural cell adhesion molecule

OM: overlap myositis

PET: positron emission tomography

PIP: proximal interphalangeal joints, proximalis interphalangealis ízület

PM: polymyositis

TNF- α : tumor necrosis factor, tumor nekrozis faktor

1. Absztrakt

A polymyositis (PM) és a dermatomyositis (DM) szisztémás autoimmun megbetegedések. Fő jellegzetességük a szimmetrikus proximális izomgyengeség, DM-ben emellett típusos bőrtünetek jelentkezése. Myositis és tumoros megbetegedések társulásának gyakorisága irodalmi adatok alapján 7-66% közötti. Malignitás előfordulásának relatív rizikója DM-ben 3-szoros, PM-ben 1,3-szeres.

Kutatásunk során célul tűztük ki, hogy összehasonlítsuk a tumorra társuló myositises (CAM) és a tumorra nem társuló myositises betegcsoportban a tünetek jelentkezésének gyakoriságát, súlyosságát, fontosabb klinikai és laboratóriumi paramétereit.

Vizsgálatunkhoz a DEOEC Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék Myositis Szakrendelése által gondozott 107 PM/DM-es beteg adatait dolgoztuk fel. Két betegcsoportot alkottunk: tumor-asszociált dermato- (CAM-DM), és polymyositises (CAM-PM) betegekből, és mindkét csoporthoz egy-egy korban illesztett kontrollcsoportot rendeltünk: primer dermato-, és polymyositises esetekből. A CAM csoportba való besorolás kritériuma a daganat myositis diagnózisától számított öt éven belüli megjelenése volt. A CAM és tumorra nem társuló csoportokban az életkori és nemi különbségeket, az egyes csoportok között a vizsgált ordinális paraméterek eltérését Mann-Whitney-féle nonparametrikus teszttel értékeltük. A kategorikus változók előfordulási gyakoriságának csoportok közti eltérését Khi-négyzet teszttel végeztük. A statisztikai kiértékelésekhez az SPSS statisztikai szoftvert használtuk.

CAM-DM esetén a bőrtünetek gyakoribbak és súlyosabbak. Szignifikánsan gyakrabban fordult elő Heliotrop rash, V-jel és periungualis teleangiectasia. CAM-DM betegek esetében szignifikánsan kevesebb extramuscularis tünet fordult elő. Laborparaméterek közül az anti-Jo-1 antitest szignifikánsan ritkább volt a CAM-DM csoportban. CAM-PM esetén ízületi érintettség szignifikánsan ritkább volt a tumor-asszociált csoportban, emellett a laborparaméterek vizsgálatakor kaptunk jelentős különbségeket. A kapott eltérések felhasználhatóak a myositises betegek daganatos betegség társulására való kockázatának becslésére.

2. Bevezetés

2.1. Myositisek

2.1.1. Myositisek – csoportosítás, diagnosztikai kritériumok

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) vagy myositisek a szisztémás autoimmun megbetegedések közé sorolt kórképek. Karakterisztikus tünetük a progresszív izomgyengeség, melynek háttérében az érintett harántcsíkolt izmok autoimmun eredetű gyulladásos megbetegedése áll. A folyamat elsősorban a proximális végtagövi izmokat érinti és típusosan szimmetrikus megjelenésű.

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák heterogén betegségcsoportot alkotnak. Több myositis alcsoport különíthető el, melyek nemcsak tüneteikben, hanem patomechanizmusukban, szövettani jellegzetességeikben, kórlefolásukban és prognózisukban is különböznek egymástól. Az myositisekhez sorolt kórképek többféle szempont szerint csoportosíthatóak. Az egyik csoportosítási módszer a Peter és Bohan által 1975-ben kidolgozott klinikopathológiai klasszifikáció, mely kisebb módosításokkal még ma is széles körben használt. (1. Táblázat) (Bohan és Peter, 1975)

A csoportosítás alapja az, hogy az egyes alcsoportok klinikai tüneteikben, mikroszkópos megjelenésükben és patogenezisükben nagymértékben különböznek egymástól. A két leggyakrabban előforduló myositis alcsoport a polymyositis és a dermatomyositis.

A dermatomyositis alcsoportban a myositisekre jellegzetes izomtünetek mellett típusos bőrtünetek jelentkeznek (pl. heliotrop rash, Gottron-papula, Gottron-jel, V-jel), mely a dermatomyositis többi myositis-alcsoporttól való elkülönítésének alapját képezi.

A tumorról társuló myositis (cancer-associated myositis, CAM) a legrosszabb prognózisú myositis-alcsoport, leggyakoribb formája a tumor-asszociált dermatomyositis, de a myositis egyéb formáihoz társultan is leírták.

Overlap myositisről beszélhetünk, amennyiben a myositis más szisztémás autoimmun betegséggel társulva jelenik meg. Ritkább formák a zárványtestes myositis, eosinophil myositis, myositis ossificans, focalis myositis, giant cell myositis, és amyopathiás dermatomyositis. Ismert a myositis gyermekkorban előforduló változata is: juvenilis poly-, és dermatomyositis.

1. Táblázat. Myositisek klinikopathológiai klasszifikációja

1. primer, felnőttkori polymyositis (PM)
2. primer, felnőttkori dermatomyositis (DM)
3. tumorról társuló myositis (CAM)
4. juvenilis dermato-, vagy polymyositis (JDM, JPM)
5. overlap myositis (OM) (egyéb autoimmun betegséggel társuló myositis)
6. zárványtestes myositis (IBM) (inclusion body myositis)
7. egyéb: eosinophil myositis, myositis ossificans, focalis myositis, giant cell myositis, amyopathiás dermatomyositis (ADM)

Egy másik csoportosítási módszer, mellyel a fentiekől eltérő myositis-alcsoportok különíthetők el, az úgynevezett szerológiai csoportosítás. Ennek alapja, hogy az egyes myositis-specifikus antitest (MSA) pozitivitást mutató betegcsoportok egymástól lényegesen különböznek klinikai tüneteik, prognózisuk és immungenetikai tulajdonságaik szempontjából. A csoportosítás a myositis-specifikus autoantitestek felfedezésével kezdett elterjedni, és mai napig kerülnek leírásra újabb és újabb ilyen szerológiai alcsoportok. (2. Táblázat) (Gunawardena és mtsai., 2009)

2. Táblázat. A leggyakoribb szerológiai alcsoportok, valamint az alcsoportokat meghatározó antitestek

1. Antiszintetáz-szindróma:
anti-Jo1, -Zo, -EJ, -PL-7, -PL-12, -KS, -
OJ, -EJ, -YRS
2. Anti-SRP
3. Anti-Mi-2
4. Anti-SAE
5. Anti-CADM-140
6. Anti-p155/140

A myositis diagnózisának alapja a Bohan és Peter által 1975-ben kidolgozott első kritériumrendszer (Bohan és Peter, 1975), amely öt fő kritériumot határoz meg. (3. Táblázat)

3. Táblázat. A myositisek diagnosztikus kritériumrendszere

-
1. proximális végtagövi izmok szimmetrikus gyengesége
 2. harántcsíkolt izomzatra jellegzetes enzimek emelkedett szérumszintje
(CK, LDH, GOT, GPT, aldoláz)
 3. karakterisztikus EMG triász jelenléte
(kis amplitúdójú, polifázisos hullámok; magas frekvenciájú tüskék; spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok)
 4. izombiopszia pozitív kórszövettani lelete
(mononuclearis sejtes infiltráció; phagocytosis, necrosis; izomrostok degenerációja és regenerációja; kötőszövet felszaporodása)
-
5. DM esetén karakterisztikus bőrelváltozások jelenléte

Amennyiben a fenti első négy kritérium közül négy fennáll akkor definitív, ha három, akkor valószínű, két kritérium fennállása esetén pedig lehetséges a polymyositis diagnózisa. A dermatomyositis diagnózisa hasonlóképpen állítható fel, ebben az esetben az ötödik kritériumot is figyelembe véve.

A Peter és Bohan által kidolgozott kritériumrendszert jelenleg is elterjedten alkalmazzák a klinikai gyakorlatban, azonban számos újabb rendszer született pl. Tanimoto (1995), melyek ennek a hiányosságait próbálják pótolni, leggyakrabban a myositis-specifikus autoantitestek jelenlétének kritériumok közé sorolásával, valamint a szövettani kritériumok részletesebb vizsgálatával. (Sultan és Isenberg, 2010)

2.1.2. Myositisek – epidemiológia

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák esetében nehéz a pontos incidencia és prevalencia meghatározása. A betegcsoport viszonylag ritka és heterogén, az egyes tanulmányok eredményei gyakran különbözőek. A vizsgálati eredmények nagyban függenek az alkalmazott diagnosztikus kritériumrendszertől. Korábban az IIM-ák incidenciáját 0.1-1/100,000 lakosra, prevalenciáját 0.55-6/100,000 lakosra becsülték az Amerikai Egyesült Államokban. Újabb kutatások eredményei alapján a myositis incidenciája 8-7.9/100,000 lakos, prevalenciája 14.0-17.4/100,000 lakos. (Furst és mtsai., 2012)

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák esetében kimutatható a nők gyakoribb érintettsége, női/férfi arány 2:1. A dermatomyositis életkor szerinti megjelenése jellegzetesen bimodális: leggyakrabban 5-10, majd 45-50 év között jelentkezik; a polymyositis jellemzően 45-60 éves kor között alakul ki (Prieto és Grau, 2010).

2.1.3. Myositisek – etiológia, patomechanizmus

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák multifaktoriális megbetegedések, melyek háttérében az immunrendszer regulációs zavara áll. A betegség kialakulásában a legfontosabb a genetikai hajlam és bizonyos környezeti hatások szerepe, melyek együttes jelenléte kóros immunológiai folyamatok aktiválódásához vezethet, kialakítva az autoimmun betegséget.

A legtöbb autoimmun kórkép esetén a legerősebb genetikai rizikófaktor egyes MHC-gének jelenléte. Az elsőként leírt idiopathiás inflammatorikus myopathiákkal 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 DQA1*0501 génekkel. Egyéb genetikai faktorok hajlamosító szerepét is kimutatták, ilyen az MHC-III alosztályba tartozó, a TNF- α transzkripcióját reguláló gén polimorfizmusa. A myositis-specifikus autoantitestek genetikai háttérének vizsgálata során is kapcsolatot mutattak ki bizonyos myositis-specifikus antitestek és HLA-allélek között. A genetikai rizikófaktorok felderítése jelenleg is aktív kutatások tárgyát képezi. (Dankó és mtsai., 2006)

A betegség kialakulásában nagy valószínűséggel szerepet játszó környezeti tényezők közül kiemelendők: a napfény-expozíció és bizonyos mikrobiális ágensek (Coxsackie B1 vírus, enterovírusok, parvovírus B19, Toxoplasma, Borrelia). (Dankó és mtsai., 2006)

Mind a poly-, mind a dermatomyositis patomechanizmusának központi eleme az immunrendszer működési zavara, melynek következménye a szisztémás autoimmun betegség kialakulása. Mindkét myositis alcsoport fő jellegzetessége a harántcsíktal izmokban zajló immunmediált gyulladás, azonban az immunológiai folyamat a két esetben különbözik.

A dermatomyositis egy komplement-mediált microangiopathia, ami a kapillárisok destrukciójához és hipoperfúzióhoz vezet a perifascicularis régióban. Dermatomyositisben az izmokban lejátszódó elemi folyamatok a B-lymphocyták, Th-sejtek, macrophagok és neutrophil sejtek általi perivascularis infiltráció okozta intramuscularis microvasculitis, azaz a folyamat alapvetően humorális és az intramuscularis vasculatura endotheliuma ellen irányul.

A folyamat eredményeként a perifascicularis izomrostokban folyamatos degeneráció és regeneráció zajlik. Hasonló perivascularis infiltráció mutatható ki a bőrben is.

Polymyositis esetében nem található a dermatomyositisben megfigyelt endothelialis eltérések. A polymyositis T-sejt mediált rendellenesség, ahol a citotixikus T-sejtek klonális expansiója és az izomrostok megnövekedett mértékű MHC-I expressziója figyelhető meg, az endomysealis infiltrátum fő sejtjei pedig citotoxikus T-sejtek és macrophagok, azaz a folyamat alapvetően celluláris típusú.

Az immunopathológiai eltérések ellenére a két folyamat következményei megegyeznek: krónikus gyulladás az izmokban, az izomrostok károsodása és pusztulása, fibrosis, mely klinikailag progrediáló izomgyengeség képében jelenik meg. (Dalakas, 2012; Dankó és mtsai., 2006; Rovensky és Tuchynova, 2000)

2.1.4. Myositisek – klinikum, tünetek

Mind a poly-, mind a dermatomyositis jellegzetes tünete az izomgyengeség. Ez típusosan szimmetrikusan jelentkezik, és mind az alsó, mind a felső proximális végtagövi izmokat érinti. Ritkán érintettek lehetnek a distalis izmok, valamint a nyak izmai is. Az izomgyengeséget izomfájdalom és izomérzékenység kísérheti. Az arc izmait a betegség nem érinti. A betegség megjelenése nagyon változatos. Az izomgyengeség kialakulhat lassan, fokozatosan hónapok alatt, de jelentkezhet akutan is. Súlyosságát tekintve lehet enyhe, de akár a betegek mozgásképtelenségét is okozhatja. Az izomgyengeség kezelés nélkül progrediál, és az érintett izmok atrophijához vezet. A tünetek a betegek mindennapi tevékenységeit nehezítik, illetve súlyosságuktól függően akadályozzák: leggyakrabban a székről való felállás, a lépcsőn járás, tárgyak felemelése, fésülködés és öltözködés nehezített vagy akadályozott. A distalis izmok érintettsége esetén a finom motoros mozgások is korlátozottak lehetnek. (Dalakas és Hohlfeld, 2003)

Dermatomyositisben az izomtünetekhez típusos bőrtünetek társulnak, melyek általában megelőzik az izomtüneteket, de ritkábban akár évekkel később is megjelenhetnek. Dermatomyositisre jellemző pathognomikus bőrtünetek a Gottron-papula (vörhenyes papulák, hámló, lilás elváltozások a kéz kisízületei, elsősorban az MCP és PIP ízületek fölött) és Gottron-jel (vörhenyes maculák, hámló, lilás elváltozás az ízületek feszítő oldalán, a könyök és térdízületek fölött). További karakterisztikus bőrtünetek a heliotrop rash (a felső szemhéj lilás elszíneződése), facialis erythema, periorbitalis oedema, V-jel (erythema a ruhakivágásnak megfelelően), sál-tünet (erythema a vállon), mechanikus kéz (piszkosnak

tűnő, horizontális vonalak a tenyéren) és periungualis teleangiectasia. További, ritkán jelentkező bőrtünetek például a hypo-, vagy hyperpigmentáció, a calcinosis cutis és a leukocytoclasticus vasculitis.

Az izom-, és bőrtünetek mellett poly-, és dermatomyositisben is kialakulhatnak szisztémás – extramuscularis és extraskelétalis – tünetek. A gastrointestinalis rendszer érintettsége esetén előfordulhat félrenyelés, jelentkezhetnek nyelési panaszok (dysphagia), valamint motilitási zavarok, gyakran obstipatio. A légzőizmok érintettsége esetében jelentkezhet dyspnoe, mely akár légzési elégtelenséghez is vezethet. Előfordulhat a tüdő érintettsége, mely interstitialis tüdőbetegség, alveolitis, vagy tüdőfibrosis képében jelentkezik, jellemzően restrictiv légzészavart okozva. Ritkán jelentkezhet a szívizom érintettsége is, amely súlyos esetben ingerképzési és –vezetési zavarokat okozhat. Gyakori myositisben Raynaud-szindróma, valamint arthralgia vagy arthritis jelentkezése.

A többi szisztémás autoimmun betegséghez hasonlóan myositisben is jellegzetesek az általános tünetek, mint a rossz közérzet, fáradtság, kimerültség, fogyás, hőemelkedés vagy láz megjelenése. (Szűcs és mtsai., 2011)

2.1.5. Myositisek – diagnosztika

Myositis esetében jellegzetes laboreltérésekkel találkozunk, melyek alapvető fontosságúak a betegség diagnosztikájában. Legjellegzetesebb az izmok károsodását jelző izom eredetű enzimek aktivitásának emelkedett szintje a szérumban:

- kreatin-kináz (CK)
- laktát dehidrogenáz (LDH)
- glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT)
- glutamát-piruvát-transzamináz (GPT)
- aldoláz

A gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek is jellemzően emelkedettek: a Westergren (We), C-reaktív protein (CRP) értékének emelkedése mellett gyakori eltérés a leukocytosis. Immunszerológiai eltérések közül gyakori az anti-nuclearis faktor (ANF) pozitívítás.

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák egyik jellegzetessége a myositis-specifikus és myositis-asszociált autoantitestek jelenléte.

A myositis-specifikus autoantitestek kizárólag idiopathiás inflammatorikus myopathiában figyelhetők meg. Leggyakoribbak:

- anti-Jo-1
- anti-PL-7
- anti-PL-12
- anti-Mi-2
- anti-SRP
- anti-OJ
- anti-EJ
- anti-KS

Ezek az autoantitestek a fehérjeszintézisben részt vevő citoplazmatikus proteinek, illetve ribonukleinsavak ellen irányulnak. A myositis-specifikus autoantitestek a myositises betegek harmadában kimutathatók. Egy adott betegben csak egy myositis-specifikus antitest van jelen, mely a betegség kezdete előtt már hónapokkal megjelenhet, szérumszintje pedig korrelál a betegség aktivitásával.

A myositis-asszociált autoantitestek egyéb szisztémás autoimmun betegségekben, például szisztémás sclerosisban, Sjögren-szindrómában és SLE-ben is megjelenhetnek. Leggyakoribbak:

- anti-PM/Scl
- anti-Ku
- anti-Ro/SS-A
- anti-La/SS-B
- anti-U1RNP
- anti-U2RNP
- anti-U3RNP

Az egyes autoantitestek önálló myositis alcsoportokat határoznak meg – szerológiai alcsoportok -, amelyek tüneteikben, súlyosságukban, prognózisukban, immungenetikájukban különböznek egymástól. (Gunawardena és mtsai., 2009; Dankó és mtsai., 2006)

A myositisek diagnosztikájának egyik fontos eszköze az elektromyographia (EMG), melynek myositisre karakterisztikus tünetei:

- kis amplitúdójú, polifázisos hullámok
- magas frekvenciájú tüskék
- spontán fibrilláció
- pozitív meredek hullámok

Szintén fontos szerepet tölt be a diagnosztikában az izombiopszia szövettani vizsgálattal, melynek segítségével egyes myositis alcsoportok is elkülöníthetők. Pozitív esetben a következő eltérések láthatók a szövettani mintában:

- mononuclearis sejtes infiltráció
- phagocytosis, necrosis, izomrostok degenerációja és regenerációja
- kötőszövet felszaporodása

Az extraskeletalis és extramuscularis érintettség, valamint társuló malignus betegség kimutatására a különböző képalkotó vizsgálatok alkalmasak (ultrahang, endoscopos vizsgálatok, mellkasröntgen, CT, HRCT, MRI, PET). (Szűcs és mtsai., 2011)

2.1.6. Myositisek – terápia

Myositisben a terápia célja az akut izomkárosodás, ízületi kontraktúrák kialakulásának megakadályozása, a relapszusok megelőzése, a mindennapi tevékenységek ellátási képességének visszanyerése illetve megtartása, az izomerő visszanyerése, illetve fokozása és hosszú távon az életminőség javítása.

Nagyon fontos a terápia minél korábbi elkezdése, az első tünetek megjelenését követő három hónapon belül ajánlott a korai agresszív terápia megkezdése. A myositis mint autoimmun betegség kezelésének alapja az immunszuppresszív terápia. Az első vonalbeli terápiát a glükokortikoidok jelentik, melyre a betegek jelentős része jól reagál. A glükokortikoidokra nem, vagy nem megfelelően reagáló betegek esetében szükséges másodvonalbeli terápia alkalmazása, mely további immunszuppresszív kezelést jelent. Ebbe a csoportba tartoznak: a metotrexát, a cyclosporin A, az azathioprin és a cyclophosphamid. Ezeket túl bizonyos esetekben alkalmazható plazmaferezis és intravénás immunglobulin a kezelés során.

Mindezek mellett újabb eljárások is folyamatosan kipróbálásra kerülnek, ilyenek pl. a tacrolimus, fludarabine, mycophenolate mofetil, TNF- α -ellenes szerek, valamint a legújabb biológiai terápiás lehetőségek, melyek az immunológiai folyamat legkülönbözőbb szintjein képesek beavatkozni.

A terápia és gondozás nagyon fontos része a gyógyszeres kezelés mellett a fizioterápia és gyógytorna. (Dankó 2007, Szűcs és mtsai., 2011, Dankó és mtsai., 2006)

2.2. Tumorraal társuló myositisek

2.2.1. Tumorraal társuló myositisek – csoportosítás, diagnosztikai kritériumok

Tumorraal társuló myositisról beszélhetünk, amennyiben a myositis mellett daganatos betegség is kialakul. Daganattal való társulás leggyakrabban dermatomyositisben fordul elő, emellett előfordul polymyositisben is, valamint néhány esetben a többi myositis alcsoporttal való társulását is megfigyelték: előfordulását leírták juvenilis myositishez, amyopathiás dermatomyositishez és zárványtestes myositishez társultan is (Sigurgeirsson és mtsai, 1992; András és mtsai., 2002).

A daganat megjelenhet a myositis kialakulása előtt, azzal egy időben illetve utána is. Leggyakrabban a myositis diagnózisának időpontja körül kerül felismerésre. A daganat kialakulásának kockázata a myositis diagnózisát követő egy éven belül a legnagyobb, az azt követő és megelőző 3-5 évben ennél kisebb mértékű, de szintén fokozott (Buchbinder és Hill, 2002). Más tanulmány szerint a legnagyobb a daganatos betegség kialakulásának kockázata a myositis diagnózisát követő 3 évben, majd fokozatosan csökken, de még öt év elteltével is magasabb, mint az átlag populációé (Buchbinder és mtsai., 2001). Nincs szoros időintervallum definiálva arra vonatkozóan, hogy mennyi időn belül jelentkezzen a daganatos betegség a myositis diagnózisához képest ahhoz, hogy a tumor-asszociált myositis kategóriába soroljuk. Mivel a myositises betegek terápiájának gyakran része az immunszuppresszív és citosztatikus kezelés, annak érdekében, hogy e kezelések következményeként esetlegesen kialakuló daganatok már ne kerüljenek ebbe a kategóriába, ez az időintervallum rendszerint nem több 3-5 évnél (Sigurgeirsson és mtsai, 1992).

2.2.2. Tumorraal társuló myositisek – epidemiológia

Myositis és tumoros megbetegedés társulását először 1916-ban írták le (Stertz, 1916; Kankelheit, 1916). Myositis tumorraal való társulásának gyakoriságát számos tanulmányban vizsgálták, és a legtöbb esetben emelkedettnek találták: 6-60% között, a gyakoriság különösen dermatomyositis esetében emelkedett. Inclusion body myositis daganattal való társulásáról is vannak adatok. Malignitás előfordulásának relatív rizikója dermatomyositisben körülbelül 3-szoros, polymyositisben pedig 1,3-szeres (Sigurgeirsson és mtsai, 1992; András és mtsai., 2002; Buchbinder és Hill, 2002; Azuma és mtsai., 2011; Marie, 2012).

Számos lokalizációjú és szövettani típusú daganat társulása figyelhető meg myositisben. Az elsőként 1916-ban leírt tumor-asszociált polymyositis esetében a társuló

daganat gyomor carcinoma volt, míg az ugyanebben az évben elsőként leírt dermatomyositishez társuló malignus megbetegedés emlőrák volt (Wakata és mtsai., 2002; Stertz, 1916; Kankelheit, 1916). Több kutatás is rámutatott, hogy poly-, és dermatomyositisben különböző lokalizációjú és szövettani típusú daganatos megbetegedések fordulnak elő, illetve bizonyos daganattípusok jellemzően poly-, vagy dermatomyositishez társulnak.

Dermatomyositishez leggyakrabban társuló malignitások:

- tüdő daganatai
- petefészek daganatai
- hasnyálmirigy daganatai
- gyomor és vastagbél daganatai
- lymphomák (Hodgkin-, és non-Hodgkin)

Polymyositishez leggyakrabban társuló malignitások:

- tüdő daganatai
- húgyhólyag daganatai
- non-Hodgkin lymphoma

Myositissel társultan mindenféle szövettani típusú daganat kialakulásának fokozott a kockázata, de megfigyelhető, hogy míg dermatomyositisben leggyakrabban adenocarcinoma alakul ki, polymyositisben a vérképzőrendszer malignus megbetegedései nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (Buchbinder és Hill, 2002; Hill és mtsai., 2001; Rovensky és Tuchynova, 2000).

2.2.3. Tumorról társuló myositisek - etiológia, patomechanizmus

A myositis és a tumoros megbetegedések együttes előfordulásának oka nem ismert pontosan, több elmélet is létezik a jelenség magyarázatára.

Az egyik lehetséges mechanizmus a myositis paraneoplasiás szindrómaként való kialakulása. Ebben az esetben a daganat által termelt bioaktív anyagok lehetnek felelősek az izmokat károsító autoimmun folyamatok kialakulásáért. Ezt az elméletet támasztja alá az a megfigyelés, hogy a tumor-asszociált myositises esetekben a daganat sikeres terápiája

gyakran a myositis tüneteinek jelentős, esetleg teljes javulását eredményezi. Egy másik lehetséges ok a myositis terápiájában gyakran használt immunszuppresszív és citotoxikus terápia (cyclophosphamid, cyclosporin A, metotrexát) hatása lehet, melyek hosszú időn keresztül alkalmazása elősegítheti malignus folyamat kialakulását. Feltételezhető egy közös oki tényező is, mint például a genetikai fogékonyság és/vagy bizonyos környezeti tényezők, melyek mindkét folyamatért felelősek lehetnek. Ez a közös oki tényező lehet akár önmagában az immunrendszer regulációs zavara, melynek oka szintén nem teljesen tisztázott, de okozhatja mind autoimmun, mind malignus folyamat kialakulását (Rovensky és Tuchynova, 2000).

Újabb kutatások kimutatták, hogy a regenerálódó - vagy proliferáló - myoblastoknak és bizonyos daganatsejteknek hasonló antigén sajátosságaik vannak - például a fokozott NCAM és MHC I expresszió -, ami egy olyan immunológiai keresztreakcióhoz vezethet, amelyben az immunrendszer egyszerre támadja meg a daganatos sejteket, valamint a regenerálódó izomsejteket (Zampieri és mtsai., 2010). Megfigyelték továbbá, hogy bizonyos daganatok expresszálhatnak myositis autoantigéneket, aminek eredménye a szintén autoantigéneket expresszáló regenerálódó izomrostok autoimmun károsodása. A daganatsejtek és regenerálódó izomrostok antigén sajátosságainak hasonlósága azonban önmagában még nem elegendő ahhoz, hogy az izomérzékenység kialakuljon. Normál izomrostoknál ugyanis nem lehet megfigyelni a fokozott MHC I és NCAM expressziót, valamint myositis autoantigéneket sem tartalmaznak fokozott mértékben, így nem válnak az immunrendszer célpontjává. Ehhez szükséges egy olyan stimulus, ami kiváltja az izomrostok károsodását és regenerálódását. Ilyen lehet egy jelentéktelennek tűnő izomsérülés, infekció, vagy gyógyszerhatás, ami izomkárosodást vált ki, megnövelve ezzel az izomban található regenerálódó izomrostok mennyiségét, és ezáltal elindítva az izmot károsító autoimmun folyamatot. Így az izom regenerációja egyben oka és következménye is lehet az izomkárosodásnak (Casciola-Rosen és mtsai., 2005).

2.2.4. Tumorra társuló myositisek - klinikum, tünetek

Tumorra társuló myositisek esetében is jelentkeznek a myositisek jellegzetes tünetei, azonban a klinikai tünetek között fontos eltérések figyelhetők meg a tumorra nem társuló myositis alcsoportokhoz képest. Mivel a myositis alcsoportok közül a tumor-asszociált forma a legrosszabb prognózisú, klinikai szempontból nagyon fontosak azok a jellegzetességek, amelyek segítségével elkülöníthető ez a csoport a többi myositis-altípustól. Több kutatás is

próbálta felderíteni 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.

A myositis-alcsoportok közül daganat leggyakrabban dermatomyositishez társul, így ez már önmagában rizikófaktornak számít. Tumorral társuló myositisek esetében a tünetek gyakran hirtelen jelentkeznek, és viszonylag gyorsan progrediálnak. Az izomtünetek nagyon súlyosak lehetnek, gyakran akár mozgásképtelenségig is fokozódnak. Fogyás, magas láz, thrombotikus folyamatok és szövődményeik megjelenése is jelezhetik a malignus folyamatot.

Daganatos betegség kialakulásának szempontjából kockázati tényezőnek bizonyult a dermatomyositis diagnózisa, magasabb életkor a myositis diagnózisakor, valamint a férfi nem. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei közül a myositis kezdetén jelentkező magas kreatin-kináz (CK) és Westergren értékek számítanak rizikófaktornak. Daganattal társuló dermatomyositisben a bőrtünetek súlyosabbak és gyakoribb a terápia rezisztens bőrtünetek jelenléte, mint a tumorral nem társuló esetekben. Dermatomyositis esetében a nekrotikus bőrjelenségek és a leukocytoclasticus vasculitis jelenléte is kockázati tényezőnek bizonyultak. Extraskeletalis és extramuscularis érintettség, elsősorban az interstitialis tüdőbetegség megjelenése esetében daganatos betegség kialakulásának alacsonyabb kockázata figyelhető meg. (Azuma és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005; András és mtsai., 2002; Chen és mtsai., 2001)

Immunszerológiai eltérések is megfigyelhetők a két betegségcsoport között. Tumorral nem társuló esetekben gyakoribb a myositis-specifikus és –asszociált autoantitestek jelenléte, a tumor-asszociált myositises betegcsoport egyik jellegzetessége a myositis-specifikus antitestek hiánya. Kivételt képez ez alól a jelenleg is kutatások tárgyát képező anti-p155/140 autoantitest, amely több kutatás eredménye alapján is fontos rizikófaktornak bizonyult a tumor-asszociált myositis szempontjából. Az anti-p155/140 antitest egy új myositis-specifikus autoantitest, mely 140 és 155 kDa tömegű nukleáris fehérjék ellen irányul, melyek komplexet képeznek a sejtmagban. Az anti-p155/140 antitest egy dermatomyositisre specifikus autoantitest. Más myositis-specifikus antitesttel egyszerre nem jelenik meg. Az anti-p155/140 antitest pozitív betegeknél gyakrabban jelentkeznek a dermatomyositisre jellegzetes bőrtünetek: heliotrop rash, Gottron-papula, Gottron-jel, V-jel. Az anti-p155/140 antitest pozitív betegek esetében nagyobb gyakorisággal alakul ki a myositis mellett daganatos megbetegedés. Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák gyakran társulnak interstitialis tüdőbetegséggel, az anti-p155/140 antitest pozitív betegeknél nem alakul ki interstitialis

tüdőbetegség. Az eddigi kutatások alapján úgy tűnik, hogy az anti-p155/140 antitest egy CAM-asszociált antitest, így specifikus szerológiai markere lehet ennek a myositis alcsoportnak. (Ohashi és mtsai., 2011; Bielsa, 2009; Chinoy és mtsai., 2007; Kaji és mtsai., 2007; Targoff és mtsai., 2006)

2.2.5. Tumorra társuló myositisek – diagnosztika

Bizonyítottan látszik, hogy a myositises betegeknek az átlagnál nagyobb a kockázatuk daganatos megbetegedés kialakulására. Ez a megfigyelés indokoltá teszi a myositissel diagnosztizált betegeknél egy esetleg már meglévő vagy később kialakuló malignus folyamat utáni kutatást. Nincs egységes álláspont arra vonatkozóan, hogy milyen intenzívnek kell lennie ennek a tumor kutatásnak. Ebben nyújthatnak segítséget azok a prognosztikai faktorként is felhasználható eltérések a tumorra asszociált és nem asszociált betegcsoportokban, melyek a daganatos betegség kialakulása szempontjából fokozott kockázati tényezőknek bizonyulnak. Mivel elsősorban dermatomyositisben a daganat kialakulásának kockázata a diagnózis felállítása után még évekig magas marad, nagyon fontos a betegek követése, daganatos megbetegedés gyanúját keltő tünetek esetén pedig intenzív kivizsgálás szükséges. (Rovensky és Tuchynova, 2000)

Minden myositissel diagnosztizált betegnél elvégzendő egy komplett fizikális vizsgálat, rutin laboratóriumi vizsgálat, széklet-vér vizsgálat, mellkas-röntgen, és hasi ultrahang vizsgálat. Amennyiben ezek eredményei vagy a tünetek alapján fennáll egy malignus betegség kialakulásának gyanúja, a vizsgálatok kiegészítendőek a következőkkel: hasi, mellkasi vagy kismencedei CT, a gastrointestinalis és légzőrendszer endoszkópos vizsgálata, mammográfia, nőgyógyászati és urológiai kivizsgálás, részletes laborvizsgálatok, tumormarkerek szűrése, esetleg csontvelő-biopszia. Azonban mindenképpen szem előtt tartandó, hogy a negatív eredmények nem zárják ki egy későbbi daganatos betegség kialakulását. (Rovensky és Tuchynova, 2000)

2.2.6. Tumorra társuló myositisek - terápia

A tumorra társuló myositises betegek esetében megfigyelhető, hogy gyakran igényelnek agresszívabb kezelést, gyakrabban szükséges a másodvonalbeli terápia alkalmazása, mint a daganattal nem társuló esetekben.

Fontos megfigyelés, hogy a tumorasszociált betegek esetében a daganat sikeres terápiaja esetén a myositis tünetei nagymértékben enyhülnek, akár el is tűnhetnek, de minden

esetben jobban reagálnak a kezelésre. A tumorról társuló betegek prognózisát elsősorban a malignus betegség stádiuma határozza meg. Ezek alapján tumorasszociált betegek esetében a terápia legfontosabb része a daganatos megbetegedés lehető leghatékonyabb kezelése. A sikeres kezelés feltétele pedig a fokozott kockázatnak kitett betegek azonosítása. (Ohashi és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005)

2.3. Célkitűzések

Kutatásunk során célul tűztük ki, hogy összehasonlítsuk a tumorról társuló myositises és a tumorról nem társuló myositises betegcsoportokban az egyes klinikai tünetek jelentkezésének gyakoriságát, a tünetek súlyosságát, klinikai és laboratóriumi paramétereiket, valamint az alkalmazott terápiára adott választ. Ezen kívül megvizsgáltuk a myositissel társuló daganatok főbb típusait. Az eredményeinket összevetettük a szakirodalomban található eredményekkel.

Fő célunk az volt, hogy olyan jellegzetességeket találjunk a tumorról asszociált és nem asszociált csoportokban, melyek jelenléte vagy hiánya felhívhatja a figyelmet a társuló daganatos betegség esetleges jelenlétére vagy kialakulásának fokozott kockázatára, így prognosztikai faktorként felhasználhatóak, intenzív tumorkutatást indokolnak.

3. Betegek és módszerek

3.1. Betegek

Vizsgálatunkhoz a DEOEC Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék Myositis szakrendelése által 2006-2012 között gondozott, több mint 400 betegből kiválasztott 107 myositises beteg adatait dolgoztuk fel. A rendelkezésre álló klinikai dokumentációk felhasználásával végeztük el a betegek klinikai és laboratóriumi paramétereinek retrospektív vizsgálatát.

Két betegcsoportot alkottunk: tumor-asszociált dermato-, és polymyositis (tumor-asszociált DM: n=24, életkor: 54.4 ± 14.5 év, tumor-asszociált PM: n=8, életkor: 55.1 ± 8 év), és két kontrollcsoportot: primer dermato-, és polymyositis (DM: n=44, életkor: 52.8 ± 11.2 év, PM: n=20, életkor: 45.4 ± 9.9 év). A kialakított csoportok demográfiai adatait a 3. és 4. Táblázat tartalmazza.

Csoport	n	életkor	szig.	nem	szig.
DM-CAM	24	54.4 ± 14.5 (12-80)	p=0.48	8/16 (F/N)	p=0.89
DM (kontroll)	44	52.8 ± 11.2 (33-77)		14/30 (F/N)	

3. Táblázat. A DM-CAM és DM (kontroll) betegcsoportok demográfiai adatai. DM: dermatomyositis, DM-CAM: tumor-asszociált dermatomyositis. Az életkorbeli különbségeket Mann-Whitney-féle nem parametrikus teszttel, a nemi különbségeket Khi-négyzet próbával ellenőriztük, szig.: szignifikancia szint.

Csoport	n	életkor	szig.	nem	szig.
PM-CAM	8	55.1 ± 8 (44-67)	p=0.06	4/4 (F/N)	p=0.63
PM (kontroll)	20	45.4 ± 9.9 (29-55)		8/12 (F/N)	

4. Táblázat. A PM-CAM és PM (kontroll) betegcsoportok demográfiai adatai. PM: polymyositis, PM-CAM: tumor-asszociált polymyositis. Az életkorbeli különbségeket Mann-Whitney-féle nem parametrikus teszttel, a nemi különbségeket Khi-négyzet próbával ellenőriztük, szig.: szignifikancia szint.

A tumor-asszociált myositises betegek beválasztási kritériuma az volt, hogy a daganat és a myositis diagnózisa között eltelt idő maximum 5 év legyen. Ez az az időintervallum, amelyen belül a myositishez társuló daganatok nagy része megjelenik, és még kiküszöbölhető a szisztémás autoimmun betegségek esetén alkalmazott citotoxikus és immunszuppresszív kezelés malignus folyamat kialakulását feltehetően elősegítő hatása.

3.2. Vizsgált paraméterek

A betegeknél a következő paraméterek elemzését végeztük el:

- A betegek neme, koruk a myositis diagnózisának időpontjában
- Klinikai tünetek:
 - izomtűnetek: proximális izomgyengeség, distalis izomgyengeség, myalgia
 - bőrtűnetek: Gottron-papula, Gottron-jel, heliotrop rash, V-jel, periungualis teleangiectasia, mechanikus kéz
 - extraskeletalis tünetek: szívizom érintettség, dysphagia
 - extramuscularis tünetek: Raynaud-szindróma, tüdő érintettség, arthralgia/arthritis, láz
- Laboratóriumi paraméterek: CK, LDH, GOT, GPT, CRP, We, ANF
- Autoantitestek jelenléte: anti-Mi-2, anti-SRP, anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-Scl70, anti-Sm/RNP
- Alkalmazott terápia, arra adott válasz, másodvonalbeli kezelés szükségessége: glükokortikoid; azathioprin, cyclosporin A, cyclophosphamid, methotrexat, intravénás immunglobulin kezelés, plazmapheresis
- Myositihez társuló egyéb szisztémás autoimmun betegség jelenléte, típusa
- Myositishez társuló daganat jelenléte:
 - a daganat lokalizációja
 - a daganat szövettani típusa
 - a myositis és daganat diagnózisa között eltelt idő

A klinikai tünetek kiértékelése során létrehoztunk olyan változókat, amelyek a bőrtűnetek, extraskeletalis és extramuscularis tünetek súlyosságát egy paraméterként egyesíti. Ezt a leírt tünetek számának összegeként definiáltuk, így a bőrtűnetek esetében ez a változó 0-6-ig, az

extraskeletalis tünetek esetén 0-2-ig, az extramuscularis tünetek esetén 0-4-ig terjedt. A másodvonalbeli kezelés szükségességét egy kategorikus változóval értékeltük (0-1).

A vizsgált paraméterek felhasználásával végeztük el a tumoral nem társuló myositises és a tumor-asszociált myositises betegcsoportok összehasonlítását.

3.3. Statisztikai módszerek

A tumor-asszociált myositises betegek vizsgálata során mindkét betegcsoporthoz (CAM-DM és CAM-PM) egy-egy kontrollcsoportot rendeltünk (primer DM és primer PM). A kontrollcsoportokat a betegcsoportokhoz korban illesztettük. A tumor-asszociált és tumoral nem társuló csoportokban az életkorbeli és nemi különbségeket kétszélű Student-féle t -próbával ellenőriztük, egyenlő varianciát feltételezve. Az egyes csoportok között a vizsgált ordinális paraméterek eltérését Student-féle t -próbával értékeltük, a kategorikus változók előfordulási gyakoriságának csoportok közti eltérését pedig Khi-négyzet és Fisher teszttel végeztük. Az életkor és mért jellemzők összefüggését Pearson-féle korrelációs együtthatóval fejeztük ki. A statisztikai kiértékelésekhez az SPSS statisztikai szoftvert használtuk.

3.3.1. Student-féle t -próba

Kétmintás Student-féle t -próbával az vizsgálható, hogy két külön mintában egy-egy valószínűségi változó átlagai egymástól szignifikánsan különböznek-e. A próba abban az esetben alkalmazható két minta összehasonlítására, amennyiben a vizsgált valószínűségi változók normál eloszlásúak, függetlenek és a minták szórásai megegyeznek. A szórások egyezésének vizsgálatára külön statisztikai próba, az F -próba áll rendelkezésre. Csak akkor alkalmazhatjuk a kétmintás t -próbát, ha az F -próba a szórások között szignifikáns különbséget nem tud kimutatni. A t -próba nullhipotézise az, hogy statisztikai szempontból a két vizsgált változó átlaga megegyezik, míg az alternatív hipotézise, hogy a két vizsgált változó átlaga statisztikai szempontból különbözik. Ez arra utal, hogy az eltérés a két átlag között nem csak a véletlen ingadozásnak tulajdonítható, hanem annál jelentősen nagyobb. (Fazekas, 2005; Somogyi és Trón, 1975)

3.3.2. Khi-négyzet próba és Fisher teszt

A khi-négyzet próba alkalmas egy kategorikus változó eloszlásának összehasonlítására két vagy több független csoportban. A próba nullhipotézise szerint az eloszlások megegyeznek a csoportokban, míg alternatív hipotézise szerint a vizsgált eloszlások

különböznek. A Fisher teszt elveiben a Khi-négyzet próbához hasonló, de kisebb elemszám mellett is alkalmazható próba. (Fazekas, 2005; Somogyi és Trón, 1975)

3.3.3. Pearson-féle korrelációs együttható

Pearson-féle korrelációs együtthatóval két változó mennyiség közötti kapcsolatot vizsgálható, mely a köztük lévő kapcsolat szorosságát jellemező mérőszám. Vizsgálható, hogy van-e kapcsolat két, ugyanabban az egyénben mért különböző változó között. Ha arra vagyunk kíváncsiak, hogy ilyen kapcsolat fennáll-e, akkor korrelációt számítunk. Ennek feltétele, hogy a vizsgált minták (betegek) egy nagyobb populációból véletlenszerűen legyenek kiválasztva, minden vizsgált egyénnél megmérjük mindkét változót, a megfigyelések pedig egymástól függetlenek legyenek. (Fazekas, 2005; Somogyi és Trón, 1975)

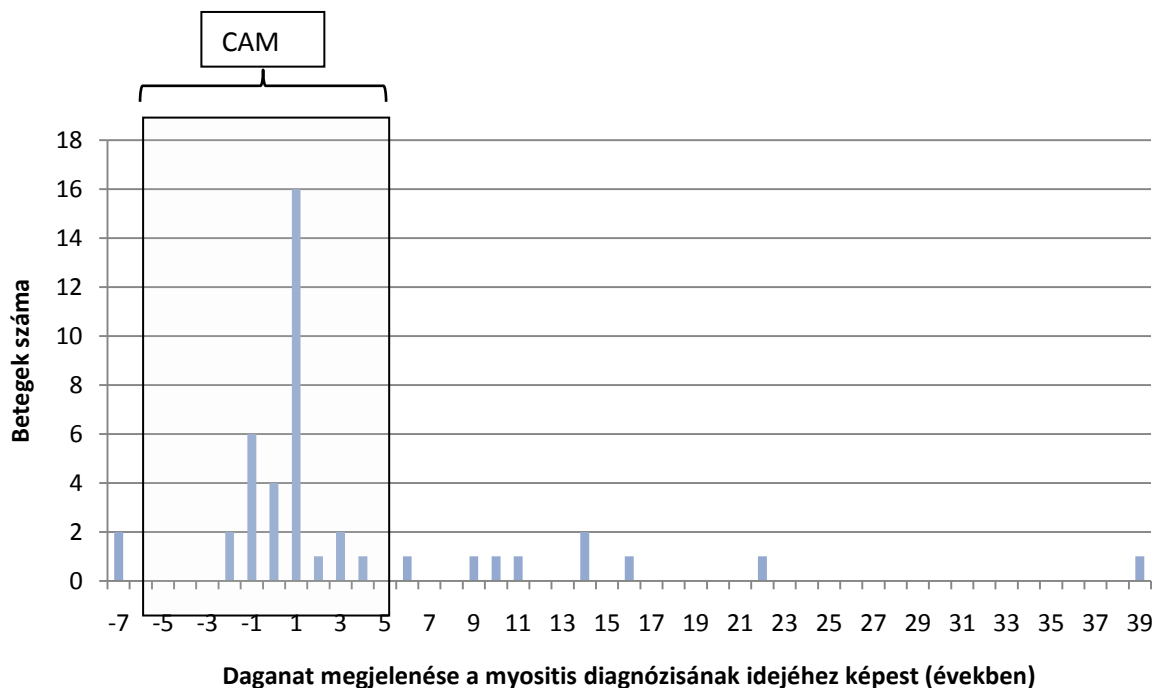
3.3.4. Mann-Whitney-féle nem parametrikus teszt

A Mann-Whitney-féle nonparametrikus teszt, amely Wilcoxon féle kétmintás próbaként is ismert, két független mintára vonatkozó hipotézist tesztl. A kétmintás t-próba nem paraméteres megfelelője, de kisebb számú megfigyelés mellett is alkalmazható. A teszt elvégzésének nem feltétele a normalitás, és alkalmazható nemcsak intervallum, hanem ordinális változókra is. Nullhipotézise, hogy a minták ugyanazon populációból származnak. (Fazekas, 2005; Somogyi és Trón, 1975)

4. Eredmények

4.1. Myositis és daganatok társulásának időbeli jellegzetességei

Az általunk vizsgált poly-, és dermatomyositises betegek esetében a társuló daganatok időben változatosan, a myositis diagnózisa előtt, azzal egy időben, illetve azt követően jelentek meg. Vizsgálatunkban a tumor-asszociált myositis kategóriába való besorolás feltételének a daganat myositis diagnózisát megelőző és követő öt éven belüli megjelenését határoztuk meg. Az általunk vizsgált – a myositis szakrendelés által gondozott – poly-, és dermatomyositises betegek között összesen 43 olyan beteget találtunk, akiknél a myositis mellett tumoros megbetegedés is előfordult. A korábban említett időintervallumot figyelembe véve a 43 beteg közül 32 felelt meg a tumor-asszociált myositis kategóriába való besorolás feltételének. (1. Ábra) A többi beteg esetében valószínűleg a myositis és daganatos betegség véletlen társulása fordult elő.



1. Ábra. A CAM beválasztási kritériuma – a myositis diagnózisa és tumor társulása között eltelt idő.

A myositis diagnózisa és a daganat megjelenése között eltelt idő átlagosan 4.2 ± 13.1 (-20.9 – 42.8) hónap volt. Dermatomyositisben ez az időtartam 2.9 ± 13.4 (-20.9 – 42.8) hónap, polymyositisben 8.29 ± 12.2 (-8.6 – 29.8) hónap volt. Az ábrán is látható, hogy a tumorok legnagyobb része (50%, 16 beteg) a myositis diagnózisát követő egy évben jelentkezett. Négy beteg esetében a myositis és a daganat diagnózisa egy időben (egy hónapon belül) történt.

4.2. Tumorral társuló dermatomyositisek klinikai és laboratóriumi jellegzetességei

Az 5. Táblázatban a tumor-asszociált dermatomyositises és tumorral nem társuló, primer dermatomyositises csoportok összehasonlításának eredményei láthatók.

A két csoport izomtüneteinek összehasonlítása során megfigyeltük, hogy míg a proximális izomgyengeség minden betegnél jelentkezett (az egyik legfontosabb diagnosztikai kritérium), a distalis izomgyengeség a tumor-asszociált csoportban nagyobb gyakorisággal fordult elő (25% vs., 11.4%). Emellett a tumorral társult myositises betegek esetében az izomtünetek általában súlyosabbak voltak, gyakrabban fordult elő mozgásképtelenség.

Jelentős különbségeket találtunk a bőrtünetek összehasonlításakor. Heliotrop rash (79.2% vs. 50%), V-jel (70.8% vs. 40.9%) és periungualis teleangiectasia (33.3% vs. 4.5%) szignifikánsan gyakoribb volt a tumorral társuló, mint a tumorral nem társuló csoportban. A Gottron-papula is gyakrabban volt megfigyelhető a tumor-asszociált csoportban (79.2% vs. 56.8%). Összességében a bőrtünetek jelentősen gyakrabban és súlyosabb formában jelentek meg a daganattal társuló dermatomyositises betegcsoportban, mint a primer dermatomyositisesben, valamint ebben a csoportban gyakrabban figyeltük meg terápia rezisztens bőrtünetek előfordulását.

Az extraskeletalis tünetek - szívizom érintettség, dysphagia - összehasonlítása során nem találtunk jelentős különbségeket a két csoport között. Extramuscularis tünetek közül a Raynaud-szindróma (20.8% vs. 52.3%) és a tüdő érintettség (interstitialis tüdőbetegség) (4.2% vs. 25%) szignifikánsan gyakoribb volt a primer, azaz tumorral nem társuló dermatomyositises csoportban. Arthralgia vagy arthritis is gyakrabban fordult elő a tumorral nem társuló csoportban (58.3% vs. 75%). Összességében az extramuscularis tünetek szignifikánsan gyakoribb előfordulását figyeltük meg a daganattal nem asszociált dermatomyositises csoportban.

Laborparaméterek között a kreatin-kináz aktivitásának növekedése mindkét csoportra jellemző, azonban gyakoribb emelkedett szintjét figyeltük meg a tumorral társuló csoportban (87.5% vs. 68.2%). Immunszerológiai eltérések közül az anti-Jo1 myositis-specifikus antitest szignifikánsan gyakoribb előfordulását tapasztaltuk a tumorral nem asszociált csoportban (0% vs. 20.5%). Az alkalmazott terápia vizsgálata során a másodvonalbeli kezelés a tumorral nem társuló csoportban volt gyakrabban szükséges (45.8% vs. 65.9%).

4.3. Tumorraal társuló polymyositisek klinikai és laboratóriumi jellegzetességei

A 6. Táblázatban a tumor-asszociált polymyositises és tumorral nem társuló, primer polymyositises csoportok összehasonlításának eredményei láthatók.

A két csoport között jelentős eltéréseket a laborparaméterek és az alkalmazott terápia vizsgálata során találtunk. A tumor-asszociált polymyositises betegcsoportban szignifikánsan gyakrabban figyeltünk meg emelkedett GOT aktivitást, mint a tumorral nem társuló csoportban (75% vs. 30%). Szintén szignifikánsan gyakrabban volt emelkedett a CRP a daganattal társuló csoportban (100% vs. 40%). Jelentős különbséget találtunk az ANF pozitivitás vizsgálatokor, amely a tumorral nem társuló csoportban fordult elő gyakrabban (0% vs. 30%). Cyclophosphamid, azaz másodvonalbeli terápia alkalmazására gyakrabban került sor a tumorral nem asszociált betegeknél (0% vs. 35%).

		Dermatomyositis		Csoportok közti különbségek		
		Tumor- asszociált	Kontroll	χ^2 (szig)	Fisher-teszt szignifikancia értéke	Man-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	
	össz. 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	
Extramuskuláris tünetek	Raynaud-szindróma	5 / 24 (20.8%)	23 / 44 (52.3%)	6.337 (p=0.012)	p=0.019*	
	Intersticiális 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 extramuskuláris 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	
	IVIIG	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	

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

		Polymyositis		Csoportok közti különbségek		
		Tumor asszociált	Kontroll	χ^2 (szig)	Fisher-teszt szignifikancia értéke	Man-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	
	össz. bőrtünet	0.38 ± 0.74 (0-2)	0.35 ± 0.59 (0-2)			p=0.940
Extraskelalis 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 tün.	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	
	IVIG	0 / 8 (0%)	0 / 20 (0%)			
	Másodvonalbeli kezelés szükségessége	3 / 8 (%)	10 / 20 (%)	0.359 (p=0.549)	p=0.686	

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

4.4. Myositissel társuló malignitások típusai

Megvizsgáltuk, hogy beteganyagunkban milyen lokalizációjú és szövettani típusú myositishez társuló daganattípusok fordulnak elő, illetve milyen ezek gyakorisága.

A leggyakrabban az emlő (29.4%) és tüdő (23.5%) daganatai fordultak elő, ezeket követték az epipharynx (5.9%), petefészek (5.9), bőr (5.9%) és vastagbél (5.9%) rosszindulatú megbetegedései. Ezek mellett pedig a daganattípusok széles skálájával találkoztunk. (7. Táblázat)

Daganat lokalizáció	n	n (DM)	n (PM)
Emlő	10 (29.4%)	8 (33.3%)	2 (20.0%)
Tüdő	8 (23.5%)	5 (20.8%)	3 (30.0%)
Petefészek	2 (5.9%)	2 (8.3%)	0
Epipharynx	2 (5.9%)	2 (8.3%)	0
Bőr	2 (5.9%)	1 (4.2%)	1 (10.0%)
Vastagbél	2 (5.9%)	1 (4.2%)	1 (10.0%)
Prostata	1 (2.9%)	1 (4.2%)	0
Fej-nyak	1 (2.9%)	0	1 (10.0%)
Leukaemia/Lymphoma	1 (2.9%)	0	1 (10.0%)
Gyomor	1 (2.9%)	1 (4.2%)	0
Méhnyak	1 (2.9%)	1 (4.2%)	0
Agy	1 (2.9%)	1 (4.2%)	0
Hólyag	1 (2.9%)	1 (4.2%)	0
Hasnyálmirigy	1 (2.9%)	0	1 (10.0%)

7. Táblázat. Myositishez társuló daganatos megbetegedések lokalizációja, és azok gyakorisága betegeink esetében

Megvizsgáltuk, hogy van-e különbség a daganatok lokalizáció szerinti előfordulásában a poly-, és dermatomyositises betegcsoport között. Az általunk vizsgált tumor-asszociált

dermato-, és polymyositises betegek között is a leggyakoribb lokalizációjú daganatok az emlő (DM-CAM: 33.3%; PM-CAM: 20%) és tüdő (DM-CAM: 20.8%; PM-CAM: 30%) malignus megbetegedései voltak. Emellett azonban fontos különbségeket is észleltünk a két csoport között. A tumor-asszociált dermatomyositises betegcsoportban az emlő és tüdő daganatait gyakoriságban a petefészek (8.3%) és epipharynx (8.3%) tumorai követték, melyek a polymyositises betegcsoportban nem fordultak elő. Szintén csak a dermatomyositises csoportban talákoztunk a prostata, a gyomor, a méhnyak, az agy és a húgyhólyag malignus megbetegedéseivel. Csak a polymyositises betegcsoportra volt jellemző a fej-nyak, a hasnyálmirigy és a vérképző rendszer daganatos betegsége. A bőr és vastagbél malignus megbetegedése mindkét csoportban előfordult.

Daganat lokalizáció	Szövetteni típus	n	n (DM)	n (PM)
Emlő	invazív ductalis carcinoma	8	6	2
	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
Bőr	melanoma malignum	1	0	1
	Kaposi sarcoma	1	1	0
Vastagbél	adenocarcinoma	2	1	1
Prostata	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

8. Táblázat. Myositishez társuló daganatok lokalizációja és szövettani típusai, és azok előfordulása a vizsgált beteganyagban

A daganatok lokalizációján kívül vizsgáltuk azok szövettani típusait is. A leggyakoribb az emlő invazív ductalis carcinoma és a tüdő adenocarcinoma típusú daganata volt, gyakoriságban ezt követte az epipharynx planocellularis carcinoma típusú rosszindulatú megbetegedése. A további lokalizációjú daganatok között a leggyakoribb szövettani altípus az adenocarcinoma volt. (8. Táblázat)

A tumorra társuló dermato-, és polymyositiszes betegcsoportok összehasonlítása során megfigyeltük, hogy míg dermatomyositisben gyakoribb az adenocarcinoma mint polymyositisben, a vérképzőrendszer malignus daganata csak polymyositisben fordult elő.

5. Megbeszélés

5.1. Vizsgálatunk jelentősége

Szakirodalmi adatok alapján bizonyítottnak tűnik az idiopathiás inflammatorikus myopathiák daganatos megbetegedésekkel való fokozott társulási hajlama. Mivel a tumorra társuló myositiszes betegek esetében a betegség prognózisát elsősorban a daganatos betegség stádiuma határozza meg, valamint ezen betegek esetében a daganat sikeres terápiaja jelentős mértékben képes csökkenteni a myositis tüneteit, nagyon fontos a tumorra társuló myositiszes betegek minél korábbi azonosítása. A diagnózis felállításában nagy segítséget nyújtanak azok a klinikai, laboratóriumi, immunszerológiai jellegzetességek, klinikai megfigyelések, melyek a két betegcsoport között különbségként jelentkeznek, így felhasználhatók a tumorra társuló myositiszes betegek kiszűrésére.

5.2. Tumorra társuló myositiszes betegeink demográfiai adatai, általános kockázati tényezők

Az általunk vizsgált időintervallumban (2006-2012) a DEOEC Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék Myositis szakrendelése által gondozott idiopathiás inflammatorikus myopathiával diagnosztizált betegek közül 43 beteg esetében diagnosztizáltak a myositis mellett daganatos megbetegedést. Közülük 32 esetében állítható fel a tumor-asszociált myositis diagnózisa. Ebben az időszakban több, mint 400 beteg állt a szakrendelés gondozásában.

Régebbi, köztük a témában előforduló legnagyobb tanulmányok eredményei, valamint a legújabb kutatási eredmények alapján is megállapítható, hogy a myositis alcsoportok közül a

legnagyobb kockázat a daganatos betegség kialakulására dermatomyositisben áll fent, így a dermatomyositis diagnózisa már önmagában kockázati tényezőnek számít. Emellett általános megállapításnak tekinthető az idősebb életkor a myositis diagnózisakor, valamint a férfi nem kockázatot növelő hatása. (Sigurgeirsson és mtsai., 1992; Chen és mtsai., 2001; Hill és mtsai., 2001; András és mtsai., 2002; Buchbinder és Hill, 2002; Wakata és mtsai., 2002; Ponyi és mtsai., 2005; Azuma és mtsai., 2011)

Myositis daganattal való társulását több myositis alcsoport esetében is leírták, leggyakrabban azonban dermatomyositisben fordul elő (emellett előfordul elsősorban polymyositisben, ritkán juvenilis myositishez, amyopathiás dermatomyositishez és zárványtestes myositishez társultan). (Sigurgeirsson és mtsai., 1992; András és mtsai., 2002) Vizsgálati eredményeink megfelelnek a szakirodalmi adatoknak, tumor-asszociált myositises betegek többsége (75 %-a) esetében a daganat dermatomyositishez társultan jelent meg: DM-CAM: 24 beteg; PM-CAM: 8 beteg (9. Táblázat).

CAM	
DM-CAM	PM-CAM
24 (75%)	8 (25%)

9. Táblázat. Tumor-asszociált myositises betegek myositis-alcsoportok szerinti megoszlása

Irodalmi adatok alapján a tumor-asszociált myositises betegek életkora magasabb a tumorról nem társuló myositises betegekhez képest. (Azuma és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005; András és mtsai.) Ilyen irányú vizsgálatot beteganyagunkon nem végeztünk, mert a tumor-asszociált betegcsoporthoz korban illesztett kontrollcsoportot rendeltünk, annak érdekében, hogy elkerüljük, hogy a kontrollcsoportba olyan betegek is bekerüljenek, akik esetében a társuló daganatos megbetegedés még nem alakult ki a fiatalabb életkora miatt, de valójában a tumor-asszociált myositises betegcsoportba tartoznak, vagy fognak tartozni a későbbekben.

Daganatos betegség kialakulásának szempontjából a myositis diagnózisakor meglévő magasabb életkor mellett kockázati tényezőnek bizonyult a férfi nem. (Azuma és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005; András és mtsai., 2002; Chen és mtsai., 2001) Vizsgálati eredményeink ezt nem támasztották alá, a tumorról társuló dermatomyositises betegcsoportunkban kétszer annyi női beteg volt, mint férfi (DM-CAM: 8/16 (F/N)), a tumor-asszociált polymyositises betegcsoportban pedig a női és férfi betegek száma megegyezett

(PM-CAM: 4/4 (F/N). A szakirodalmi adatoktól való eltérést ebben az esetben magyarázhatja az általunk vizsgált minta alacsony betegszáma.

5.2.1. Tumor-asszociált myositisek: myositis és daganatos betegség diagnózisa között eltelt idő

Vizsgálatunk során 43 olyan beteget találtunk, akiknél a myositis mellett tumoros megbetegedés is előfordult, közülük 32 felelt meg a tumor-asszociált myositis kategóriába való besorolás feltételének, mely a daganat myositis diagnózisától számított 5 éven beüli megjelenése volt (+/- 5 év). Myositis diagnózisa és a daganat megjelenése között eltelt idő betegeink körében átlagosan 4.2 ± 13.1 hónap, dermatomyositisben 2.9 ± 13.4 hónap, polymyositisben 8.29 ± 12.2 hónap volt.

A daganat kialakulásának kockázata a myositis diagnózisát követő egy éven belül a legnagyobb, ekkor diagnosztizálják a legtöbb myositishez társuló daganatos megbetegedést, az ezt az időintervallumot követő és megelőző 3-5 évben ennél kisebb mértékű, de szintén fokozott a társuló malignus megbetegedés kialakulásának kockázata (Buchbinder és Hill, 2002; Wakata és mtsai., 2002; Buchbinder és mtsai., 2001). Lehetséges magyarázat a myositis diagnózisát követő korai (körülbelül 1 éven belüli) tumor diagnózisra az, hogy régóta ismert tény a myositis daganatos betegségekkel való társulási hajlama, ami intenzív tumor kutatást indokol a myositis diagnózisát követő időszakban. A szakirodalomban található eredményeket figyelembe véve csupán az intenzív tumor kutatással nem magyarázható a daganatok ezen időintervallumon belüli nagyszámú megjelenése. Tumor-asszociált myositises betegeink körében a társuló tumorok legnagyobb része (50%, 16 beteg) a myositis diagnózisát követő egy évben jelentkezett, mely összhangban áll a szakirodalmi adatokkal. Az egy éven belüli nagyszámú daganat megjelenése ugyanakkor fel is hívja a figyelmet a myositis diagnózisakor minél hamarabb elkezdendő intenzív tumor kutatás fontosságára, az egy éven túli fokozott kockázat pedig indokolja ezen vizsgálatok rendszeres elvégzését a későbbiekben is.

5.3. Tumor-asszociált myositis kialakulásának kockázati tényezői

5.3.1. CAM-DM

Dermatomyositis esetében a myositis jellegzetes bőrtünetei gyakoribbak és jellemzően súlyosabb formában jelentkeznek, nekrotikus bőrfelenségek és a leukocytoclasticus vasculitis jelenléte is kockázati tényezőnek bizonyulnak. (Azuma és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005; András és mtsai., 2002; Chen és mtsai., 2001) Daganatos betegség társulásának kockázatát

fokozó tényezőnek bizonyultak vizsgálati eredményeink alapján: súlyos, esetenként terápia-rezisztens, akár mozgásképtelenségig fokozódó izomtünetek. 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. (Azuma és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005; András és mtsai., 2002; Chen és mtsai., 2001) Extraskelétalis tünetek vizsgálata esetében - szívizom érintettség, dysphagia - nem találtunk jelentős különbségeket. Extramuscularis tünetek esetében 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.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei közül a myositis kezdetén jelentkező magas kreatin-kináz (CK) és Westergren értékek számítanak rizikófaktornak. (Azuma és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005; András és mtsai., 2002; Chen és mtsai., 2001) Vizsgálatunkban ezek közül a kreatin-kináz gyakoribb emelkedett szintjét tudtuk kimutatni a tumorról társuló csoportban.

Immunszerológiai eltérések között fontos megfigyelés, hogy a tumorról nem társuló esetekben gyakoribb a myositis-specifikus és -asszociált autoantitestek jelenléte. (Ohashi és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005) Az anti-Jo1 myositis-specifikus antitest szignifikánsan gyakoribb előfordulását találtuk a tumorról nem asszociált csoportban.

A tumorról társuló myositises betegek gyakrabban igényelnek agresszívabb kezelést, másodvonalbeli terápia alkalmazását, mint a daganattal nem társuló esetek. (Ohashi és mtsai., 2011; Ponyi és mtsai., 2005) Beteganyagunkon végzett megfigyeléseink nem feleltek ezen szakirodalmi adatoknak, másodvonalbeli kezelés a tumorról nem társuló csoportban volt gyakrabban szükséges, azonban a különbség nem volt szignifikáns.

5.3.2. CAM-PM

Irodalmi adatok és saját vizsgálati eredményeink alapján is megállapítható, hogy 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. (Sigurgeirsson és mtsai, 1992; Chen és mtsai., 2001; Hill és mtsai., 2001; András és mtsai., 2002; Buchbinder és Hill, 2002; Wakata és mtsai., 2002; Ponyi és mtsai., 2005; Azuma és mtsai., 2011) A beteganyagunk vizsgálata során kapott eltérések elsősorban a vizsgálati minta kis esetszáma miatt inkább érdekességként értékelhetők. Elsősorban a laboratóriumi eltérések vizsgálata során kaptunk jelentős különbségeket: a tumor-asszociált polymyositises betegcsoportban szignifikánsan gyakrabban találtunk emelkedett GOT aktivitást és CRP szintet, mint a daganattal nem társuló csoportban. ANF pozitivitás a tumorról nem társuló csoportban fordult elő gyakrabban.

5.3.3. CAM-tumortípusok

Számos lokalizációjú és szövettani típusú daganat társulása figyelhető meg myositisben, a legtöbb tumor-asszociált myositis témában végzett tanulmány vizsgálja a daganattípusok előfordulási gyakoriságát. A leggyakoribb daganattípusok kisebb eltérésekkel általában megegyeznek az egyes közleményekben. (10. Táblázat) A leggyakoribb myositishez társuló daganattípusok:

Sigurgeirsson és mtsai, 1992	<ol style="list-style-type: none"> 1. emlő 2. tüdő 3. vastagbél 4. petefészek, hasnyálmirigy
Hill és mtsai., 2001	<ol style="list-style-type: none"> 1. tüdő 2. petefészek 3. vastagbél
András és mtsai., 2002	<ol style="list-style-type: none"> 4. emlő 5. vastagbél 6. epipharynx, gyomor, bőr
Wakata és mtsai., 2002	<ol style="list-style-type: none"> 1. tüdő 2. méh 3. gyomor

Azuma és mtsai., 2011	<ol style="list-style-type: none"> 1. gyomor 2. vastagbél 3. petefészek 4. tüdő, thymus, hasnyálmirigy, emlő, NHL
Saját beteganyagunk	<ol style="list-style-type: none"> 1. emlő 2. tüdő 3. vastagbél, petefészek, bőr, epipharynx,

10. Táblázat. Myositishez társuló daganatok gyakorisága a daganat lokalizációja szerint

Megállapítható, hogy a leggyakoribb társuló tumor típusok tanulmányok és saját eredményeink alapján is a tüdő, emlő, vastagbél, petefészek, hasnyálmirigy, gyomor, epipharynx, bőr, valamint a vérképzőrendszer daganati, melyek megfelelnek a nyugati országokban előforduló gyakori daganattípusoknak. (Sigurgeirsson és mtsai, 1992; Hill és mtsai., 2001) Érdekes megfigyelés ugyanakkor, hogy az ázsiai tanulmányok (Chen és mtsai, 2001) szerint a leggyakoribb társuló daganattípus a – egyébként ezen a területen eredetileg is nagyon gyakori – nasopharyngealis carcinoma és gyomorrák. Az eredmények azt sugallják, hogy a társuló rosszindulatú betegségek típusa, helye az idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedőknél párhuzamot mutat az adott daganattípus etnikai és regionális megjelenésének gyakoriságával.

Poly-, és dermatomyositisben különböző lokalizációjú és szövettani típusú daganatos megbetegedések előfordulása jellemző.

Dermatomyositis:

1. tüdő daganatai
2. petefészek daganatai
3. hasnyálmirigy daganatai
4. gyomor és vastagbél daganatai
5. lymphomák (Hodgkin-, és non-Hodgkin)

Polymyositis:

1. tüdő daganatai
2. húgyhólyag daganatai
3. non-Hodgkin lymphoma

Myositissal 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 (Hill és mtsai., 2001). Vizsgálati eredményeink alapján mindkét csoportban leggyakoribbak a tüdő és emlő daganatos megbetegedései. Tumor-asszociált dermatomyositises betegcsoportunkban gyakoriságban ezeket a petefészek és epipharynx tumorai követték. Ezek a polymyositises betegcsoportban nem fordultak elő. Vizsgálatunkban a vérképző rendszer malignus megbetegedése csak polymyositishez társultan fordult elő.

6. Következtetések

Számos olyan közlemény található az irodalomban, melyek megkísérelték azonosítani azokat a kockázati tényezőket, melyek myositis fennállása esetén fokozzák egy daganatos betegség kialakulásának kockázatát. Beteganyagunk vizsgálatával mi is ezt tűztük ki célul, valamint kapott eredményeinket összevetettük a szakirodalmi adatokkal.

Bizonyítottnak látszik, hogy a myositises betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk daganatos megbetegedés kialakulására. Ez a megfigyelés indokolttá teszi a myositissel diagnosztizált betegeknél egy esetleg már meglévő vagy később kialakuló malignus folyamat utáni kutatást. Nincs egységes álláspont arra vonatkozóan, hogy milyen intenzívnek kell lennie ennek a tumor kutatásnak. Ebben nyújthatnak segítséget azok a prognosztikai faktorként is felhasználható eltérések a tumorról asszociált és nem asszociált betegcsoportokban, melyek a daganatos betegség kialakulása szempontjából fokozott kockázati tényezőknek bizonyulnak. Mivel elsősorban dermatomyositisben a daganat kialakulásának kockázata a diagnózis felállítása után még évekig magas marad, nagyon fontos a betegek követése, daganatos megbetegedés gyanúját keltő tünetek esetén pedig intenzív kivizsgálás szükséges (Rovensky és Tuchynova, 2000;).

Minden myositissel diagnosztizált betegnél elvégzendő egy komplett fizikális vizsgálat, rutin laboratóriumi vizsgálat, széklet-vér vizsgálat, mellkas-röntgen, és hasi ultrahang vizsgálat. Amennyiben ezek eredményei vagy a tünetek alapján fennáll egy malignus betegség kialakulásának gyanúja, a vizsgálatok kiegészítendőek a következőkkel: hasi, mellkasi vagy kismencedei CT, a gastrointestinalis és légzőrendszer endoszkópos vizsgálata, mammográfia, nőgyógyászati és urológiai kivizsgálás, részletes laborvizsgálatok, tumormarkerek szűrése, esetleg csontvelő-biopszia. Azonban mindenképpen szem előtt tartandó, hogy a negatív eredmények nem zárják ki egy későbbi daganatos betegség kialakulását, így a vizsgálatokat a későbbiekben is rendszeresen meg kell ismételni, nagyon

fontos a betegek hosszú távú követése. (Hill és mtsai., 2001; András és mtsai., 2002; Rovensky és Tuchynova, 2000)

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 mortalitást nem is akadályozzuk meg vagy a túlélést nem növeljük, a rosszindulatú megbetegedés korai felfedezésével és kezelésével a myositisből fakadó életminőség-romlást csökkenteni tudjuk.

Irodalomjegyzék

- András C.; Ponyi, A.; Constantin, T.; Csiki, Z.; Illés, A.; Szegedi, G.; Dankó, K.; (2002) Myositisek tumorról történő társulása. *Magy Onkol.* 46, 253-259.
- Azuma, K.; Yamada, H.; Ohkubo, M.; Yamasaki, Y.; Yamasaki, M.; Mizushima, M.; Ozaki, S.; (2011) Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 21, 178-183.
- Bielsa, I.; (2009) New autoantibodies in dermatomyositis. *Actas Dermosifiliogr.* 100, 182-189.
- Bohan, A.; Peter, J. B. (1975) Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 292, 344-347.
- Bohan, A.; Peter, J. B. (1975) Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 292, 344-347.
- Buchbinder, R.; Hill, C. L.; (2002) Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 4, 415-426.
- Buchbinder, R.; Forbes, A.; Hall, S.; (2001) Dennett, X.; Giles, G.; Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 134, 1087-1095.
- Casciola-Rosen, L.; Nagaraju, K.; Plotz, P.; Wang, K.; Levine, S.; Gabrielson, E.; Corse, A.; Rosen, A.; (2005) Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med.* 201, 591-601.
- Chen, Y.J.; Wu, C.Y.; Shen, J.L.; (2001) Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 144, 825-831.
- Chinoy, H.; Fertig, N.; Oddis, C. V.; Ollier, W. E.; Cooper, R. G.; (2007) The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 66, 1345-1349.
- Dalakas, M. C.; (2012) Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmun Rev.* 11, 203-206.

- Dalakas, M. C.; Hohlfeld, R.; (2003) Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362, 971-982.
- Dankó, K.; Ponyi, A.; Constantin, T.; (2006) Újabb adatok a gyulladásos izombetegségekről. *Lege Artis Medicine* 16, 445-452.
- Fazekas, I. (2005) Bevezetés a matematikai statisztikába. Debreceni Egyetemi Kiadó
- Furst, D. E.; Amato, A. A.; Iorga S. R.; Gajria, K.; Fernandes A. W.; (2012) Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve*. 45, 676-683.
- Gunawardena, H., Betteridge, Z. E., McHugh, N. J. (2009) Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*. 48, 607-612.
- Hill, C.L.; Zhang, Y.; Sigurgeirsson, B.; Pukkala, E.; Mellekjaer, L.; Airio, A.; Evans, S. R.; Felson, D. T.; (2001) Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 357, 96-100
- Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K, Matsushita T, Orito H, Hamaguchi Y, Yanaba K, Itoh M, Asano Y, Seishima M, Ogawa F, Sato S, Takehara K.; (2007) Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 46, 25-28.
- Kankelheit, H.; (1916) Über primäre nichteitrige polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med*. 120, 335-349.
- Marie, I.; (2012) Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 14, 275-285.
- Ohashi, M.; Shu, E.; Tokuzumi, M.; Fujioka, K.; Ishizuka, T.; Hara, A.; Fujimoto, M.; Kaji, K.; Seishima, M.; (2011) Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastasis originating from an unknown site. *Acta Derm Venereol*. 91, 84-85.
- Ponyi, A.; Constantin, T.; Garami, M.; András, C.; Tállai, B.; Vánca, A.; Gergely, L.; Dankó, K.; (2005) Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci*. 1051, 64-71.

- Prieto, S.; Grau, J. M.; (2010) The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. *Autoimmun Rev.* 9, 330-334.
- Rovensky, J.; Tuchynova, A. (2000) Polymyalgia Rheumatica, Temporal Arteritis and Occurrence of Malignant Tumors. Schoenfeld, Y.; Gershwin (Eds): *Cancer and Autoimmunity*, 1st Edition. Elsevier, Amsterdam. pp. 88-89.
- Sigurgeirsson, B.; Lindelöf, B.; Edhag, O.; Allander, E.; (1992) Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med.* 326, 363-367.
- Somogyi, B., Trón, L. (1975) *Biometriai alpfogalmak I. éves orvostanhallgatók számára.* Debrecen, Kézirat
- Stertz, G.; (1916) Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* Berl Klin Wochenschr. 53, 489.
- Sultan, S. M.; Isenberg, D. A. (2010) Re-classifying myositis. *Rheumatology (Oxford)* 49, 831-833.
- Szűcs, G. (2011) Szisztémás autoimmun – reumatológiai kórképek. In Szekanecz, Z. szerk. *Reumatológia Egyetemi Jegyzet.* Budapest, Springmed Kiadó. 170-174.
- Targoff, I. N.; Mamyrova, G.; Trieu, E. P.; Perurena, O.; Koneru, B.; O'Hanlon, T. P.; Miller, F. W.; Rider, L. G.; Childhood Myositis Heterogeneity Study Group; International Myositis Collaborative Study Group.; (2006) A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 54, 3682-3689.
- Wakata, N.; Kurihara, T.; Saito, E.; Kinoshita M.; (2002) Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol.* 41, 729-734.
- Zampieri, S.; Valente, M.; Adami, N.; Biral, D.; Ghirardello, A.; Rampudda, M. E.; Vecchiato, M.; Sarzo, G.; Corbianco, S.; Kern, H.; Carraro, U.; Bassetto, F.; Merigliano, S.; Doria, A.; (2010) Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev.* 9, 449-453.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki, Prof. Dr. Zeher Margit Intézetvezető Asszonynak, hogy a DEOEC Belgyógyászati Klinika Immunológiai Tanszékén lehetővé tette számomra a TDK pályamunkám elkészítését.

Hálával tartozom témavezetőmnek, Prof. Dr. Dankó Katalinnak és Dr. Nagy-Vincze Melindának a TDK pályamunkám elkészítésében nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom Dr. Jakab Andrásnak a statisztikai kiértékelésekben nyújtott segítségéért.

A kutatás 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 konvergencia program*” című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



Függelék

Pályamunkám elkészítése során feladataim voltak:

- Kapcsolódó szakirodalom áttekintése
- Betegek klinikai, laboratóriumi adatainak összegyűjtése a rendelkezésre álló klinikai dokumentációk felhasználásával
- Betegek adatainak rendszerezése, elemzése, a betegek adataiból adatbázis létrehozása, eset és kontroll csoportok klinikai jellemzőinek statisztikai kiértékelése
- Statisztikai elemzés az SPSS 17.0 szoftverrel