

Kliničko značenje autoimunih protutijela u idiopatskim upalnim miopatijama

Vejseli, Hatidže

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:062099>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Hatidže Vejseli

KLINIČKO ZNAČENJE AUTOIMUNIH
PROTUTIJELA U IDIOPATSKIM
UPALNIM MIOPATIJAMA

Diplomski rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Hatidže Vejseli

KLINIČKO ZNAČENJE AUTOIMUNIH
PROTUTIJELA U IDIOPATSKIM
UPALNIM MIOPATIJAMA

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u: Odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas - Ahić, dr. med.

Rad ima 36 listova, 11 tablica i 4 slike.

Zahvala

Najiskrenije zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Jasminki Milas - Ahić, na izdvojenom vremenu, usmjeravanju i pomoći tijekom izrade ovoga rada.

Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima na velikom strpljenju, ljubavi i podršci, koju su mi pružali tijekom studija i što su uvijek bili uz mene.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Idiopatske upalne mioopatije.....	1
1.1.1. Epidemiologija.....	3
1.1.2. Etiologija i rizični faktori.....	3
1.1.3. Nomenklatura i klasifikacija	4
1.1.4. Klinička slika	4
1.2. Autoimuna protutijela u dijagnostici	9
1.2.1. MSA – antitijela specifična za miozitis	10
1.2.2. MAA – antitijela povezana s miozitisom.....	10
1.3. Postavljanje dijagnoze	11
1.3.1. Diferencijalna dijagnoza	11
1.3.2. Pretrage	12
1.4. Liječenje	13
1.5. Ishod	15
2. CILJEVI	16
3. MATERIJAL I METODE.....	17
3.1. Ustroj studije.....	17
3.2. Ispitanici	17
3.3. Metode	17
3.4. Statističke metode.....	18
4. REZULTATI.....	19
5. RASPRAVA.....	25
6. ZAKLJUČAK	27
7. SAŽETAK.....	28
8. SUMMARY	29
9. LITERATURA.....	31
10. ŽIVOTOPIS	36

POPIS KRATICA

ANA – antinuklearna antitijela (prema engl. *antinuclear antibodies*)

ASS – anti-sintetaza sindrom (prema engl. *antisynthetase syndrome*)

BIS – bolnički informatički sustav

CADM – klinički amiopatski dermatomiozitis (prema engl. *clinical amyopathic dermatomyositis*)

CK – kreatin kinaza (prema engl. *creatine kinase*)

DB – dot-blot test (prema engl. *dot-blot*)

DM – dermatomiozitis (prema engl. *dermatomyositis*)

IBM – miozitis inkluzijskih tjelešaca (prema engl. *inclusion body myositis*)

IIM – idiopatske upalne miopatije (prema engl. *idiopathic inflammatory myopathies*)

ILD – intersticijska bolest pluća (prema engl. *interstitial lung disease*)

IMNM – imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija / nekrotizirajuća autoimuna miopatija (prema engl. *immune-mediated necrotizing myopathy*)

IP – imunoprecipitacija proteina (prema engl. *immunoprecipitation*)

LDH – laktat dehidrogenaza (prema engl. *lactate dehydrogenase*)

LIA – linijski imunotest (prema engl. *line immunoassay*)

MAA – antitijela povezana s miozitisom (prema engl. *myositis associated autoantibodies*)

MSA – antitijela specifična za miozitis (prema engl. *myositis specific autoantibodies*)

PM – polimiozitis (prema engl. *polymyositis*)

SARD – sistemske autoimune reumatske bolesti (prema engl. *systemic autoimmune rheumatic diseases*)

1. UVOD

1.1. Idiopatske upalne miopatije

Idiopatske upalne miopatije (IIM, prema engl. *idiopathic inflammatory myopathies*) predstavljaju skupinu imunološki posredovanih bolesti uzrokovanih upalnim promjenama skeletnih mišića koje mogu dovesti do ireverzibilnog oštećenja. Izraz IIM odnosi se na cijelu skupinu rijetkih sindroma karakteriziranih upalnim oštećenjem skeletnih mišića zbog čega se za njih također koristi manje specifičan sinonim "miozitis". Međutim, često postoji niz dodatnih multisistemskih manifestacija, a izvanmišićne manifestacije mogu se pojaviti i u odsutnosti upale skeletnih mišića (1).

Na temelju kliničkih, histoloških i imunoloških obilježja razlikujemo četiri zasebna entiteta, a to su dermatomiozitis (DM, prema engl. *dermatomyositis*), klinički amiopatski dermatomiozitis (CADM, prema engl. *clinical amyopathic dermatomyositis*), miozitis inkluzijskih tjelešaca (IBM, prema engl. *inclusion body myositis*) i polimiozitis (PM, prema engl. *polymyositis*). Za definitivnu potvrdu dijagnoze IIM-a treba napraviti histološku, histokemijsku, imunohistokemijsku i elektronsko-mikroskopsku analizu odgovarajućeg biopsijskog uzorka skeletnog mišića. Međutim, unatoč iscrpnoj morfološkoj analizi razlikovanje ovih bolesti nije uvijek očito te je za postizanje konačne dijagnoze često ključna kliničko-patološka korelacija.

Povijest postavljanja dijagnostičkih kriterija za IIM započinje 1975. godine, kada su Peter i Bohan predstavili prvi skup kriterija za dijagnozu i klasifikaciju IIM-a u PM/DM (2, 3), koji su bili široko prihvaćeni i stoga omogućili golemu evoluciju unutar područja. Ti su se najraniji kriteriji temeljili na kliničkim (simetrična slabost proksimalnog mišića, obično progresivna) i histopatološkim značajkama (dokaz upale na biopsiji mišića) (2, 3). Tehnička ispitivanja uključivala su elektromiografiju i određivanje mišićnih enzima (npr. kreatin kinaze [CK, prema engl. *creatine kinase*], laktat dehidrogenaze [LDH, prema engl. *lactate dehydrogenase*], aldolaze, transaminaza). Prisutnost klasičnih DM kožnih osipa razlikovala je DM i PM (2, 3, 4). IBM je kasnije uključen u Dalakasove dijagnostičke kriterije iz 1991., koji su zapravo bili Peterovi i Bohanovi kriteriji preuređeni prema mišljenju stručnjaka (4). Šire korišteni kliničko-patološki ekspertni kriteriji za IBM su Griggsovi kriteriji kako je predloženo 1995. (5), koji su kasnije ažurirani korištenjem nepristranih pristupa strojnog učenja na podacima o pacijentima (6). Valja

napomenuti da je Dalakas već predvidio potencijalnu ulogu detekcije autoantitijela u dijagnozi, kliničkom opisu i imunopatogenezi IIM-a, ali ta je ideja bila još preuranjena (4).

Zatim je klasifikacija IIM-a evoluirala od kliničko-patološke klasifikacije s ograničenim podskupinama, prema kliničko-seropatološkoj klasifikaciji, s dodatnim različitim podskupinama (7, 8, 9, 10).

Ova evolucija je uglavnom bila potaknuta sve većim otkrićem novih autoantitijela povezanih s IIM-om i određenim podtipovima IIM-a. Prvu IIM klasifikaciju temeljenu na miozitis specifičnim antitijelima (MSA, prema engl. *myositis specific autoantibodies*) i autoantitijelima povezanih s miozitisom (MAA, prema engl. *myositis associated autoantibodies*) objavili su Love et al. 1990. godine (11). Njihov prijedlog nije bio usredotočen na služenje dijagnostičkoj ulozi, već na dodatnu potklasifikaciju pacijenata s IIM-om na temelju njihove MSA, i uključivao je glavna antitijela karakterizirana u tom trenutku: anti-Mi2, anti-SRP, anti-sintetazna antitijela (ASA, uključujući anti- Jo1, -PL12, -PL7, -OJ). Ova je skupina također opisala kliničke značajke povezane sa svakom MSA podskupinom, uključujući povezanost anti-sintetaznih protutijela s intersticijskom bolešću pluća (ILD, prema engl. *interstitial lung disease*), vrućicom, artritismom, mehaničkim rukama i miozitisom, koji se danas naziva anitsintetaza sindrom (ASS, prema engl. *antisynthetase syndrome*), i povezanost anti-Mi2 s klasičnim DM s tipičnim kožnim osipom i dobrim odgovorom na imunosupresivnu terapiju. U devedesetima su dvije druge skupine predložile IIM klasifikacije s uključenim MSA (12, 13). U oba prijedloga, MSA pozitivnost nije bila namijenjena potklasifikaciji, već je služila kao jedan od dijagnostičkih kriterija za korištenje u epidemiološkim studijama unutar ukupnog skupa od devet i šest kriterija u odgovarajućim studijama. Treba napomenuti da su ove klasifikacije uključivale samo vrlo ograničen skup MSA jer laboratoriji nisu testirali sve specifičnosti koje su bile poznate u to vrijeme (12, 14).

Sljedeći važni koraci prema kliničko-serološkoj klasifikaciji bili su prijedlozi Troyanova i suradnika (13, 14). Njihovi prijedlozi nisu uzeli u obzir histopatološke značajke, već su značajke kliničkog preklapanja smatrali jezgrom svoje klasifikacije. Uz to, koristili su veliki skup autoantitijela za razlikovanje čistog DM-a, preklapajućeg miozitisa sa značajkama DM-a, preklapajućeg miozitisa, imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM, prema engl. *immune-mediated necrotizing myopathy*), IBM-a i PM-a. Prema njihovoj definiciji, prisutnost miozitisa u kombinaciji s „preklapajućim antitijelima“ (anti-CENP-B, -Scl70, -Th/To, -RNA

polimeraza III, -PM/Scl, -U1RNP, -Ku, ASA, -SRP i -HMGCR) i/ili „preklapajućim kliničkim obilježjima“ bilo je dovoljno za definiranje preklapajućeg miozitisa i isključivanje PM-a i DM-a. Prisutnost antitijela specifičnih za DM (anti-Mi2, -NXP2, -SAE, -TIF1 γ i -MDA5) definirala je DM. Otprilike u istom razdoblju još jedan kliničko-seropatološki pristup predložili su Benveniste i suradnici (15). Zadržali su 4 podskupine u IIM definirane prisutnošću autoantitijela: preklapajući miozitis bio je povezan s ASA ili antitijelima povezanim sa sistemskom sklerozom (anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-U1RNP), DM je bio povezan s anti-Mi2, anti-SAE, anti-NXP2, anti-TIF1 γ i anti-MDA5, IMNM je bio povezan s anti-HMGCR i anti-SRP, a IBM je bio povezan s anti-CN1A. Po njihovom mišljenju, koje je u skladu s idejom Troyanova i kolega, „klasična“ skupina PM-a je pretjerano dijagnosticiran entitet i treba je napustiti jer se većina ovih pacijenata može reklasificirati u ASS, IMNM ili IBM ako se autoantitijela uzmu u obzir (15).

1.1.1. Epidemiologija

Rijetkost IIM-a i varijabilnost metoda klasifikacije čine njihovu epidemiologiju izazovnom za proučavanje i usporedbu tijekom vremena ili među populacijama. Opisano je da se IIM javljaju u velikom broju etničkih i geografskih populacija diljem svijeta. Ukoliko gledamo kolektivno, incidencija je približna 11 – 18 na 1 000 000 i prevalencija od 14 na 100 000 osoba. Općenito prevladava kod žena, s bimodalnom distribucijom početka bolesti u djetinjstvu, a zatim prosječnom dobi početka bolesti od 57 godina u odrasloj dobi. Nedavno istraživanje Mayo klinike pokazalo je da incidencija DM iznosi 9,63 na milijun stanovnika, točnije 13,98 u žena i 4,68 u muškaraca što potvrđuje činjenicu da je DM češći u žena (16).

1.1.2. Etiologija i rizični faktori

Iako je provedeno mnogo istraživanja kako bi se točno opisali uzroci IIM-a, potpuno razumijevanje etiologije ostaje nejasno. Trenutačno objašnjenje uzroka nastajanja uključuje interakciju predisponirajućih genetskih utjecaja s uglavnom nejasnim okolišnim čimbenicima. Djelovanjem raznih čimbenika aktivira se humoralni imuni odgovor i dolazi do aktivacije komplementa pri čemu se antitijela i komplement talože u stijenkama kapilara što uzrokuju kapilarnu nekrozu i ishemiju (17).

Glavne identificirane genetske povezanosti koncentrirane su na MHC-u na kromosomu 6. One, u kombinaciji s identifikacijom serumskih autoantitijela specifičnih za bolest i tipičnim mišićnim histopatološkim nalazima infiltrata upalnih stanica i pojačane ekspresije MHC-a, pomažu potvrditi središnju ulogu autoimunih procesa. Iako kliničke značajke različitih podtipova IIM-a pokazuju značajno preklapanje, aberantni patogeni putovi koji su implicirani (uključujući puteve interferona tipa I, transkripciju, translaciju i post-translacijske procese proteina, te promijenjenu funkciju B i T stanica) mogu biti izrazito različiti (18).

Posebno treba spomenuti povećanu učestalost anti-Jo-1 protutijela kod pacijenata koji su sadašnji ili bivši pušači i koji posjeduju HLA-DRB1*0301. Također postoji povećani rizik od razvoja IMNM-a pozitivne na anti-HMGCR antitijela u bolesnika s HLA-DRB1:11*01 koji uzimaju statine. Ostala opažanja uključuju povećanu učestalost DM-a u područjima niske geografske širine (bliže ekvatoru), za koju se pretpostavlja da je sekundarna zbog povećane izloženosti ultraljubičastom zračenju. Postoje izvješća o povezanosti nastajanja bolesti s izlaganju lijekovima, cjepivima, medicinskim uređajima, fizičkom naporu, emocionalnom stresu i infekcijama (17).

1.1.3. Nomenklatura i klasifikacija

Naše razumijevanje IIM-a značajno se promijenilo tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Konsenzusni kriteriji klasifikacije objavljeni su 2017. koji dijele IIM u četiri različita podtipa za potrebe istraživanja - DM, CADM, IBM i PM (1).

U kliničkoj praksi PM je vrlo rijetka dijagnoza i ta se skupina može točnije dalje diferencirati na temelju određenih kliničkih, seroloških i histopatoloških značajki u većini slučajeva u ASS, IMNM i preklapajući miozitis.

1.1.4. Klinička slika

Opseg uključenosti mišića u IIM može biti vrlo varijabilan, a može biti uključen niz drugih organskih sustava. Ove druge moguće manifestacije treba aktivno tražiti pri procjeni pojedinog pacijenta. Sažetak tipičnih nalaza dan je u tablici 1.

Ovo nije iscrpan popis izvanmišićnih manifestacija IIM-a te bi svaki novi simptom trebao potaknuti ispitivanje potencijalne uključenosti drugih sustava.

Tablica 1. Tipična anamneza i nalazi pregleda u IIM

Klinički sustav	Anamneza	Nalazi kliničkog pregleda
Lokomotorni sustav	slabost, mialgija, oslabljena tjelesna funkcija (poteškoće s ustajanjem iz stolice/kreveta, padovi, pad glave, oslabljeni ADL), artralgiya/artritis	proksimalno>distalno slabost i iscrpljenost, fleksija vrata>ekstenzija slabost, kamptokormija, "gegajući" hod, sinovitis
Kardiorespiratorni	otežano disanje pri naporu, kašalj, ortopneja (implicira zahvaćenost dišnih mišića ili kongestivno zatajenje srca), simptomi zadržavanja CO ₂	znakovi plućne fibroze i/ili respiratornog zatajenja, disfonija, aritmija ili znakovi kongestivnog zatajenja srca
Gastrointestinalni	disfagija (karakteristike i faringealnog i distalnog jednjaka), promijenjena navika pražnjenja crijeva, gubitak težine	neobično imati specifične nalaze osim pothranjenosti
Kožni	fotosenzitivnost, novi osipi, kožni čirevi	osip na ekstenzornim površinama, vlasištu, licu (osobito "heliotropne" distribucije), prsima i leđima, kalcinoza

Skeletni mišići

IIM obično uzrokuju simetričnu proksimalnu distribuciju slabosti s povišenim mišićnim enzimima ili proteinima (uključujući CK, LDH, alanin aminotransferazu i srčani troponin T). Slabost je obično progresivna tijekom tjedana ili mjeseci. Postoje tipični elektromiografski nalazi

miopatije, mioedema na magnetskoj rezonanciji i dokaz upalnog infiltrata s oštećenjem mišića na biopsiji. Posebno treba spomenuti karakterističan obrazac slabosti koji pretežno utječe na fleksore prstiju i ekstenzore koljena u pacijenata s IBM-om, kod kojih je imunosupresija od ograničene ili nikakve koristi. Konačno, pacijenti s hipomiopatskim DM (gdje su osip ili drugi ekstramuskularni simptomi primarna manifestacija), i neki s ASS (npr. oni s PL-7 ili PL-12 autoantitijelima gdje je ILD primarna manifestacija), mogu imati odsutnu ili izrazito suptilnu zahvaćenost mišića.

Koža

Može biti prisutan veliki raspon različitih kožnih manifestacija. Kod DM-a tipične su Gottronove papule na ekstenzornim površinama, heliotropni osip preko vjeđa i tzv. znakovi „šala“ i „futrola“ (Slika 1). U kliničkoj praksi, raspon abnormalnosti je raznolik i čitatelji se upućuju na izvrstan pregled teme za daljnju raspravu (19). „Mehaničarske ruke“ odnose se na pukotine i hiperkeratoze koje su najočiglednije na ularnoj strani palca i radijalnoj strani indeksa prst i snažno je sugestivno obilježje ASS-a. Ekvivalentni znak u stopalima naziva se „stopalo planinara“. Konačno, nalaz palmarnih papula i/ili kožnih ulceracija snažno sugerira MDA5-pozitivan DM; ovo je važno prepoznati s obzirom na povezanost ovog autoantitijela s brzo progresivnom ILD-om i vrlo lošom prognozom u nekim slučajevima.

Bolest obično počinje crvenilom i otokom lica, posebno gornjih vjeđa što se očituje kao periorbitalni edem što rijetko vidimo u sklerodermiji i eritemskom lupusu. Crvenilo se može pojaviti na prsima, nadlakticama, šakama i drugdje, a s vremenom se na koži pojavljuju jače ili slabije pigmentacije, proširenje kapilara i stanjenje kože. U potkožnom tkivu može se taložiti kalcij koji uzrokuje stvaranje tvrdih čvorića koji se lako pipaju. Ta komplikacija poznata kao kalcinoza rijetko se nalazi u odraslih, a česta je u mlađih bolesnika. Karakterističan nalaz su Gottronove papule iznad izbočina kosti na šakama točnije iznad metakarpofalangealnih zglobova i proksimalnih ili distalnih interfalangelanih zglobova šake. Slične promjene se mogu naći i iznad laktova, koljena i skapula, a prati ih jaki svrbež što ih razlikuje od sličnih promjena u sistemnom eritemskom lupusu ili subakutnom kutanom eritemskom lupusu (16). Istodobno s promjenama na koži, a ponekad i bez njih, javlja se osjećaj napetosti i boli u mišićima, smanjena mišićna snaga koja se može manifestirati smetnjama gutanja, otežanim ustajanjem i slabim stiskom šake kod

rukovanja. Od ostalih promjena na unutarnjim organima, česta je upala srčanog mišića, upala bubrega, oštećenje pluća, i bolovi u zglobovima.



Slika 1. Tipične kožne manifestacije DM-a: (a) Gottronove papule; (b) Gottronov znak preko ekstenzorske strane oba koljena; (c) 'znak šala'; i (d) 'heliotropni' osip. Primjeri drugih manje tipičnih kožnih manifestacija IIM-a: (e) palmarne papule; (f) urtikarijalna erupcija na dorzumu desne ruke uz eritem koji pokriva metakarpofalangealne zglobove što ukazuje na Gottronov znak; (g) bičasti eritem; i (h) ulcerirane Gottron papule. (e) i (h) su kožne značajke snažno povezane s MDA5-pozitivnim DM i brzo progresivnom ILD-om. *Pribavljeno i prilagođeno iz (19) uz dopuštenje autora.*

Gastrointestinalni sustav

Disfagija je prisutna u otprilike jednoj trećini IIM-a, osobito u ASS i IBM-u. Kada je prisutna, disfagija je odgovorna za veliki udio morbiditeta i znatan udio izravne smrtnosti povezane s bolešću. Također je jedna od manifestacija koja je najotpornija na liječenje.

Pluća

ILD je prisutna kod mnogih bolesnika s IIM-om i najčešći je uzrok smrti povezane s bolešću (20). Konkretno, česta je u ASS, otkrivena u čak 90 % osoba s anti-Jo-1 protutijelima. Ponekad je to jedina klinička manifestacija, posebno kod onih s anti-PL-12 i anti-PL-7 antitijelima. Bolesnici s MDA5-pozitivnim DM mogu imati brzo progresivnuILD otpornu na liječenje i zahtijevaju agresivnu kombiniranu imunosupresiju. Ovi pacijenti također imaju povećan rizik od pneumomedijastinuma (20).

Srce

Značajna zabuna može nastati pri procjeni srčane zahvaćenosti pacijenata iz IIM-a jer se srčani troponini (i drugi tradicionalno smatrani „srčanim enzimima“) mogu ponovno eksprimirati u oštećenom i regenerirajućem skeletnom mišiću. Konkretno, povišeni serumski srčani troponin T često se nalazi u aktivnom miozitisu; troponin I specifičan za srce čini se diskriminirajućim. Unatoč ovoj uobičajenoj dilemi, opisana je srčana zahvaćenost u obliku poremećaja atrioventrikularnog provođenja, tahiaritmija, miokarditisa i zatajenja srca, a smatra se da je češća u bolesnika s ASS-om i IMNM-om.

Zglobovi

Kada je prisutna, zahvaćenost zglobova obično ima oblik simetričnog neerozivnog poliartritisa malih zglobova. Ovo je češće u bolesnika s preklapajućim miozitisom i podtipovima ASS-a.

Maligniteti

Otprilike 10 % svih IIM-a povezano je s podležećim zloćudnim tumorom i potrebno je razmotriti probir za okultne zloćudne bolesti kod svakog bolesnika. Rizik je posebno visok u bolesnika s DM i TIF1g autoantitijelima. Druge veze su pojava bolesti u starijoj dobi, muški spol i autoantitijela NXP2. Mnoge različite zloćudne bolesti povezane su s pojavom IIM-a, a probir bi trebao biti utemeljen na faktorima pacijenta i lokalnoj epidemiologiji raka.

1.2. Autoimuna protutijela u dijagnostici

Opisan je sve veći raspon serumskih autoantitijela koja su klinički korisna jer su usko povezana s različitim fenotipovima i ishodima. S proširenim testiranjem autoantitijela koje je sada široko dostupno, manje od trećine pacijenata s IIM je seronegativno. Tablica 2. navodi relevantna autoantitijela (21).

Autoantitijela se mogu podijeliti na MSA i MAA. Potonji su prisutni u oko 20 % pacijenata i obično su povezani s određenim izvanmišićnim manifestacijama ili drugim povezanim komorbidnim (ili preklapajućim) autoimunim reumatskim stanjem (npr. sistemska skleroza, miješana bolest vezivnog tkiva).

Tablica 2. Autoantitijela povezana uz pojavu IIM-a

MSA	MAA
Antisintetazna antitijela: Anti-Jo-1, -PL-12, -PL-7, -OJ, -EJ, -KS, -Zo, -H ^a	Anti-Ro52, -Ro60, -PmScl, -La, -dsDNA, -Sm, -U1-RNP, -Ku, -cN-1A
DM-specifična: Anti-Mi-2, -MDA-5, -NXP2 ^a , -TIF1 ^a , -SAE	
IMNM-specifična: Anti-SRP, -HMGCR	

^a Antitijela povezana s povećanim rizikom oboljenja od raka povezanog s DM-om

1.2.1. MSA

MSA predstavljaju ne samo važan dijagnostički alat za IIM, već pomažu u stratificiranju pacijenata u podskupine s posebnim kliničkim značajkama, odgovorima na liječenje i ishodom bolesti (22).

Ova protutijela čak imaju potencijal za korištenje u kriterijima klasifikacije, stoga je standardizacija detekcije MSA od velike važnosti (9).

Mnogi se laboratoriji oslanjaju na imunoprecipitaciju proteina (IP, prema engl. *immunoprecipitation*) za detekciju MSA, međutim, sve više i više laboratorija počelo je koristiti alternativne metode, pretežno linijske imunotestove (LIA, prema engl. *line immunoassay*) ili dot-blot (DB, prema engl. *dot-blot*). Osim toga, standardizacija IP-a je izazovna. Stoga su pouzdane alternative obavezne (23). Tijekom proteklih godina razvijen je i evaluiran u nekoliko studija novi sustav tehnologije više analita koji se temelji na česticama (PMAT) (23, 24). Nedavno smo identificirali značajnu varijaciju između IP i LIA za otkrivanje MSA i MAA (25).

1.2.2. MAA

Kao što je već navedeno, MSA su povezani sa specifičnim kliničkim značajkama u spektru IIM i omogućuju identifikaciju podskupa pacijenata sa specifičnim fenotipovima kože, mišića i plućne bolesti i maligne bolesti (26). Nasuprot tome, MAA su manje specifične za bolest, jer se također nalaze u drugim sistemskim autoimunim reumatskim bolestima (SARD, prema engl. *systemic autoimmune rheumatic diseases*) i često su povezane s bolešću preklapanja (27). Skupina MAA uključuje anti-PM/Scl (75 i 100), anti-U1RNP, anti-Ro52/TRIM21 i anti-Ku. Neki autori također kategoriziraju anti-La/SSB i anti-Ro60/SSA kao MAA (21, 28). Postoje kontroverze oko kategorizacije anti-CN1A kao MSA ili MAA, budući da se anti-CN1A također nalaze u SLE i Sjögrenovom sindromu, anti-CN1A smatra se kao MAA. Učestalosti MAA u (preklapajućoj) IIM kreću se od < 1 % za anti-Ku do > 25 % za anti-Ro52/TRIM21 (21). Proširenje karakteriziranih MSA/MAA zajedno s razvojem lako dostupnih metoda otkrivanja ovih protutijela dovelo je do boljeg razumijevanja, dijagnoze, klasifikacije i liječenja IIM-a (29, 30).

1.3. Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza se postavlja na temelju pregleda bolesnika, a potvrđuje laboratorijskim nalazom povišenih vrijednosti mišićnih enzima koji se oslobađaju iz oštećenih mišića, posebnim snimanjem zahvaćenih mišića (elektromiografija) te još nekim laboratorijskim pretragama. Kod odraslih pacijenata potrebno je isključiti postojanje malignog tumora jer oko 30 % bolesnika ima neki oblik malignoma u podlozi. Sa ciljem isključivanja malignoma provodi se mamografija, UZV zdjelice, PAPA test i CA-125 u serumu u žena, a PSA se određuje u serumu muškaraca. Osim toga izvode se i CT prsa, abdomena i zdjelice.

Klinički, dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih dijagnostičkih kriterija po Bohanu i Peteru iz 1975. godine pri čemu se četiri od pet kriterija odnosi na miopatiju. Kriteriji su: progresivna proksimalna mišićna slabost, povišeni mišićni enzimi u serumu (CK, aldolaza, LDH, alaninaminotransferaza i aspartataminotransferaza), abnormalan nalaz elektromiograma, abnormalna mišićna biopsija i prisutnost kožne bolesti (16).

Histološki nalazimo upalu i nakupine mucina u dermisu, a kod nejasnih nalaza u mišićima izvodi se EMG, mišićna biopsija, UZV ili MR, no prije svega je potrebno isključiti druge uzroke mišićne slabosti kao što su toksini, infekcije, metabolički i neurološki poremećaji.

Serološki u 2/3 bolesnika antinuklearna antitijela (ANA, prema engl. *antinuclear antibodies*) su pozitivna, ali nemaju prognostičku vrijednost. U serumu nalazimo brojna MSA kao što su Jo-1, Mi-2, PL-12, Ej, Oj, KS, Mj, PMS 1, SRP, YRS i Zo. Anti Jo-1 ima prediktivnu vrijednost u smislu zahvaćanja pluća, ali se rijetko pojavljuje u DM-u. Anti Mi-2 antitijela su specifična za DM ali se nalaze u svega 25 % bolesnika te stoga i nemaju veliku dijagnostičku vrijednost. Se antigen (155 kd) i anti 155 kd antitijelo povezuju se s juvenilnim oblikom bolesti i kronicitetom. Rijetko se u serumu nalaze i anti Ro/SS-A antitijela. Većina ovih seroloških testova ne primjenjuje se u rutinskoj dijagnostici već su još uvijek ograničena na primjenu u istraživanje ove bolesti (16).

1.3.1. Diferencijalna dijagnoza

S obzirom na mnoštvo mogućih kliničkih značajki i nalaza istraživanja, postoje mnoge potencijalne dijagnoze koje treba aktivno razmotriti pri procjeni bolesnika s mogućim IIM-om. Oni

se mogu smatrati „mimičarima miozitisa“; Tablica 3 prikazuje neke od njih. Sistemske uzroke koji se lako liječe (npr. disfunkcija štitnjače, poremećaj elektrolita, miotoksičnost povezana s lijekom) treba isključiti u svakog bolesnika. Druge dijagnoze obično se daju naslutiti tragovima prikupljenim iz temeljite anamneze i pregleda. Daljnje ispitivanje ovih pacijenata obično treba obaviti stručnjak koji se zanima za bolesti mišića.

Tablica 3. Stanja „mimičari miozitisa“

	Diferencijalna dijagnoza
Naslijeđena	Mišićne distrofije (a), miotonične distrofije, kanalopatije
Metabolička	Mitohondrijski (a), poremećaji skladištenja glikogena (a), defekti oksidacije masnih kiselina (a)
Endokrinopatije	Hiper/hipotireoza, Cushingov sindrom, Addisonov sindrom, akromegalija
Toksična	Kortikosteroidi, statini (a), antimalarici (a), kolhicin (a), penicilamin (a), antiretrovirusi (a), alkohol (a)
Infektivna	HIV(a), akutne virusne ili bakterijske infekcije(a), trihineloz(a)
Neuromuskularni spoj	Miastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom
Ostalo	Maligna hipertermija (a), bolest motornog neurona (a), određene neuropatije (a), dijabetička amiotrofija/pleksopatija (a), sarkoidoza (a), amiloidoza (a), maligni neuroleptički sindrom (a), kronični transplantat protiv domaćina bolest

(a) Stanja koja također mogu uzrokovati povišeni CK (>1,5 x gornja granica normale).

1.3.2. Dijagnostičke pretrage

Kada se razmatra pacijent s mogućim IIM-om, istraživanja bi trebala biti odrađena kako bi se utvrdila dijagnoza i identificirao podtip IIM-a, isključili važni oponašatelji, procijenila aktivnost bolesti i komplikacije specifične za organe i pomoglo u planiranju mogućih tretmana. Popis najčešće traženih istraživanja nalazi se u tablici 4.

Tablica 4. Predloženi algoritam pretraga kod sumnje na IIM

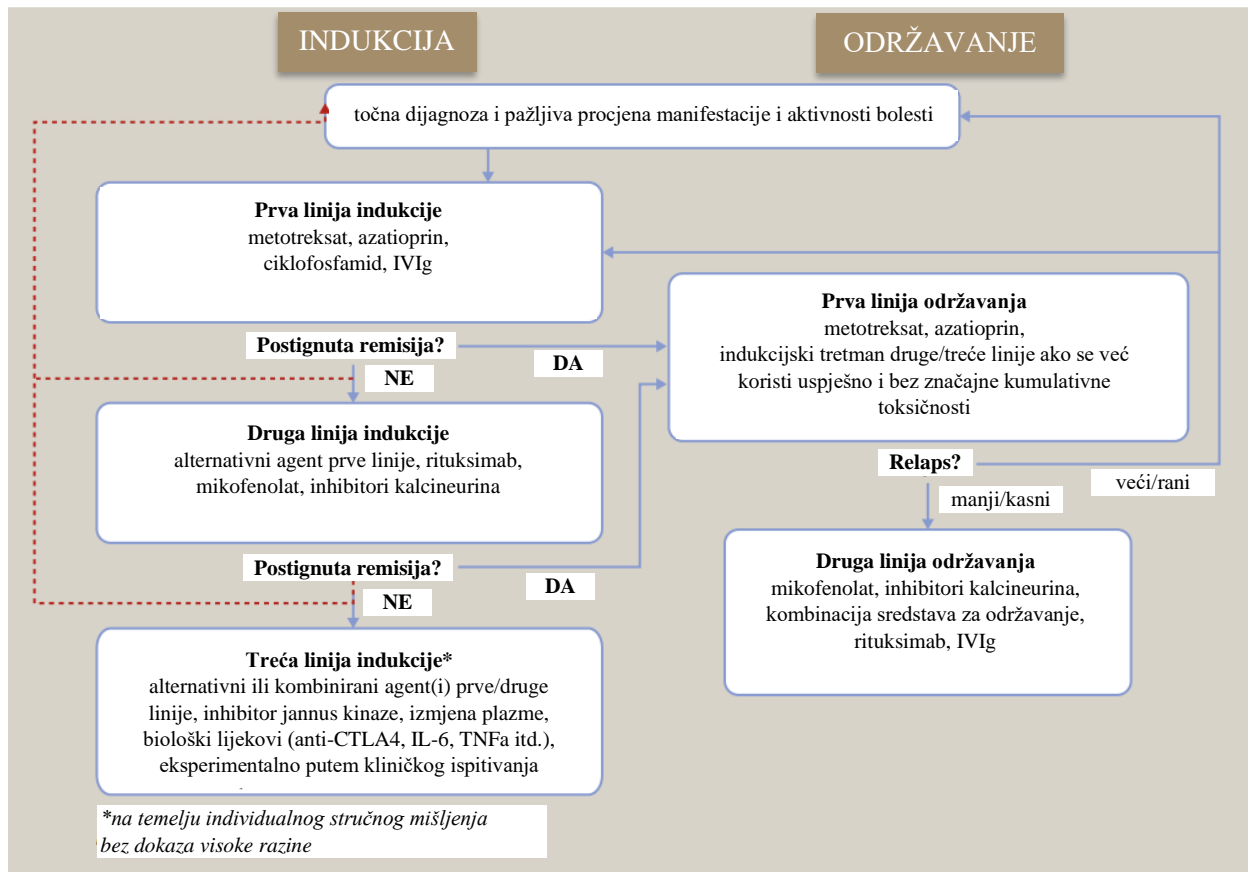
Kategorija pretrage	Specifična pretraga i/ili nalaz
Krvne pretrage	CK, ESR, CRP, ANA, ENA, MSA, MAA, KKS, urea i elektroliti (uključujući Ca ^{2p} i Mg ^{2p} , testovi funkcije jetre i štitnjače, 25-OH-vitamin D)
EMG	Miopatske značajke isključuju neuropatiju ili značajke drugih poremećaja (npr. bolest motoričkih neurona)
MRI	Uključuje aksijalnu STIR sekvencu potisnutu masnoćom za mioedem i T1 ponderirane sekvence za nadoknadu masnoće
Biopsija mišića	Nalazi znatno variraju, ali obično uključuju miopatske značajke (npr. varijaciju veličine vlakana), znakove upale (npr. pojačan MHC, taloženje komplementa) i/ili nekrozu vlakana
Organ-specifična zahvaćenost	
Kožna	Biopsija kože, kapilaroskopija nokta
Gastrointestinalna	Procjena gutanja, gutanje barija
Plućna	RTG prsnog koša, testovi plućne funkcije, HRCT
Srčana	Troponin I, EKG, ehokardiogram, MRI srca

1.4. Liječenje

Kao što je spomenuto, IIM su rijetki i obuhvaćaju širok spektar kliničkih obilježja. Postoji vrlo malo randomiziranih placebo kontroliranih ili neposrednih ispitivanja liječenja, a nema ni široko prihvaćenih smjernica za liječenje. Odluke o liječenju su složene i vrlo individualizirane prema posebnim okolnostima bolesnika. Postoje neka opća načela koja je korisno razmotriti.

Općenito, postoje dvije faze liječenja – indukcija i održavanje. Glukokortikoidi se koriste u gotovo svim režimima liječenja i u oba stadija s obzirom na njihov brz početak i široke biološke učinke. Posebnu pozornost treba usmjeriti na minimiziranje njihove kumulativne doze i njihovo zaustavljanje kada se s drugim lijekovima postigne odgovarajuća kontrola bolesti. Procjena i praćenje aktivnosti bolesti može biti složeno i bit će prilagođeno pojedinačnim manifestacijama

bolesti kod bolesnika. Uključuje relevantne kliničke značajke (npr. snagu, opseg zahvaćenosti kože) s drugim rezultatima serijskih ispitivanja (npr. mišićni enzimi, upalni markeri, testovi plućne funkcije) u usporedbi s osnovnim rezultatima. Dodatni tretmani mogu se smatrati prvom linijom ili rezervirati kao druga ili treća linija za bolesti otporne na liječenje ili u slučaju intolerancije ili toksičnosti. Slika 2 sažima opći pristup. (19)



Slika 2: Postupni pristup indukciji remisije i farmakoterapiji održavanja u IIM. Ovaj tretman je dodatak sistemskim glukokortikoidima. 'Veliki' ili 'rani' recidiv identificira se ako pacijent razvije ozbiljno pogoršanje manifestacije bolesti koja ugrožava organe i/ili ako dođe do recidiva kada pacijent ostaje na prednizolonu od 20 mg dnevno ili ekvivalentu. 'Manji' ili 'kasni' recidiv se identificira ako su manje ozbiljne kliničke manifestacije i/ili ako se recidiv dogodi kada pacijent uzima < 20 mg prednizolona dnevno ili ekvivalent. IL-6, interleukin 6; IVIg, intravenski imunoglobulin, TNF-a, faktor nekroze tumora-A. *Pribavljeno i prilagođeno iz (19) uz dopuštenje autora.*

Farmakoterapija je glavni oslonac liječenja, ali postoji i uloga nefarmakoloških tretmana (uključujući pažljivu njegu, upravljanje rizikom od aspiracije i prehranu, fizioterapiju i režime vježbanja, psihosocijalnu podršku) u svim fazama bolesti. Bitno je još jednom naglasiti važnost točne dijagnoze prije započinjanja farmakoterapije. Nije neuobičajeno otkriti da je razlog očite neučinkovitosti liječenja alternativna dijagnoza koja se manje može promijeniti imunosupresijom (npr. IBM), kasna prezentacija nasljedne ili metaboličke miopatije ili miozitisa povezanog s rakom.

1.5. Ishod

Većina pacijenata dobro reagira na imunoterapiju, ali može zahtijevati dugotrajno liječenje. Pacijenti s, primjerice, utvrđenom masnom infiltracijom mišića na MRI-u ili uznapredovalom plućnom fibrozom nažalost su zadobili ireverzibilna oštećenja, a mjere odgovora na liječenje trebale bi biti odgovarajuće umjerene. Smrtnost od IIM-a značajno se poboljšala tijekom posljednjih nekoliko desetljeća zahvaljujući boljem razumijevanju i svijesti o bolesti te sve učinkovitijim modalitetima liječenja. Međutim, i dalje postoji povećana smrtnost povezana s ovim stanjima. Kumulativna 2-godišnja stopa preživljenja u nedavnoj norveškoj studiji iznosila je 87 %, u usporedbi s 96 % u kontrolnoj skupini koja odgovara dobi i spolu, a stope preživljenja i dalje su značajno ispod odgovarajuće kontrole u intervalima od 5 i 10 godina. To je dijelom zbog povećane učestalosti zloćudnih bolesti u ovoj skupini (vidi gore), kao i komplikacija specifičnih za organe kao što su aspiracija i zatajenje disanja. Međutim, to također odražava povećan rizik od infekcije povezan s imunosupresijom i povećanu kardiovaskularnu bolest povezanu s kroničnom upalom (19).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja jesu:

- 1) ispitati povezanost serološkog profila autoimunih protutijela s kliničkim obilježjima i ishodima bolesti u bolesnika s IIM-om;
- 2) ispitati važnost specifičnih autoimunih protutijela u postavljanju dijagnoze IIM-a;
- 3) ispitati pojavnost malignih bolesti u bolesnika s IIM-om;
- 4) ispitati utjecaj terapije na tijek i ishod bolesti u bolesnika s IIM-om;

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima u kojem su isti prikupljeni pregledom podataka o pacijentima u bolničkom informatičkom sustavu (BIS-u) na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinički bolnički centar Osijek, analizirani, prikazani i interpretirani shodno ciljevima istraživanja.

3.2. Ispitanici

Ispitanici istraživanja su pacijenti obaju spolova i svih dobnih skupina, oboljeli od IIM-a, koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine liječeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Kriterij za isključivanje ispitanika iz istraživanja nedostatna je medicinska dokumentacija, koja ne sadrži tražene podatke za analizu, kod koje u navedenom razdoblju nisu prikupljeni adekvatni podaci o prisutnosti i tijeku IIM-a oboljelih pacijenata.

3.3. Metode

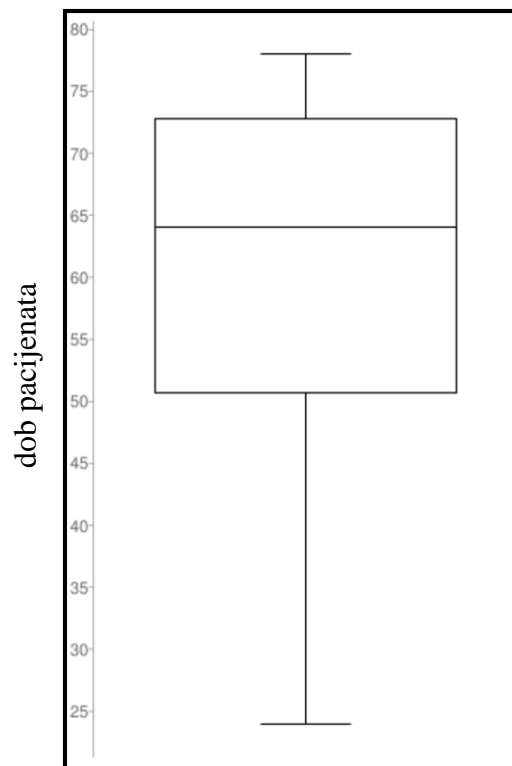
Pomoću Bolničkog informatičkog sustava Kliničkog bolničkog centra Osijek, prikupljeni su i analizirani podaci pacijenata oboljelih od IIM-a pod šifrom dijagnoze M33.0 prema 10. reviziji međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), koji su zabilježeni u periodu od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine. Zabilježeni su podaci o dobi i spolu pacijenata, godini postavljanja vodeće dijagnoze, serološkom profilu autoimunih protutijela (ANF, Anti-dsDNA, ENA-screen, Anti-SS-A/Ro (60 kDa), Anti-SS-A/Ro (52 kDa), Anti-SS-B/La, Anti-Sm, Anti-Sm/RNP, Anti-Jo-1, Anti-Scl-70, Anti-ribosomi, Antitijela na centromere, Antitijela na U1RNP, Antitijela na PmScl, Antitijela na PCNA, Antitijela na histone, Anti-CCP, reumatoidni faktor), proteinima seruma (C3 komponenta komplekta, C4 komponenta komplekta), zahvaćenosti bubrega, pluća, srca, jetre, kože i zglobova, suhoće očiju i usne šupljine kao glavnih obilježja ovog sindroma te podaci o najčešćim komorbiditetima koje povezujemo sa IIM-om (hipertenzija, dijabetes, hematološke bolesti i artritis).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a ukoliko je bilo potrebno Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlike između tri i više nezavisnih skupina testirane su analizom varijance (ANOVA) ili Kruskal Wallisovim testom (Post hoc Conover) u ovisnosti o normalnosti raspodjele. Povezanost pojedinih kontinuiranih varijabli prikazano je Pearsonovim (r) ili Spearmanovim (Rho) koeficijentom korelacije, u ovisnosti o normalnosti raspodjele. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Program koji je korišten za statističku analizu je MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

4. REZULTATI

U svrhu izrade ovoga rada analizirani su svi pacijenti oboljeli od IIM-a, koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine liječeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek. Od ukupno 28 pacijenata s IIM-om, njih 13 dijagnosticirano je s PM-om, a 15 s DM-om. Aritmetička sredina dobi svih pacijenata je 60,9 (SD=13,9), srednja dob muških ispitanika iznosila je 59,0 (SD=17,4), a žena 61,7 (SD=12,7) godina. Medijanska vrijednost iznosi 64 godine. Najmađi ispitanik imao je 24, a najstariji 78 godina. (Slika 3.)



Slika 3. Broj slučajeva IIM-a u odnosu na dob pacijenata:

medijan – središnja linija; okviri kutije – interkvartilni raspon; brkovi / vertikalne linije s grančicama – donji i gornji ekstremi (izradila autorica)

Nije uočena značajna razlika u broju pojave IIM-a između muških i ženskih pacijenata u odnosu na dob (χ^2 test, $P = 0,84$) (Tablica 5.)

Tablica 5. Broj pojave IIM-a u odnosu na dob i spol pacijenata

dobna skupina	MUŠKI PACIJENTI	ŽENSKI PACIJENTI	<i>Ukupno</i>	P*
do 49 godina	2	4	6	0,84
50 – 69 godina	3	10	13	
više od 70 godina	3	6	9	

** χ^2 test*

U odnosu na spol, vidljivo je više ženskih pacijenata, njih 20 (71,43 %) od muških pacijenata, kojih je 8 (28,57 %). S obzirom na postavljenu dijagnozu, pacijenti su podijeljeni u dvije skupine (PM i DM). S PM dijagnosticirano je 13 pacijenata (46,43 %) te s DM 15 pacijenata (53,57 %).

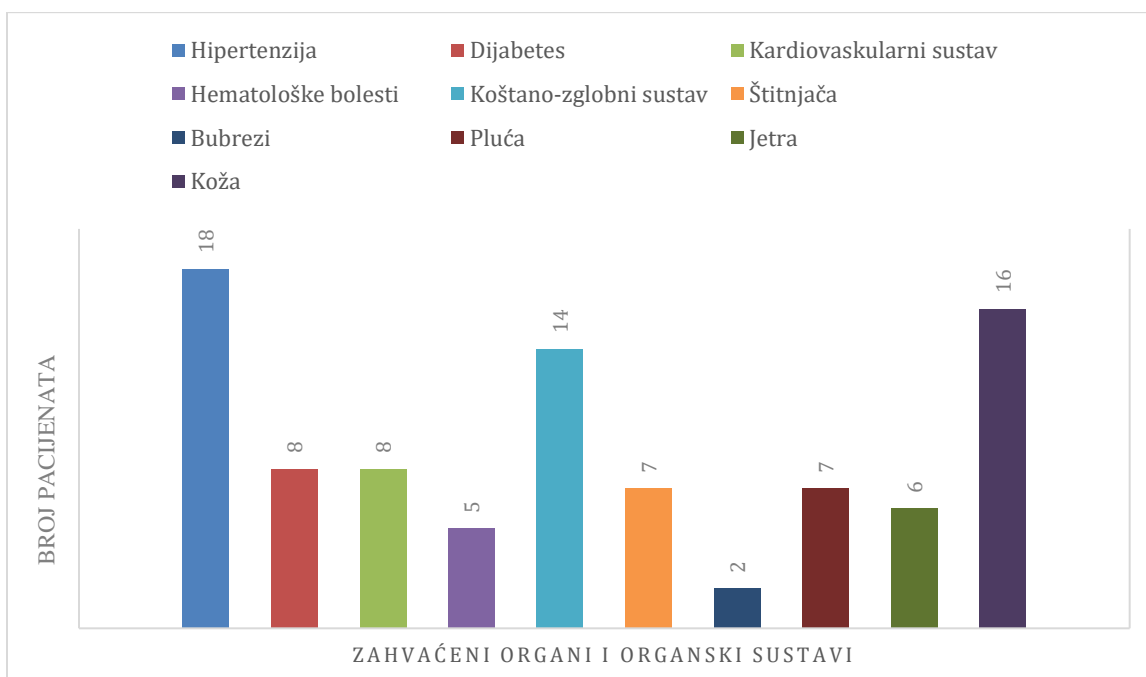
Nije uočena značajna razlika u postavljenoj dijagnozi PM ili DM između muških i ženskih pacijenata (χ^2 test, $P = 0,55$) (Tablica 6.).

Tablica 6. Postavljena dijagnoza PM/DM u odnosu na spol pacijenata

	MUŠKI PACIJENTI	ŽENSKI PACIJENTI	<i>Ukupno</i>	P*
PM	3 (37,5 %)	10 (50,0 %)	13	0,55
DM	5 (62,5 %)	10 (50,0 %)	15	
<i>Ukupno</i>	8	20	28	

** χ^2 test*

Većina pacijenata je uz miozitis imala pridružene bolesti ili zahvaćene organske sustave: hipertenzija (64,29 %), dijabetes (28,57 %), kardiovaskularni sustav (28,57 %), hematološke bolesti (17,86 %), koštano-zglobni sustav (50,00 %), štitnjača (25,00 %), bubrezi (7,14 %), pluća (25,00 %), jetra (21,43 %), koža (57,14 %).



Slika 4. Zahvaćeni organi i organski sustavi uz miozitis

Svi pacijenti su u nalazima imali povišenu razinu CK. Među njima je 19/28 pacijenata imalo i povišene vrijednosti mioglobina.

Tablica 7. Pacijenti s pozitivnim protutijelima

Protutijela	Broj pacijenata s pozitivnim protutijelima
ANF	17
ENA-screen	11
Anti-SS-A/Ro (60 kDa)	2
Anti-SS-A/Ro (52 kDa)	6
Anti-Jo-1	7

Tablica 8. Povezanost protutijela s brojem zahvaćenih organa ili organskih sustava

	Broj zahvaćenih organa ili organskih sustava							Ukupno
	0	1	2	3	4	5	9	
Pacijenti s pozitivnim Anti-Jo-1 protutijelima (titar antitijela: 41 – 215 AU/ml)	1	1	1	2	2	0	0	7
Pacijenti s pozitivnim ostalim protutijelima (ENA screen)*	0	0	0	0	1	1	1	3
Pacijenti s negativnim protutijelima (ENA screen)	0	2	3	6	2	5	0	18

* ostala protutijela: Anti-SS-A/Ro (60 kDa), Anti-SS-A/Ro (52 kDa), Anti-SS-B/La, Anti-Sm, Anti-Sm/RNP, Anti-Scl-70, anti-ribosomi, antitijela na centromere, antitijela na U1RNP, antitijela na PmSCL, antitijela na PCNA, antitijela na histone

Analiza varijance (ANOVA-test) pokazuje da ne postoji značajna povezanost pojave protutijela sa brojem zahvaćenih organa ili organskih sustava. Postojeća razlika između skupina je zbog grupe pacijenata s pozitivnim ostalim protutijelima (ENA-screen), koja se razlikuje od druge dvije skupine (pacijenti s pozitivnim Anti-Jo-1 protutijelima i pacijenti s negativnim protutijelima) koje se pak međusobno ne razlikuju (Tablica 9.).

Tablica 9. Povezanost protutijela s brojem zahvaćenih organa/organskih sustava (aritmetička sredina)

	Broj zahvaćenih organa ili organskih sustava (aritmetička sredina)	P*
Pacijenti s pozitivnim Anti-Jo-1 protutijelima (titar antitijela: 41 – 215 AU/ml)	2,43	0,404
Pacijenti s pozitivnim ostalim protutijelima (ENA screen)*	6,00	
Pacijenti s negativnim protutijelima (ENA screen)	3,28	

* ANOVA – test

Svi pacijenti s pozitivnim Anti-Jo-1 protutijelima, imali su i ENA-screen pozitivan.

Pacijenti s pozitivnim Anti-Jo-1 protutijelom imali su 0 – 4 zahvaćena organa ili organska sustava, dok su oni s pozitivnima ostalim protutijelima (ENA screen) imali zahvaćeno 4 – 9 organa.

Od 18 pacijenata s negativnim ENA-screenom, 2 ih je uz miozitis imalo zahvaćeno nijedan ili jedan organ, dok je preostalih 16 imalo zahvaćeno 2 ili više organa.

U 11 pacijenata s IIM-om dijagnosticirane su maligne ili benigne bolesti, odnosno 39,3 % od ukupno 28 pacijenata s IIM-om, 6 (21,4 %) ih je dijagnosticirano s malignom, a 5 (17,9 %) s benignom bolešću.

U 10/11 pacijenata je dijagnoza maligne/benigne bolesti postavljena prije pojave miozitisa, dok je kod samo jedne pacijentice dijagnoza maligne bolesti (karcinom bubrega) postavljena tijekom liječenja miozitisa, zbog čega se pretpostavlja da je maligna bolest bila pokretač autoimunog odgovora koji se klinički manifestirao miozitisom (Tablica 10.).

Tablica 10. Povezanost malignih i benignih bolesti s pojavom miozitisa

Vrijeme pojave maligne/benigne bolesti	Broj malignih tumora	Broj benignih tumora	Ukupno	
Poslije dijagnoze miozitisa	1	0	1	11
Prije dijagnoze miozitisa	5	5	10	

Svi bolesnici liječeni su glukokortikoidnom terapijom te nije utvrđena statistički značajna razlika doze glukokortikoida na tijek i ishod bolesti u bolesnika s IIM-om. Dio bolesnika (8/28) je uz glukokortikoide bio liječen i dodatnom imunosupresivnom terapijom zbog aktivne bolesti (MTX, azatioprin, rituximab i sl.) kako bi se postigla remisija, odnosno niska aktivnost bolesti.

Od ukupno 28 pacijenata, njih 17 je trenutno u remisiji, od kojih je 7 pacijenata liječeno nižim dozama glukokortikoida, a 10 pacijenata je postiglo remisiju uz srednje visoku dozu glukokortikoida.

Nisku aktivnost bolesti je postiglo 9 pacijenata, od kojih 3 pacijenta je liječeno nižom dozom glukokortikoida, a 6 je primalo srednje visoku dozu glukokortikoida.

Samo je 2 pacijenata imalo visoku aktivnost bolesti koji su liječeni nižom, odnosno srednje visokom dozi glukokortikoida.

Većina bolesnika (60,71 %) je na srednje visokim dozama glukokortikoida, bez obzira na aktivnost bolesti, dok je manje bolesnika (39,29 %) na nižim dozama glukokortikoida (Tablica 11).

Tablica 11. Utjecaj terapije na tijek i ishod bolesti u bolesnika s IIM-om

	Remisija	Niska aktivnost bolesti	Visoka aktivnost bolesti	Ukupno	P*
Niska doza terapije (\leq Decortin 10mg ili Medrol 8mg)	7	3	1	11 (39,29 %)	0,880
Visoka doza terapije ($>$ Decortin 10mg ili Medrol 8 mg)	10	6	1	17 (60,71 %)	
<i>Ukupno</i>	<i>17</i>	<i>9</i>	<i>2</i>	<i>28</i>	

* χ^2 test

5. RASPRAVA

Izraz IIM predstavlja cijelu skupinu rijetkih sindroma karakteriziranih upalnim oštećenjem skeletnih mišića. Međutim, uz miozitis, javlja se i niz dodatnih multisistemskih manifestacija, a izvanmišićne manifestacije mogu se pojaviti i u odsutnosti upale skeletnih mišića (1). Pri postavljanju dijagnoze, osim kliničkih manifestacija bolesti, koriste se laboratorijski nalazi povišenih vrijednosti mišićnih enzima koji se oslobađaju iz oštećenih mišića te povišenih vrijednosti MAA i MSA (16).

Ova presječna studija s povijesnim podacima obuhvatila je 28 pacijenata koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine liječeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju u Kliničkom bolničkom centru Osijek. S obzirom na postavljenu dijagnozu, pacijenti su podijeljeni u dvije skupine (PM i DM) kod čega nije uočena značajna razlika između muških i ženskih pacijenata.

Aritmetička sredina dobi svih pacijenata je 60,9 (SD = 13,9), u rasponu od 24 do 78 godina. Vidljivo je više ženskih pacijenata, njih 20 (71,43 %) od muških pacijenata, kojih je 8 (28,57 %). Autor Bohan i suradnici u svojem radu potanje opisuju IIM te potvrđuju veću učestalost IIM-a kod žena, nego kod muškaraca (2). Nije uočena značajna razlika u broju pojave IIM-a između muških i ženskih pacijenata u odnosu na dob, međutim drugi autori uočavaju veću pojavnost miozitisa u odraslih u dobi od 40 do 60 godina ili u djece u dobi od 5 do 15 godina.

Većina pacijenata je uz miozitis imala pridružene bolesti ili zahvaćene organske sustave, među kojima se najčešće spominju hipertenzija (64,29 %), zahvaćenost kože (57,14 %) i zahvaćenost koštano-zglobnih sustava (50,0 %). Druge retrospektivne studije pokazuju najučestaliju pojavnost komplikacija i bolesti vezanih uz kardiovaskularni sustav, plućne bolesti te bolesti ostalih vezivnih tkiva (8).

Od laboratorijskih nalaza, svi pacijenti s miozitisom imali su povišenu razinu CK, ali je uz to dosta njih (67,86 %) imalo povišene vrijednosti mioglobina. Prema istraživanju Troyanova i suradnika, serumski CK je povišen u 90 % bolesnika s DM-om i može biti čak 50 puta veći od gornje granice normale (10). Uz to Bohan i suradnici u svome radu tvrde da je razina mioglobina

u serumu osjetljiv pokazatelj integriteta membrane mišićnih vlakana i stoga se može koristiti za procjenu stupnja aktivnosti bolesti (3).

Nije utvrđena povezanost pojave protutijela sa brojem zahvaćenih organa ili organskih sustava. Skupina pacijenata s pozitivnim ostalim protutijelima (ENA-screen), značajno se razlikuje od druge dvije skupine (pacijenti s pozitivnim Anti-Jo-1 protutijelima i pacijenti s negativnim protutijelima) koje se pak međusobno ne razlikuju. Pacijenti s pozitivnim Anti-Jo-1 protutijelom imali su 0 – 4 zahvaćena organa ili organska sustava, dok su oni s pozitivnima ostalim protutijelima (ENA screen) imali zahvaćeno 4 – 9 organa. Betteridge i suradnici u svome radu opsežno dokazuju da MSA/MAA koreliraju sa specifičnim kliničkim manifestacijama te da su oni važni biomarkeri za miozitis, koji pomažu u dijagnostici i klasificiranju pacijenata u homogenije skupine (27).

Prema ovom istraživanju u najvećem dijelu ispitanika dijagnoza maligne/benigne bolesti postavljena prije pojave miozitisa, dok je kod samo jedne pacijentice dijagnoza maligne bolesti postavljena tijekom liječenja miozitisa, zbog čega se pretpostavlja da je maligna bolest bila pokretač autoimunog odgovora koji se klinički manifestirao miozitisom. Druga autori poput Dugana i sur. govore u prilog tome, te ukazuju na to da su nam određena MSA omogućila da odredimo pacijente s povećanim rizikom za maligne bolesti (19).

Nije utvrđena statistički značajna razlika doze glukokortikoida na tijek i ishod bolesti u bolesnika s IIM-om, ali je zato vidljiv uspjeh u postizanju remisije u pacijenata uz srednje visoku dozu glukokortikoida. Oddis i sur. u svome radu ukazuju na moguće i poželjno korištenje imunosupresivnih lijekova u liječenju IIM-a.

Zaključno, važnost određivanja autoimunih protutijela (MSA i MAA) prilikom postavljanja dijagnoze IIM-a leži u mogućnosti stratificiranja pacijenata u podskupine s posebnim kliničkim značajkama i shodno tome i odluka o liječenju, što nadalje omogućava što povoljniji ishod bolesti u pacijenta.

6. ZAKLJUČAK

Provedenim istraživanjem dolazimo do sljedećih zaključaka:

- 1) Postoji povezanost između serološkog profila autoimunih protutijela s kliničkim obilježjima i ishodima bolesti u bolesnika s IIM-om.
- 2) Određivanje MSA i MAA povezana su s određenim izvanmišićnim manifestacijama bolesti ili drugim povezanim komorbidnim autoimunim reumatskim stanjem te su od velike važnosti u postavljanju dijagnoze i liječenju IIM-a.
- 3) Pacijenti s dijagnosticiranim IIM-om mogu imati povećan rizik za maligne bolesti.
- 4) Svi pacijenti liječeni su glukokortikoidnom terapijom te nije utvrđena statistički značajna razlika doze glukokortikoida na tijek i ishod bolesti u bolesnika s IIM-om.

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ciljevi su bili ispitati povezanost serološkog profila autoimunih protutijela s kliničkim obilježjima i ishodima bolesti u bolesnika s IIM-om te važnost MSA u postavljanju dijagnoze, zatim ispitati pojavnost malignih bolesti u bolesnika s IIM-om te utjecaj terapije na tijek i ishod bolesti.

NACRT STUDIJE: Presječna studija s povijesnim podacima.

MATERIJAL I METODE: Ispitanici istraživanja su pacijenti obaju spolova i svih dobnih skupina, oboljeli od IIM-a, koji su u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine liječeni na Odjelu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju u KBCO. Podatci su prikupljeni pregledom podataka o pacijentima u BIS-u. Zabilježena je dob i spol pacijenata, podatci o dijagnostičkim parametrima (CK, mioglobin, MSA, MAA), podatci o zahvaćenim organima i organskim sustavima te malignitetima uz miozitis.

REZULTATI: Od ukupno 28 pacijenata s IIM-om, 71,43 % je ženskih, a 28,57 % muških pacijenata. Aritmetička sredina dobi svih pacijenata je 60,9 (SD = 13,9), u rasponu od 24 do 78 godina. Većina pacijenata je uz miozitis imala pridružene bolesti ili zahvaćene organske sustave (hipertenzija, zahvaćenost kože i koštano-zglobnog sustava). Pacijenti s pozitivnim Anti-Jo-1 protutijelom imali su zahvaćeno 0 – 4, dok su oni s pozitivnim ostalim protutijelima (ENA screen) imali zahvaćeno 4 – 9 organa. U 39,3 % pacijenata, 21,4 % ih je dijagnosticirano s malignom, a 17,9 % s benignom bolešću. 17 pacijenata je trenutno u remisiji, 10 pacijenata je postiglo remisiju uz srednje visoku dozu glukokortikoida.

ZAKLJUČAK: Postoji povezanost između serološkog profila autoimunih protutijela s kliničkim obilježjima i ishodima bolesti u bolesnika s IIM-om. Pacijenti s dijagnosticiranim IIM-om mogu imati povećan rizik za maligne bolesti. Svi pacijenti liječeni su glukokortikoidnom terapijom te nije utvrđena statistički značajna razlika doze glukokortikoida na tijek i ishod bolesti u bolesnika s IIM-om.

KLJUČNE RIJEČI: idiopatske upalne miopatije, polimiozitis, dermatomiozitis, miozitis specifična antitijela, glukokortikoidi

8. SUMMARY**CLINICAL SIGNIFICANCE OF AUTOIMMUNE ANTIBODIES IN IDIOPATHIC
INFLAMMATORY MYOPATHIES**

OBJECTIVES: The objectives were to examine the association of the serological profile of autoimmune antibodies with the clinical features and outcomes of the disease in patients with IIM, the importance of MSA in establishing the diagnosis, then to examine the occurrence of malignant diseases in patients with IIM and the effect of therapy on the course and outcome of the disease.

STUDY DESIGN: Cross-sectional study with historical data.

MATERIAL AND METHODS: The research subjects are patients of both sexes and all age groups, suffering from IIM, who were treated in the period from January 1, 2017 to December 31, 2021 at the Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology at KBCO. Data were collected by reviewing patient data in the BIS. The age and gender of the patients, data on diagnostic parameters (CK, myoglobin, MSA, MAA), data on affected organs and organ systems, and malignancies associated with myositis were recorded.

RESULTS: Out of a total of 28 patients with IIM, 71,43 % were female and 28,57 % were male. Arithmetic mean age of all patients is 60,9 (SD = 13,9), ranging from 24 to 78 years. In addition to myositis, the majority of patients had associated diseases or affected organ systems (hypertension, involvement of the skin and bone-joint system). Patients with a positive Anti-Jo-1 antibody had 0 – 4 organs affected, while those with positive other antibodies (ENA screen) had 4 – 9 organs affected. In 39,3 % of patients, 21,4 % were diagnosed with malignant and 17,9 % with benign disease. 17 patients are currently in remission, 10 patients achieved remission with a medium high dose of glucocorticoids.

CONCLUSION: There is an association between the serological profile of autoimmune antibodies with clinical features and disease outcomes in patients with IIM. Patients diagnosed with IIM may have an increased risk for malignancies. All patients were treated with glucocorticoid therapy, and no statistically significant difference in the dose of glucocorticoid was found on the course and outcome of the disease in patients with IIM.

KEYWORDS: idiopathic inflammatory myopathies, polymyositis, dermatomyositis, myositis specific antibodies, glucocorticoids

9. LITERATURA

1. Pažanin, L. (2012). Patologijska dijagnoza idiopatskih upalnih miopatija. *Reumatizam*, 59 (2), 35-38. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/124038>
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 13;292(7):344-7. doi: 10.1056/NEJM197502132920706. PMID: 1090839.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20;292(8):403-7. doi: 10.1056/NEJM197502202920807. PMID: 1089199.
4. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1487-98. doi: 10.1056/NEJM199111213252107. PMID: 1658649.
5. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, Rowland LP. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995 Nov;38(5):705-13. doi: 10.1002/ana.410380504. PMID: 7486861.
6. Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology*. 2014 Jul 29;83(5):426-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000000642. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24975859; PMCID: PMC4132572.
7. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arnardottir S, Chinoy H, Cooper RG, Dankó K, Dimachkie MM, Feldman BM, Torre IG, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-1964. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468. Epub 2017

- Oct 27. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9):e64. PMID: 29079590; PMCID: PMC5736307.
8. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop:: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord*. 2018 Jan;28(1):87-99. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.016. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29221629.
 9. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, Meyer A, Tohmé A, Charuel JL, Musset L, Allenbach Y, Benveniste O. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018 Dec 1;75(12):1528-1537. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2598. PMID: 30208379; PMCID: PMC6583199.
 10. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jul;84(4):231-249. doi: 10.1097/01.md.0000173991.74008.b0. PMID: 16010208.
 11. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, Miller FW. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Nov;70(6):360-74. doi: 10.1097/00005792-199111000-00002. PMID: 1659647.
 12. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995 Apr;22(4):668-74. Erratum in: *J Rheumatol* 1995 Sep;22(9):1807. PMID: 7791161.
 13. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997 Nov;9(6):527-35. doi: 10.1097/00002281-199711000-00008. PMID: 9375282.
 14. Troyanov Y, Targoff IN, Payette MP, Raynauld JP, Chartier S, Goulet JR, Bourré-Tessier J, Rich E, Grodzicky T, Fritzier MJ, Joyal F, Koenig M, Sénécal JL. Redefining

- dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(24):318-332. doi: 10.1097/MD.0000000000000222. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(24):414. PMID: 25500701; PMCID: PMC4602434.
15. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2016 Oct;29(5):662-73. doi: 10.1097/WCO.0000000000000376. PMID: 27538058.
 16. Hertl M, Niedermeier A, Borradori L. Bullöse Autoimmundermatosen [Autoimmune bullous skin disorders]. *Ther Umsch*. 2010 Sep;67(9):465-82. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000080. PMID: 20806175.
 17. Matthew JS. Parker, James B. Lilleker, Hector Chinoy, Adult idiopathic inflammatory myopathies, *Medicine*, Volume 50, Issue 1, 2022, Pages 70-75, ISSN 1357-3039, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.10.011>.
 18. Hrvatska, P., 2022. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Polimiozitis i dermatomiozitis. [online] [Msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr). Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-misica-kostiju-i-vezivnog-tkiva/autoimune-reumatske-bolesti/polimiozitis-i-dermatomiozitis> [Pristupljeno 31. srpnja 2022.].
 19. Dugan EM, Huber AM, Miller FW, Rider LG; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. *Dermatol Online J*. 2009 Feb 15;15(2):1. PMID: 19336018. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 279e89.
 20. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 May;14(5):279-289. doi: 10.1038/nrrheum.2018.42. Epub 2018 Mar 29. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Oct;14(10):619. PMID: 29593343.
 21. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Apr 20;14(5):290-302. doi: 10.1038/nrrheum.2018.56. PMID: 29674612. Vulsteke et al., 2019b; Mariampillai et al. , 2018

22. Vulsteke J, De Langhe E, Mahler M. Autoantibodies at the Center of (sub)Classification—Issues of Detection. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):867–868. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0440
23. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):367-71. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.022. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24424190; PMCID: PMC3970575.
24. Cavazzana I, Richards M, Bentow C, Seaman A, Fredi M, Giudizi MG, Palterer B, Pratesi F, Migliorini P, Franceschini F, Satoh M, Ceribelli A, Mahler M. Evaluation of a novel particle-based assay for detection of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. *J Immunol Methods.* 2019 Nov;474:112661. doi: 10.1016/j.jim.2019.112661. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31442464.
25. Cavazzana I, Fredi M, Ceribelli A, Mordenti C, Ferrari F, Carabellese N, Tincani A, Satoh M, Franceschini F. Testing for myositis specific autoantibodies: Comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera. *J Immunol Methods.* 2016 Jun;433:1-5. doi: 10.1016/j.jim.2016.02.017. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26906088.
26. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Nov;20(6):675-80. doi: 10.1097/BOR.0b013e328313bff4. PMID: 18946327.
27. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med.* 2016 Jul;280(1):8-23. doi: 10.1111/joim.12451. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26602539.
28. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med.* 2016 Jul;280(1):39-51. doi: 10.1111/joim.12524. PMID: 27320359; PMCID: PMC5021058.
29. Damoiseaux J, Vulsteke J-B, Tseng C-W, Platteel ACM, Piette Y, Shovman O et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and

laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. *Autoimmunity Reviews*. 2019 Mar;18(3):293-305. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.10.004>

30. Bonroy C, Piette Y, Allenbach Y, Bossuyt X, Damoiseaux J. Positioning of myositis-specific and associated autoantibody (MSA/MAA) testing in disease criteria and routine diagnostic work-up. *J Transl Autoimmun*. 2022 Feb 11;5:100148. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100148. PMID: 35243286; PMCID: PMC8881476.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Hatidže Vejseli

Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika, studentica 2. godine

Datum i mjesto rođenja: 4. ožujka 1999., Osijek

Kućna adresa: Ulica svete Ane 82, 31 000 Osijek

Tel. +385995067676

E-mail: hatidze.vejseli@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2005. - 2013. Osnovna škola Svete Ane u Osijeku

2013. - 2017. II. gimnazija Osijek, jezična gimnazija

2017. - 2020. Medicinski fakultet u Osijeku, Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

2020. - 2022. Medicinski fakultet u Osijeku, Diplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika

RADNO ISKUSTVO:

2021. Transcom - rad preko studentskog centra u call-centru na njemačkom jeziku

2022. Transcom - rad preko studentskog centra kao pripravnik u marketingu

OSTALE AKTIVNOSTI:

2008. - 2014. profesionalno treniranje tenisa

2014. - 2016. sudjelovanje u projektu Erasmus+ („Znanjem do razvoja“)

2017. DSD diploma – C1 razina

2018. vozačka dozvola B kategorije

2020. članica Hrvatske Mense

2021. sudjelovanje na OSCON-u