

Novine u dijagnostici inflamatornih miopatija

Sanja M. Milenković
Služba za kliničku patologiju KBC Zemun, Beograd

Apstrakt

Inflamatorne miopatije su heterogena grupa stečenih bolesti koje su svrstane zajedno zbog svoje inflamatorne, zapaljenske prirode. U ovu grupu spadaju polimiozitis, adultni i juvenilni dermatomiozitis i miozitis sa inkluzionim telima. Cilj ovog pregleda je da ukažem na osnovne postulate diferencijalne dijagnoze kod idiopatskih stečenih inflamatornih miopatija. Opšti patolozi u rutinskoj praksi, veoma često, bivaju suočeni sa dobijanjem uzoraka tkiva kože ili mišića, zbog različitih stanje te postoji neophodnost da budu upoznati sa osnovnim entitetima.

Keywords: inflamatorne miopatije, diferencijalna dijagnoza, metode

Uvod

U grupu retkih stečenih mišićnih bolesti koja se naziva Idiopatske inflamatorne miopatije se ubrajaju: polimiozitis (PM), dermatomiozitis (DM) i Sporadični miozitis sa inkluzionim telima (IBM)¹. Ove bolesti se javljaju izolovano bez postojanja druge autoimmune bolesti, ali DM često može biti udružen sa malignitetima. Klasifikovati ovu grupu bolesti je od posebnog značaja, s obzirom na to, da se terapijski pristupi razlikuju. U upotrebi je široko prihvaćena klasifikacija prema Bohan-u and Peter-u koja koristi kliničke kriterijume kao što su: povišen nivo CPK, bolovi u mišićima, promene na koži, elektrofiziološke karakteristike i sl.

Veoma dugo članci Bohana i Petera² iz 1975 god. su bili osnov za klasifikaciju. Dalakas i Hohlfield su ih modifikovali 2003. God. ali su glavne kategorije ostale:

1. Izolovani polimiozitis
2. Izolovani dermatomiozitis
3. Miozitis udružen sa malignitetima
4. Polimiozitis ili dermatomiozitis udružen sa karakteristikama za vezivno tkivne bolesti – Sindrom preklapanja (Overlap syndrome)

Mišićna biopsija je neophodna kako bi se razlikovali PM od DM. Nije moguće razlikovati ove dve bolesti samo na odsustvu promena na koži jer postojanje DM bez promena na koži je moguće, zapaljenske promene u mišiću prate mnoge distrofije, a takođe se ne sme prevideti mogućnost postojanja IBM³. Pravu incidence inflamatornih miopatija je teško utvrditi i rezultati variraju od studija do studija. Smatra se da je incidence PM i DM oko 2.18–7.7 na million stanovnika⁴. PM je bolest starosne grupe preko 20 godina. DM se suprotno može javiti i kod dece i veoma često se tada naziva juvenilni dermatomiozitis. Kod odraslih vrh javljanja dermatomiozitisa je između 30-50 godina⁵. sIBM se javlja preko 30 godina sa vrhom u 50 godina i njegova prevalenca je oko 35.5 na milion stanovnika predstavlja najčešću stečenu miopatiju u toj starosnoj grupi. Sve inflamatorne miopatije sem sIBM su češće kod žena.

Pre analize biopsije mišića je neophodno da se patolog upozna sa par ključnih kliničkih parametara:

News in the diagnostics of Inflammatory Myopathies

Sanja M. Milenkovic
Department of Clinical Pathology, CHC Zemun, Belgrade

Abstract

The inflammatory myopathies are heterogeneous acquired diseases which are grouped together because of their inflammatory nature. In this group are included polymyositis, adult and juvenile dermatomyositis and inclusion body myositis. The aim of this review is to point out the basic principles of differential diagnosis of idiopathic acquired inflammatory myopathies. The general pathologists in the routine practice are very often confronted with skin or muscle samples for many reasons, and so they have to be informed with these basic entities.

Key words: inflammatory myopathies, differential diagnosis, methods

Povišen nivo CK preko 50 puta od normalnog ukazuje na PM ili DM mada kod DM 10% slučajeva ima normalan CPK6.

Kod sIBM nivo CPK se kreće od normalnog do 12 puta povećanog.

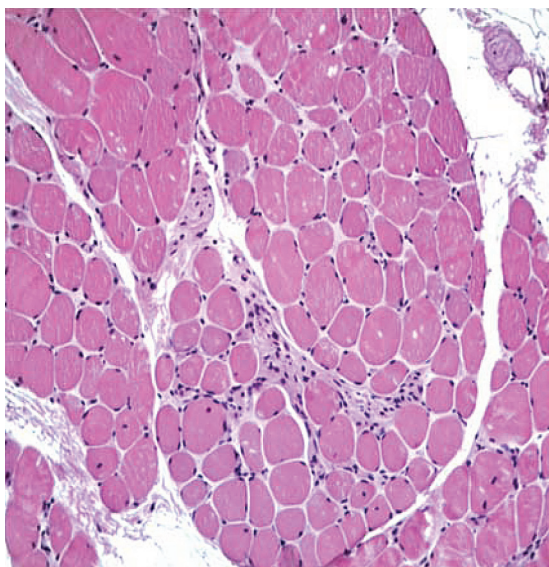
EMG nalaz pokazuje povećanu aktivnost sa malim amplitudama, niskom frekvencijom fibrilacionog potencijala i pozitivnim oštrim talasima ili pak kompleksnim ponavljajućim pražnjenjima.

Nalaz na magnetnoj rezonanci može pomoći kod izbora mišića. U mišićnoj patologiji najvažniji je izbor mišića, ni previše oštećen, ni zdrav.

Mišićna biopsija sa krio presecima predstavlja imperativ dijagnostike inflamatornih miopatija. Samo tkivo fiksirano u formalinu i ukalupljeno u parafin onemogućava ispravnu dijagnostiku. Naime, prilikom fiksacije dolazi do narušavanja enzimske strukture i vijabilnih mitohondrijalnih i ostalih organela koje je moguće jedino vizuelizovati na kriostatskim presecima i enzimohistohemijskim tehnikama⁷.

Polimiozitis - patohistološke karakteristike

Biopsijske karakteristike uključuju varijacije u veličini vlakana, razbacana nekrotična i regeneratorna vlakna, sa ili bez povećanog endomizijalnog i perimizijalnog vezivnog tkiva (Slika 1.).



Slika 1. Tipična slika PM (HE x 10)

Mononuklearni infiltrat je dominantno endomizijalni i dominantne su CD8+ citotoksične ćelije uz makrofage. Deo inflamatornih ćelija su mijeloidne dendritične ćelije. B ćelije su retke ali tu i tamo se identifikuju sa CD138 plazma ćelije^{8,9}.

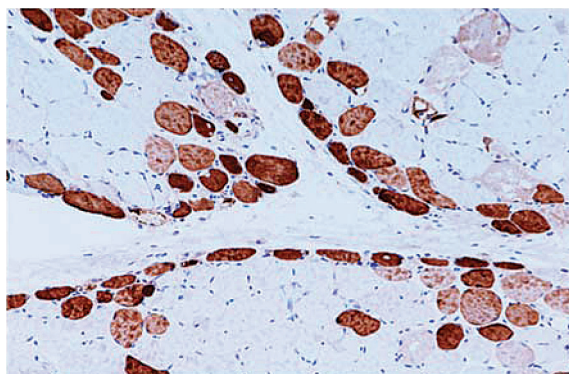
Veoma važna patohistološka karakteristika je da se oko, na izgled zdravog mišićnog vlakna, nalazi mononuklearni ćelijski infiltrat T limfocita (CD8+), aktivirane makrofage i mijeloidne dendritične ćelije. To se takođe nalazi i kod sIBM, ali nikada kod DM^{10,11}.

Druga veoma važna histološka karakteristika je ekspresija glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) I klase antigena u većini vlakana, kao i u zonama inflamatornog infiltrata. Veoma važna karakteristika je da ta ekspresija ostaje pozitivna i posle primene terapije^{12,13}.

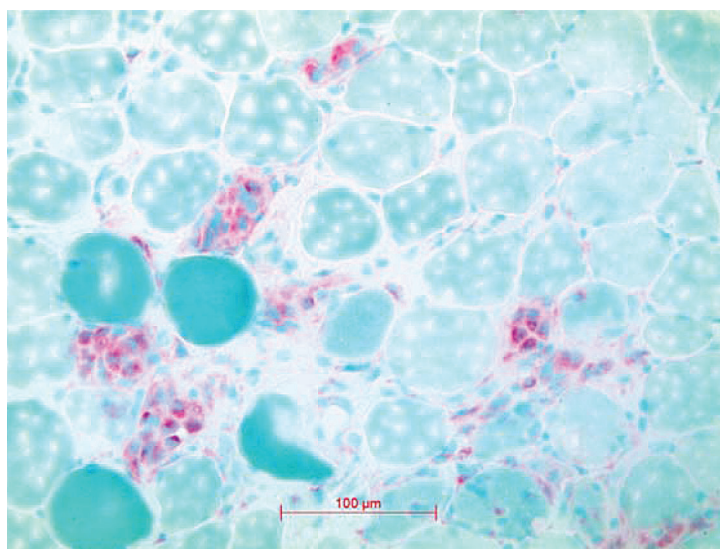
Dermatomiozitis - patohistološke karakteristike

U biopsijskom uzorku se uočava atrofija vlakana sa karakterističnom perivaskularnom distribucijom i takođe, regeneratorna vlakna mogu pokazivati sličnu distribuciju. Regeneratorna vlakna se mogu dokazati primenom

antitela na neonatalni miozin (Slika 2.) ili fetalni, odnosno primenom CD56 antitela. U kasnijim fazama bolesti, mada retko, mogu se u perifascikularnoj lokalizaciji uočiti razbacana nekrotična vlakna i mikroinfarkti (Slika 3.). Nekrotična vlakna mogu biti okružena regenerativnim vlaknima i ta pojava je veoma retka kod mišićnih distrofija. Endomizijalni i perimizijalno vezivno tkivo može biti izraženo.



Slika 2. Neonatalni miozin koji se eksprimira u perifascikulusnoj lokalizaciji (anti neonatal Myosin x 20)



Slika 3. Nekrotična vlakna sa pojačanom aktivnošću kisele fosfataze (enzimsko bojenje kisele fosfataze x 10)

Inflamatorni infiltrat je predominantno perimizijalni i perivaskularan i čine ga makrofage, B ćelije i T ćelije. Bitna karakteristika je da CD4 helper ćelije dominiraju nad CD8 citotoksičnim ćelijama. Međutim, plazmacitoidne dendritične ćelije čine značajnu komponentu u CD4+ inflamatornom infiltratu¹⁴.

Uprkos perivaskularnoj distribuciji infiltrata pravi vaskulitis sa fibrinoidnom nekrozom se ne uočava. Takođe, nije prisutna ni infiltracija intaktnih vlakana sa CD8+ limfocitima, što je karakteristika PM. Ekspresija MHC I postoji i u sarkoplazmi i na sarkolemi posebno kod perifascikulusnih vlakana¹⁵. Vaskularna patologija se ogleda u prisustvu otoka endotela, redukcija kapilarne gustine posebno u oblasti perifascikulusne atrofije i mogu se uočiti kapilarni depoziti komplemetarnog membranskog kompleksa C5b9, MAC i predstavlja jednu od najranijih uočenih abnormalnosti kod DM¹⁶.

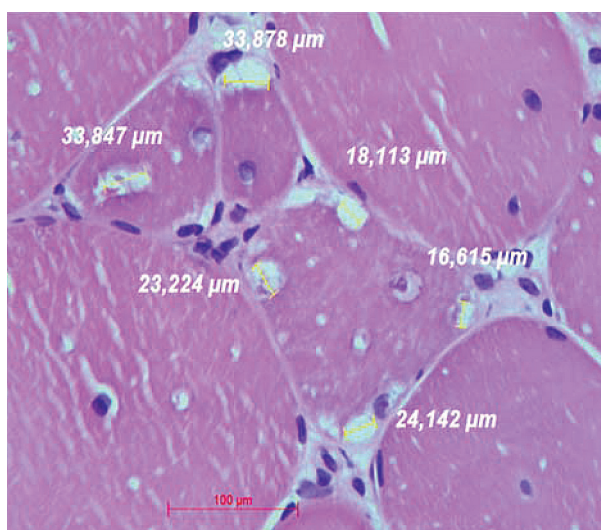
Iako dolazi do degeneracije endotelnih ćelija perifascikulusni kapilari nisu izgubljeni ali je redukovana njihova veličina redukovana dok su periciti i vezivno tkivo očuvani. Sa ovakvim oštećenjem su posebno udruženi Mac depoziti¹⁷.

Juvenilni dermatomiozitis je najčešća idiopatska inflamatorna miopatija kod dece za razliku od PM koji je ekstermno redak u ovoj populaciji i predstavlja multisistemsku bolest koja zahvata i druge organe.

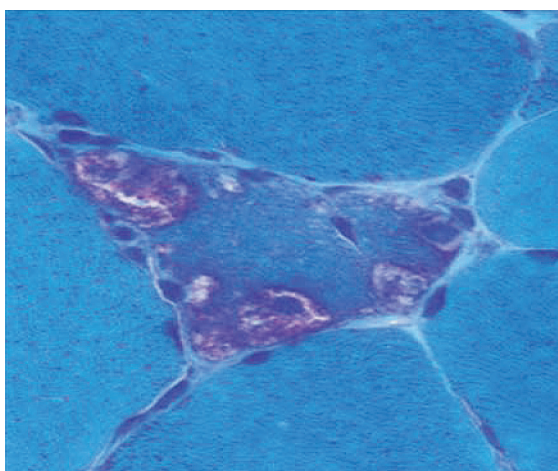
Sporadični miozitis sa inkluzionim telima - patohistološke karakteristike

To je najčešća stečena miopatija kod pacijenata preko 50 godina starosti. Ona je obično sporadična mada postoje i familijarni slučajevi. Bolest je prvi put opisana 1967 godine kada je kod pacijenata sa PM uočeno postojanje tubulofilamentoznih struktura u nišićnim vlaknima, anaziv miozitis sa inkluzionim telima je uveden 1971. godine¹⁸.

Novi kriterijumi za postavljanje dijagnoze ovog oboljenja zahtevaju patološku identifikaciju promena. Osnovna karakteristika kod sIBM je uočavanje tzv. „rimmed“ vakuola koje sadrže granularni materijal koji je bazofilan na HE bojenju (Slika 4.), a crven na modifikovanom Gomori trihrom bojenju (Slika 5.). Pored toga eozinofilne inkluzije (Slika 6.), takođe, mogu da se uoče u vlaknima i one se boje Kongo crvenim i Cristal violet bojenjem čime se dokazuje njihova amiloidna struktura.

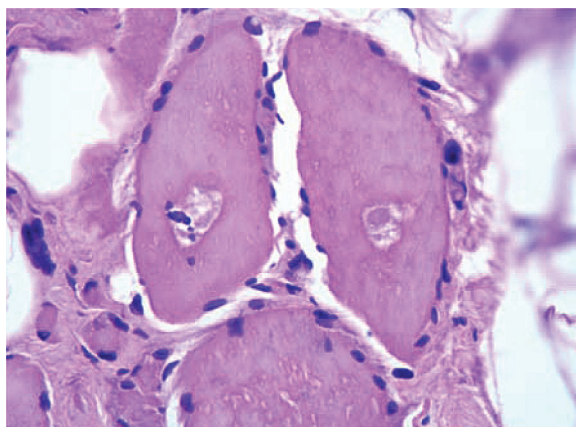


Slika 4. Tipične „rimmed“ vacuole na HE bojenju (HE x 40)



Slika 5. Crveno obojene inkluzije (Mod. Gomory trichrome x 40)

Vlakna mišića pokazuju atrofiju i hipertrofiju, sa ponekad grupisanjem atrofičnih vlakana (ne sme se zameniti sa neurogenom lezijom mišića), povećanim brojem unutrašnjih jedara u vlaknima, cepanjem hipertrofičnih vlakana, endomizijalna fibroza, razbacana nekrotična i regeneratorna vlakna.

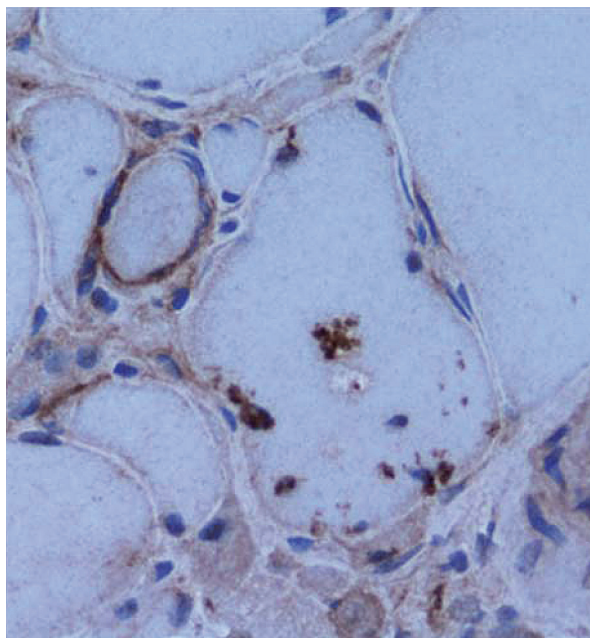


Slika 6. Tipične eozinofilne inkluzije (HE x 40)

Za razliku od drugih inflamatornih miopatija „ragged red“ vlakna i COX negativna vlakna su češća. Ponekad liči na PM ali postojanje vakuola i COX deficijentna vlakna se preduslov diferencijacije¹⁹.

Postoji stanje poznato pod nazivom PM-Mito koje pripada spektru sIBM ali pacijenti pokazuju slabiji odgovor na kortikosteroidnu terapiju. PM-mito pokazuje prisustvo COX negativnih vlakana i limitirano prisustvo proteinskih agregata²⁰.

Ekspresija MHC I postoji kao sarkolemalna i eksprimira se na većini vlakana kao i u zonama endomizijalne inflamacije gde dominiraju CD8+ ćelije, makrofage, T ćelije, mijeloidne dendritične ćelije i plazma ćelije. Proteinski agregati su pozitivni imunohistohemijski na ubiquitin (Slika 7) i p62²¹.



Slika 7. Ekspresija ubiquitina (anti ubiquitin x 40)

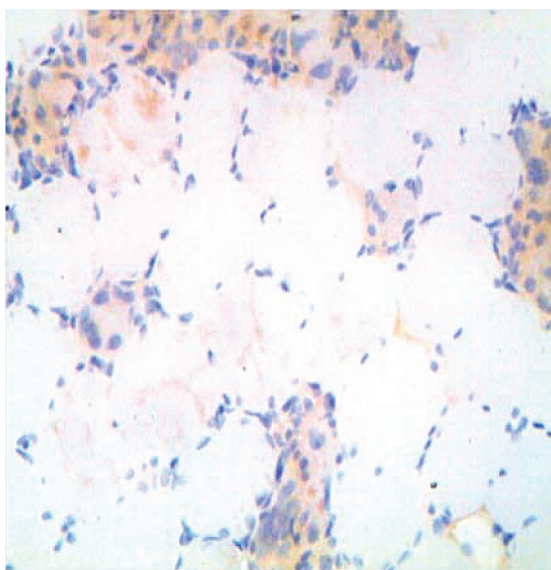
U agregatima su dokazani brojni proteini slični onima koji se javljaju u neurodegenerativnim bolestima: amiloid β , amiloid prekursori protein, fosforilisani tau, α -synuclein, prion protein, TAR DNA vezujući protein-43 (TDP-43) i valosin-sadržavajući protein (VCP)^{22,23}.

Histološka diferencijalna dijagnoza prema drugim bolestima mišića

Inflamatorne bolesti mišića se moraju razlikovati od drugih inflamatornih stanja. PM i DM se mogu preklapati sa drugim bolestima vezivnog tkiva, a takođe PM i IBM mogu da se javljaju u sklopu HIV infekcije. Druga grupa diferencijalnih dijagnoza podrazumeva fasciite i zapaljenske promene tkiva bliskih mišićnom koje u osnovi ne potiču od mišića.

Treća važna diferencijalna dijagnoza je u odnosu na nekrotizirajuće miopatije koje prate statinsku terapiju i malignitete. Četvrta grupa predstavlja nasledne miopatije koje mogu simulirati inflamatorne miopatije i to svakako vodi ka pogrešnoj dijagnozi i terapiji. U prvom redu je neophodno isključiti Fascioskapularnu distrofiju tipa disferlinopatije i distrofinopatiju jer mogu imati značajno zastupljenu inflamatornu komponentu, ali ne postoji blizak kontakt CD8+ limfocita sa ne nekrotičnim vlaknima.

Kod disferlinopatije infiltrat može biti sličnog sastava i distribucije kao DM, a čak i ekspresija MHC I može biti i mrljasta (Slika 8.) ili pak široko raširena²⁴.



Slika 8. Mrljasta ekspresije MHC i (anti MHC i x 20)

Veoma važna diferencijalna dijagnoza je između sIBM i miofibrilarnih i hereditarnih miopatija sa inkluzionim telom. Kod miofibrilarnih miopatija nastaje defekt gena za GNE (UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase) i nije uobičajeno da postoji izražena inflamatorna komponenta a, ekspresija MHC I je ograničena na nekrotična vlakna²⁵.

Kod hereditarne miopšatije sa inkluzionim telima postoje „rimmed“ vakuole ali inflamacija nije uočena²⁶.

Zaključak

Kratkim revijalnim pregledom je ukazano na osnovne postulate diferencijalne dijagnoze kod idiopatskih stečenih inflamatornih miopatija. Opšti patolozi u rutinskoj praksi, veoma često, bivaju suočeni sa dobijanjem uzoraka tkiva kože ili mišića, zbog različitih stanje te postoji neophodnost da budu upoznati sa osnovnim entitetima.

Literatura

1. Goebel HH, Sewry AC, Weller OR. *Muscle Disease: Pathology and Genetics*. 2nd ed. UK West Sussex: Wiley-Blackwell;2013
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(8):403–7.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344–7.
4. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(11):664–75.
5. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362(9388):971–82.
6. Dimachkie MM. Idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 2011;231(1–2):32–42.
7. Wedderburn LR, Varsani H, Li CK, et al. International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials. *Arthritis Rheum* 2007;57(7):1192–201.
8. Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, et al. Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis. *Neurology* 2005;65(11):1782–7.
9. Greenberg SA, Pinkus GS, Amato AA, Pinkus JL. Myeloid dendritic cells in inclusion-body myositis and polymyositis. *Muscle Nerve* 2007;35(1):17–23.
10. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70(6):418–24.
11. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362(9388):971–82
12. Van der Pas J, Hengstman GJ, ter Laak HJ, Borm GF, van Engelen BG. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(1):136–9.
13. Englund P, Lindroos E, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE. Skeletal muscle fibers express major histocompatibility complex class II antigens independently of inflammatory infiltrates in inflammatory myopathies. *Am J Pathol* 2001;159(4):1263–73.
14. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2005;57(5):664–78.
15. Li CK, Varsani H, Holton JL, Gao B, Woo P, Wedderburn LR. MHC Class I overexpression on muscles in early juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 2004;31(3):605–9.
16. De Visser M, Emslie-Smith AM, Engel AG. Early ultrastructural alterations in adult dermatomyositis. Capillary abnormalities precede other structural changes in muscle. *J Neurol Sci* 1989;94(1–3):181–92.
17. Pestronk A, Schmidt RE, Choksi R. Vascular pathology in dermatomyositis and anatomic relations to myopathology. *Muscle Nerve* 2010;42(1):53–61.
18. Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971;25(3):240–8.
19. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(11):1186–93.
20. Temiz P, Weihl CC, Pestronk A. Inflammatory myopathies with mitochondrial pathology and protein aggregates. *J Neurol Sci* 2009;278(1–2):25–9.
21. Nogalska A, Terracciano C, d'Agostino C, King Engel W, Askanas V. p62/SQSTM1 is overexpressed and prominently accumulated in inclusions of sporadic inclusion-body myositis muscle fibers, and can help differentiating it from polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neuropathol* 2009;118(3):407–13.
22. Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Inclusion body myositis: a degenerative muscle disease associated with intramuscle fiber multiprotein aggregates, proteasome inhibition, endoplasmic reticulum stress and decreased lysosomal degradation. *Brain Pathol* 2009;19(3):493–506.
23. Greenberg SA. Theories of the pathogenesis of inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(3):221–8.
24. Confalonieri P, Oliva L, Andreetta F, et al. Muscle inflammation and MHC class I up-regulation in muscular dystrophy with lack of dysferlin: an immunopathological study. *J Neuroimmunol* 2003; 142(1–2):130–6.
25. Broccolini A, Gidaro T, Morosetti R, Sanricca C, Mirabella M. Hereditary inclusion-body myopathy with sparing of the quadriceps: the many tiles of an incomplete puzzle. *Acta Myol* 2011;30(2):91–5.
26. Weihl CC, Pestronk A, Kimonis VE. Valosin-containing protein disease: inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia. *Neuromuscul Disord* 2009;19(5): 308–15.