

Kliničke karakteristike pacijenata s anti-sintetaza sindromom

Vurić, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:380323>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Karla Vurić

KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA S ANTI-SINTETAZA SINDROMOM

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Karla Vurić

KLINIČKE KARAKTERISTIKE PACIJENATA S ANTI-SINTETAZA SINDROMOM

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 28. lipnja 2024. godine na Katedri za internu medicinu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Igor Barković, dr. med.
2. Prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.
3. Izv. prof. dr. sc. Ivan Bubić, dr. med.

Rad sadrži 42 stranice, 12 slika, 3 tablice i 29 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Srđanu Novaku na iznimnom strpljenju, uloženom vremenu i stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Također, željela bih se zahvaliti specijalizantu Filipu Miriću, dr. med. na pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na podršci, motivaciji i ljubavi.

SADRŽAJ

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | UVOD | 1 |
| 1.1 | DEFINICIJA ANTI-SINTETAZA SINDROMA | 1 |
| 1.2 | EPIDEMIOLOGIJA | 1 |
| 1.3 | ETIOLOGIJA | 2 |
| 1.4 | KLINIČKA SLIKA | 3 |
| 1.4.1 | Miozitis..... | 5 |
| 1.4.2 | Intersticijska bolest pluća | 5 |
| 1.4.3 | Artritis | 6 |
| 1.4.4 | Ostale kliničke karakteristike | 7 |
| 1.5 | DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK..... | 9 |
| 1.6 | LIJEČENJE | 14 |
| 2 | SVRHA RADA | 18 |
| 3 | ISPITANICI I POSTUPCI | 18 |
| 3.1 | ISPITANICI..... | 18 |
| 3.2 | POSTUPAK PRIKUPLJANJA PODATAKA | 18 |
| 3.3 | OBRADA REZULTATA | 19 |
| 4 | REZULTATI | 19 |
| 5 | RASPRAVA | 29 |
| 6 | ZAKLJUČAK | 33 |
| 7 | SAŽETAK | 35 |
| 8 | SUMMARY | 36 |
| 9 | LITERATURA | 37 |
| 10 | ŽIVOTOPIS | 42 |

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ASS – anti-sintetaza sindrom

IIM – idiopatske upalne miopatije

PM – polimiozitis

DM - dermatomiozitis

ARS – aminoacil-tRNA sintetaza

ILD – intersticijska bolest pluća

MHC – glavni sustav tkivne podudarnosti

HisRS – histidil-tRNK sintetaza

AENEAS – Američka i Europska mreža za anti-sintetaza sindrom

RP ILD – rapidno progresivna intersticijska bolest pluća

CTD – bolesti vezivnoga tkiva

RA – reumatoidni artritis

RF – reumatoidni faktor

ACR – Američko reumatološko društvo

TNF – faktor tumorske nekroze

RP – Raynaudov fenomen

PAH – plućna arterijska hipertenzija

MSAs – miozitis-specifična protutijela

MAAs – s miozitisom povezana protutijela

ANA – antinuklearna protutijela

CK – kreatin kinaza

LDH – laktat dehidrogenaza

ALT – alanin aminotransferaza

SE – sedimentacija eritrocita

CRP – C – reaktivni protein

FVC – forsirani vitalni kapacitet

TLC – ukupni kapacitet pluća

DLCO – difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid

HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

NSIP – nespecifični intersticijski pneumonitis

OP – organizirajući pneumonitis

UIP – uobičajeni intersticijski pneumonitis

GK - glukokortikoidi

AZA – azatioprin

MMF – mikofenolat - mofetil

RTX – rituksimab

CYC – ciklofosfamid

IVIg - imunoglobulini

MTX - metotreksat

1 UVOD

1.1 DEFINICIJA ANTI-SINTETAZA SINDROMA

Anti-sintetaza sindrom (engl. Anti-synthetase syndrome - ASS) je autoimuna sistemska bolest koja pripada heterogenoj skupini autoimunih bolesti nazvanih idiopatske upalne miopatije (engl. idiopathic inflammatory myopathies – IIM). Uz ASS, skupini IIM pripadaju dermatomiozitis (engl. dermatomyositis – DM), imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija, miozitis inkluzijskih tjelešaca, polimiozitis (engl. polymyositis – PM), overlap miozitisi (povezani s drugim autoimunim bolestima) te miozitisi povezani s malignom bolesti. ASS su prvi puta opisali Marguerite i suradnici 1990. godine. ASS karakterizira prisutnost protutijela na jednu ili više od ukupno osam danas poznatih aminoacil-tRNA sintetaza (engl. aminoacyl-tRNA synthetase – ARS) te klinička obilježja koja najčešće uključuju miozitis, intersticijsku bolest pluća (engl. interstitial lung disease – ILD), neerozivni artritis, Raynaudov fenomen, vrućicu, ”mehaničarske” ruke i/ili ”planinarska” stopala. (1-3)

1.2 EPIDEMIOLOGIJA

ASS se svrstava u skupinu rijetkih bolesti. Prevalencija ASS-a u populaciji nije točno poznata. Prema većini studija, prevalencija PM/DM iznosi otprilike 15/100 000 stanovnika. Poznato je da 25 % pacijenata s PM/DM imaju pozitivna ARS protutijela, što bi značilo da prevalencija ASS-a treba biti otprilike 3-4/100 000 stanovnika. ASS je opisan u bijelaca, Azijata i Afro-Amerikanaca. Dva do tri puta se češće javlja u žena nego u muškaraca. Nadalje, ASS se može javiti u bilo kojoj dobnoj skupini. Međutim, većina pacijenata ima između 43 i 60 godina pri pojavi prvih simptoma bolesti. Postoji samo nekoliko slučajeva ASS-a koji su se pojavili u djece

i adolescenata. Većina objavljenih studija potvrđuje da su HLADRB1*0301, DQA1*0501 i DQB1*0201 geni rizični faktor obolijevanja od ASS sa pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima. (2,4)

1.3 ETIOLOGIJA

Patogenetske karakteristike ASS-a se detaljno proučavaju, međutim, točan mehanizam nastanka bolesti nije još u potpunosti otkriven. Smatra se da u nastanku ASS sudjeluje nekoliko faktora, uključujući genetske, imunološke i faktore okoliša. Preduvjet da bi došlo do nastanka autoimune bolesti, kao što je ASS, je da limfociti B i limfociti T počnu prepoznavati vlastite antigene kao strane te da je na mjestu nastanka bolesti izložen autoantigen. Većina studija pokazuje da ASS počinje u mišićima ili plućima. Ključan događaj u nastanku bolesti bi mogla biti virusna ili bakterijska infekcija koja potiče lokalni prirodni imunološki odgovor na nastanak upalne reakcije, ili izloženost određenim lijekovima kao što su statini, ili okolišni faktori, kao što je pušenje cigareta ili zagađenje zraka, koji uzrokuju oštećenje mišića i pluća. Potom uslijedi kontinuirani proces obnove i regeneracije tkiva koji može potaknuti ekspresiju i sekreciju autoantigena. Također, ozljeda tkiva aktivira ekspresiju glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. major histocompatibility complex – MHC) skupine I na miofibrilama. Pretjerana ekspresija MHC molekula može pojačano prezentirati autoantigen, kao što je histidil-tRNA sintetaza, što rezultira stimulacijom autoreaktivnih CD8⁺ T stanica i njihovog izvršnog mehanizma djelovanja - citotoksičnosti. Oštećeni mišić koji je u procesu regeneracije i aktivirane imunološke stanice u upalnom procesu mogu otpustiti određene ARS i izložiti ih u ekstracelularni prostor. Također, doći će do aktivacije antigen-prezentirajućih stanica (engl. antigen-presenting cells - APC), kao što su dendritičke stanice, koje će prezentirati ARS peptide pomoću MHC skupine II i aktivirati posebnu skupinu ARS specifičnih CD4⁺ T stanica. Posljedično, posebna skupina ARS specifičnih CD4⁺ T stanica će potaknuti specifične B stanice na proliferaciju i produkciju ARS protutijela. Konačno, doći će do formiranja antigen-

antitijelo imunih kompleksa koji dodatno aktiviraju imunološki sustav što rezultira kroničnim upalnim stanjem u organizmu. Cirkulirajuća protutijela mogu proširiti upalu u ostala tkiva i organe u tijelu. (5)

Aminoacil-tRNA sintetaze predstavljaju jednu od najstarijih porodica proteina čije je katalitičko mjesto evolucijski sačuvano od bakterija pa sve do ljudske vrste. Ova činjenica podržava teoriju molekularne mimikrije prema kojoj sličnost između autoantigena i bakterijskih ili virusnih proteina može potaknuti autoimuni proces u organizmu. (6)

Histidil-tRNA sintetaza (engl. histidyl-tRNA synthetase – HisRS) predstavlja dominantni autoantigen zbog toga što je najveći broj pacijenata pozitivan na anti-Jo-1 protutijela. Glavni epitop za protutijela na HisRS je WHEP domena. WHEP domena je mala domena građena od pedesetak aminokiselina koja sadrži strukturni motiv zavojnica-okret-zavojnica (engl. helix-turn-helix). Smještena je izvan katalitičkog mjesta na ARS te nije nužna za enzimatsku aktivnost. WHEP domena je fleksibilna i više izložena u otapalu zbog čega je podložna procesima koji mogu promijeniti njezinu konformaciju, ali i odvojiti ju od ARS te ju učiniti slobodnim proteinom što u konačnosti može rezultirati stvaranjem autoreaktivnih limfocita B u određenim tkivima i autoimunosti. Također, istraživanja su pokazala da WHEP domena sadrži epitope za aktivaciju limfocita T i posljedično njihovu proliferaciju. Howard i suradnici otkrili su da HisRS ima proupalnu aktivnost zbog toga što može inducirati migraciju CD4⁺ i CD8⁺ limfocita, aktiviranih monocita i nezrelih dendritičkih stanica preko interakcije sa ekstracelularnom domenom od CC kemokinskog receptora CCR5. Navedena proupalna aktivnost HisRS može pridonijeti gubitku tolerancije limfocita B i limfocita T. (5-7)

1.4 KLINIČKA SLIKA

Tipične kliničke karakteristike pacijenata s ASS su miozitis, ILD, artritis, Raynaudov fenomen, vrućica i "mehaničarske" ruke. U 90 % slučajeva moguće je vidjeti tipičnu trijadu kod

pacijenata koja uključuje miozitis, ILD i artritis. Iz praktičnih razloga, za pacijente koji imaju tipičnu trijadu kliničkih karakteristika kažemo da imaju kompletnu formu bolesti. Međutim, valja napomenuti da se klinički rijetko viđaju pacijenti koji imaju tipičnu trijadu simptoma na samom početku bolesti. Opisani su slučajevi inkompletnih formi bolesti koje su se prvotno manifestirale sa samo jednom ili dvije tipične kliničke karakteristike koje se mogu svrstati u trijadu. Pacijenti s inkompletnim formama bolesti najčešće razvijaju nove kliničke karakteristike u periodu praćenja. U Američkoj i Europskoj mreži za ASS (engl. American and European NEtwork of Antisynthetase Syndrome – AENEAS), odnosno istraživanju koje je obuhvatilo 225 pacijenata s ASS koji imaju pozitivna anti-Jo-1 protutijela, otkriveno je da je samo 20 % pacijenata imalo tipičnu trijadu simptoma na samom početku bolesti. S druge strane, inkompletne forme bolesti bile su prisutne u 50 % slučajeva u obliku izoliranog artritisa, miozitisa ili ILD-a. Za vrijeme praćenja, 60 % pacijenata s inkompletnim formama bolesti razvilo je nove kliničke karakteristike. Vremenski period do pojave novih kliničkih karakteristika varira od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Najčešća klinička karakteristika koja se pojavila u periodu praćenja kod pacijenata je ILD. Zanimljivo je spomenuti da je 50 % pacijenata koji su razvili ILD u periodu praćenja, kao prvotnu manifestaciju bolesti imalo artritis. Na kraju osamdeset mjesečnog perioda praćenja, i dalje je 50 % kohorte imalo samo jednu ili dvije kliničke karakteristike trijade. Anti-Ro protutijela su bila pozitivna u 54 % pacijenata i povezana su sa razvojem kompletne forme bolesti. Ostale tipične kliničke karakteristike ASS kao što su Raynaudov fenomen, vrućica i "mehaničarske" ruke, rjeđe se mogu vidjeti za razliku od tipične trijade kliničkih karakteristika. Naime, Raynaudov fenomen, vrućica i "mehaničarske" ruke prisutne su u otprilike 40 % slučajeva. Također, treba napomenuti da postoji značajna razlika u kliničkim karakteristikama i vremenu njihove pojave kod pacijenata koji imaju prisutno isto anti-ARS protutijelo i među pacijentima koji imaju različita anti-ARS protutijela. (3, 8)

1.4.1 Miozitis

Iako ASS klasifikacijski pripada skupini IIM, miozitis nije najčešća klinička karakteristika koja se javlja na samom početku bolesti. Naime, istraživanje na Sveučilištu u Pittsburghu pokazuje da 23.5 % kohorte ima zahvaćene mišiće kao inicijalnu manifestaciju bolesti, dok AENEAS istraživanje pokazuje da 52 % kohorte ima zahvaćene mišiće pri pojavi prvih simptoma bolesti. Obrazac zahvaćanja mišića u ASS-u je karakterističan kao i za sve ostale IIM. U najvećem broju slučajeva javlja se mišićna slabost proksimalne muskulature sa simetričnim zahvaćanjem te slabost aksijalne muskulature. Pacijenti se ponekad mogu požaliti i na ukočenost te bolove u mišićima. Potrebno je napomenuti da je miozitis kod anti-ARS pacijenata blaži nego kod pacijenata s DM/PM koji nemaju prisutna anti-ARS protutijela. Klinički tijek je subakutan do kronično progresivan. Važno je naglasiti da pacijenti sa pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima imaju češće bolešću zahvaćene mišiće od pacijenata koji nemaju pozitivna anti-Jo-1 protutijela. Retrospektivno istraživanje na 166 odraslih japanskih pacijenata pokazalo je da su pacijenti sa pozitivnim anti-Jo-1, anti-EJ i anti-PL-7 protutijelima imali razvijen miozitis. S druge strane, pacijenti s pozitivnim anti-PL-12, anti-KS i anti-OJ protutijelima bili su amiotopski tijekom cijelog perioda praćenja. (3, 4, 8, 9, 10)

1.4.2 Intersticijska bolest pluća

ILD je glavna klinička karakteristika ASS. Prevalencija ILD-a varira od 70 % do 95 % kod pacijenata s ASS ovisno o kohortama. Na primjer, AENEAS istraživanje pokazuje da je 50 % kohorte imalo ILD na početku bolesti, a čak 84 % kohorte imalo je ILD na kraju osamdeset mjesecnog perioda praćenja. Veća učestalost ILD-a bilježi se u kineskoj kohorti ASS pacijenata (94.4 %) i japanskoj kohorti od 166 pacijenata gdje su gotovo svi u periodu praćenja razvili ILD. Valja napomenuti da je viša incidencija brzo-progresivne intersticijske bolesti pluća (engl.

rapid progressive intersticial lung disease – RP-ILD) u azijskim istraživanjima za razliku od zapadnih zemalja. Naime, 10 % pacijenata imalo je RP-ILD u kineskoj kohorti, a 7.8 % pacijenata imalo je RP-ILD u japanskoj kohorti ASS pacijenata. ILD je povezana s većim morbiditetom i mortalitetom u ASS pacijenata. Naime, ILD je uzrok 49 % mortaliteta u istraživanoj kohorti Sveučilišta u Pittsburghu. U japanskoj kohorti, 50 % pacijenata umrlo je od ILD-a. Među pacijentima s različitim anti-ARS protutijelima prisutna je različita zastupljenost i težina ILD-a. Naime, pacijenti koji imaju pozitivna anti-PL-7 i anti-PL-12 protutijela puno češće imaju ILD, a rjeđe miozitis ako ih uspoređujemo sa pacijentima koji imaju pozitivna anti-Jo-1 protutijela. RP-ILD se puno češće javlja u pacijenata koji su pozitivni na anti-PL-7 i anti-Ro-52. Pacijenti koji imaju pozitivna ostala anti-ARS protutijela imaju značajno lošiji postotak preživljenja s dijagnozom ASS od pacijenata koji imaju pozitivna anti-Jo-1 protutijela. Naime, za lošiji postotak preživljenja pacijenata pozitivnih na ostala anti-ARS protutijela dijelom je zaslužno i kašnjenje u postavljanju dijagnoze zbog atipične kliničke slike ili suptilne prezentacije kliničkih karakteristika bolesti vezivnoga tkiva (engl. connective tissue disease – CTD). Klinički, u najvećem broju slučajeva pacijenti se žale na kašalj i kratkoću daha. Respiratorne smetnje mogu nastupiti na tri načina. Tip I se odnosi na akutan početak bolesti, tip II na postepen dok je tip III asimptomatski, a ILD se razvija u kasnijim fazama bolesti. (3, 4, 9, 10)

1.4.3 Artritis

Artritis se često javlja u sklopu ASS sa učestalošću od 42-82 %. Valja napomenuti da se u otprilike 25 % slučajeva artritis javlja kao jedina klinička manifestacija bolesti. U tim slučajevima najčešće dolazi do pogreške u dijagnosticiranju te postavljanju dijagnoze reumatoidnog artritisa (engl. rheumatoid arthritis – RA). U AENEAS istraživanju, kohorta pacijenata s izoliranim artritismom imala je u 71 % slučajeva simetrični poliartikularni artritis sa pozitivnim reumatoidnim faktorom (engl. rheumatoid factor – RF) u 39 % slučajeva te

pozitivnim antitijelima na cikličke citrulinirane peptide (engl. antibodies to cyclic citrullinated peptides – anti-CCP) u 28 % slučajeva i erozivnim promjenama na radiogramu u 35 % slučajeva. Navedeno upućuje da u odsutnosti ostalih kliničkih karakteristika ASS, kod izoliranog artritisa se češće postavlja dijagnoza reumatoidnog artritisa što potvrđuje činjenica da je čak 70 % pacijenata sa izoliranim artritisom imalo zadovoljene revidirane klasifikacijske kriterije za RA iz 1987. godine Američkog reumatološkog društva (engl. American College of Rheumatology – ACR). Nadalje, dokazano je da pacijenti s ASS i pozitivnim anti-CCP protutijelima imaju puno teži oblik artritisa te razvijaju erozivni artritis. Općenito, kliničke karakteristike artritisa u sklopu ASS su heterogene i ovise o vremenu javljanja artritisa tijekom perioda praćenja pacijenata. Naime, pacijenti koji imaju artritis na samom početku bolesti, u 70 % slučajeva imaju simetrični poliartritis, pozitivni RF, erozije na radiogramima šaka i stopala te zadovoljavaju revidirane kriterije ACR-a iz 1987. godine. Navedeno upućuje da pacijenti koji imaju prisutan artritis od samog početka bolesti pokazuju kliničke, laboratorijske i radiografske karakteristike koje vezemo uz RA što govori u prilog preklapanju ASS-a i RA u ovih pacijenata. S druge strane, pacijenti koji su razvili artritis u periodu praćenja imaju oligoartikularni i asimetrični artritis. Također, navedena druga skupina pacijenata ima puno češće s artritisom udružene i druge kliničke karakteristike ASS-a kao što su Raynaudov fenomen, vrućica i mehaničarske ruke. Iako rijetko prisutan, karakteristični nalaz ASS-a je subluksirajuća artropatija koja zahvaća distalne zglobove šaka. (3, 4, 11, 12)

1.4.4 Ostale kliničke karakteristike

„Mehaničarske” ruke predstavljaju tipičnu kutanu manifestaciju ASS-a. Novootkriveni ekvivalent ”mehaničarskih” ruku je ”planinarsko” stopalo. ”Mehaničarske” ruke i ”planinarsko” stopalo predstavljaju kutane promjene u obliku hiperkeratotičnih, ljuskavih plakova sa fisurama na prstima, odnosno stopalima. Navedene promjene su češće prisutne na

radijalnoj strani indeks prsta te ulnarnoj strani palca, a mogu se vidjeti u 0-32% pacijenata s ASS-om. Prema nekim istraživanjima, "mehaničarske" ruke su povezane sa većom učestalošću ILD-a. (3, 4, 13, 14) Raynaudov fenomen (engl. Raynaud's phenomenon – RP) čini još jednu kliničku karakteristiku koja se pojavljuje u 30-50 % pacijenata s ASS. RP se češće javlja u pacijenata koji imaju pozitivna anti-PL-7 i anti-PL-12 protutijela za razliku od ASS pacijenata s anti-Jo-1 protutijelima. Iako rijetko, zabilježeno je nekoliko slučajeva rekurentnih ulkusa na prstima. (3, 4) Plućna arterijska hipertenzija (engl. Pulmonary artery hypertension – PAH) pronađena je uz pomoć kateterizacije desnoga srca i ehokardiografije u 11 % pacijenata pozitivnih na anti-Jo-1 protutijela te 21 % pacijenata koji su pozitivni na ostala anti-ARS protutijela tijekom istraživanja na Sveučilištu u Pittsburghu. Prisutnost PAH-a povezana sa manjim postotkom preživljenja pacijenata s ASS. Naime, 3-godišnje preživljenje za ASS pacijente sa PAH-om iznosi 58 %. (3, 4, 13, 14) Vrućica se javlja u 21 do 66 % pacijenata s ASS. Kineska kohorta ASS pacijenata pokazala je više epizoda vrućice povezanih sa odgovorom akutne faze u anti-PL-7 (50 %) i anti-Jo-1 (30 %) pozitivnih pacijenata. Navedene skupine pacijenata imale su "inflamatorni" ("upalni") fenotip ASS-a koji pokazuje veću vjerojatnost razvoja RP ILD-a. Pacijenti s pozitivnim anti-PL-7 protutijelima češće razvijaju "inflamatorni" fenotip ASS-a. Velika meta-analiza iz 2014 godine pokazala je da pacijenti koji su pozitivni na neko od ostalih ARS protutijela češće razviju vrućicu od pacijenata koji imaju pozitivna anti-Jo-1 protutijela. (13, 14, 15) Gastrointestinalni sustav je najčešće zahvaćen bolešću u distalnom dijelu jednjaka. Incidencija dismotiliteta distalnog dijela jednjaka varira ovisno o metodi detekcije, a kreće se od 5 do 52 %. Dismotilitet distalnog dijela jednjaka je važna klinička karakteristika pacijenata s ASS-om zbog toga što disfagija može dovesti do aspiracije, a aspiracija do smanjenja ionako već bolešću smanjene plućne funkcije. Gastrointestinalni simptomi su češće prisutni u pacijenata sa pozitivnim anti-PL-7 i anti-PL-12 protutijelima. (4, 16) Uz prethodno navedene kliničke karakteristike u manjeg broja pacijenata

s ASS bile su prisutne kalcinoza, panikulitis, dilatacija koronarnih arterija, eozinofilni pleuralni izljevi, mioperikarditis, sicca simptomi, sklerodaktilija te glomerulonefritis. (3, 4, 13)

1.5 DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Postavljanje dijagnoze ASS predstavlja izazov zbog toga što bolest zahvaća nekoliko organskih sustava. Unazad nekoliko godina, sve veća važnost pridaje se multidisciplinarnom timu koji je prvenstveno sastavljen od reumatologa i pulmologa zbog toga što se ASS u najvećem broju slučajeva manifestira s ILD, miozitisom i artritism. Navedeni multidisciplinarni tim nosi naziv CTD-ILD MDT (engl. connective tissue disease-interstitial lung disease multidisciplinary team). (3, 13)

Prvi dijagnostički kriteriji koji pomažu u postavljanju dijagnoze ASS objavljeni su 2010. godine od strane Connors i suradnika. Prema navedenim kriterijima svi pacijenti s ASS trebaju imati pozitivna anti-ARS protutijela uz jednu ili više kliničkih karakteristika koje uključuju ILD, miozitis, artritis, Raynaudov fenomen, "mehaničarske" ruke i vrućicu. Solomon i suradnici su 2011. godine objavili strože kriterije koji pomažu u dijagnosticiranju ASS. Prema navedenim kriterijima pacijenti s ASS trebaju imati pozitivna anti-ARS protutijela uz dva velika ili jedan veliki i dva mala kriterija. Veliki kriteriji uključuju ILD i miozitis, dok mali kriteriji uključuju artritis, Raynaudov fenomen i "mehaničarske" ruke. (17)

ASS pripada skupini IIM. Ključna karakteristika za klasifikaciju te postavljanje dijagnoze IIM je prisutnost miozitis-specifičnih protutijela (engl. myositis-specific autoantibodies – MSAs) i sa miozitisom povezanih protutijela (engl. myositis-associated autoantibodies – MAAs). MSAs su povezana s karakterističnim kliničkim fenotipovima. Poseban tip MSAs su protutijela na ARS, odnosno anti-sintetaza protutijela. Navedena protutijela predstavljaju serološko obilježje prema kojem je ASS dobio ime. ARS kataliziraju vezivanje pojedine aminokiseline za specifičnu tRNA tijekom sinteze proteina. Do danas su otkrivena protutijela na osam ARS. Anti-

Jo-1 protutijelo kao ciljani antigen ima histidil-tRNA sintetazu, anti-PL-7 treonil-tRNA sintetazu, anti-PL-12 alanil-tRNA sintetazu, anti-OJ izoleucil-tRNA sintetazu, anti-EJ glicil-tRNA sintetazu, anti-KS asparaginil-tRNA sintetazu, anti-Zo fenilalanil-tRNA sintetazu i anti-Ha tirozil-tRNA sintetazu. Protutijela su dobila ime prema imenu ili inicijalima prvoga pacijenta. Primjerice, anti-Jo-1 protutijela su dobila ime po prvom pacijentu, Johnu P, koji je imao polimiozitis i ILD, a protutijela su mu otkrivena 1980. godine. Najčešća su anti-Jo-1 protutijela, prisutna u 15-30 % pacijenata s IIM i 60-70 % pacijenata s ILD. Protutijela na ostale ARS su rjeđa, svako zauzima manje od 5 % IIM, dok sveukupno čine 40 % ASS. Serumi pacijenata najčešće sadržavaju protutijela na samo jednu ARS, međutim, određeni pacijenti su u serumu imali pozitivnih nekoliko vrsta anti-ARS. Uz testiranje na MSAs protutijela, potrebno je izvršiti i testiranje na MAAs protutijela. Često testirana MAAs protutijela su antinuklearna protutijela (engl. antinuclear antibody – ANA), anti-Ro/SSA, anti-PM-SCL, anti-Ku i anti-U1-RNP. ANA ima slabu senzitivnost zbog toga što je pozitivna samo u polovici ASS pacijenata. S druge strane, pacijenti s ASS često, u 70-80 % slučajeva, imaju citoplazmatski uzorak na imunofluorescenci HEp2 stanica zbog prisutnosti protutijela na sintetaze u citoplazmi. Stoga, citoplazmatski uzorak na imunofluorescenci HEp2 stanica ima visoku osjetljivost i specifičnost na prisutnost anti-ARS protutijela što je i potvrdilo istraživanje Aggarwala i suradnika objavljeno 2017. godine. Od ostalih vrsta MAAs, anti-Ro 52 privlači najviše pažnje znanstvenika zbog svoje važnosti u prognozi i načinu liječenja pacijenata. Naime, anti-Ro 52 protutijelo pronađeno je u 40-72 % pacijenata s ASS koji imaju pozitivna anti-Jo-1 protutijela te 70 % pacijenata koji imaju ASS pozitivan na ostala anti-ARS protutijela. Prisutnost anti-Ro 52 protutijela u pacijenata s ASS povezuje se sa težim oblikom ILD-a, češćim relapsima bolesti i refrakternim oblikom bolesti. Akutna respiracijska insuficijencija i razvoj plućne fibroze se puno češće javljaju u pacijenata s ASS koji imaju pozitivna anti-Ro 52 i anti-PL-7 protutijela. Također, dokazano je da koncentracija anti-Ro 52 protutijela utječe na težinu bolesti. Naime,

što je viša koncentracija anti-Ro 52 protutijela, to je viši rizik za razvoj plućne fibroze i akutne respiracijske insuficijencije. Nadalje, dokazano je da u pacijenata s ASS koji imaju pozitivna anti-Jo-1 protutijela, visoka koncentracija anti-Ro 52 protutijela utječe na izbor terapije. Bauhammer i suradnici su pokazali da pacijenti s visokim titrom anti-Ro 52 protutijela imaju loš odgovor na konvencionalne imunosupresivne lijekove kao što su ciklofosamid i ciklosporin, ali imaju dobar terapijski odgovor na rituksimab. S druge strane, pacijenti s niskim titrom anti-Ro 52 protutijela su imali dobar terapijski odgovor na konvencionalnu terapiju. Konačno, treba spomenuti da RF može biti pozitivan u pacijenata s ASS, pogotovo onih pacijenata koji imaju artritis. (2, 3, 13, 17, 18)

Kliničke karakteristike pacijenata su ključne za postavljanje dijagnoze ASS. Posebne pretrage po organskim sustavima dodatno podupiru dijagnozu. Miozitis se klinički manifestira slabošću proksimalnih mišića. Prvenstveno su zahvaćeni mišići zdjeličnog pojasa, muscuii iliopsoas i quadriceps, što pacijentima otežava ustajanje sa stolca ili penjanje po stepenicama. Uz navedene mišiće, zahvaćeni su i abduktori ramena (muscuii supraspinatus i deltoides) te mišići vrata (muscuii sternocleidomastoideus i splenius capitis) što pacijentima otežava dohvaćanje ormarića koji se nalaze iznad razine glave. Slabost mišića se treba klinički kvantificirati uporabom manualnog mišićnog testa koji obuhvaća osam skupina mišića (engl. manual muscle testing score - MMT8 score). Nadalje, laboratorijski je potrebno odrediti koncentracije mišićnih enzima, kreatin kinaze (engl. creatin kinase – CK) i aldolaze. Uz navedene, potrebno je odrediti srčani troponin T (engl. cardiac troponin T – cTnT), laktat dehidrogenazu (engl. lactate dehydrogenase – LDH), alanin transferazu (engl. alanine transferase – ALT) te upalne parametre, sedimentaciju eritrocita (SE) i C-reaktivni protein (CRP), koji mogu biti povišeni tijekom upale mišića. Serumske vrijednosti CK mogu biti 5 do 50 puta više od normalne vrijednosti. Valja napomenuti da u kroničnim i uznapredovalim oblicima bolesti, serumske vrijednosti CK mogu biti unutar normalnih granica bez obzira na aktivni miozitis, prvenstveno

zbog toga što je došlo do masivnog gubitka mišićne mase. Nadalje, kako bi potvrdili da se uistinu radi o miozitisu može se napraviti elektromiografija. Elektromiografija pomaže u razlikovanju miopatske i neuropatske slabosti mišića, ali može i potvrditi dijagnozu "inflamatorne" miopatije. Nalaz elektromiografije govori u prilog pojačane iritabilnosti mišićne membrane što se očituje fibrilacijama i pozitivnim oštrim valovima te abnormalnim akcijskim potencijalima motoričke jedinice što se manifestira spontanom aktivnošću koja pokazuje male, kratke, polifazne potencijale s ranom rekrutacijom. U otprilike 90 % pacijenata s IIM, moguće je vidjeti elektromiografske abnormalnosti. Uz klinički pregled, laboratorijske parametre i elektromiografiju, ponekad je potrebno učiniti magnetsku rezonancu zahvaćenih mišića. Magnetskom rezonancom moguće je na T2 mjerenim slikama (engl. T2 weighted imaging – T2WI) i STIR (engl. short tau inversion recovery – STIR) sekvenci vidjeti mišićni i fascijalni edem kao pojačani intenzitet signala te zamjenu mišićnog tkiva masnim tkivom. Također, magnetskom rezonancom je moguće vidjeti kronične miozitis promjene na T1 mjerenim slikama (engl. T1 weighted imaging – T1WI) kao atrofiju te zamjenu mišićnoga tkiva masnim tkivom. Biopsija mišića, kao invazivna pretraga, rijetko je potrebna kako bi se potvrdila dijagnoza ASS. Rezervirana je za pacijente koji nemaju jasnu kliničku sliku bolesti sa tipičnim kliničkim karakteristikama te ukoliko anti-sintetaza protutijela ne mogu biti identificirana u serumu. Histopatološki, ASS se razlikuje od ostalih vrsta IIM. Ključna histopatološka karakteristika ASS je perifascikularna nekroza. Makrofagi i limfociti čine većinu upalnih stanica. Također, moguće je vrlo često dokazati povećanu ekspresiju MHC klase I i MHC klase II u citoplazmi i sarkolemi mišićnih valakana te depozite membranskog napadačkog kompleksa na sarkolemu (engl. sarcolemmal membrane attack complex – sMAC) prvenstveno perifascikularno. Od ostalih histopatoloških promjena, moguće je dokazati fragmentaciju perimizija te pojačanu ekspresiju alkalne fosfataze u perimiziju. (2, 3, 13, 14, 19)

Klinička obrada te dokazivanje postojanja ILD ima nekoliko koraka. Auskultacijski možemo čuti bilateralno na plućnim bazama krepitacije na kraju inspirija. Nadalje, potrebno je napraviti testove za ispitivanje plućne funkcije (spirometriju, mjerenje plućnih volumena, mjerenje difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid i 6-minutni test hodanja). Rezultati navedenih testova pokazuju restriktivne smetnje disanja sa smanjenim forsiranim vitalnim kapacitetom (engl. forced vital capacity – FVC), smanjenim ukupnim kapacitetom pluća (engl. total lung capacity – TLC) te smanjenim difuzijskim kapacitetom pluća za ugljični monoksid (engl. diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide – DLCO). Ključna pretraga u postavljanju dijagnoze ILD-a je kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (engl. high-resolution computed tomography – HRCT). HRCT može ukazivati na različite patološke supstrate u sklopu ASS kao što su linearne opacifikacije te opacifikacije zrnatoga stakla (engl. ground glass opacities), retikulacije, trakcijske bronhiektazije i područja konsolidacije. Kod pojedinih pacijenata moguće je vidjeti sačasta pluća. Postoji nekoliko radioloških uzoraka vidljivih na HRCT-u. Najčešće zastupljeni uzorci su nespecifični intersticijski pneumonitis (engl. non-specific interstitial pneumonitis – NSIP), organizirajući pneumonitis (engl. organizing pneumonitis - OP) i preklapajući NSIP-OP uzorak. Rjeđe viđeni uzorci su uobičajeni intersticijski pneumonitis (engl. usual interstitial pneumonitis – UIP) te akutni intersticijski pneumonitis (engl. acute interstitial pneumonitis – AIP). Posljednja, invazivna metoda postavljanja dijagnoze ILD-a je biopsija pluća. Histopatološki uzorci najčešće koreliraju sa HRCT uzorcima. (13, 14, 20, 21)

Kožne promjene koje nastaju u sklopu ASS-a, dijagnosticiraju se prvenstveno fizikalnim pregledom. Moguće je uočiti "mehaničarske" ruke ili "planinarska" stopala, Gottronove papule ili heliotropni osip. Ukoliko se napravi biopsija navedenih kožnih promjena, moguće je vidjeti parakeratotičnu hiperkeratozu, hiperplaziju epidermisa, nekrotične keratinocite, perivaskularni limfocitni infiltrat i teleangiektazije, odnosno promjene koje skupno nazivamo interface

psorijaziformni dermatitis. (3, 4, 14, 22) Raynaudov fenomen je tipično hladnoćom provocirana periferna ishemija koja se klinički manifestira promjenama boje prstiju od bijele, plave pa crvene (klasičan "trifazičan" Raynaud). Rijetko dolazi do razvoja težeg oblika bolesti sa ulceracijama. RF, osim anamnezom i kliničkim pregledom, dijagnosticiramo kapilaroskopijom. Pacijenti s ASS imaju abnormalni nalaz kapilaroskopije. Na mikrovaskularnoj razini moguće je vidjeti reduciranu gustoću kapilara, brojne mikrohemoragije i gigantske kapilare. (13, 23) Artritis koji se javlja u sklopu ASS može se dijagnosticirati fizikalnim pregledom, radiografski i slikanjem magnetskom rezonancom. Fizikalnim pregledom moguće je uočiti otečene i bolne prvenstveno male zglobove šaka i stopala, zatim radiokarpalni zglob te zglob koljena. Na rendgenogramima šaka i stopala moguće je vidjeti otok mekih tkiva i ne-erozivni artritis. Ponekad određeni pacijenti s ASS razvijaju erozivni i destruktivni oblik artritisa, nalik RA. Ukoliko se napravi snimanje zglobova magnetskom rezonancom, može biti prisutan edem kosti, sinovitis ili tenosinovitis. (13, 14) Ukoliko postoji sumnja, potrebno je učiniti i ostalu dijagnostičku obradu pacijenata s ASS. Primjerice, ukoliko anamnestički saznamo da pacijent ima disfagiju, potrebno je učiniti ezofagogastroduodenoskopiju, kontrastnu ezofagografiju ili manometriju jednjaka. Nadalje, ukoliko se pacijent žali na jaku dispneju čiji stupanj ne odgovara težini bolesti na HRCT-u, ili je difuzijski kapacitet pluća za ugljični dioksid disproporcionalno nizak u odnosu na ostale parametre plućnih testova, potrebno je posumnjati da se radi o PAH. Kako bi potvrdili da se uistinu radi o PAH potrebno je učiniti ehokardiografiju, a ponekad i kateterizaciju desnoga srca. (13, 14, 24, 25)

1.6 LIJEČENJE

Liječenje ASS predstavlja klinički izazov zbog toga što ima svega nekoliko provedenih velikih kontroliranih kliničkih studija. Kortikosteroidi već dugi niz godina čine prvu liniju liječenja. Dodatni imunosupresivni lijekovi dodaju se u terapiju kod refraktornih oblika miozitisa i/ili

ILD-a ili kao dodatni lijekovi u kombiniranoj terapiji sa kortikosteroidima kako bi se mogle postupno smanjivati doze kortikosteroida, a samim time i smanjiti njihove nuspojave. Ne postoji konsenzus među stručnjacima niti smjernice prema kojima bi trebalo uvoditi dodatne imunosupresivne lijekove. Ipak, često korišteni imunosupresivni lijekovi su azatioprin (engl. azathioprine – AZA), mikofenolat-mofetil (engl. mycophenolate mofetil – MMF), takrolimus, rituksimab (engl. rituximab – RTX) i ciklofosfamid (engl. cyclophosphamide - CYC). Prvu liniju liječenja ASS-a čine kortikosteroidi zbog svoje protuupalne, imunosupresivne i anti-proliferativne uloge. Preporučena startna doza iznosi 1 mg/kg/dan. Nuspojave kortikosteroida se često javljaju, a uključuju hiperglikemiju, porast tjelesne težine, hipertenziju, osteoporozu i frakture, adrenalnu supresiju i ostale. AZA smanjuje funkciju imunološkog sustava tako što blokira de novo sintezu purina i inkorporira svoje aktivne metabolite u replicirajuću DNA što u konačnici zaustavlja replikaciju imunoloških stanica. Većinom se koristi kao dodatna terapija uz kortikosteroide kod pacijenata s IIM-ILD, pogotovo onih pacijenata čija je bolest rezistentna na monoterapiju kortikosteroidima. Najčešće nuspojave AZA su mučnina, hepatitis, pankreatitis i citopenije. Iako rijetko, može se pojaviti akutna febrilna reakcija hipersenzitivnosti na AZA. MMF inhibira proliferaciju limfocita T i B na način da se konvertira u mikofenoličnu kiselinu koja inhibira sintezu nukleotida gvanozina. Najčešće se koristi kao dodatna terapija uz kortikosteroide kod pacijenata s IIM-ILD. Međutim, određena istraživanja su pokazala korist MMF kod refraktornog oblika kožne bolesti. Česte nuspojave MMF su mučnina, hipertenzija, hiperglikemija, citopenije, a posebno treba obratiti pažnju na dijareju i mogući razvoj kolitisa. Takrolimus je inhibitor kalcineurina koji inhibira aktivaciju limfocita T. Koristi se kao dodatni lijek u terapiji uz kortikosteroide i drugi imunosupresivni lijek (primjerice azatioprin) kod pacijenata koji imaju refraktorni oblik ILD ili RP-ILD zbog toga što poboljšava rezultate plućnih testova i regresiju promjena na HRCT-u pluća. Nuspojave takrolimusa su renalna disfunkcija, hiperkalemija, hipertenzija, hiperglikemija, glavobolja i

tremor. RTX je monoklonsko protutijelo usmjereno na CD20 površinski antigen na limfocitima B. Koristi se kao "spasonosna" terapija za refraktorni oblik ILD ili RP-ILD, pogotovo u pacijenata koji imaju visoki titar anti-Ro 52 protutijela. Najčešće se javljaju nuspojave u vidu mučnine i povraćanja, glavobolje, dijareje ili infekcija. Međutim, mogu se javiti i ozbiljnije nuspojave korištenja RTX kao što su citopenije i fatalne infuzijske reakcije. CYC je anti-proliferativni citotoksični lijek koji alkilira DNA. Većinom se koristi kao rezervni lijek, odnosno „spasonosna“ terapija kod pacijenata s teškim, refraktornim oblikom ILD-a koji su razvili akutni respiratorni distress sindrom. Limitirana je uporaba CYC zbog njegovih brojnih nuspojava. Naime, CYC se povezuje s nastankom nekoliko vrsta maligniteta, sterilitetom, hemoragijskim cistitisom, kongestivnim srčanim zatajenjem, oportunističkim infekcijama i citopenijama. (3, 17, 26, 27)

Ukoliko kortikosteroidi i standardni imunosupresivni lijekovi nisu dovoljno učinkoviti ili ih pacijent ne tolerira, postoje druge opcije liječenja kao što su intravenski imunoglobulini (engl. intravenous immunoglobulin – IVIg). IVIg su se pokazali korisnim kod pacijenata koji imaju refraktorni miozitis, refraktorne kožne promjene, ezofagealni dismotilitet i kalcifikacije. Također, IVIg su terapija izbora kod pacijenata kod kojih su kortikosteroidi i imunosupresivni lijekovi kontraindicirani. Primjerice, kod trudnica te pacijenata koji imaju tešku infekciju ili neoplazmu. Potencijalne nuspojave uključuju alergijske reakcije, hemolizu, trombozu i infuzijske reakcije. (3, 27)

Iako su studije pokazale učinkovitost metotreksata (engl. metotrexate – MTX) u liječenju IIM, u većini slučajeva izbjegava se liječenje pacijenata koji imaju ILD u sklopu ASS sa MTX. Naime, ukoliko dođe do pogoršanja plućne simptomatologije, razlog može biti pogoršanje ILD-a, ali i razvoj metotreksatom induciranog pneumonitisa. Iz navedenih razloga, MTX je prvenstveno namijenjen za pacijente koji imaju aktivni miozitis ili refraktorni oblik miozitisa

bez ILD-a. Također, povoljan učinak pokazao je u liječenju pacijenata s artritismom i kožnim promjenama bez ILD-a u sklopu ASS. (3, 17)

Valja spomenuti nekoliko potencijalnih lijekova za liječenje ASS kao što je tofacitinib. Naime, tofacitinib se pokazao korisnim u liječenju refraktornih kožnih promjena u pacijenata s DM. Također, recentna istraživanja su pokazala učinkovitost u liječenju refraktornog oblika ILD-a ukoliko se tofacitinib koristi kao dodatna terapija uz CYC ili RTX. Nadalje, recentno objavljeno istraživanje pokazalo je dobar učinak abatacepta u liječenju pacijenata s DM ili PM. Pacijenti liječeni abataceptom imali su bolju kvalitetu života i značajni povratak mišićne snage. Potencijalna korist tocilizumaba dokazana je u samo nekoliko prikaza slučaja, međutim, trenutno je u tijeku randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano kliničko istraživanje koje ispituje učinkovitost tocilizumaba u liječenju pacijenata s miozitisom. (26, 28)

2 SVRHA RADA

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je analizirati klinička obilježja pacijenata s ASS, ali i prisutnost različitih kliničkih karakteristika u ovisnosti o prisutnosti različitih tipova protutijela na ARS kod pacijenata s dijagnosticiranim ASS koji su liječeni na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka u periodu od travnja 2018. godine do listopada 2023. godine.

3 ISPITANICI I POSTUPCI

3.1 ISPITANICI

Ispitanici ove retrospektivne studije su pacijenti s dijagnosticiranim ASS koji su liječeni na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka u periodu od travnja 2018. godine do listopada 2023. godine.

3.2 POSTUPAK PRIKUPLJANJA PODATAKA

Podatci za istraživanje su prikupljeni retrospektivno iz Integriranog Bolničkog Informacijskog Sustava (IBIS) te iz povijesti bolesti pacijenata pod nadzorom mentora rada, a s odobrenjem Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka. Tijekom izrade rada osigurana je privatnost i zaštita osobnih podataka ispitanika te su strogo poštivani temeljni bioetički principi. U promatranom razdoblju za svakog pacijenta prikupljeni su sljedeći podatci:

- demografski podatci (dob, spol)
- dob ispitanika u kojoj su se prvi put javili simptomi bolesti
- trajanje simptoma bolesti prije postavljanja dijagnoze (u godinama)

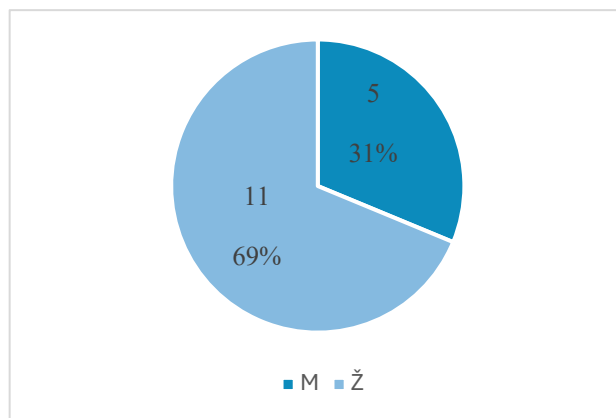
- simptomi i znakovi (miozitis, ILD, artritis, Raynaudov fenomen, "mehaničarske ruke, ostale kliničke karakteristike)
- laboratorijski parametri (hemoglobin, SE, CRP, CK, LDH, AST i ALT)
- prisutnost protutijela (vrsta anti-sintetaza protutijela, ostala pozitivna protutijela)
- nalaz elektromioneurografije mišića
- patohistološki nalaz biopsije mišića
- nalaz HRCT snimke pluća
- podatci o liječenju
- podatci o prisutnosti maligne bolesti

3.3 OBRADA REZULTATA

Prikupljeni podatci uneseni su u elektroničke tablice podataka putem računalnog programa Microsoft Office Excel 365. Uz navedeni računalni program, podatci su obrađeni i pomoću statističkog softwera JASP 0.18.3. Učinjena je deskriptivna analiza prikupljenih podataka. Numerička mjerenja prikazana su kroz srednje vrijednosti i standardne devijacije, dok su nominalna i ordinalna mjerenja prikazana kroz frekvencije (N) i proporcije (%). U ovom radu korištene su metode tabelarnog i grafičkog prikaza statistički obrađenih podataka.

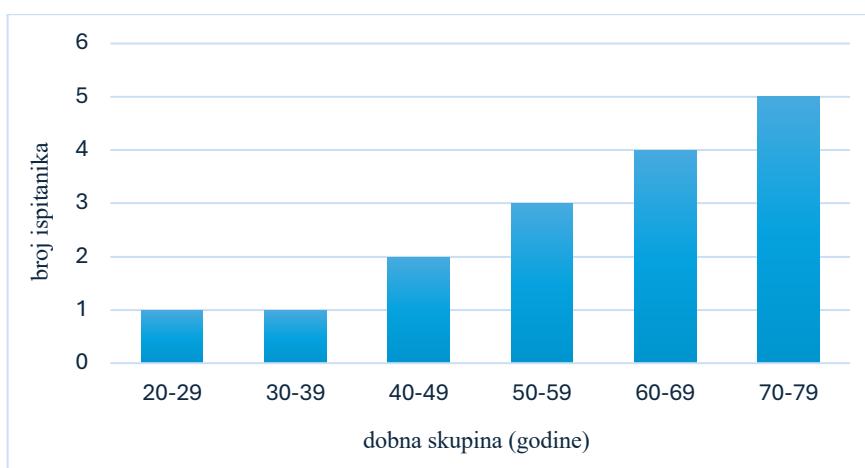
4 REZULTATI

U periodu od travnja 2018. godine do listopada 2023. godine na Klinici za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka liječeno je ukupno 16 pacijenata s dijagnozom ASS. Od 16 ispitanika 11 (69 %) ih je ženskog spola, a 5 (31 %) muškog (Slika 1). Omjer između spolova je 1:2, što znači da je dva puta više osoba ženskoga spola oboljelo od ASS, za razliku od osoba muškog spola.



Slika 1. Raspodjela pacijenata s ASS prema spolu; ASS – anti-sintetaza sindrom, M – muškarci, Ž – žene

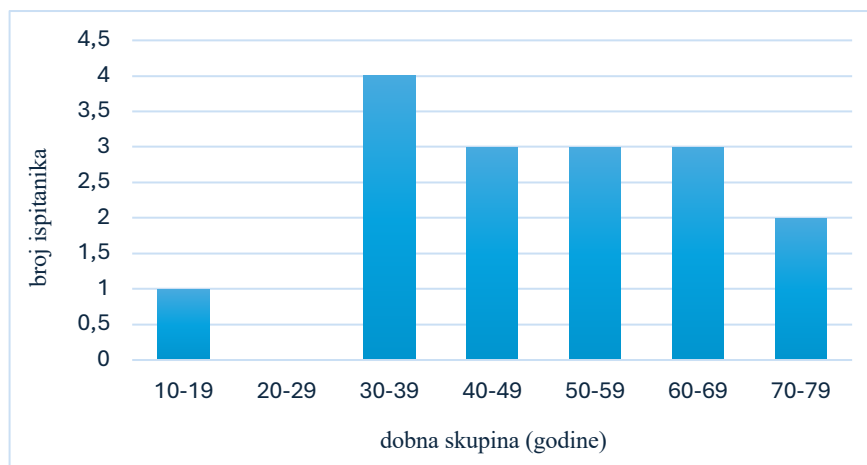
Analizom raspodjele ispitanika istraživanja po dobnim skupinama u rasponu od 20-29 godina je 1 (6,25 %) ispitanik, u rasponu od 30-39 godina je 1 (6,25 %) ispitanik, u rasponu od 40-49 godina su 2 (12,50 %) ispitanika, u rasponu od 50-59 su 3 (18,75 %) ispitanika, u rasponu od 60-69 godina su 4 (25,00 %) ispitanika, a u rasponu od 70-79 godina je 5 (31,25 %) ispitanika (Slika 2). Prosječna dob ispitanika ovog istraživanja iznosila je $58,19 \pm 14,62$. Najmanja dob ispitanika je 26 godina, dok je najveća dob ispitanika 76 godina.



Slika 2. Raspodjela pacijenata s ASS prema dobnj skupini; ASS – anti-sintetaza sindrom

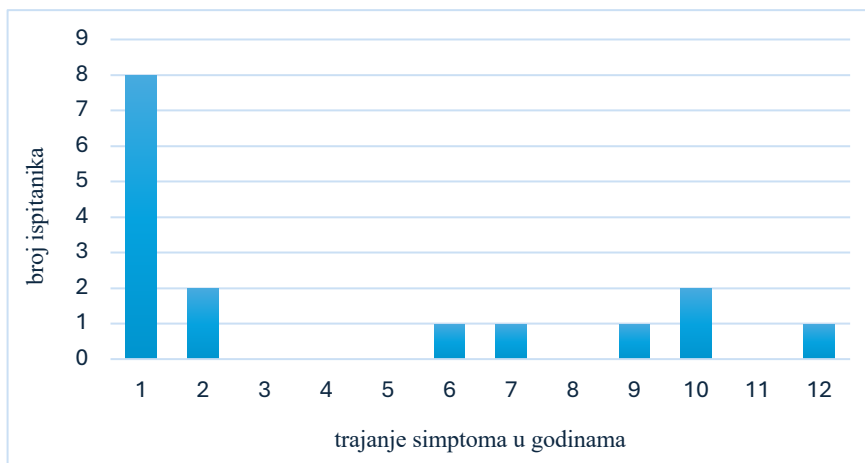
Nadalje, ispitanici su grupirani u dobne skupine ovisno o dobi kada su razvili prve simptome ASS. U rasponu od 10-19 godine života 1 (6,25 %) ispitanik je razvio prve simptome ASS, u

rasponu od 20-29 godina 0 ispitanika, u rasponu od 30-39 godina 4 (25,00 %) ispitanika, u rasponu od 40-49 godina 3 (18,75 %) ispitanika, u rasponu od 50-59 godina 3 (18,75 %) ispitanika, u rasponu od 60-69 godina 3 (18,75 %) ispitanika te u rasponu od 70-79 godina 2 (12,50 %) ispitanika (Slika 3). Prosječna dob ispitanika u kojoj su razvili prve simptome ASS iznosi $49,81 \pm 16,78$. Najmanja dob ispitanika u kojoj su razvili prve simptome ASS je 15 godina, a najveća dob je 74 godine.



Slika 3. Raspodjela pacijenata s ASS prema dobnoj skupini u kojoj su razvili prve simptome bolesti; ASS – anti-sintetaza sindrom

Analizirano je trajanje simptoma pacijenata prije postavljanja dijagnoze ASS. Srednja vrijednost trajanja simptoma prije postavljanja dijagnoze ASS je 4,13 godina sa standardnom devijacijom $\pm 4,11$. Minimum trajanja simptoma prije postavljanja dijagnoze ASS iznosi 1 godinu, a maksimum 12 godina što je slučaj u 1 (6,25 %) ispitanika (Slika 4).



Slika 4. Raspodjela pacijenata s ASS prema trajanju simptoma prije postavljanja dijagnoze;

ASS – anti-sintetaza sindrom

U Tablici 1. prikazana je učestalost simptoma i znakova u pacijenata s ASS. Najčešći simptom je artralgiya/artritis koji se javlja u 13 (81,25 %) ispitanika. Nadalje, podjednako su zastupljeni miozitis i ILD, svaka od navedenih kliničkih karakteristika ASS javlja se u 10 (62,50 %) ispitanika. "Mehaničarske" ruke prisutne su u 7 (43,75 %) ispitanika, a Raynaudov fenomen u 6 (37,50 %) ispitanika. Ostale kliničke karakteristike zastupljene su u manjem broja ispitanika, febrilitet u 4 (25,00 %) ispitanika i disfagija u 1 (6,25 %) ispitanika. Valja napomenuti da su 4 (25,00 %) ispitanika imala kompletnu formu bolesti, dok je 12 (75 %) ispitanika imalo inkompletnu formu bolesti. Niti jedan od ispitanika nema samo jednu kliničku karakteristiku kao manifestaciju bolesti.

Tablica 1. Učestalost simptoma i znakova bolesti u ispitanika s ASS; ASS – anti-sintetaza sindrom

| | N | Ukupan broj ispitanika | % |
|----------------------------|----|------------------------|---------|
| ARTRALGIJA/ARTRITIS | | | |
| da | 13 | 16 | 81,25 % |
| ne | 3 | | 18,75 % |
| MIOZITIS | | | |
| da | 10 | 16 | 62,50 % |
| ne | 6 | | 37,50 % |

| ILD | | | |
|----------------------------|----|----|---------|
| da | 10 | 16 | 62,50 % |
| ne | 6 | | 37,50 % |
| “MEHANIČARSKE” RUKE | | | |
| da | 7 | 16 | 43,75 % |
| ne | 9 | | 56,25 % |
| RAYNAUDOV FENOMEN | | | |
| da | 6 | 16 | 37,50 % |
| ne | 10 | | 62,50 % |
| FEBRILITET | | | |
| da | 4 | 16 | 25,00 % |
| ne | 12 | | 75,00 % |
| DISFAGIJA | | | |
| da | 1 | 16 | 6,25 % |
| ne | 15 | | 93,75 % |

N – broj ispitanika, ILD – intersticijska bolest pluća

U Tablici 2. vidljive su srednje vrijednosti laboratorijskih parametara sa standardnom devijacijom u pacijenata s ASS. Uspoređujući s referentnim vrijednostima moguće je vidjeti da su vrijednosti hemoglobina u granicama normale. SE, CRP i LDH su blago povišeni, dok su vrijednosti CK znatno povišene. AST je blago povišen, a ALT je na gornjoj granici referentne vrijednosti.

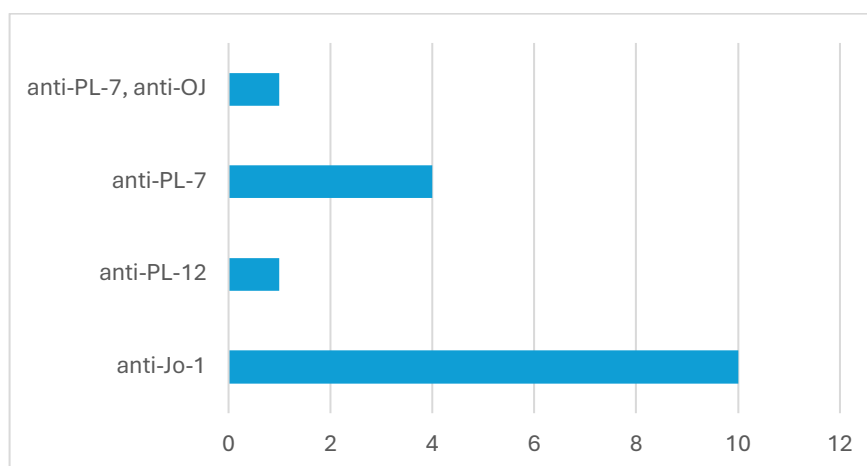
Tablica 2. Laboratorijski parametri u pacijenata s ASS; ASS – anti-sintetaza sindrom

| | N | srednja vrijednost | standardna devijacija | referentna vrijednost |
|---------------------|----------|-------------------------------|----------------------------------|--|
| Hb, g/L | 16 | 132,88 | 14,99 | M 138 - 175 Ž 119 - 157 |
| SE, mm/3,6ks | 15 | 28,53 | 22,83 | M 2 - 13 Ž 4 - 24 >50 god 3 - 28 |
| CRP, mg/L | 15 | 19,02 | 24,07 | < 5 |
| CK, U/L | 15 | 705,93 | 985,62 | M < 177 Ž < 153 |
| LDH, U/L | 15 | 257,53 | 136,03 | < 241 |
| AST, U/L | 16 | 37,88 | 34,54 | 8 - 30 |

| | | | | |
|----------|----|-------|-------|---------|
| ALT, U/L | 16 | 35,94 | 26,59 | 10 - 36 |
|----------|----|-------|-------|---------|

N – broj ispitanika, Hb – hemoglobin, SE – sedimentacija eritrocita, CRP – C – reaktivni protein, CK – kreatin kinaza, LDH – laktat dehidrogenaza, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, M – muškarci, Ž – žene

Nadalje, analizirana je prisutnost pojedinih anti-sintetaza protutijela u 16 istraživanih pacijenata s ASS. Većina ispitanika, njih 15 (93,75 %) imala je samo jedno pozitivno anti-sintetaza protutijelo. Od navedenih ispitanika najviše ih je bilo pozitivno na anti-Jo-1 protutijela, njih 10 (66,66 %). Na anti-PL-7 protutijela bilo je pozitivno 4 (26,67 %) ispitanika, a na anti-PL-12 samo 1 (6,67 %) ispitanik. Jedan ispitanik (6,25 %) bio je pozitivan na dva protutijela, anti-PL-7 i anti-OJ (Slika 5).



Slika 5. Prisutnost pojedinih anti-sintetaza protutijela u pacijenata s ASS; ASS – anti-sintetaza sindrom

U Tablici 3. prikazana je učestalost simptoma i znakova posebno u ispitanika sa pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima te posebno u pacijenata sa pozitivnim anti-PL-7 protutijelima. Vidljivo je da su najčešće kliničke karakteristike u pacijenata s pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima artralgijska/artritis (90 %), miozitis (80 %) te "mehaničarske" ruke (60 %). U ispitanika s

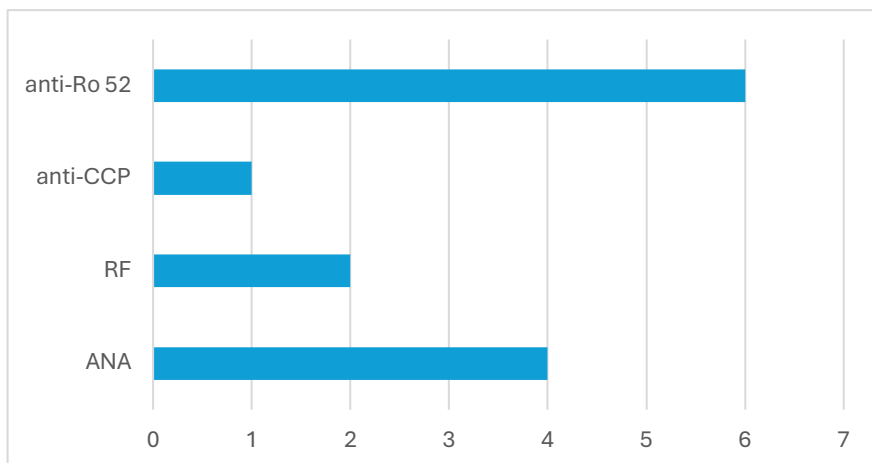
pozitivnim anti-PL-7 protutijelima, najčešće kliničke karakteristike su artralgiya/artritis (75 %), ILD (75 %), miozitis (50 %) te Raynaudov fenomen (50 %).

Tablica 3. Učestalost simptoma i znakova bolesti u ispitanika sa pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima te u ispitanika sa pozitivnim anti-PL-7 protutijelima.

| | Anti-Jo-1 | | | Anti-PL-7 | | |
|----------------------------|-----------|------------------------|---------|-----------|------------------------|---------|
| | N | Ukupan broj ispitanika | % | N | Ukupan broj ispitanika | % |
| ARTRALGIJA/ARTRITIS | | | | | | |
| da | 9 | 10 | 90,00 % | 3 | 4 | 75,00 % |
| ne | 1 | | 10,00 % | 1 | | 25,00 % |
| MIOZITIS | | | | | | |
| da | 8 | 10 | 80,00 % | 2 | 4 | 50,00 % |
| ne | 2 | | 20,00 % | 2 | | 50,00 % |
| ILD | | | | | | |
| da | 5 | 10 | 50,00 % | 3 | 4 | 75,00 % |
| ne | 5 | | 50,00 % | 1 | | 25,00 % |
| “MEHANIČARSKE” RUKE | | | | | | |
| da | 6 | 10 | 60,00 % | 0 | 4 | 0,00 % |
| ne | 4 | | 40,00 % | 4 | | 100 % |
| RAYNAUDOV FENOMEN | | | | | | |
| da | 4 | 10 | 40,00 % | 2 | 4 | 50,00 % |
| ne | 6 | | 60,00 % | 2 | | 50,00 % |
| FEBRILITET | | | | | | |
| da | 2 | 10 | 20,00 % | 1 | 4 | 25,00 % |
| ne | 8 | | 80,00 % | 3 | | 75,00 % |
| DISFAGIJA | | | | | | |
| da | 1 | 10 | 10,00 % | 0 | 4 | 0,00 % |
| ne | 9 | | 90,00 % | 4 | | 100 % |

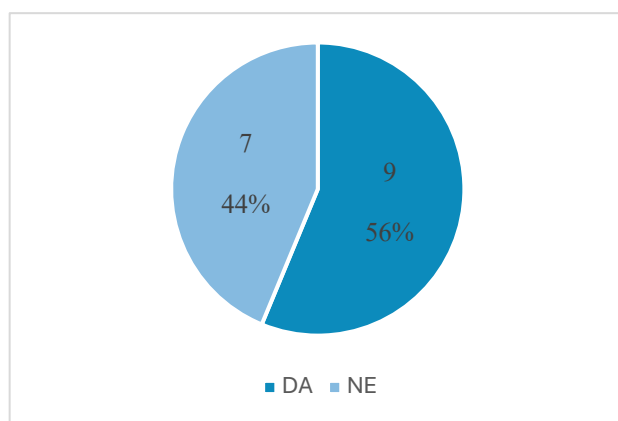
N – broj ispitanika, ILD – intersticijska bolest pluća

Uz anti-sintetaza protutijela, analizirana je i prisutnost ostalih vrsta protutijela u istraživanih pacijenata s ASS. Najviše ispitanika bilo je pozitivno na anti-Ro 52 protutijela, njih 6 (37,50 %) od ukupnog broja ispitanika. Manji broj ispitanika bio je pozitivan na ostala protutijela, 4 (25,00 %) ispitanika na ANA, 2 (12,50 %) ispitanika na RF i 1 (6,25 %) ispitanik na anti-CCP (Slika 6).



Slika 6. Prisutnost MAAs u pacijenata s ASS; MAAs – s miozitisom povezana protutijela, ASS – anti-sintetaza sindrom, anti-CCP – protutijela na citrulinirane peptide, RF – reuma faktor, ANA – antinuklearna protutijela

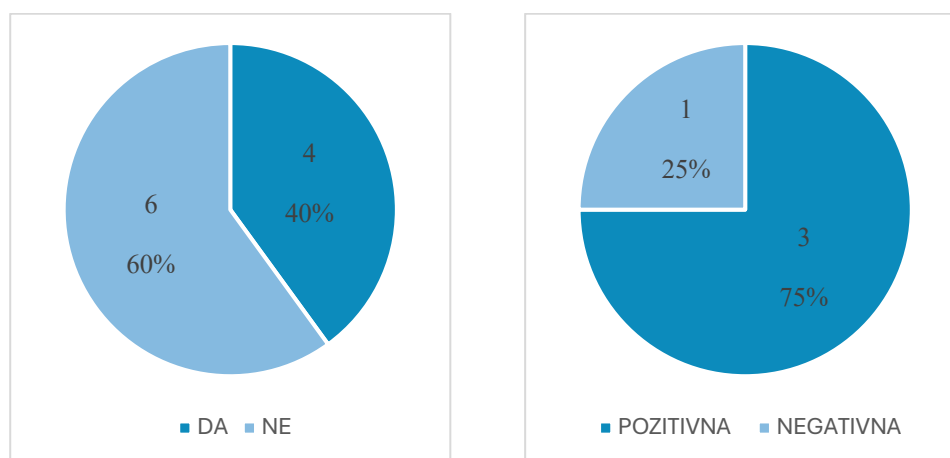
Citoplazmatski uzorak na imunofluorescenci HEp2 stanica zbog prisutnosti protutijela na sintetaze u citoplazmi imalo je 9 (56 %) ispitanika, dok 7 (44 %) ispitanika nije imalo navedeno obilježje (Slika 7).



Slika 7. Citoplazmatski uzorak na imunofluorescenci HEp2 stanica

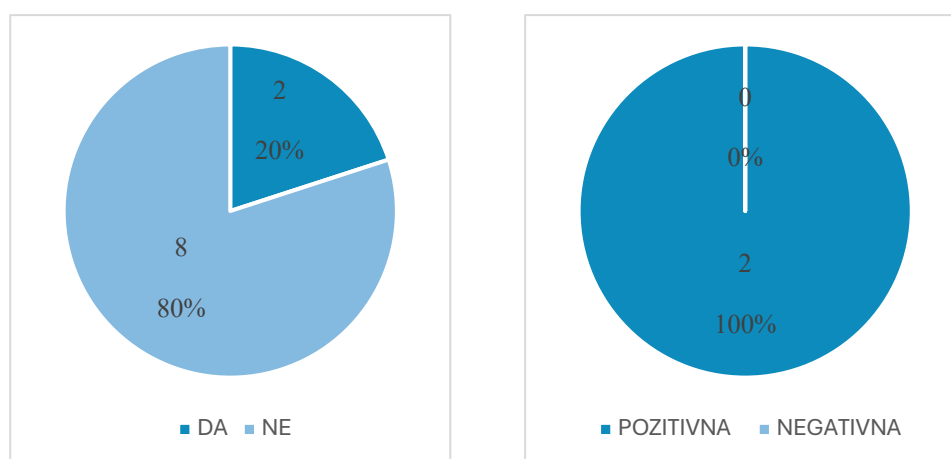
Elektromioneurografija je napravljena u 4 (40 %) od 10 ispitanika koji imaju miozitis, dok u 6 (60 %) ispitanika nije napravljena. Od 4 ispitanika, 3 (75 %) ispitanika su imala pozitivan nalaz elektromioneurografije (miopatski uzorak u proksimalnim mišićima: fibrilacije, polifazni

potencijali motoričke jedinice, malene amplitude i skraćena trajanja), dok je preostali 1 (25 %) ispitanik imao negativan nalaz (Slika 8).



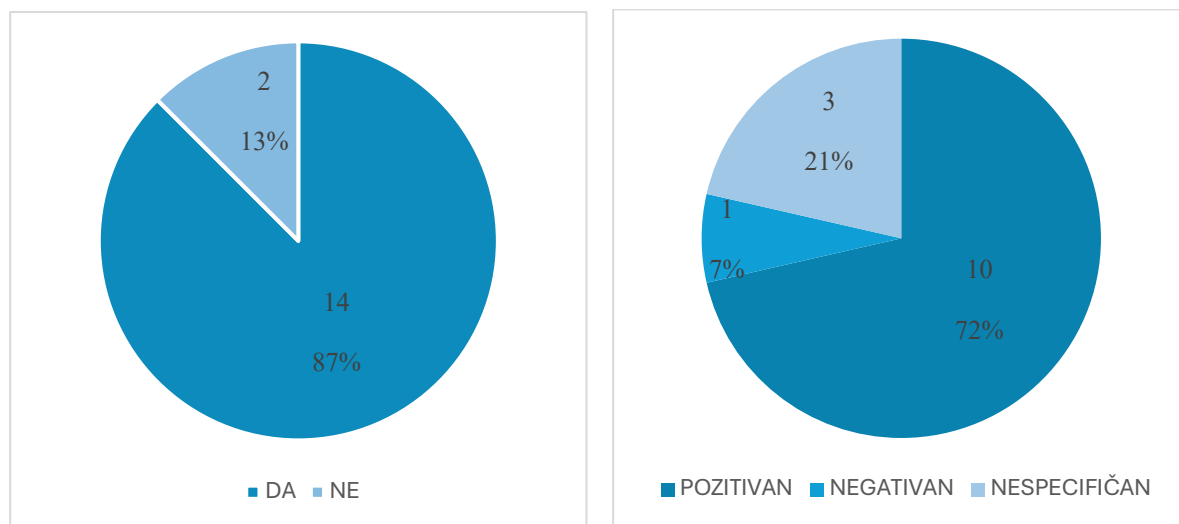
Slika 8.a. Udio pacijenata s ASS kojima je učinjena EMNG i b. Raspodjela rezultata EMNG kod pacijenata s ASS; ASS – anti-sintetaza sindrom, EMNG – elektromioneurografija

Biopsija mišića je napravljena u 2 (20 %) od 10 ispitanika koji imaju miozitis, dok u 8 (80 %) ispitanika nije napravljena. Oba dva ispitanika kojima je učinjena biopsija imali su pozitivan nalaz (perifascikularna nekroza) (Slika 9).



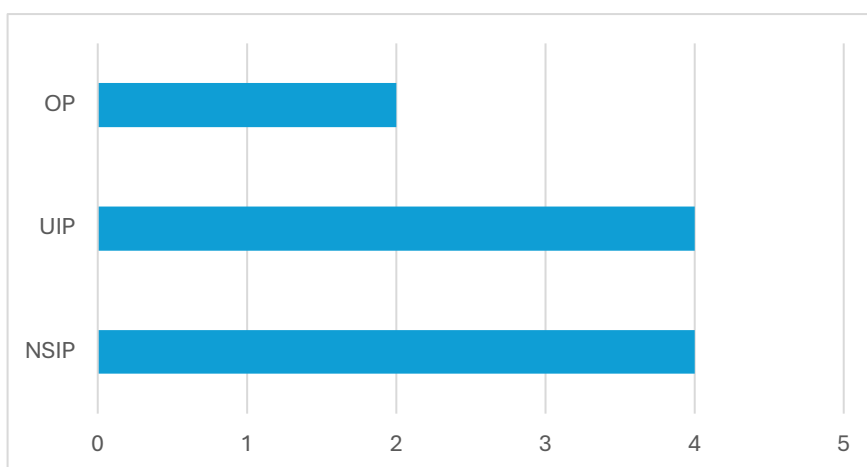
Slika 9.a. Udio pacijenata s ASS kojima je učinjena biopsija mišića i b. Raspodjela rezultata biopsije mišića kod pacijenata s ASS; ASS – anti-sintetaza sindrom

HRCT je napravljen u 14 (87 %) ispitanika, dok u 2 (13 %) ispitanika nije napravljen. Od 14 ispitanika, 10 (71,43 %) ispitanika je imalo pozitivan nalaz, 3 (21,43 %) ispitanika su imala nespecifičan nalaz, dok je 1 (7,14 %) ispitanik imao negativan nalaz (Slika 10).



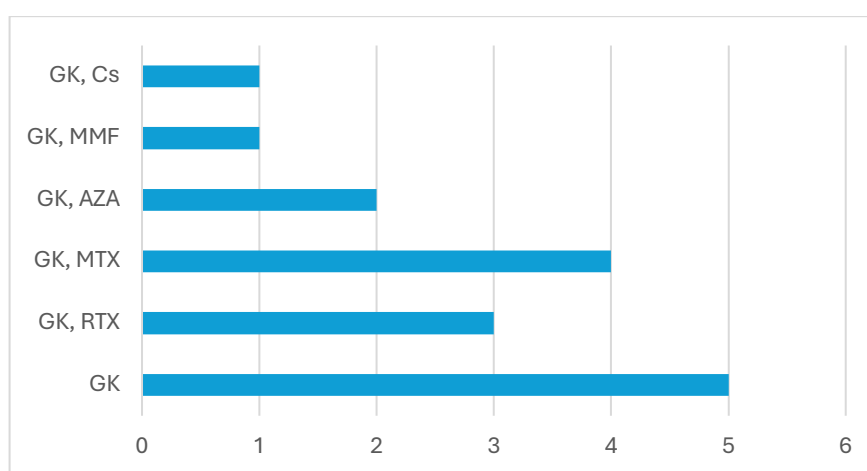
Slika 10.a. Udio pacijenata s ASS kojima je učinjen HRCT i b. Raspodjela pozitivnih, negativnih i nespecifičnih nalaza nakon učinjenog HRCT-a kod pacijenata s ASS; ASS – anti-sintetaza sindrom, HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

Od 10 ispitanika koji su imali pozitivan nalaz HRCT-a, 4 (40 %) ispitanika imalo je NSIP uzorak, 4 (40 %) ispitanika imalo je UIP uzorak dok su 2 (20 %) ispitanika imala OP uzorak (Slika 11).



Slika 11. Vrste HRCT uzoraka kod pacijenata s ASS; HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije, ASS – anti-sintetaza sindrom, OP – organizirajuća pneumonija, UIP – uobičajeni intersticijski pneumonitis, NSIP – nespecifični intersticijski pneumonitis

Od 16 ispitanika s ASS na kojima je provedena studija, najviše ispitanika, njih 5 (31 %), je liječeno isključivo GK. Nadalje, 4 (25 %) ispitanika su liječena sa kombinacijom GK i MTX, 3 (19 %) ispitanika sa GK i RTX, 2 (13 %) ispitanika sa GK i AZA, 1 (6 %) ispitanik sa GK i MMF te 1 (6 %) ispitanik sa GK i Cs (Slika 12).



Slika 12. Raspodjela pacijenata s ASS prema primijenjenoj terapiji u liječenju; ASS – anti-sintetaza sindrom, GK – glukokortikoidi, AZA – azatioprin, MTX – metotreksat, RTX – rituksimab, Cs – ciklosporin

Niti jedan od 16 ispitanika s ASS nije imao malignu bolest.

5 RASPRAVA

Ova retrospektivna studija prikazuje demografske podatke, kliničke karakteristike, laboratorijske parametre, dijagnostičke postupke te terapiju 16 pacijenata s dijagnosticiranim ASS koji su liječeni na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka u periodu od travnja 2018. godine do listopada 2023. godine.

Ispitanici ženskog spola čine 69 % ispitanika ove studije, dok ispitanici muškog spola čine 31 % ispitanika. Uspoređivanjem ispitanika prema spolu utvrđeno je da postoji razlika te da je ta razlika u omjeru 1:2 u korist ženskog spola. Sličnu raspodjelu su pokazali Cojocar i suradnici u svome radu, gdje su naveli da se ASS dva do tri puta češće javlja u žena nego u muškaraca. Nadalje, navode da se bolest može prvi puta pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini, međutim, najveći broj pacijenata razvije prve simptome ASS između 43 i 60 godine. (2) I u ovoj studiji je pokazano da se bolest može pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini. Slično spomenutoj studiji, najviše ispitanika, njih 13 (81 %) prve simptome bolesti razvilo je između 30 i 70 godine života. Nadalje, pokazano je da se bolest, iako rijetko, prvom simptomatologijom može prezentirati već u adolescenciji, što je bio slučaj u jednog (6 %) ispitanika.

Cavagna i suradnici su pokazali da se ASS može klinički manifestirati u potpunom i inkompletnom obliku bolesti. Također, dokazali su da ukoliko se ASS inicijalno manifestira sa samo jednom kliničkom karakteristikom, znači u inkompletnoj formi, da se tijekom godina mogu razviti i ostale kliničke karakteristike. Navedeno otežava točno postavljanje dijagnoze na samom početku bolesti zbog niza diferencijalno dijagnostičkih mogućnosti. (8) I u ovoj studiji je pokazano da je potrebno više godina kako bi se postavila dijagnoza ASS. Naime, srednja vrijednost trajanja simptoma prije postavljanja dijagnoze ASS je 4,13 godina sa standardnom devijacijom $\pm 4,11$.

Nadalje, u navedenoj studiji je pokazano da najviše ispitanika ima prisutan artritis (81,25 %), miozitis (62,50 %) i/ili ILD (62,50 %), ako gledamo na ukupnom uzorku od 16 pacijenata. Ostale kliničke karakteristike, kao što su "mehaničarske" ruke (43,75 %), Raynaudov fenomen (37,50 %), febrilitet (25,00 %) i disfagija (6,25 %), su zastupljene u manjem broja ispitanika. Gran i suradnici su pokazali da postoji slična zastupljenost kliničkih karakteristika u drugih pacijenata s ASS tako što su objedinili podatke nekoliko studija. Naime, artritis se javlja u 42-82 % pacijenata s ASS, miozitis u 50-94 % i ILD u 70-95 % pacijenata ovisno o kohortama.

Analizom kliničkih karakteristika ispitanika s obzirom na prisutnost različitih vrsta anti-sintetaza protutijela, u ovom istraživanju je pokazano da ispitanici sa pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima imaju češće prisutnu artralgiju/artritis (90 %), miozitis (80 %) i "mehaničarske" ruke (60 %). S druge strane, ispitanici s pozitivnim anti-PL-7 protutijelima, najčešće imaju prisutnu artralgiju/artritis (75 %), ILD (75 %), miozitis (50 %) te Raynaudov fenomen (50 %). Moguće je vidjeti da je miozitis više zastupljen u pacijenata s pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima, dok je ILD učestalija u pacijenata s pozitivnim anti-PL-7 protutijelima, što je pokazala i Marie sa svojim suradnicima u istraživanju. (29)

Većina ispitanika ove studije imala je prije postavljanja dijagnoze i uvođenja terapije blago povišene vrijednosti upalnih parametara; SE sa srednjom vrijednošću $28,53 \pm 22,83$ te CRP $19,02 \pm 24,07$. Nadalje, većina ispitanika imala je blago povišene vrijednosti LDH sa srednjom vrijednosti $257,53 \pm 136,03$ te izrazito povišene vrijednosti CK $705,93 \pm 985,62$. Chatterjee i suradnici također navode da upalni parametri mogu biti povišeni kod pacijenata s ASS. Nadalje, navode da vrijednosti CK mogu biti znatno povišene, 5 do 50 puta više od gornje referentne vrijednosti. (14) Wells i suradnici navode da uz povišene vrijednosti CK, mogu biti prisutne i povišene vrijednosti LDH. Također, upozoravaju da vrijednosti CK nisu dovoljno specifične i osjetljive pretrage zbog toga što pojedini pacijenti, koji imaju kronični oblik miozitisa, mogu imati normalne vrijednosti CK. UZ navedeno, smatraju da je vrijednosti CK potrebno određivati i pacijentima koji imaju klinički amiopatski oblik ASS. (13)

Dokazivanje prisutnosti anti-sintetaza protutijela u pacijenata s ASS je ključno za postavljanje dijagnoze. Većina ispitanika (93,75 %) imala je pozitivno samo jedno protutijelo, dok je samo jedan ispitanik (6,25 %) imao pozitivna dva protutijela. Od 15 ispitanika koji su imali pozitivno samo jedno protutijelo, najviše ih je bilo pozitivno na anti-Jo-1 protutijelo (66,66 %). Ostali ispitanici imali su pozitivno anti-PL-7 (26,67 %) i anti-PL-12 (6,67 %) protutijelo. Wells i suradnici su došli do sličnih podataka analizom različitih studija. Naime, pokazali su da je anti-

Jo-1 protutijelo pozitivno u do 88 % pacijenata s ASS, dok su ostala protutijela pozitivna u manjeg broja pacijenata. (13) Nadalje, 25 % ispitanika je imalo pozitivna ANA, a 56 % ispitanika je imalo citoplazmatski uzorak na imunofluorescenci HEp2 stanica. Wells i suradnici su naveli da ANA ima malu osjetljivost te da je pozitivna u manje od polovice pacijenata s ASS. S druge strane, navode da je citoplazmatski uzorak na imunofluorescenci pozitivan u 70-80 % pacijenata s ASS te da može poslužiti kao screening test u pacijenata koji se klinički prezentiraju kao da imaju ASS. (13) Također, valja napomenuti da je 37,50 % ispitanika ove studije bilo pozitivno na anti-Ro 52 protutijelo. Huang i suradnici navode da je u većini provedenih studija dokazano da je prisutnost anti-Ro 52 protutijela u pacijenata s ASS povezana s težim oblikom ILD-a, čestim relapsima i refraktornim oblikom bolesti. Stoga, trebalo bi obratiti veću pažnju na pacijente koji su anti-Ro 52 pozitivni s obzirom na razvoj i klinički tijek ILD-a. (3)

EMNG i biopsija mišića predstavljaju dodatne metode, uz anamnezu, fizikalni pregled i serumske vrijednosti CK, u dokazivanju miozitisa u pacijenata s ASS. Naime, u ovoj studiji je pokazano da je 40 % ispitanika s miozitisom napravilo EMNG, 75 % njih je imalo pozitivan nalaz, dok je 25 % njih imalo negativan nalaz. Chatterjee i suradnici navode da nalaz EMNG-e može biti nespecifičan pa čak i normalan u 10-15 % pacijenata što je pokazano i u ovoj studiji. (14) Nadalje, biopsija mišića je napravljena u samo 2 (20 %) pacijenata s miozitisom i oba dva (100 %) pacijenta su imala pozitivan nalaz biopsije. Navedeno upućuje da se u današnje vrijeme biopsija mišića rijetko koristi za potvrđivanje dijagnoze ASS. Prema Wells i suradnicima rezervirana je za pacijente koji imaju nejasnu kliničku sliku bolesti ili ukoliko anti-sintetaza protutijela ne mogu biti identificirana. (13) S druge strane, HRCT ima ključnu ulogu u postavljanju dijagnoze ILD. U ovoj studiji, od ukupnog broja ispitanika, njih 14 (87 %) je napravilo HRCT. Od 14 ispitanika, njih 10 (72 %) je imalo pozitivan nalaz. Najčešće su bili zastupljeni NSIP (40 %) i UIP (40 %) uzorak, dok je OP (20 %) uzorak bio zastupljen u manjeg broja ispitanika. Huang i suradnici navode kako su NSIP, OP i UIP tri najčešća uzorka na HRCT-

u u pacijenata s ASS, međutim, prema njima najzastupljeniji je NSIP uzorak, a potom slijede OP pa UIP. (3)

Pacijentima s ASS je kao prva linija liječenja uveden GK. Od ukupnog broja ispitanika, u 25 % ispitanika u terapiju je uveden drugi imunosupresiv MTX, u 3 % ispitanika RTX, u 2 % ispitanika AZA, u 6 % ispitanika MMF te u preostalih 6 % ispitanika Cs. Witt i suradnici navode da se GK koriste kao prva linija liječenja u pacijenata s ASS. Međutim, kako bi se s vremenom smanjile doze GK i kako bi se liječili refraktorni oblici miozitisa i ILD-a u terapiju je potrebno uvesti dodatni imunosupresivni lijek kao što su AZA, MMF, RTX, te Cs, odnosno, kao zamjena za Cs češće se koristi takrolimus. Također, navode da nema konsenzusa među znanstvenicima niti smjernica prema kojima bi trebalo birati dodatne imunosupresivne lijekove. (17)

6 ZAKLJUČAK

ASS je autoimuna sistemska bolest s polimorfnom kliničkom slikom iz spektra IIM. Ovim retrospektivnim istraživanjem provedenom na 16 pacijenata s dijagnosticiranim ASS koji su liječeni na Klinici za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka u periodu od travnja 2018. godine do listopada 2023. godine dokazano je:

- ASS se dva puta češće javlja u žena nego u muškaraca.
- Može se prvom simptomatologijom javiti u bilo kojoj životnoj dobi, međutim, najviše ispitanika se prezentiralo između 30 i 70 godine života, njih 81 %. Također, iako rijetko, prvi simptomi bolesti mogu se pojaviti već u adolescenciji.
- Postoje kompletne i inkompletne forme bolesti, a simptomi se kod inkompletnih formi bolesti razvijaju kroz duži vremenski period što otvara niz diferencijalno-dijagnostičkih mogućnosti i otežava postavljanje dijagnoze. Srednja vrijednost

trajanja simptoma prije postavljanja dijagnoze ASS je 4,13 godina sa standardnom devijacijom $\pm 4,11$.

- Od kliničkih karakteristika, najviše ispitanika ima prisutan artritis, miozitis i/ili ILD. Ostale kliničke karakteristike, kao što su "mehaničarske" ruke, Raynaudov fenomen, febrilitet i disfagija, su zastupljene u manjeg broja ispitanika.
- Miozitis se češće javlja u pacijenata s pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima, dok se ILD češće javlja u pacijenata s pozitivnim anti-PL-7 protutijelima.
- Prije postavljanja dijagnoze i uvođenja terapije, većina ispitanika imala je blago povišene vrijednosti upalnih parametara (SE i CRP). Nadalje, većina ispitanika imala je blago povišene vrijednosti LDH te znatno povišene vrijednosti CK.
- Većina ispitanika imala je pozitivno samo jedno protutijelo, dok je samo jedan ispitanik imao pozitivna dva protutijela. Najviše ispitanika bilo je pozitivno na anti-Jo-1 protutijelo, dok su ostali ispitanici imali pozitivno anti-PL-7 ili anti-PL-12 protutijelo.
- Miozitis se prvenstveno dijagnosticira na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i povišenih vrijednosti CK, EMNG i biopsija mišića su provedene u manjeg broja ispitanika. S druge strane, HRCT čini zlatni standard u postavljanju dijagnoze ILD. Na HRCT-u su najčešće bili zastupljeni NSIP i UIP uzorak, dok je OP uzorak bio zastupljen u manjeg broja ispitanika.
- Pacijentima s ASS su kao prva linija liječenja uvedeni GK. U terapiju se mogu dodavati MTX, RTX, AZA, MMF i Cs.

7 SAŽETAK

Anti-sintetaza sindrom je autoimuna sistemska bolest iz spektra idiopatskih upalnih miopatija. Ovom restrospektivnom studijom na uzorku od 16 ispitanika sa dijagnosticiranim ASS koji su liječeni na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka u periodu od travnja 2018. godine do listopada 2023. godine dokazano je da se bolest dva puta češće javlja u žena nego u muškaraca. Nadalje, ASS se može prvom simptomatologijom javiti u bilo kojoj životnoj dobi, međutim, najviše ispitanika se prezentiralo između 30 i 70 godine života. Od kliničkih karakteristika, najviše ispitanika imalo je prisutan artritis, miozitis i/ili ILD, dok su "mehaničarske" ruke, Raynaudov fenomen, febrilitet i disfagija, bile su zastupljene u manjeg broja ispitanika. Miozitis se češće javljao u pacijenata s pozitivnim anti-Jo-1 protutijelima, dok se ILD češće javljala u pacijenata s pozitivnim anti-PL-7 protutijelima. Prije postavljanja dijagnoze i uvođenja terapije, većina ispitanika imala je blago povišene vrijednosti upalnih parametara (SE i CRP), blago povišene vrijednosti LDH te znatno povišene vrijednosti CK. Većina ispitanika imala je pozitivno samo jedno protutijelo, dok je samo jedan ispitanik imao pozitivna dva protutijela. Najviše ispitanika bilo je pozitivno na anti-Jo-1 protutijelo, dok su ostali ispitanici imali pozitivno anti-PL-7 ili anti-PL-12 protutijelo. Miozitis se prvenstveno dijagnosticirao na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i povišenih vrijednosti CK, dok su EMNG i biopsija mišića provedene u manjeg broja ispitanika. S druge strane, HRCT čini zlatni standard u postavljanju dijagnoze ILD-a. Na HRCT-u su najčešće bili zastupljeni NSIP i UIP uzorak, dok je OP uzorak bio zastupljen u manjeg broja ispitanika. Pacijentima s ASS su kao prva linija liječenja uvedeni GK, a kako bi se s vremenom smanjila doza GK, u terapiju se mogu dodavati MTX, RTX, AZA, MMF i Cs.

Ključne riječi: anti-sintetaza sindrom; protutijela na aminoacil-tRNA sintetazu; intersticijska bolest pluća; miozitis

8 SUMMARY

Anti-synthetase syndrome is an autoimmune systemic disease from the spectrum of idiopathic inflammatory myopathies. This retrospective study on a sample of 16 subjects diagnosed with ASS who were treated at the Department of Rheumatology and Clinical Immunology of CHC Rijeka in the period from April 2018 to October 2023 proved that the disease occurs twice as often in women than in men. Furthermore, ASS can present its first symptoms at any age, however, most subjects presented between 30 and 70 years of age. Of the clinical characteristics, most subjects had arthritis, myositis and/or ILD, while "mechanic" hands, Raynaud's phenomenon, febrility and dysphagia were present in a smaller number of subjects. Myositis occurred more often in patients with positive anti-Jo-1 antibodies, while ILD occurred more often in patients with positive anti-PL-7 antibodies. Before the diagnosis and introduction of therapy, most of the subjects had slightly elevated values of inflammatory parameters (SE and CRP), slightly elevated LDH values, and significantly elevated CK values. Most of the subjects had only one positive antibody, while only one subject had two positive antibodies. Most subjects were positive for anti-Jo-1 antibody, while the rest of the subjects had positive anti-PL-7 or anti-PL-12 antibody. Myositis was primarily diagnosed based on history, physical examination and elevated CK values, while EMNG and muscle biopsy were performed in a smaller number of subjects. On the other hand, HRCT is the gold standard in the diagnosis of ILD. On HRCT, NSIP and UIP patterns were most often represented, while OP pattern was represented in a smaller number of subjects. Patients with ASS are given GK as the first line of treatment, and in order to reduce the dose of GK over time, MTX, RTX, AZA, MMF and Cs can be added to the therapy.

Keywords: anti-synthetase syndrome; aminoacyl-tRNA synthetase antibody; interstitial lung disease; myositis

9 LITERATURA

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. [Internet] 2.12.2021. [citirano 12.4.2024.] 2021;7(1):86. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857798/>
2. Cojocaru M, Cojocaru IM, Chicos B. New Insights into Antisynthetase Syndrome. *Maedica (Bucur)*. [Internet] 11.6.2016. [citirano 12.4.2024.] 2016;11(2):130-135. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394574/>
3. Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: A distinct disease spectrum. *J Scleroderma Relat Disord*. [Internet] 5.10.2020. [citirano 12.4.2024.] 2020;5(3):178-191. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8922626/>
4. Gran JT, Molberg O. The Antisynthetase Syndrome, Idiopathic Inflammatory Myopathies - Recent Developments. InTech [Internet] 15.9.2011. [citirano 12.4.2024.] Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/20188>
5. Kanaji S, Chen W, Morodomi Y, Shapiro R, Kanaji T, Yang XL. Mechanistic perspectives on anti-aminoacyl-tRNA synthetase syndrome. *Trends Biochem Sci*. [Internet] 21.10.2022. [citirano 15.4.2024.] 2023;48(3):288-302. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9974581/>
6. Howard OM, Dong HF, Yang D, et al. Histidyl-tRNA synthetase and asparaginyl-tRNA synthetase, autoantigens in myositis, activate chemokine receptors on T lymphocytes and immature dendritic cells. *J Exp Med*. [Internet] 16.9.2002. [citirano 15.4.2024.] 2002;196(6):781-791. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2194054/>
7. Galindo-Feria AS, Notarnicola A, Lundberg IE, Horuluoglu B. Aminoacyl-tRNA Synthetases: On Anti-Synthetase Syndrome and Beyond. *Front Immunol*. [Internet]

- 13.5.2022. [citirano 15.4.2024.] 2022;13:866087. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9136399/>
8. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, et al. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)*. [Internet] 14.8.2015. [citirano 16.4.2024.] 2015;94(32):e1144. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616698/>
9. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis*. [Internet] 19.2.2013. [citirano 16.4.2024.] 2014;73(1):227-232. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031026/>
10. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One*. [Internet] 3.4.2013. [citirano 16.4.2024.] 2013;8(4):e60442. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616126/>
11. Meyer A, Lefevre G, Bierry G, et al. In antisynthetase syndrome, ACPA are associated with severe and erosive arthritis: an overlapping rheumatoid arthritis and antisynthetase syndrome. *Medicine (Baltimore)*. [Internet] 22.5.2015. [citirano 16.4.2024.] 2015;94(20):e523. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602869/>
12. González-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A, et al. Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. [Internet] 5.2.2018. [citirano 16.4.2024.] 2018;36(1):44-49. Dostupno na:
<https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=11506>

13. Wells M, Alawi S, Thin KYM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis of antisynthetase syndrome. *Front Med (Lausanne)*. [Internet] 14.9.2022. [citirano 16.4.2024.] 2022;9:959653. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC86825/>
14. Chatterjee S, Prayson R, Farver C. Antisynthetase syndrome: not just an inflammatory myopathy. *Cleve Clin J Med*. [Internet] 1.10.2013. [citirano 16.4.2024.] 2013;80(10):655-666. Dostupno na: <https://www.ccm.org/content/80/10/655.long>
15. Sun S, Chen Z, Zhang D, et al. Description and Analysis of a Novel Subtype of the Anti-Synthetase Syndrome Characterized by Frequent Attacks of Fever and Systemic Inflammation in a Single-Center Cohort Study. *Front Immunol*. [Internet] 23.9.2021. [citirano 16.4.2024.] 2021;12:729602. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8495196/>
16. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome - much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum*. [Internet] 1.2.2021. [citirano 16.4.2024.] 2021;51(1):72-83. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017220303085>
17. Witt LJ, Curran JJ, Streck ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clin Pulm Med*. [Internet] 1.9.2017. [citirano 20.4.2024.] 2016;23(5):218-226. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC47777/>
18. Aggarwal R, Dhillon N, Fertig N, Koontz D, Qi Z, Oddis CV. A Negative Antinuclear Antibody Does Not Indicate Autoantibody Negativity in Myositis: Role of Anticytoplasmic Antibody as a Screening Test for Antisynthetase Syndrome. *J Rheumatol*. [Internet] 1.2.2017. [citirano 20.4.2024.] 2017;44(2):223-229. Dostupno na: <https://www.jrheum.org/content/44/2/223.long>

19. Peček V, Marković D, Pažanin L, Bradamante M, Radolović-Prenc L, Janko-Labinac D i sur. SPONTANA VISOKOFREKVENTNA EMG IZBIJANJA U DERMATOMIOZITISU. Glasnik pulske bolnice [Internet]. 27.12.2014. [citirano 20.4.2024.] 11(11):20-22. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/205865>
20. Hallowell RW, Danoff SK. Diagnosis and Management of Myositis-Associated Lung Disease. Chest. [Internet] 8.2.2023. [citirano 20.4.2024.] 2023;163(6):1476-1491. Dostupno na: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(23\)00162-9/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(23)00162-9/fulltext)
21. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. Mt Sinai J Med. [Internet] 23.1.2009. [citirano 20.4.2024.] 2009;76(1):2-23. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/msj.20087>
22. Bugatti L, De Angelis R, Filosa G, Salaffi F. Bilateral, asymptomatic scaly and fissured cutaneous lesions of the fingers in a patient presenting with myositis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. [Internet] 1.3.2005. [citirano 22.4.2024.] 2005;71(2):137-138. Dostupno na: <https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/5500>
23. Pauling JD, Christopher-Stine L. The aetiopathogenic significance, clinical relevance and therapeutic implications of vasculopathy in idiopathic inflammatory myopathy Rheumatology (Oxford). [Internet] 17.1.2021. [citirano 22.4.2024.] 2021;60(4):1593-1607. Dostupno na: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/4/1593/6103235?login=false>
24. Wilkinson JM, Codipilly DC, Wilfahrt RP. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management. Am Fam Physician. [Internet] 15.1.2021. [citirano 22.4.2024.] 2021;103(2):97-106. Dostupno na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0115/p97.html>

25. Labeit B, Muhle P, Suntrup-Krueger S, et al. Dysphagia as Isolated Manifestation of Jo-1 Associated Myositis?. *Front Neurol.* [Internet] 9.6.2019. [citirano 22.4.2024.] 2019;10:739. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/31338062/>
26. Glaubitz S, Zeng R, Schmidt J. New insights into the treatment of myositis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* [Internet] 8.1.2020. [citirano 22.4.2024.] 2020;12:1759720X19886494. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/31949477/>
27. Witt LJ, Demchuk C, Curran JJ, Strek ME. Benefit of adjunctive tacrolimus in connective tissue disease-interstitial lung disease. *Pulm Pharmacol Ther.* [Internet] 5.1.2016. [citirano 22.4.2024.] 2016;36:46-52. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4760686/>
28. Murphy SM, Lilleker JB, Helliwell P, Chinoy H. The successful use of tocilizumab as third-line biologic therapy in a case of refractory anti-synthetase syndrome. *Rheumatology (Oxford).* [Internet] 21.8.2016. [citirano 23.4.2024.] 2016;55(12):2277-2278. Dostupno na: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/12/2277/2631575?login=false>
29. Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* [Internet] 2.2.2012. [citirano 14.5.2024] 2012;11(10):739-745. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997212000201?via%3Dihub>

10 ŽIVOTOPIS

Karla Vurić rođena je 18. svibnja 1999. godine u Zagrebu. Završila je osnovnoškolsko obrazovanje u Osnovnoj školi Đure Deželića u Ivanić-Gradu, a srednjoškolsko obrazovanje u Gimnaziji Eugena Kumičića Opatija.

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine upisuje 2018. godine pri Sveučilištu u Rijeci. Dvije godine za vrijeme studija, obnašala je dužnost demonstratora na Zavodu za anatomiju. Također, sudjelovala je na nekoliko studentskih radionica i kongresa.

Nadalje, aktivna je volonterka i članica interventnog tima Gradskog društva Crvenog križa Opatija. Sudjelovala je u projektu koji je sufinanciran sredstvima Europske unije – Europskih snaga solidarnosti, a naziva se „Drugi korak u sigurnim rukama“. Cilj projekta bio je educirati odgojitelje u dječjim vrtićima pružanju prve pomoći dojenčadi i djeci.

Uz navedeno, članica je Savjeta mladih Grada Opatije u aktualnom sazivu (VI. saziv). Sudjelovala je na 10. Kongresu koordinacije savjeta mladih Republike Hrvatske i 6. Nacionalnoj konferenciji savjeta mladih gdje je imala priliku naučiti, na međunarodnoj razini, o politikama za mlade.

Aktivno se služi engleskim jezikom, a pasivno talijanskim.