

Patogenéza idiopatických dyzímúnných myozitíd

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
FNsP Bratislava - Ružinov

Idiopatické myozitídy

Heterogénna skupina imunitne podmienených myozitíd - **3 formy**:

1. Polymyozitída (PM)
2. Dermatomyozitída (DM)
3. Myozitída s inklúznymi telieskami (inclusion body myositis - IBM)

Klinická manifestácia:

Samostatné formy

Asociácia s inými autoimunitnými ochoreniami

Asociácia s malígnymi nádorovými ochoreniami

Incidencia - pre všetky 3 ochorenia 1/100 000

Imunopatogenéza myozitíd

Pre autoimunitnú patogenézu myozitíd svedčia viaceré klinické a laboratórne faktory:

1. Asociácia s inými autoimunitnými ochoreniami:

PM – 10-50%; DM – 10%; IBM – 10%.

2. Asociácia s imunolaboratórnymi nálezmi:

vysoká FW, leukocytóza, reumatoidné faktory, myositis associated autoantibodies, myositis specific autoantibodies;

3. Reakcia na imunosupresívnu liečbu:

- PM a DM – veľmi dobrá

- IBM – žiadna alebo minimálna

Imunopatogenéza PM

PM - autoimunitné och. sprostredkované celulárnou imunitou.

Cytotoxické autoinvazívne CD8⁺ T-lymfocyty infiltrujú svalové vlákna a indukujú ich nekrózu. Zápalový infiltrát obsahuje aj makrofágy.

CD8⁺ T-bunky - na začiatku obkolesujú zdravé svalové vlákna, neskôr do nich prenikajú a deštruujú ich.

Imuno-EMi: CD8⁺ bb. vysielajú hrotovité výbežky do nonnekrotických sval.vl., prenikajú cez bazálnu laminu a fokálne narušujú alebo komprimujú sval. vlákna.

Cytotoxické CD8⁺ T-ly spôsobujú zánik svalových bb. 2 mechanizmami:

1. Obsahujú perforin, ktorý narušuje integritu plazmatickej m. a spôsobuje zánik sval. vlákien **osmolýzou (nekrozou)**.
2. Zložitými mechanizmami dochádza **k akcelerácii apoptózy** svalových vlákien.

CD8⁺ T-bunky - aktivované **antigénmi MHC triedy I** (sú na povrchu sval. vlákien) a pôsobia cytotoxicky proti svalovým vláknam.

Imunopatogenéza PM

PM – pri aktivácii CD8⁺ T buniek a spoznávaní antigénu majú významnú úlohu kostimulačné molekuly.

Pri PM autoinvazívne CD8⁺ T bb. sa preferenčne zhromažďujú a klonálne expandujú pravdepodobne prostredníctvom malých svalovo špecifických antigénnych peptidov, ktoré sú na povrchu sval. vlákien prejavom expresie MHC triedy I.

Pri antigénnej prezentácii sa spoluuplatňujú kostimulačné molekuly skupiny B7.

Imunopatogenéza PM

- cieľový antigén - neznámy
- spúšťací mech. autoimunitnej reakcie - neznámy
- hypoteticky - vírusová infekcia - nepriamy spúšťáč autoimunitného procesu v dôsledku:
 - skrížená reaktivita so špecifickým svalovým antigénom
 - zmena autoantigénu na sval. vláknach
 - strata fyziologickej autotolerancie

Imunopatogenéza DM

- Autoimunitné och. – **humorálna imunita** (plazmaferéza +)
- **A1 - proti endotelu endomyziálnych kapilár** aj iných drobných ciev; A1 - spôsobujú **mikroangiopatiu**.
- A1 – aktivujú komplementový systém, vedú k depozitám imunokomplexov v kapilárach, drobných cievach – **okluzívna kapilaritída a vaskulitída**
- **C5b-9 membranolýtický attack complex** (lytická zložka komplementového systému) sa ukladá v kapilárach ešte pred vznikom zápalových a štrukturálnych zmien v svalovom tkanive
- A1 – edém endotelových bb, kapilárnu trombózu a nekrózu.

Imunopatogenéza DM

- **B-ly, plazmatické bb., CD4⁺ bb.** – sa uplatňujú v patogenéze. Neskôr do okolia sval. vlákien prenikajú **makrofágy**. Zápalové infiltráty sú hlavne perivaskulárne a perimyziálne.
- **Okluzívny zápal kapilár, drobných ciev** spôsobuje (hypoperfúzia, ischemia) 1. ischemické zmeny príslušného okrsku sval. vlákien a 2. redukciu hustoty kapilár.
- Výsledkom je **perifascikulárna atrofia** niekedy až mikroinfarkty sval. vlákien. Perifascikulárna oblasť – drobné degenerované sval. vlákien, atrofické, ale aj normálne. Prítomné bývajú roztrúsené nekrotické vlákna, ktoré na rozdiel od PM a IBM nebývajú infiltrované.
- V perifascikulárnej oblasti – sú v infiltrátoch aj **CD8⁺ bb** a makrofágy invadujúce svalové vlákna exprimujúce antigén MHC triedy I, čo poukazuje aj na **co-existujúci T- bb. sprostredkovaný proces.**

Imunopatogenéza DM

Nejasnosti:

1. Cieľový antigén a spúšťajúci mechanizmus autoimunitnej reakcie – sú neznáme.
 - Čo spúšťa aktiváciu komplementu ?
 - Produkujú B-ly A1? Ak áno, čo je cieľovým antigénom ?
2. Uplatňuje sa T-bb sprostredkovaná cytotoxicita ?
3. Rozpoznáva spúšťajúci faktor autoimunitnej reakcie spoločný antigén kože a svalového tkaniva ?

Imunopatogenéza DM

4. Ktoré faktory (cytokiníny, transformovaný rastový faktor – TFG-beta , iné ?) spôsobujú excesívnu fibrózu, ktorá býva pri DM.
5. Majú určité faktory spoločné antigény s endoteliálnymi bb vo svale (molekulárna mimikry?), čo by vysvetľovalo vysokú incidenciu karcinómov pri DM ?
6. Čo spúšťa formáciu kalcinózy kože pri juvenilnej DM ?

Imunopatogenéza IBM

Príčina a patogenéza IBM - neznáme.

Jasné dôkazy uplatňovania - **zápalových a myodegeneratívnych mechanizmov**

Individuálnu vnímavosť pre vznik IBM ovplyvňujú – **genetické faktory a faktory vonkajšieho prostredia.**

Sporadická IBM – bola popísaná u dvojčiek

Familiárna forma IBM s AR typom dedičnosti - vzácna

- dif. dg. potrebné odlišiť od -

hereditary inclusion body myopathies

Imunopatogenéza IBM

Autoimunitný zápal – sprostredkovaný **celulárnou imunitou**.

Podobne ako pri PM **zápalový infiltrát** tvoria cytotoxické CD8⁺ T-lymfocyty a makrofágy.

Cytotoxické autoinvazívne CD8⁺ T-ly spôsobujú zánik svalových vlákien 2 mechanizmami:

1. Obsahujú perforin, ktorý narušuje integritu plazmatickej m. a spôsobuje zánik sval. vlákien **osmolýzou (nekrózou)**.
2. Zložitými mechanizmami dochádza **k akcelerácii apoptózy** svalových vlákien.

Nález zápalových zmien býva výraznejší ako nálezy nekrotických sval. vlákien a vlákien s akcelerovanou apoptózou (vakuolizácia sval. vlákien, amyloidné depozitá, resp. nález filamentov).

Imunopatogenéza IBM

Genetické faktory: svedčiace pre autoimunitnú patogenézu:

1. Medzi IBM a HLA-DR 3 a tiež 8.1 HMC ancestrálnym haplotypom – je veľmi silná asociácia. Vyskytuje sa až u 75% pac. s IBM.
2. Haplotyp 8.2 je asociovanými s inými autoimunitnými och (diabetes I. typu, Sjögrenov sy, tyreoiditída Graves, myasténia gravis)

Faktory vonkajšieho prostredia – vírusy:

Integrácia vírusovej DNA do bunkového genómu; vírus môže aktivovať CD8⁺ T-bb a indukciou prozápalových cytokínov iniciovať autoimunitnú reakciu proti špecifickým autoantigenóm na svalových vláknach.

Imunopatogenéza IBM

IBM- skôr **degen. svalové och.** ako zápalová myopatia - dôkazy:

1. **Výrazná rezistencia na imunosupresívnu liečbu**
2. Histopatologický nález **vakuolizácie svalových vlákien, nález amyloidných depozít** alebo EMi nález **amyloidných filament** – určitá podobnosť s neurofilamentami v mozgu pacientov s Alzheimerovou chorobou.

Vo svetelnom Mi: okrem **1. zápalového infiltrátu** sa vo sval. vláknach zistujú **2. lemované vakuoly** (rimmed vacuoles), **3. eozinofilné cytoplazmatické a intranukleárne inklúzie**, obsahujúce amyloid β a ďalšie „Alzheimer-charakteristické proteiny“ - tau protein, presenilin 1, alipoprotein E, ubiquitin

Elektrón Mi: inklúzie zodpovedajú cytoplazmatickým a nukleárnym tubofilamentom a cytoplazmatickým klastrom amyloidných fibríl.