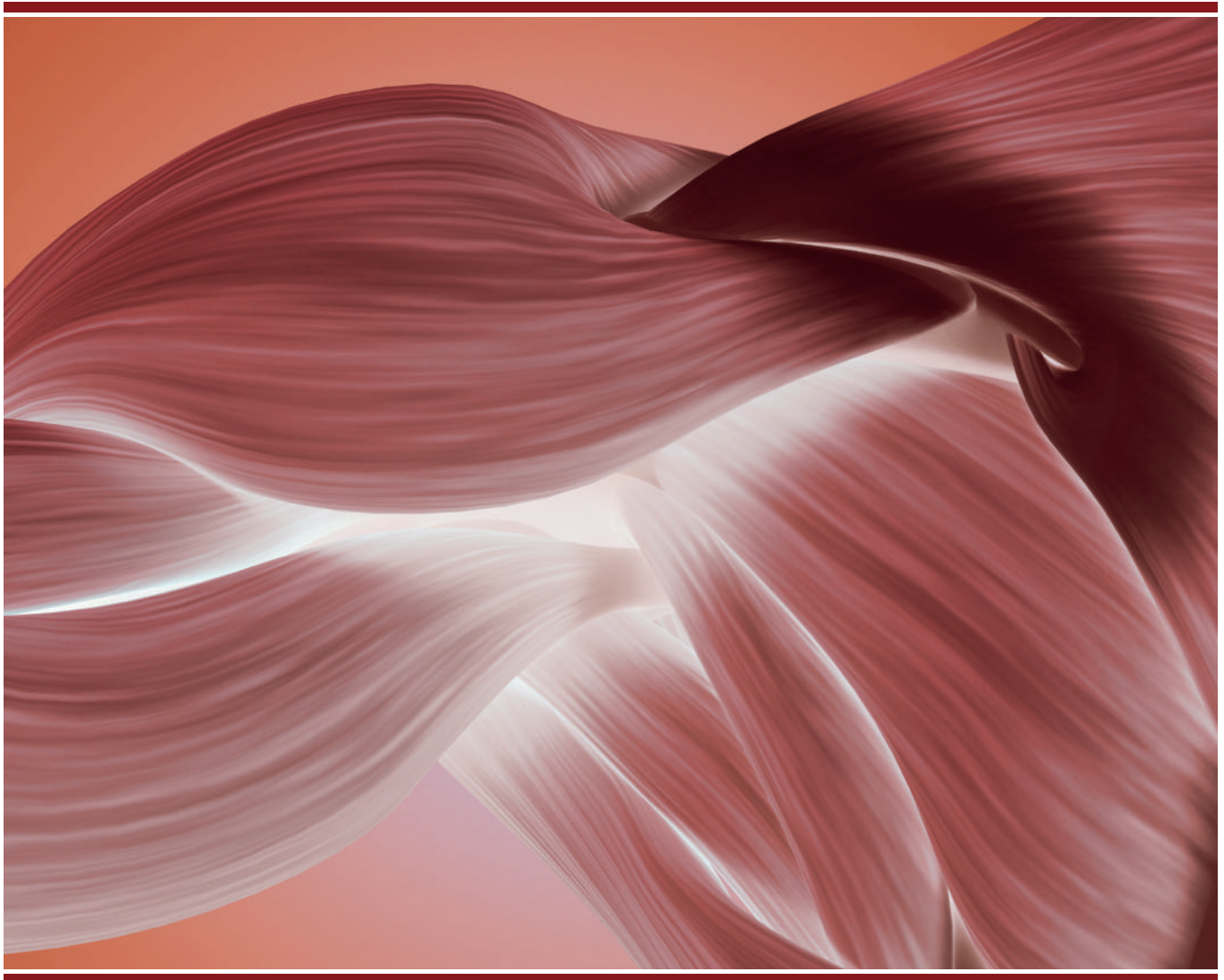




# Myositisdiagnostik auf einen Blick

Serologische Marker und exklusive Testsysteme für die  
Laboranalytik



- IIFT-Mosaik – ANA-Goldstandard der Autoimmundiagnostik
- EUROLINE Myositis-Profil – Monospezifischer Nachweis von bis zu 20 Myositis-relevanten Autoantikörpern auf einem Blotstreifen
- Exklusives\* Antigen für den Nachweis von Autoantikörper gegen cN-1A – einziger Marker zur serologischen Diagnostik der Einschlusskörpermyositis (IBM)

# Myositissyndrome

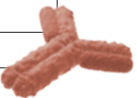
Die **idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM, auch Myositiden)** sind eine Gruppe heterogener Autoimmunerkrankungen der Skelettmuskulatur. Das Krankheitsbild zeichnet sich vor allem durch Muskelschwäche und -schmerzen aus, die fortschreitend zur Bewegungseinschränkung führen. Häufig sind auch andere Organe wie Haut, Lunge oder Herz betroffen.<sup>1</sup> Rund 13% der IIM-Fälle sind mit einem Malignom assoziiert.<sup>2</sup> Anhand klinischer, histologischer und immunpathologischer Kriterien wird die IIM nach der aktuellen deutschen Leitlinie in sechs Untergruppen eingeteilt: **Polymyositis (PM)**, **Dermatomyositis (DM)**, **Einschlusskörpermyositis (IBM)**, **nekrotisierende Myositis (NM)**, **Anti-Synthetase-Syndrom (ASS)** und **Überlappungssyndrome (overlap myositis, OM)**.<sup>1</sup>

Die **PM** zeigt die typischen Merkmale der meisten IIM. Die Paresen treten symmetrisch und proximal auf. Extramuskulär können sich eine Myokarditis oder eine lebensbedrohliche interstitielle Lungenerkrankung (ILD) manifestieren. Als seltenste Untergruppe macht die PM nur etwa 5% aller Myositisfälle aus. Die **DM** tritt mit einem Anteil von 31% deutlich häufiger auf. Sie zeichnet sich typischerweise durch eine Beteiligung der Haut aus. Aber auch eine Polyarthrit oder eine ILD können auftreten. Verschiedene Autoantikörper (AAK) wurden mit der DM assoziiert, von denen manche mit einem hohem Risiko für Neoplasien verbunden sind. Die **NM** lässt sich vor allem morphologisch, z.B. durch diffus verteilte Muskelfasernekrosen, von den anderen IIM abgrenzen. Sie macht rund 19% der IIM-Fälle aus. Davon weisen fast 70% typische AAK auf. Die **IBM** unterscheidet sich von den anderen IIM durch eine asymmetrische Schwäche der proximalen und distalen Muskulatur. Dysphagie ist ein typisches und oft auch initiales Symptom. Selten treten auch leichte extramuskuläre Manifestationen des Herzens oder Neuropathien auf. Die IBM hat oft eine ungünstige Prognose. Sie ist meistens therapierefraktär und entwickelt einen chronischen Verlauf. Das **ASS** ist durch AAK gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetasen gekennzeichnet. Typisch sind extramuskuläre Manifestationen mit ILD, Arthritis und Myokarditis. Diese können sich auch ohne muskuläre Symptome oder zeitlich versetzt zu diesen präsentieren. Daneben können das Raynaud-Phänomen, Mechanikerhände und Dysphagie auftreten. Der ASS-Phänotyp variiert in Abhängigkeit des AAK. Die heterogene Gruppe der **OM** tritt am häufigsten auf. Sie weist die klinischen Symptome einer Myositis (oft ASS oder DM) sowie einer anderen Autoimmunerkrankung auf. Typisch sind Systemsklerose (SSc), systemischer Lupus erythematoses (SLE), Sjögren-Syndrom (SjS) und rheumatoide Arthritis (RA).<sup>1</sup>

## Myositisautoantikörper

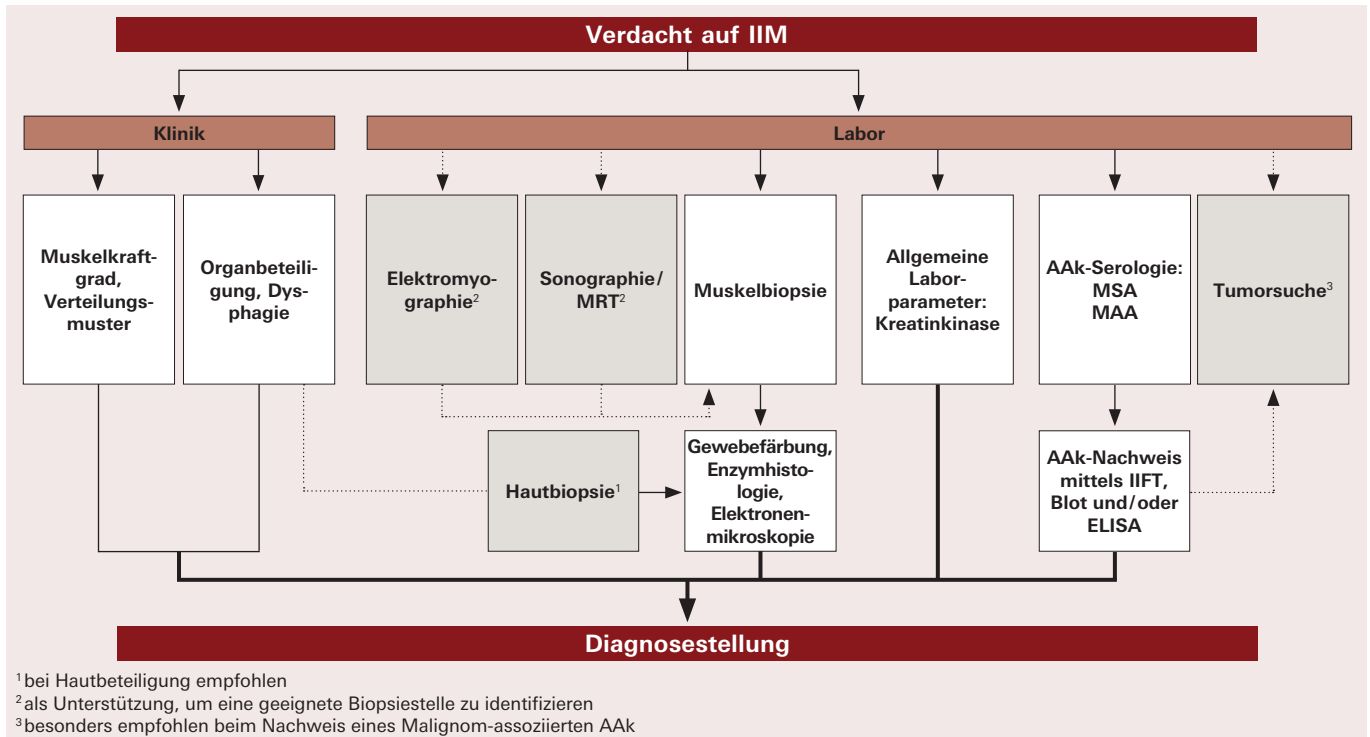
Verschiedene AAK wurden im Zusammenhang mit IIM identifiziert. Dabei unterscheidet man zwischen **Myositis-spezifischen Antikörpern (MSA)** und **Myositis-assoziierten Antikörpern (MAA)**.<sup>1-3</sup> MSA sind selten und nur bei einem Teil der IIM-Patienten nachweisbar. Sie treten isoliert voneinander auf und können ein starker Hinweis für das Vorliegen einer Myositis einer bestimmten Untergruppe sein. Einige AAK sind mit einem erhöhten Risiko für Neoplasien oder ILD assoziiert. MAA treten auch bei anderen Autoimmunerkrankungen auf, die mit den IIM überlappen können, und werden bei bis zu 50% der Myositispatienten nachgewiesen.<sup>4</sup>

Myositis-spezifische Antikörper				
Antikörper	Zielantigen und/oder -mechanismus	Assoziierte IIM-Untergruppen	Prävalenz bei Myositis (%) <sup>1</sup>	Assoziierte Risiken <sup>1,3</sup>
Anti-Mi-2α	Kerntranskription	DM	5–10	nur sehr selten Malignome
Anti-Mi-2β	Kerntranskription	DM		
Anti-SAE1	posttranslationelle Modifikation	DM	5–10	selten Malignome
Anti-NXP2	Kerntranskription und RNA-Metabolismus	DM	<5	Malignome
Anti-MDA5	<i>Melanoma differentiation antigen 5</i>	DM	5	rasch progrediente ILD
Anti-TIF1γ	Kerntranskription und zelluläre Differenzierung	DM	20	Malignome
Anti-SRP	intracytoplasmatische Proteintranslokation	NM	5	-
Anti-HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase	NM	6	-
Anti-Jo-1	Histidyl-tRNA-Synthetase	ASS	15–20	ILD
Anti-PL-7	Threonyl-tRNA-Synthetase	ASS	<5	ILD
Anti-PL-12	Alanyl-tRNA-Synthetase	ASS	<5	ILD
Anti-EJ	Glycyl-tRNA-Synthetase	ASS	5–10	ILD
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA-Synthetase	ASS	<5	ILD
Anti-Ha	Tyrosyl-tRNA-Synthetase	ASS	<1	ILD
Anti-Ks	Asparaginyl-tRNA-Synthetase	ASS	<5	ILD
Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase	ASS	<1	ILD
Anti-cN-1A	cytosolische 5'-Nukleotidase 1A	IBM	30 bei IBM	-
Myositis-assoziierte Antikörper				
Antikörper	Zielantigen und/oder -mechanismus	Assoziierte IIM-Unterformen	Prävalenz bei Myositis (%) <sup>1</sup>	Autoimmunerkrankung <sup>1-4</sup>
Anti-Ku	70–80 kDa katalytische UE mit DNA-PK	OM	20–30	SSc, SLE u.a. Kollagenosen
Anti-PM-Scl75	Topoisomerase I, Exoribonuklease im Kernkomplex	OM, DM	8–10	SSc
Anti-PM-Scl100				
Anti-Ro-52	ribosomale Proteintranslation	OM	10–30	Kollagenosen



# Differenzialdiagnostik der Myositissyndrome

Die finale Diagnose der IIM ist komplex und dauert im Durchschnitt mehrere Jahre. Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt die Durchführung einer ausführlichen klinischen Untersuchung einschließlich der Erhebung der Muskelkraftgrade und des Verteilungsmusters der Paresen sowie die morphologische Analyse einer Muskelbiopsie, die Messung der allgemeinen Laborparameter und die Bestimmung von MSA und MAA.<sup>1</sup> Alle Untersuchungsbefunde sollten parallel und gleichwertig in die Differenzialdiagnostik einfließen.



## EUROIMMUN-Testsysteme zur Autoantikörperbestimmung

### Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT)

Die hohe Sensitivität und Spezifität macht einen IIFT mit humanen Epithelzellen und Primatenleber zum Goldstandard für das Screening nach Antikörpern gegen nukleäre Antigene (ANA). Viele Myositis-AAK haben ein charakteristisches Fluoreszenzmuster. So zeigen z. B. AAK gegen PM-Scl eine homogene nukleoläre Fluoreszenz in den Epithelzellen (Abb. 1A). AAK gegen Ku stellen sich mit einer nukleären fein gesprenkelten Fluoreszenz mit teilweiser Aussparung der Nukleoli dar (Abb. 1B). Anti-Jo-1-AAK zeigen ein Muster mit cytoplasmatischer, dicht gesprenkelter Fluoreszenz sowie häufig eine distinkte Reaktion in den Zellkernen (Abb. 1C). Eine dichte, fein gesprenkelte Fluoreszenz des Cytoplasmas erzeugen z. B. AAK gegen PL-7 (Abb. 1D). Nicht alle AAK lassen sich mittels IIFT bestimmen. Daher bietet sich die parallele Durchführung eines monospezifischen Nachweises mittels Linienblot oder ELISA an.<sup>5</sup>

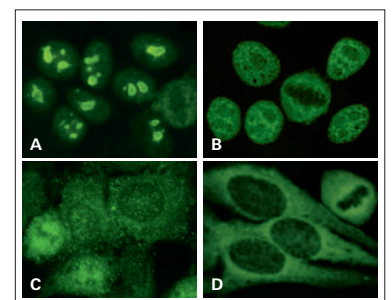


Abb. 1 IIFT: HEp-2 Testergebnisse

### EUROLINE-Profil

EUROIMMUN bietet Linienblots mit Antigenkombinationen für unterschiedliche klinische Fragestellungen an. Dies ermöglicht eine effizientere und umfassendere Analyse als eine sequenzielle Testung. Solche Multiparameter-Tests, die sowohl MSA als auch MAA erfassen, haben eine besonders hohe diagnostische Aussagekraft. Durch die Ergänzung von Antigenen für den Nachweis von AAK mit niedrigen Prävalenzen kann die serologische Trefferquote noch erhöht werden.<sup>6-8</sup> Das **EUROLINE-Profil Autoimmune Inflammatorische Myopathien 20 Ag (IgG)** (Abb. 2) kombiniert beispielsweise 20 Zielantigene auf einem Teststreifen – darunter exklusiv\* cN-1A. AAK gegen cN-1A sind der erste und einzige bekannte serologische Marker für die IBM.<sup>5</sup> Seit Kurzem erweitern außerdem Ha, Ks und Zo das tRNA-Synthetase-Antigenspektrum für die Differenzialdiagnostik von ASS.

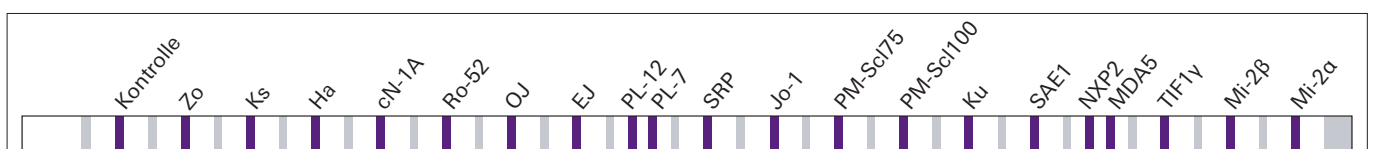


Abb. 2 EUROLINE-Profil Autoimmune Inflammatorische Myopathien 20 Ag (IgG)



## ELISA

Der Anti-Jo-1-ELISA (IgG) ermöglicht die semiquantitative oder quantitative Bestimmung des am besten charakterisierten und häufigsten MSA. Mehrere Studien beobachteten zudem eine Korrelation zwischen dem Anti-Jo-1-AAK-Titer und der Krankheitsaktivität des ASS.<sup>9,10</sup> Anti-Jo-1-AAk treten oft auch gemeinsam mit Anti-Ro-52-AAk auf (58% der anti-Ro-52-positiven Fälle) und sind dann mit schweren Verläufen assoziiert.<sup>1</sup>

AAk gegen cN-1A sind der einzige bekannte Biomarker für die IBM.<sup>5</sup> Gerade diese Unterform hat eine hohe Fehldiagnoserate mit einer durchschnittlichen Diagnosestellung um 5–8 Jahre.<sup>11</sup> Der semiquantitative Anti-cN-1A-ELISA (IgG) hat eine Spezifität von über 96% und eine Sensitivität von bis zu 39%.<sup>12</sup> Hohe AAK-Titer können einen Hinweis auf einen schweren Krankheitsverlauf geben.<sup>1</sup>

## Produktauswahl

Testsystem	Testname	Antikörper gegen	Substrat	Bestellnummer
IIFT	IIFT: HEp-2	Zellkerne (ANA)	HEp-2-Zellen (Mensch)	FA 1520-####
	IIFT: HEp-20-10	Zellkerne (ANA) + Mitosephasen	HEp-20-10-Zellen (Mensch)	FA 1522-####
	IIFT-Mosaik: HEp-2/Leber (Affe)	Zellkerne (ANA-Globaltest)	HEp-2-Zellen (Mensch) Leber (Affe)	FA 1510-####-1
	Mosaik HEp-20-10/Leber (Affe)	Zellkerne (ANA-Globaltest) + Mitosephasen	HEp-20-10 (Mensch) Leber (Affe)	FA 1512-####-1
EUROLINE	EUROLINE Myositis-Antigene-Profil (IgG)	Mi-2β, Ku, PM-Scl, Jo-1, PL-7, PL-12, Ro-52	antigenbeschichtete Teststreifen	DL 1530-#### G
	EUROLINE Myositis-Antigene-Profil 3 (IgG)	Mi-2β, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52		DL 1530-####-3 G
	Autoimmune inflammatorische Myopathien 16 Ag (IgG)	Mi-2α, Mi-2β, TIF1γ, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52		DL 1530-####-4 G
	Autoimmune inflammatorische Myopathien 16 Ag et cN-1A (IgG)*	Mi-2α, Mi-2β, TIF1γ, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52, cN-1A		DL 1530-####-7 G
	Autoimmune inflammatorische Myopathien 20 Ag (IgG)*	Mi-2α, Mi-2β, TIF1γ, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52, cN-1A, Ha, Ks, Zo		DL 1530-####-9 G
ELISA	Anti-Jo-1-ELISA (IgG)	Jo-1	antigenbeschichtete Mikrotitergefäße	EA 1661-9601 G
	Anti-cN-1A-ELISA (IgG)*	cN-1A		EA 1675-4801 G

\* Geschützt durch die Patente EP2729810 und CN103688173

Der regulatorische Status der Produkte muss im jeweils geltenden Rechtsrahmen überprüft werden.

Bitte kontaktieren Sie Ihren lokalen Ansprechpartner für weitere Informationen sowie Auskünfte zur Produktverfügbarkeit.

## Referenzen

<sup>1</sup>Wiendl H, et al. **Myositissyndrome, S2k-Leitlinie**. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2022). <sup>2</sup>Lilleker JB, et al. **The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research**. Ann Rheum Dis 77(1):30-39 (2018). <sup>3</sup>McHugh NJ, et al. **Autoantibodies in myositis**. Nat Rev Rheumatol 14(5):290-302 (2018). <sup>4</sup>Senécal JL, et al. **Editorial: A new classification of adult autoimmune myositis**. Arthritis Rheumatol 69(5):878-884 (2017). <sup>5</sup>Mende M, et al. **Autoantibodies in myositis. How to achieve a comprehensive strategy for serological testing**. Mediterr J Rheumatol 30(3):155-161 (2019). <sup>6</sup>Rönnelid J, et al. **Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies**. Autoimmun Rev. 9(1):58-61 (2009). <sup>7</sup>Gunawardena H, et al. **Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis**. Curr Opin Rheumatol 20(6):675-80 (2008). <sup>8</sup>Targoff IN. **Myositis specific autoantibodies**. Curr Rheumatol Rep 8(3):196-203 (2006). <sup>9</sup>Stone KB, et al. **Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy**. Arthritis Rheum 56(9):3125-31 (2007). <sup>10</sup>Gomard-Mennesson E, et al. **Clinical significance of anti-histidyl-tRNA synthetase (Jo1) autoantibodies**. Ann N Y Acad Sci 1109:414-20 (2007). <sup>11</sup>Molberg Ø, et al. **Epidemiology of sporadic inclusion body myositis**. Curr Opin Rheumatol 28(6):657-60 (2016). <sup>12</sup>Kramp SL, et al. **Development and evaluation of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against cN-1A (Mup44, NT5C1A) in sporadic inclusion body myositis**. Auto Immun Highlights 7(1):16 (2016).

Erfahren Sie mehr unter [www.euroimmun.de/de/myositis-diagnostik/](http://www.euroimmun.de/de/myositis-diagnostik/)  
oder kontaktieren Sie uns direkt [autoimmune-pm@euroimmun.de](mailto:autoimmune-pm@euroimmun.de)

