

Myositida s inkluzními tělísky



Stanislav Voháňka

Neurologická klinika LF MU a FN Brno



Neuromuskulární kongres Brno 23. května 2008

Termín byl poprvé použit Yunisem a Samahou v roce 1971 k odlišení skupiny nemocných se zánětlivou myopatií, u kterých vykazovala svalová biopsie, kromě zánětlivého infiltrátu, další abnormality.

Nejčastější zánětlivá myopatie ?

V souboru 170 nemocných z Mayo Clinic, u kterých byla diagnostikována zánětlivá myopatie, tvořila PM 31%, IBM 28% a DM 18% (Lotz a spol. 1989)

Hereditární IBM

- **Patří do okruhu vakuolárních/inkluzních myopatií**
 - **Stejná histologie, ale není zánětlivý infiltrát**
 - AR i AD forma
 - S ušetřením kvadricepsů (Íránští židé)
 - Periventrikulární leukoencefalopatie
 - Kloubní kontraktury a oftalmoplegie
- **OPMD**
- **Distální myopatie**

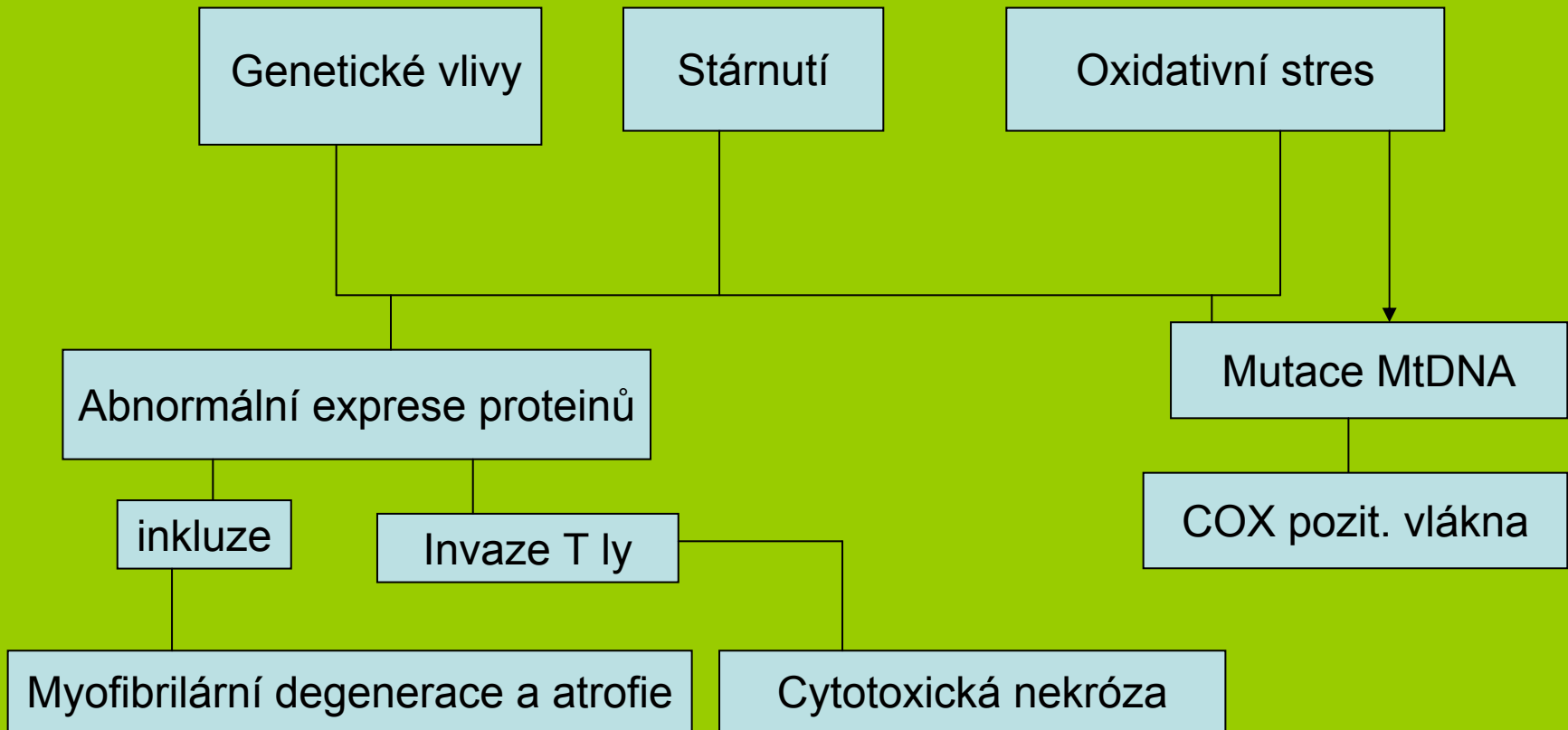
Epidemiologie

- Přesná incidence IBM v ČR není známa
- Epidemiologické studie
 - 4,9/1 mil. (Nizozemí, *považováno za podhodnocené*)
 - 10,9/1 mil. (Západní Austrálie)
 - Prevalence pro věk >50 let 16-35/1 mil.
- IBM představuje asi 1/4 zánětlivých myopatií
 - Pro USA a Kanadu se odhaduje 16-28% všech ZM
- Častější u mužů (3:1)
- Sporadická forma se manifestuje v 80% > 50 let (výskyt v mladším věku je typický pro hereditární formu)

Etiopatogeneze

- **Není dosud jasná...**
- **Dva póly**
 1. **Vzhledem k obligátnímu nálezu zánětlivých infiltrátů, je tradičně tato choroba řazena spolu s DM a PM mezi zánětlivé získané myopatie**
(Dalakas 2006)
 2. **Výrazná rezistence k imunomodulační terapii a charakter depozit ukazují spíše na myodegenerativní patologii podobnou Alzheimerově chorobě**
(Askanas a Engel 2006)

Patogeneze IBM



Klinika

- Věk nad 50 let, převažují muži
 - 17-20% do 50ti let
- DK
 - Kvadricepsy
 - Predilekční postižení
 - Extenzory nohy (MTA), iliopsoas
- HK
 - hluboké flexory prstů, biceps, triceps
- Mimická muskulatura (60%)
- Šíjové svalstvo
- Časná ztráta RP
 - Ostatní mohou být zachovány
- Postižení bývá často **asymetrické**

Klinika

- **Dysfagie (30%-40%)**
 - Postižen m cricopharyngeus
 - Může být i iniciálním projevem
 - 9%
- **Ušetřeny**
 - deltoides, pectoralis, interosseální svaly
- **Není asociace s malignitami ani systémovými chorobami pojiva**
- **Velmi pomalá progrese**
 - Někteří pacienti jsou ještě po 10 letech od propuknutí prvních příznaků schopni samostatné lokomoce

Diagnostika

- **CK**
 - Lehká elevace nebo normální
- **EMG**
 - Zmenšení teritoria MUP i reinervace
 - Spontánní aktivita
 - KRV, Fi, POV
 - Nefrekventní
 - Další abnormality (kondukční studie)

	DM	PM	IBM
Věk	Dospělí i děti	>20 let	> 50 let
Asociace s malignitami	ano	ne	ne
Asociace se systémovými on. pojiva	pouze sklerodermie	>50%	ne
Exantém	ano	ne (ano)	ne
Rozvoj	týdny až měsíce	měsíce	roky
Slabost	Rhizomelické a axiální svalstvo	rhizomelické a axiální svalstvo	<u>QF</u>, TA, flexory prstů > extenzory
Symetrie	ano	ano	ne
Histologie	na komplementu závislá intramuskulární mikroangiopatie s mikroinfarkty a perifascikulární atrofii, B ly, CD4+	Endomysiální infiltráty CD8+	endomysiální infiltráty CD8+ + filamentózní inkluze

Histologie

- Endomysiální infiltrace
- Tvořena z 30% makrofágy a asi z 70% T lymfocyty (především CD8+)
- *Obraz zánětlivé celulizace je identický s obrazem u polymyozitidy*
 - Lymfocyty obklopují převážně zdravá svalová vlákna a destruují je
 - V oblastech zánětlivých infiltrátů dochází k expresi antigenů třídy I hlavního histokompatibilního komplexu.
- Světelný mikroskop
 - Lemované vakuoly („*rimmed vacuoles*“) a eosinofilní cytoplasmatické inkluze
- Elektronová mikroskopie
- shluky 15- 20 nm širokých filament v cytoplasmě i nukleoplasmě
- Vakuoly jsou přítomny v 2- 70% svalových vláken
- Mají 2- 25 μm
- Lemovány bazofilním materiálem a obsahují cytoplasmatické degradační produkty

Histologie

- **Jedno svalové vlákno obsahuje jednu nebo více vakuol**
 - lokalizovány subsarkolemálně nebo centrálně
- **Filamenta**
 - lze ve shlucích pozorovat v světelném mikroskopu jako inkluze
 - Podobné neurofibrilárním filamentům v mozku u AD
 - Obsahují identicky fosforylovaný tau protein, ubiquitin, apolipoprotein E, presenilin 1 a další komponenty
- Dále jsou přítomny různé **abnormality mitochondrií** včetně deficitu cytochromoxidázy.
- **Hypertrofická vlákna**

Biopsie- diferenciace

	DM	PM	IBM
Infarkty Perifascikulární atrofie	+	-	-
Vakuoly, inkluze, amyloid, ubiquitin	-	-	+
Kapilární nekrózy, abnorm. endotel, MAC, depozita Ig	+	-	-
Invaze CD8+ a akt. makrofágů	-	+	+
Regionální variabilita Intersticiální fibróza	+ někdy	- variabilní	- fokální

Diagnostická kritéria

Kritéria podle Lotze a spol. (1989)

Histopatologický nález

1. alespoň jedna lemovaná vakuola na jedno pole při nízkém zvětšení
2. alespoň jedna skupina atrofických vláken na jedno pole při nízkém zvětšení
3. endomysiólní a autoagresivní zánětlivý infiltrát
4. elektronmikroskopický průkaz typických filamentózních inkluzí
(Nález eosinofilních inkluzí podporuje diagnózu, ale není bazálním požadavkem.)

Klinické příznaky

1. Nenápadný začátek nebo bolestivé proximální slabosti
2. CK normální nebo zvýšení $< 10x$
3. Terapie prednisonem bez efektu
4. EMG nález konzistentní se zánětlivou myopatií
5. Negativní anamnéza ve smyslu hereditárních svalových onemocnění

Diagnóza je nepochybná, pokud je splněn následující vzorec: (1+4) + (1+3), tedy jsou naplněny body 1 a 4 z první tabulky a body 1 a 3 z druhé tabulky.

Lotz, B.P., Engel, A.G., Nishino, H., Stevens, J.C., Litchy, W.J.: Inclusion Body Myositis. Observation in 40 Patients. Brain 112, 1989, s. 727- 747.

Diagnostická kritéria

Diagnostická kritéria dle J.R. Mendella a spol. (1995) (zkráceno)

A. klinické příznaky

1. trvání choroby > 6 měsíců
2. věk začátku > 30 let
3. svalová slabost:
 - proximální a distální svaly HK i DK a alespoň jedno z následujících kritérií:
 - slabost flexorů prstů
 - slabost flexorů zápěstí > extenzorů zápěstí
 - slabost quadricepsu (≤ 4)

B. laboratorní příznaky

1. CK < 12x norma
2. svalová biopsie:
 - zánětlivá myopatie s mononukleárním buněčným infiltrátem bez nekrózy svalových vláken
 - vakuolizovaná svalová vlákna
 - bud' intracelulární amyloidní depozita
 - nebo 15-18 nm tubulofilamenta (ELMI)
3. EMG konzistentní s inflamatorní myopatií

Nepochybná IBM: pacient musí vykazovat všechna histologická kritéria. Pokud jsou splněna, není žádný klinický příznak povinný

Možná IBM: jestliže sval vykazuje známky zánětu bez dalších histopatologických příznaků IBM, musí být splněna kritéria A1, 2, 3 a B1, 3.

Diferenciální diagnostika

- **Zánětlivé myopatie**
 - **Histologie, klinický obraz, rezistence na terapii**
- **Svalové dystrofie a metabolické myopatie (pletencová slabost)**
 - **Histologie, DNA**
- **MND**
 - **Fascikulace, postižení I. motoneuronu**

Terapie

- **Rezistence vůči terapeutickým postupům obvykle používaným u zánětlivých myopatií**
 - kortikoidy, imunosupresiva, IVIG
- **Tato vlastnost je i diagnostickým ukazatelem**
- **Včasné stanovení správné diagnózy může uchránit pacienta před riziky dlouhodobé a neúspěšné imunosupresivní léčby**