

Antisyntetasesyndrom

Bakgrunn. Inflammatorisk muskelsykdom er vanligvis blitt klassifisert i tre grupper: polymyositt, dermatomyositt eller inklusjonslegememyositt. Nyere immunologisk forskning gjør det nå mulig å inndele sykdommene etter forekomst av myosittspesifikke autoantistoffer.

Metode. Fire pasienter med anti-Jo-1-antistoff presenteres.

Resultater og fortolkning. Alle pasientene hadde myositt, men det kliniske bildet ble dominert av interstitiell lungesykdom. Denne krevde langvarig og aggressiv immun-suppressiv behandling. En pasient hadde polyartritt og mekanikerhånd, en annen pasient hadde subkutan kalsinose. Gottrons tegn ble funnet hos to pasienter, mens en pasient hadde Gottrons papler. To pasienter hadde Raynauds fenomen. Klinikere bør være oppmerksomme på antisyntetasesyndrom hos pasienter med interstitiell lungesykdom. Bestemmelse av anti-Jo-1-antistoff bør inngå som rutine ved utredningen av slike pasienter.

De idiopatiske inflammatoriske myopati er omfatter en gruppe sykdommer som karakteriseres av betennelsesaktige forandringer i tverrstripet muskulatur. Polymyositt, dermatomyositt og sannsynligvis også inklusjonslegememyositt tilhører denne sykdomsgruppen. Ved polymyositt utvikles symmetrisk muskelsvakheter hovedsakelig i ekstremitetenes proksimale muskulatur, mens det ved dermatomyositt også sees hudforandringer. Disse består av periorbitalt heiotropt utslett samt Gottrons papler og Gottrons tegn. Gottrons papler er palpable erytematøse forandringer, særlig over fingrenes grunnledd, mens Gottrons tegn kun angir erytem. Hos voksne med dermatomyositt foreligger det overhyppighet av malign sykdom (1).

I den senere tid er det blitt vanlig å klassifisere de inflammatoriske myopati er etter typen autoantistoff. De myosittspesifikke autoantistoffene inndeles i tre grupper (tab 1). Anti Signal Recognition Particle-antistoff er assosiert med alvorlig myositt og dårlig respons på behandling (2). Anti-Mi-2-autoantistoffer sees ved klassisk dermatomyositt.

Den tredje gruppen av myosittspesifikke autoantistoffer representeres av antisyntetaseantistoffene. Disse antistoffene er rettet mot enzymer som katalyserer tilheftingen av aminosyrer til transfer-RNA (tRNA) (3). Flere typer av antisyntetaseantistoffer er kjent (tab 1),

Jan Tore Gran

jan.tore.gran@rikshospitalet.no

Revmatologisk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

Gran JT.

Antisyntetase syndrome

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2270–2

Background. Traditionally, idiopathic inflammatory myopathies have been classified into three groups; polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. Recent developments in immunology have improved our knowledge and it is now possible to classify these disorders according to the presence of myositis-specific autoantibodies.

Materials and methods. Four adult patients with anti-Jo-1 antibodies, one male and three females are presented.

Results. All patients had myositis, but interstitial lung disease represented the main clinical manifestation. One patient had polyarthritis and mechanic hands. Two patients had Gottron's sign, one had Gottron's papules and one female patient had subcutaneous calcinosis. Raynaud's phenomenon was present in two patients.

Interpretation. Patients presenting with interstitial lung disease should be carefully evaluated for the antisyntetase syndrome.

men det kliniske bildet synes uavhengig av hvilket som påvises (tab 2). En svært hyppig sykdomsmanifestasjon ved antisyntetasesyndrom er interstitiell lungesykdom, som både kan dominere det kliniske bildet og også være første sykdomstegn. Da syndromet synes å være lite kjent blant kolleger, ønsker vi å omtale fire slike pasienter.

Pasient 1. En tidligere stort sett frisk 57 år gammel kvinne fikk i forbindelse med en rutinemessig røntgenundersøkelse påvist bilateral lungefibrose. Få måneder senere merket hun diffuse muskelpager, og muskelbiopsi viste enkelte små lymfocytinfiltrater og økt ekspresjon av MHC1 (Major Histocompatibility Complex klasse 1) perifasikulært. SR var 23 mm, CK 123 U/l, hun var anti-ENA-positiv og anti-Jo-1-positiv. På grunn av beskjedne plager ble det først ti måneder senere tatt høyoppløsningscomputertomografi av lungene. Denne viste subpleurale forandringer bilateralt, forenlig med idiopatisk fibrose. Fem måneder senere angav pasienten moderat dyspné ved anstrengelse, og lungefunksjonsundersøkelse viste FEV₁ 1,79 l (81 % av forventet), FVC 2,08 l (80 % av forventet) og normal FEV-prosent. Det ble konkludert med restriktiv ventilasjonsinnskrenkning.

Ved innleggelse to måneder senere klaget hun over tiltakende dyspné, og høyoppløsningscomputertomografi viste nå moderat uttalt fibros lungesykdom med innslag av endestadiumforandringer basalt bilateralt samt minimale mattglassforandringer. I tillegg til meget lett redusert kraft i lærmuskulaturen ble det funnet erytematøse forandringer over fingrenes grunn-

ledd, forenlig med Gottrons tegn. SR var 40, CK 107. Tilstanden ble oppfattet som antisyntetasesyndrom, og det ble startet behandling med intravenøs puls av cyklofosfamid og perorale kortikosteroider. Ved kontroll etter seks pulsbehandlinger rapporterte pasienten betydelig bedring med hensyn til dyspné. Nye målinger av lungefunksjonen ble ikke utført.

Pasient 2. En kvinne, 19 år gammel, var plaget av hoste, hevelse i hender og Raynauds fenomen. Røntgenundersøkelse viste bilaterale lungefortetninger basalt. Test for anti-Jo-1-antistoff var positiv. Lungebiopsi viste multifokal, dels nodulær og dels septal lymfocytinfiltrasjon, forenlig med obliterativ bronkiolitt. Muskelbiopsi viste ingen sykelige forandringer. Et år senere startet man behandling med 40 mg prednisolon per os med senere tillegg av azatioprin, som måtte seponeres etter to måneder på grunn av økte leverenzymverdier.

21 år gammel merket pasienten nedsatt kraft i proksimal muskulatur i underkremittene, og hun utviklet Gottrons tegn over samtlige grunnledd i fingrene. CK var 2 457 U/l, LD 1 106 U/l, ASAT 115 U/l og ALAT 103 U/l. FVC var 2,3 og FEV₁ 2,0, henholdsvis 61 % og 62 % av forventet. FEV-prosent var 89, noe forhøyet. Det ble konkludert med restriktiv ventilasjonsinnskrenkning. Ny muskelbiopsi ett år senere viste uttalt inflammatorisk nekrotiserende myopati. Elektromyografi viste et blandet bilde med både nevropatiske og myopatiske forandringer. Behandling med perorale kortikosteroider i høy dose med tillegg av metotreksat reduserte i løpet av to måneder CK til 352 og LD til 637. På grunn av stigende leverenzymmer ble metotreksat erstattet av ciklosporin og hydroksyklorokin.

På grunn av fortsatt betydelig dyspné ved anstrengelse ble det fem år etter sykdomsdebut utført høyoppløsningscomputertomografi, som viste uttalt interstitielle lungeforandringer. Den ventilatoriske lungefunksjon hadde nå sunket til 50 % av forventet, og året etter ble det startet behandling med intravenøse pulser av cyklofosfamid. Dette hadde ingen effekt, og høyoppløsningscomputertomografi viste økende bikakeforandringer (honeycombing), men også noen mattglassforandringer. Etter dette har pasientens lungefunksjon forverret seg ytterligere, og to månedlige behandlinger med intravenøs gammaglobulin (oktagam 400 mg per kg kroppsvekt) har heller ikke gitt ønsket effekt. Pasienten utredes nå med tanke på lungetransplantasjon.

Pasient 3. En tidligere frisk 39 år gammel mann merket lett redusert allmenntilstand og etter hvert smerter i de fleste små og store ledd. SR og CRP var normale, men CK var lett forhøyet til 1 000. Muskelbiopsi viste ingen sykelige forandringer. Tester på ANA, ENA og anti-Jo-1-antistoff var alle positive. To måneder senere merket han økende dyspné ved anstrengelser, og høyoppløsningscomputertomografi av lunger viste mattglassforandringer og bronkiektasier. FEV₁ var 50 % av forventet.

Ved undersøkelse ett år senere fant man artritt i enkelte av fingrenes midt- og grunnledd og Gottrons papler over fingergrunnledd. SR var 6 mm og leukocytter 11,3 10⁹/l. Røntgenundersøkelse viste retikulært pregede lungefortetninger bilateralt. Han merket etter hvert økende dyspné og leddsmerter, og det ble fem måneder senere også funnet mekanikerhånd med avflassing i enkelte fingerpulpas. SR var 6, CRP 9 mg/l. CK 1 532, ASAT 109 U/l, ALAT 94 U/l, LD 872 U/l

og Hb 13,8 g/100 ml. Man avstod fra muskelbiopsi, da man fant at diagnosen antisynthetase-syndrom var sikker. Det ble startet behandling med perorale kortikosteroider og månedlige pulser av cyklofosamid (500 mg intravenøst per puls). Etter tre pulsbehandlinger merket pasienten betydelig bedring, men etter ytterligere seks pulser fikk han økende dyspné. Høyoppløsningscomputertomografi viste nå økende mattglassforandringer, og høydose (1 000 mg) pulsbehandling med cyklofosamid ble igangsatt.

Pasient 4. En 18 år gammel kvinne utviklet Raynauds fenomen i begge hender. Tre år senere merket hun smerter i hender og håndledd samt svakhet i proksimale deler av ekstremitetene. Det ble påvist forhøyet CK (konsentrasjon ikke kjent), det var positiv test for anti-Jo-1-antistoff, og muskelbiopsi fra høyre lår viste nekrotiserende myositt. Pasienten hadde også moderat dyspné ved anstrengelser, og røntgenundersøkelse av lunger viste forandringer forenlig med fibroserende alveolitt. Initialt ble hun behandlet med perorale kortikosteroider, med startdose 80 mg prednisolon daglig. På grunn av stort steroidbehov ble det supplert med først ciklosporin, senere azatioprin, metotreksat og sulfasalazin, men uten at det var mulig å dosere prednisolon lavere enn 20 mg daglig.

Hun ble 25 år gammel innlagt til ny vurdering på grunn av økende funksjonsdyspné. Lungefunksjonsundersøkelse viste FVC 2,3 l (53 % av forventet), FEV₁ 1,9 l (52 % av forventet). Blodanalyser viste SR 30 mm, CRP 45 mg/l, ASAT 45 U/l, ALAT 29 U/l, LD 482 U/l og CK 461 U/l. Hun ble behandlet med ytterligere økning av peroralt prednisolon.

30 år gammel utviklet hun smertefull subkutan kalsinose på innsiden av lårene, ved crista iliaca, lysker, armhuler, knehaser, på sacrum og på distale armer. Høyoppløsningscomputertomografi av lungene viste forandringer forenlig med interstitiell pneumoni. Det utviklet seg nå tiltakende funksjonsdyspné, og lungefunksjonsundersøkelser viste vitalkapasitet 1,6 l (39 % av forventet) og FEV₁ 1,3 l (37 % av forventet). Det ble konkludert med restriktiv ventilasjonsinnskrenkning med progrediering de siste årene. Verdier for CK var normale. Behandling med cyklofosamid gitt som intermitterende intravenøse pulser ble startet.

Diskusjon

De inflammatoriske myopatier er en sjelden sykdomsgruppe, med en samlet årlig insidens på bare 5–10 nye tilfeller per million (4, 5). Definitiv diagnose stilles oftest på grunnlag av typiske forandringer ved muskelbiopsi, forhøyede muskelenzymer i serum og tegn til myopati ved EMG (tab 3) (6). Hyppigst sees sykdommene i aldersgruppen 45–68 år (7), men barn angripes også.

Omkring en tredel av pasienter med inflammatorisk myopati har myosittspesifikke autoantistoffer som er rettet mot intracellulære og vanligvis intracytoplasmatiske molekyler. De vanligste muskelspesifikke autoantistoffer er av typen antisynthetaseantistoffer (8). Antisynthetaseantistoffer er rettet mot aminoacyltransfer-RNA-syntetaser, som er en gruppe enzymer som sørger for å hefte tRNA til sin korresponderende aminosyre (2). Hyppigst påvises anti-Jo-1-antistoff, som ble funnet hos alle våre fire pasienter. Opptreden av antisynthetaseantistoffer kan forutgå kliniske symptomer (9), hvilket kan tyde på at de er av etiopatogenetisk betydning.

Tabell 1 Myosittspesifikke autoantistoffer

Anti Signal Recognition Particle-antistoff
Anti-Mi-2-antistoff
Antisynthetaseantistoffer
Antiasparaginyl-tRNA-syntetase (anti-KS)
Antiisoleucyl-tRNA-syntetase (OJ)
Antihistidyl tRNA-syntetase (Jo-1)
Antitreonil tRNA-syntetase (PL-7)
Antialanil tRNA-syntetase (PL-12)

Tabell 2 Hovedmanifestasjoner ved antisynthetasesyndrom

Myositt
Interstitiell lungesykdom
Raynauds fenomen
Artritt
Mekanikerhånd

Tabell 3 Diagnostiske kriterier for polymyositt og dermatomyositt (6)

Proksimal muskelsvakhet
Histologisk påvist myositt
Myogene forandringer ved EMG
Forhøyede muskelenzymverdier
For diagnosen polymyositt eller dermatomyositt kreves minst tre kriterier oppfylt

Tabell 4 Startsymptomer av lungesykdom ved antisynthetasesyndrom (9)

Akutt type med hurtig progredierende dyspné og hypoksemi i løpet av en måned
Kronisk type hvor dyspneen utvikler seg gradvis
Asymptomatisk type (ingen symptomer, men lungeforandringer påvist radiologisk)

Tabell 5 Typer artrittsykdom ved antisynthetaseantistoffsyndrom (6)

Ikke-deformerende artritt med subluksasjon i fingrenes ytterledd (særlig tompler)
Ikke-deformerende artritt i småledd
Destruktiv artrittsykdom

Pasienter med antisynthetasesyndrom har svært ofte interstitiell lungesykdom, som karakteriseres av infiltrater av monocytter, lymfocytter og polymorfonukleære leukocytter, samt interstitiell fibrose (10). Hos alle våre pasienter dominerte lungesykdommen

det kliniske bildet, og den utviklet seg meget tidlig i sykdomsforløpet. Lungesykdommen arter seg likt for pasienter med polymyositt og dermatomyositt, og inndeles etter startsymptomene i tre grupper (tab 4). De vanligste symptomer er tørrhoste og dyspné ved anstrengelser (10). Dette var også de dominerende lungesyntomer hos våre pasienter. Pasient 1 fikk imidlertid tilfeldig påvist røntgenologiske lungeforandringer forenlig med interstitiell lungesykdom før de kliniske symptomer utviklet seg.

Lungefunksjonsundersøkelser viser restriktiv ventilasjonsinnskrenkning, og redusert diffusjonskapasitet skal være den mest sensitive undersøkelsesmetode (10). Røntgenundersøkelse av lunger viser interstitielle og eventuelt alveolære infiltrater hovedsakelig basalt (10), hvilket ble funnet hos alle våre pasienter. Høyoppløsningscomputertomografi viser subpleural konsolidering (10), og metoden kan gi et inntrykk av graden av fibrose og inflammasjon, hvilket er viktig for å vurdere behandlingsopplegget. Bronkoalveolær lavage kan også benyttes til å påvise inflammatorisk aktivitet i lungene. Immunsuppressiv terapi bør forbeholdes pasienter med klare tegn til inflammasjon.

Myositt, som vanligvis gir svakhet i proksimal muskulatur, kan ofte mangle i sykdommens startfase (11). De histologiske funn i muskelbiopsi viser ved antisynthetasesyndrom typiske forandringer med nekrotiserende myositt. Hos våre pasienter forårsaket ikke muskelsvakheten noen vesentlig grad av funksjonssvekkelse, og var ikke til stede ved sykdomsdebut hos to av pasientene. Muskelenzymene var hos tre av våre pasienter kun moderat forhøyet, og en pasient hadde muskelenzymer innen normalområdet.

Mange av pasientene med antisynthetasesyndrom har også artrittsykdom (tab 5). Pasient 3 hadde da også aktiv artritt i flere ledd. I tillegg hadde han mekanikerhånd. Det er relativt typisk for antisynthetasesyndrom, og ytrer seg med deskvasjon av huden i fingerpulp.

Både ved dermatomyositt og ved antisynthetasesyndrom sees Gottrons papler og Gottrons tegn. To av våre pasienter hadde Gottrons tegn. I tillegg kan enkelte pasienter ha Raynauds fenomen, siccasymptomer og sklerodaktyli (2, 10).

Diagnosen antisynthetasesyndrom stilles på grunnlag av myositt, lungeforandringer og påvisning av autoantistoff. At behandlingen ble igangsatt sent hos alle de fire pasientene, viser tydelig at det foreligger usikkerhet omkring diagnostikken. Den tydelige variasjon i valg av behandling viser videre at det ikke foreligger noe kjent og standardisert behandlingsopplegg for denne pasientgruppen. Behandlingen er immunsuppressjon, oftest med start av perorale kortikosteroider (12). Ved dermatomyositt bør man også gi hydroksyklorokin (12). Ved manglende remisjon suppleres behandlingen med cyklo-

fosfamid gitt som intravenøse pulser. Andre behandlingsalternativer er metotreksat og intravenøs gammaglobulin.

Remisjon oppnås hos 25–70 % av pasientene, men 6–40 % har senere tilbakefall. Residiv er beskrevet så sent som sju år etter remisjon (13). Dessverre kan noen pasienter i likhet med vår pasient 2 ende opp i terminal lungesvikt.

Antisyntetasesyndrom synes å være lite kjent blant norske leger. Diagnosen er særlig aktuell ved interstitiell lungesykdom, og bestemmelse av anti-Jo-1-antistoff burde inngå rutinemessig i utredningen av slike pasienter. Pasientene bør henvises annenlinjetjenesten, hvor revmatologer og lungeleger bør samarbeide tett omkring diagnostikk og behandling.

Litteratur

1. Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 498–500.
2. Hengstman GJD, van Engelen BGM, Egberts WTMV, van Venrooij WJ. Myositis-specific autoantibodies: overview and recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 476–82.
3. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 475–81.
4. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA. Incidence of polymyositis and dermatomyositis; a 20 year study of hospital diagnosed cases in Allegheny county, PA 1963–1982. *J Rheumatol* 1990; 17: 1329–34.
5. Patrick M, Buchbinder R, Jolley D, Dennet X, Buchanan R. Incidence of inflammatory myopathies in Victoria, Australia, and evidence of spatial clustering. *J Rheumatol* 1999; 26: 1094–100.
6. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344–7.
7. Oddis CV, Medsger TA, Cooperstein LA. A subluxing arthropathy associated with the anti-Jo-1 antibody in polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1640–5.
8. Petruszewicz IH, Oledzka EK, Miller FW, Chorzeliska MJ, Targoff IN, Kostanecka MB et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1257–66.
9. Miller FW, Waite KA, Biswas T, Plotz PH. The role of an autoantigen, histidyl-tRNA synthetase, in the induction and maintenance of autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9933–7.
10. Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 501–8.
11. Schmidt WA, Wetzel W, Friedlender R, Lange R, Sørensen HFK, Lichey HJ et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies – an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 371–7.
12. Oddis CV. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 492–7.
13. Lee W, Zimmermann B, Lally EV. Relapse of polymyositis after prolonged remission. *J Rheumatol* 1997; 24: 1641–4.

○