

Zánětlivé myopatie

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.¹, doc. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.²

¹Neurologická klinika PKN a.s. a FZS Univerzita Pardubice

²Ústav patologické anatomie, FN Motol a LF UK Praha

Zánětlivé myopatie představují heterogenní skupinu získaných myopatií, jejichž podkladem je zánět. Nejčastěji se vyskytují idiopatické zánětlivé myopatie, které se liší průběhem, výskytem přidružených chorob, efektem léčby a nálezem ve svalové biopsii. Zánětlivý původ mají rovněž myopatie u systémových chorob, vaskulitid, infekčních chorob virových, bakteriálních, mykotických i parazitárních. V předložené práci je podán přehled základních zánětlivých myopatií s důrazem na klinické charakteristiky a nálezy svalové biopsie.

Klíčová slova: zánětlivé neuropatie, přidružené choroby, elektromyografie, biopsie svalu, diferenciální diagnostika.

Inflammatory myopathies

Inflammatory myopathies represent a heterogennic group of acquired myopathies, which have an inflammatory cause. Idiopathic inflammatory myopathies have the most frequent occurrence and they are differentiated by a course, occurrence of associated diseases, by treatment effect and by findings in muscle biopsy. Myopathies in systemic diseases, vasculitides, viral, bacterial, fungal and parasitary infectious diseases have an inflammatory cause too. In the following paper we present overview of basic inflammatory myopathies with emphasis on the clinical characteristics and muscle biopsy findings.

Key words: inflammatory myopathies, associated diseases, electromyography, muscle biopsy, differential diagnosis.

Neurol. praxi 2012; 13(4): 204–209

Seznam zkratk

ANA – antinukleární protilátka

DM – dermatomyozitida

IBM – myopatie s inkluzními tělísky

IZM – idiopatické zánětlivé myopatie

MSA – myositis specific antibodies

NM – nekrotizující myopatie

PM – polymyozitida

SRP – signal recognition particles

Úvod

Zánětlivé myopatie jsou heterogenní skupinou získaných myopatií. Nejčastěji se vyskytují idiopatické zánětlivé myopatie (IZM). V současnosti jsou čtyři klinické jednotky IZM, které se navzájem liší průběhem, myalgiemi, přítomností kožních projevů i přidružených chorob, efektem léčby a zejména biopatickým nálezem (Cox et al., 2010; Dimachkie, 2011). U nemocných s IZM bývá zvýšený výskyt ma-

linálních nádorů a se systémovými chorobami pojiva tvoří překryvné syndromy. Zánětlivé myopatie se vyskytují také u systémových chorob, vaskulitid (např. Churga a Straussově), granulomatózních chorob. Záněty svalů mohou být v souvislosti s virovými, bakteriálními, mykotickými i parazitárními nemocemi (Amato et Russel, 2008)

V předložené práci podáváme přehled základních zánětlivých myopatií, a to s důrazem na klinické charakteristiky a biopsii svalu.

Jednotlivé zánětlivé myopatie

I. Idiopatické ZM

I. Dermatomyozitida (DM)

Klinický nále

Vyskytuje se od dětského věku až do dospělosti, ženy jsou postiženy častěji. U dospělých se DM manifestuje buď akutně (v průběhu několika

týdnů) či plíživě (rozvoj v průběhu měsíců) progresující a nebolestivou slabostí proximálních svalů a kožními projevy. Postižení proximálních svalů končetin se projeví nemožností zvednout paže nad hlavu, vstát ze sedu či ze dřepu. Dysfágie se vyskytuje ve 30 % a je projevem slabosti faryngeálního svalstva. Často bývají bolesti a slabosti šjového svalstva s přepadáním hlavy dopředu i Raynaudův syndrom (akrohypotermie, akrocyanóza, akrohyperhidróza na rukou) (Ambler, 2004). U dětí je častěji pozvolný rozvoj proximální slabosti, vyskytuje se bolest svalů v návaznosti na febrilní stav a kožní exantém. Slabost orofaryngeálních a žvýkacích svalů se projeví dysfagií, poruchami žvýkání i dysartrií.

Existují amyopatické formy DM, které se manifestují pouze kožním exantémem, a rovněž adermatopatické DM s klinickým myopatickým syndromem a typickým histopatologickým ná-

Tabulka 1. Základní charakteristiky autoimunitních zánětlivých myopatií

Myopatie	Věk při vzniku	Kožní exantém	Vzorec svalové slabosti	Kreatin-kináza	Svalová biopsie	Buněčné infiltráty	Odpověď na imunosupresi	Sdružené choroby
DM	děti i dospělí	ano	více proximální	až 50krát	perimyziální a perirafaskulární zánět, MAC	CD4+ B-buňky dentritické buňky	ano	nádory, myokarditida, ILD, CTD, vaskulitis
PM	dospělí	ne	více proximální	až 50krát	endomyziální infiltráty	CD8+, makrofágy	ano	myokarditida ILD, CTD vaskulitida
IBM	starší (>50 let)	ne	flexory prstů, extensory bérce	normální až do 10násobku	šterbinovité vakuoly, endomyziální infiltráty	CD8+, makrofágy	ne	autoimunitní nemoci
Nekrotizující myopatie	dospělí i starší	ne	více proximální	více než 10krát	nekrotická svalová vlákna, nejsou infiltráty	nejsou	ano	malignity, CTD, polékové

ILD – intersticiální plicní choroba; CTD – choroby vaziva; MAC – komplex atakující membrány

Tabulka 2. Kritéria pro polymyozitidy/dermatomyozitidy dle Petera a Bohana (1975)

- symetrická slabost pletencových svalů a flexorů na krku, progredující týdny a měsíce, často spojená s dysfágií či postižením žvýkačů
- ve svalové biopsii se nachází nekrózy svalových fibril, fagocytóza, regenerace s bazofilními a velkými jádry uloženými subsarkolemálně, výrazná jadérka, atrofie v perifaskikulárních prostorech, variace velikosti vláken, zánětlivý exudát, často lokalizován perivaskulárně
- elevace sérových enzymů kosterního svalstva, zejména CK, často i aldolázy, AST, ALT a LDH
- v EMG triáda – krátké, nízké a polyfázické MUP, fibrilace a pozitivní vlny a často komplexní repetitivní výboje

Tabulka 3. Protilátky u zánětlivých myopatií

Protilátka	Antigen	Klinická manifestace
Myositis specifické protilátky		
Antisyntetázové protilátky		
anti-Jo-1	histidyl-tRNK syntetáza	PM, DM + IPN
anti-PL-7	threonin-tRNK syntetáza	PM, DM + IPN
anti-PL-12	alanyl-tRNK syntetáza	IPN > myositis
Non-syntetázové protilátky		
anti-SRP	signal recognising particles	těžká akutní rezistentní NM
anti-Mi 2	DNK helikáza	DM s exantémem, odpovídající na léčbu
anti-HGMCR	HGMCR	NM často s léčbou statiny
anti-MDA5	MDA5	DM, CAM + rychle progredující IPN
Protilátky asociované s myositidou		
PM-scl	nebyl identifikován	PM či DM/SSc overlap
U1RNP	U1 malý ribonukleoprotein	smíšená choroba pojiva (overlap)
Ku	DNK vázící protein	myositis/SSc/SLE overlap
Mas	tRNK antigen	myositis, rhabdomyolysis
hPMS1	protein sloužící k opravě DNK	myositis

CAM – cancer-associated myositis; SSc – systémová skleróza, sklerodermie; MDA5 – melanoma differentiation associated gene; SLE – systémový lupus erythematosus; HGMCR – HGM-CoA reduktáza, overlap – překryvný syndrom; PM – polymyozitida; DM – dermatomyozitida; NM – nekrotizující myozitida; IPN – intersticiální pneumonitida

lezem ve svalech a přitom bez kožních projevů. Nápadnou kožní manifestací je heliotropní exantém s narůžovělým zabarvením víček, který bývá provázen periorbitálním edémem. Na extenzorové ploše rukou a prstů se objevuje erytematózní olupující se exantém – Gottronovy skvrny. Dále se v různém rozsahu a lokalizaci nalézá skvrnitý načervenalý exantém na obličeji, krku, přední ploše hrudníku („V-sign“), na horní části zad („shawl sign“), na extenzorové ploše loktů, kotníků a kolen (Gottronův příznak). Na nehtech se mohou vyskytnout dilatované kapilární kličky. Podkožní kalcifikace v oblasti kolen a loktů se častěji nalézá u dětí a mohou vést až k ulceracím (Barnes et Hilton-Jones, 2003). U nemocných s DM a antisyntetázovým syndromem jsou typickým příznakem „ruce mechanika“ se zhrubělou a rozpraskanou kůží na dorzální i palmární ploše rukou. Kožní změny snižují kvalitu života nemocných s DM a vyznačují se výrazným pruritem.

Průvodní a přidružené projevy

U DM se poměrně často vyskytuje nádorové onemocnění a intersticiální plicní choroba.

S nižší frekvencí se objevují poruchy kardiální, kloubní, gastrointestinální či nekrotizující vaskulitis.

Postižení srdce se projevuje poruchami vedení, abnormitami pohybů stěn komor i sept, redukcí ejekční frakce. Kromě elektrokardiogramu se doporučuje kardiosonografie a radionuklidová scintigrafie.

Intersticiální plicní choroba postihuje asi 10–20 % nemocných s DM. Manifestuje se dušností a kašlem. Nachází se také u juvenilních forem DM. Vzácněji se vyskytuje bronchiolitis obliterans s difúzními retikulárně-nodulárními změnami na snímku plic. U nemocných s intersticiální plicní chorobou se nalézá protilátka anti-Jo-1 nejméně u 50 % nemocných.

Z gastrointestinálních příznaků se nezdá diagnostikuje dysfágie, aspirace i opožděné vyprazdňování žaludku. Vaskulopatie v zažívacím systému se častěji vyskytuje u juvenilních forem DM a může vést až ke vzniku ulcerací, perforací i život ohrožujícího krvácení.

Postižení malých i velkých kloubů vede k bolesti, omezení hybnosti a k rozvoji kontraktur.

Flekční kontraktury lýtkových svalů se klinicky projevují při chůzi našlapováním na prsty.

Je výrazně zvýšená incidence nádorových onemocnění (6–45 %) (Amato et Russel, 2008). U dětské formy se nádory objevují zřídka. U dospělých mužů i žen je incidence nádorových onemocnění stejná. Nejčastěji se jedná o karcinom ovarii (10,5krát), plic, kolorektální karcinom (2,5krát). Z těchto důvodů je nutno každoročně provést onkologickou prohlídku, včetně kolonoskopie.

Diagnostika (tabulka 2)

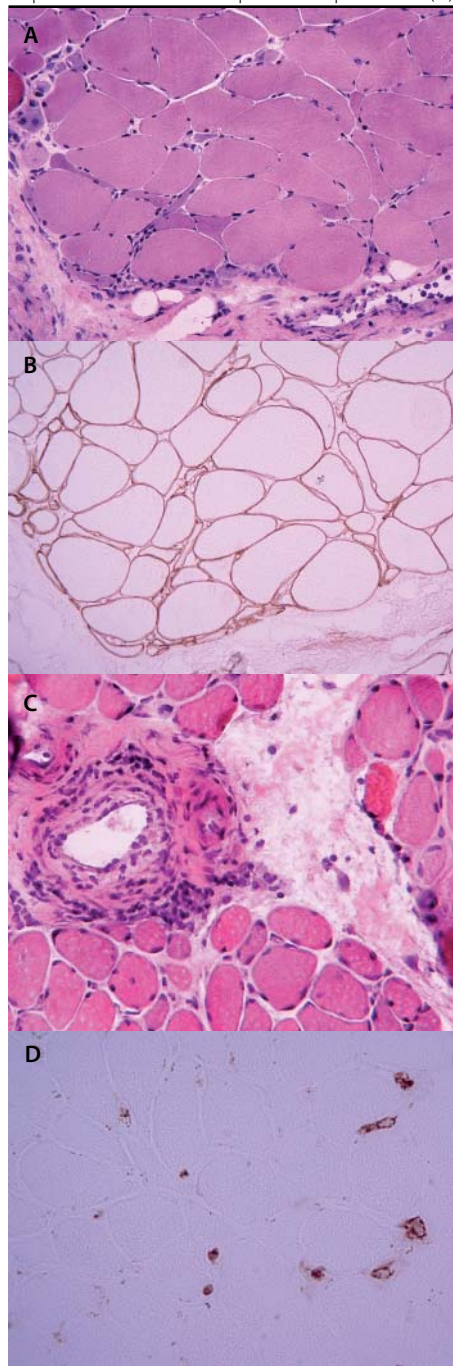
Z pomocných vyšetření jsou to produkty rozpadu svalových vláken – aminotransferázy, kreatin-kináza, aldoláza, volný myoglobin, laktát-dehydrogenáza. Dále se u DM nalézá protilátka. Až u 60 % nemocných s DM se prokazuje protilátka – ANA (antinukleární), MSA (myositis-specific antibodies), dále protilátka v cytoplasmě (tRNA syntetázy), SRP (signal-recognition particles), anti-mi-1 a mi-2 (Khan et Christopher-Stine, 2011)(tabulka 3).

Z pomocných zobrazovacích vyšetření je to MRI, která dovede určit zánětlivé změněné svaly (používá se spíše před provedením biopsie svalů). Na snímku plic je možno nalézt retikulonodulární změny, které mají v těžších případech až tvar přesýpacích hodin. Na CT plic je možno rozlišit i jemnější změny v parenchymu. Plicní funkční testy jsou nutné k průkazu snížené vitální kapacity plic či snížené difúzní kapacity plic.

Elektrofyzilogické vyšetření. Při vyšetření jehlovou elektrodou se v postižených svalech nachází spontánní aktivita, a to fibrilace, pozitivní ostré vlny a často i komplexní repetitivní výboje. U akutních a subakutních forem DM jsou u akčních potenciálů motorických jednotek (MUP) užší a nižší s rychlým náborem a přitom malou svalovou silou. V počáteční fázi i u těžších forem bývá nižší frekvence pálení motoneuronů. U chronických forem ubývá spontánní aktivity a kromě nízkých a krátkých MUP se vyskytuje i část delších MUP, které vznikly reinervací (např. rozštěpených vláken). Pokud se vyskytne nová ataka svalové slabosti při léčbě kortikoidy, pak jehlová EMG pomůže v některých případech rozlišit zhoršení vlastní DM (nárůst fibrilací a pozitivních vln) od steroidní myopatie (s nárůstem atrofií vláken typu 2 a bez spontánní klidové aktivity).

Svalová biopsie (obrázek 1A–D). Zánětlivá infiltrace u dermatomyozitidy je typicky lokalizovaná převážně v perimysiu kolem cév a je složená převážně z CD20+ B-lymfocytů a CD4+ buněk. Ve stěně drobných cév a kapilár lze imunohistochemicky prokázat depozita útočného komplexu komplementu (MAC, C5b-9). Charakteristickým (dle některých dokonce dia-

Obrázek 1. Dermatomyozitida. V barvení hematoxylinem a eozinem je charakteristická perifascikulární atrofie a degenerace svalových vláken, tj. atrofie a degenerace svalových vláken na periferii svazků (A), dobře zřetelná také při imunohistochemickém průkazu různých sarkolemálních proteinů (B). Zánětlivá infiltrace u dermatomyozitidy je typicky lokalizovaná převážně v perimysiu kolem cév (C). Ve stěně kapilár lze imunohistochemicky prokázat depozita útočeného komplexu komplementu (D)



gnostickým) znakem je vznik perifascikulární atrofie, tj. atrofie a degenerace svalových vláken na periferii svazků svalových vláken. Tam je také akcentovaná exprese HLA-I na povrchu vláken.

Polymyozitida (PM)

Diagnostická kritéria PM byla stanovena Bohanem a Peterem v r. 1975. Avšak v současné

době se diagnóza PM stanovuje velmi obtížně. Je to dáno mnoha novými poznatky (zejména imunopatologickými), ale také rozvojem znalostí o dalších idiopatických zánětlivých myopatiích – IBM i nekrotizující myopatii. Postupně vznikala nová diagnostická kritéria. Podle současných názorů definitivní histopatologická diagnóza PM vyžaduje průkaz invaze CD8+ T buněk do non-nekrotických svalových vláken, která exprimují MHC-1 antigen (Amato et Russel, 2008).

Klinický náález

PM postihuje více osoby starší 20 let, a to více ženy než muže. Ve srovnání s DM bývá diagnóza stanovena podstatně později. Nemocní mají progredující slabost flexorů šje, symetrickou proximální slabost končetin, rozvoj týdnů až měsíce. Distální svaly končetin jsou méně postiženy. Bývají myalgie i bolestivé napětí postižených svalů. Tyto potíže jsou většinou v pozadí. Dysfágie se vyskytuje asi u 30% nemocných a je přítomna i mírná slabost mimických svalů. Nejsou poruchy čítí a reflexy bývají zachovány, i když obtížněji vybavitelné.

Přidružené choroby

Kardiální či plicní komplikace mají stejný charakter a jejich výskyt je stejně častý jako u DM. Myokarditis se primárně manifestuje jako kondukční abnormalita a méně často jako městnavá srdeční slabost. Postihuje třetinu nemocných. Přítomnost anti-SRP protilátek je charakteristická pro fulminantní formu PM, často je pak sdružená s poruchou neuromuskulárního přenosu. Intersticiální choroba plic se vyskytuje u více než 10% nemocných s PM a u většiny bývají protilátky anti-Jo-1. Polyarthritis bývá asi u 45% nemocných s PM v době stanovení diagnózy. Riziko maligního procesu je u PM nižší než u DM, avšak je stále mírně vyšší než v běžné populaci.

Diagnostika (tabulka 4)

Z laboratorních nálezů je u aktivní PM vždy zvýšena hladina kreatinkinázy (5–50 krát). Monitorování CK v průběhu terapie PM se používá ke sledování léčebného efektu. Hladina

CK nekoreluje vždy se stupněm slabosti svalů. Sedimentace erytrocytů je u většiny nemocných normální a nekoreluje s aktivitou nemoci. Pozitivní ANA protilátky se nacházejí u 16–40% nemocných s PM a jejich pozitivita bez dalších laboratorních známek nemá jasný význam. Protilátky SRP se vyskytují specificky u nemocných s PM s rychlou progresí proximální slabosti a špatnou klinickou odpovědí na léčbu kortikoidy. Poměrně vzácně mají nemocní s PM pozitivní jak anti-SRP tak i non-Jo-1 antisyntetázové protilátky (Khan et Christopher-Stine, 2011).

Pomocí MRI lze prokázat abnormality svalů, a to ve smyslu zánětu, edémů či náhrady svalů fibrotickou tkání.

V EMG je pravidelně průkaz spontánní patologické aktivity (fibrilace, pozitivní vlny, komplexní repetitivní výboje) a nízké a krátké MUP s rychlým nábojem. Tento náález je ovšem typický pro všechny akutní a subakutní zánětlivé myopatie a není přínosem pro diferenciální diagnostiku mezi zánětlivými myopatiemi.

Svalová biopsie (obrázek 2A-D). Zánětlivá infiltrace je u polymyozitidy přítomna v endomyziu a je složená převážně z CD8+ T-lymfocytů. Přítomny jsou i makrofágy. T-lymfocyty oklopují svalová vlákna a často nalézáme autoagresivní invazi lymfocytů do nenekrotického vlákna. Na povrchu vláken typicky bývá imunohistochemicky detekovatelná exprese molekul HLA-I, které se normálně na povrchu vláken nevyskytují. Na povrchu degenerujících svalových vláken lze imunohistochemicky detekovat depozita útočeného komplexu komplementu (MAC, C5b-9).

Myopatie s inkluzními tělísky (IBM)

Jedná se o nejčastější myopatii nad 60 let věku. Do 60 let se vyskytuje asi u 18–20% pacientů. Muži jsou postiženi podstatně častěji než ženy. Diagnóza bývá stanovena zpravidla až po 5–8 letech trvání.

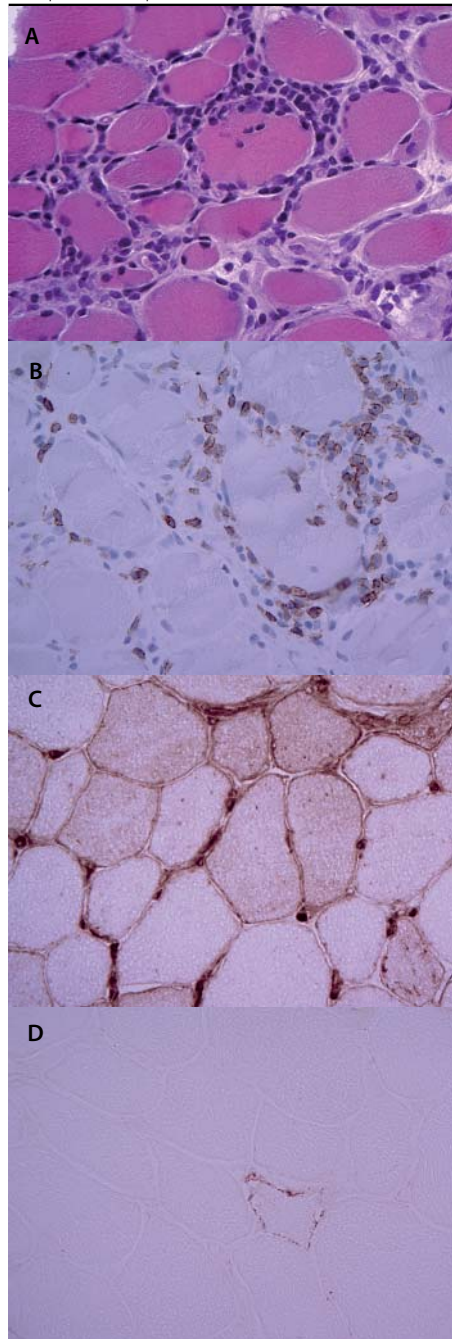
Klinický náález

V klinice je IBM typická velmi dlouhou progresí choroby. V klinickém nálezu je typická slabost

Tabulka 4. Poruchy napodobující polymyozitidu

- Myopatie s inkluzními tělísky (IBM)
- Dermatomyositis bez kožních projevů
- Nekrotizující myopatie
- Zánětlivá myopatie sdružená s infekcí (HIV, HLTV-A, hepatitis B či C)
- Svalové dystrofie (FSH, kongenitální, dysferlinopatie, LGMD)
- Proximální myotonická myopatie (DM2)
- Amyloidní myopatie
- Metabolická myopatie s rabdomyolýzou
- Endokrinní myopatie (hypotyreóza, hyperparatyreóza)
- Léky indukovaná myopatie (statiny, cyklosporin, chloroquin, amiodaron)
- Juvenilní či adultní spinální svalová atrofie (včetně Kennedyho choroby)
- Polymyalgia rheumatica

Obrázek 2. Polymyozitida. Zánětlivá infiltrace z lymfocytů v endomyziu (A) a je složená převážně z CD8+ T-lymfocytů. Všimněte si autoagresivní invaze CD8+ lymfocytů do nenekrotického vlákna (B). Na povrchu je imunohistochemicky detekovatelná exprese molekul HLA-I (C). Na povrchu degenerujících svalových vláken lze imunohistochemicky detekovat depozita útočeného komplexu komplementu (D)



a atrofie čtyřhlavého svalu stehenního, flexorů na předloktí (ruky i prstů) oslabení dorzální flexe nohy i prstů. Tento klinický obraz je přítomen asi u 70% nemocných. Oslabení akrálních svalů je výraznější než slabost proximálních svalů (abdukce paže, flexe v kyčli). Tím se IBM výrazně liší od DM a PM. Vzhledem k výraznějším stranovým asymetriím paréz a atrofií může být klinické podezření na ALS. Avšak v časném stadiu jsou u IBM postiženy flexory na předloktí, zatímco drobné svaly ruky (zejména

thenar, hypothenar, interossei) nejsou postiženy, což je výrazný rozdíl proti ALS, kde při postižení končetin bývají nejprve postiženy drobné svaly ruky. Přítomnost pomalu progredující, asymetrické parézy a atrofie čtyřhlavého svalu, flexorů ruky a prstů u nemocného nad 50 lety silně svědčí pro IBM, a to i v případě nepřítomnosti histologického potvrzení diagnózy (Pourmand, 2009).

Poruchy polykání jsou přítomny až u 40% nemocných, a to v závislosti na slabosti svalstva jícnu a hltanu. Dysfágie může vést k úbytku hmotnosti i k aspirační pneumonii. Asi u třetiny nemocných bývá mírná slabost mimických svalů. I když většina nemocných nemá poruchy čítí, přesto se u 30% nemocných vyskytují klinické či EMG známky lehké senzitivní polyneuropatie (Oh, 1998).

Přidružené choroby

U IBM se nevyskytují kardiální či plicní komplikace a není zvýšený výskyt nádorů. Asi 15% nemocných s IBM má autoimunitní onemocnění jako SLE, Sjögrenův syndrom, sklerodermii, sarkoidózu, různé defekty imunoglobulinů či trombocytopenii.

Diagnostika

V laboratorních nálezech bývá hladina CK v normě či lehce zvýšena (maximálně 10 krát norma), pozitivní ANA je asi u 20%. Je signifikantně zvýšená incidence HLA DR3 fenotypu. Na MRI je možno nalézt atrofii a změny signálů postižených svalů.

Pomocí senzitivní neurografie je možno prokázat senzitivní neuropatii u 30% nemocných s IBM. Při vyšetření jehlovou elektrodou spontánní patologická aktivita a nízké polyfázické MUP s časným nábojem. Asi u jedné třetiny nemocných jsou kromě těch nízkých polyfázických MUP přítomny také vysoké a polyfázické MUP. Tito nemocní pak mohou být mylně diagnostikovani jako neurogenní postižení, nejčastěji jako ALS. Přitom velké a polyfázické MUP se vyskytují i u dalších myopatií (DM, PM, svalové dystrofie) a jsou spíše projevem chronicity nemoci (Oh, 1998; Pourmand, 2009).

V diferenciální diagnostice se nejčastěji forma IBM s asymetrickou akrální svalovou slabostí často po nějakou dobu považuje za ALS. Výrazným rozlišovacím znakem je distribuce atrofií svalů. U ALS jsou postiženy svaly ruky, kdežto u IBM svaly na předloktí. Hlavním diferenciálním diagnostickým znakem je nepřítomnost fascikulací a centrálních příznaků.

Neméně důležitá je diferenciální diagnostika proti PM. Avšak PM má výraznější postižení proximálních svalů, kdežto u IBM je výraznější slabost

distálních svalů. Také různě výrazná slabost flexe jednotlivých prstů je určitou patognomickou známkou IBM.

Svalová biopsie (obrázek 3A-F). Lymfocytární infiltrace i exprese HLA-I na povrchu svalových vláken je podobná jako při polymyozitidě. Rozdílem je však přítomnost tzv. lemovaných vakuol („rimmed vacuoles“) – obsahují jemně granulární bazofilní obsah. Spíše vzácně lze na úrovni světelného mikroskopu pozorovat eozinofilní inkluze v cytoplazmě svalových vláken. Diagnostický je při vyšetření elektronovým mikroskopem nález vláknitých IBM inkluzí, které se ultrastrukturálně podobají plstovité struktuře amyloidu.

Délka života nemocných s IBM není výrazněji zkrácena. IBM je pomalu progredující myopatie, která však neodpovídá na imunosupresivní a imunomodulační terapii. Někteří nemocní jsou však po 10–15 letech upoutáni na sedačku.

Nekrotizující myopatie (NM)

NM je samostatná imunitně zprostředkovaná myopatie se specifickými patologickými rysy, které ji odlišují od PM a jiných idiopatických imunitně podmíněných myopatií. Má autoimunitní patogenезu, vyznačuje se nekrózou svalových vláken a úplnou nepřítomností zánětlivých infiltrátů ve svalové tkáni. Nekrotizující myopatie tvoří téměř 20% všech nemocných se zánětlivou autoimunitní myopatií. Vyskytuje se obvykle u osob starších 30 let a ženy jsou postiženy dvakrát častěji než muži.

Klinický nále

Vznik bývá akutní i plíživý, slabost je lokalizována především proximálně a svaly bývají bolestivé. Rozvoj slabosti však bývá rychlejší než u PM a u 30% je slabost těžká. Vyskytují se myalgie a rovněž poruchy polykání. Bývá často sdružena s jinou chorobou vaziva (sklerodermie, mixed connective tissue disease), s nádorovým onemocněním (paraneoplastický původ) či je to idiopatická zánětlivá myopatie. U nemocných se vyskytují nádory zažívacích traktu i nádory plic. Z medikamentů se popisují statiny, fibráty, cyklosporin i alkohol, které mohou vyvolat nekrotizující myelopatii (Amata et Russel, 2008).

Diagnostika

V laboratorii se prokáže zvýšená hladina CK (10 krát i více), ANA jsou pozitivní pouze v přítomnosti sdružené poruchy vaziva. MSA (myositis-specific antibodies) mohou být přítomny až u 35% případů NM. U jednoho nemocného byly nalezeny jak protilátky proti Mi2 a současně i non-Jo-1 antisyntetáza (Pourmand, 2009).

V EMG je četná spontánní patologická aktivita (fibrilace, polyfázické výboje). V EMG jsou fibrilace, MUP jsou kratšího trvání a nižší amplitudy, je rychlý nábor.

Svalová biopsie (obrázek 4). Zánětlivá lymfocytární infiltrace chybí, zato je přítomna floridní nekrotizace a regenerace svalových vláken. Expresce HLA-I bývá imunohistochemicky detekovatelná difúzně na povrchu vláken, na degenerujících vlákních lze prokázat depozita útočného komplexu komplementu (MAC, C5b-9).

Terapie idiopatických autoimunitně podmíněných zánětlivých myopatií

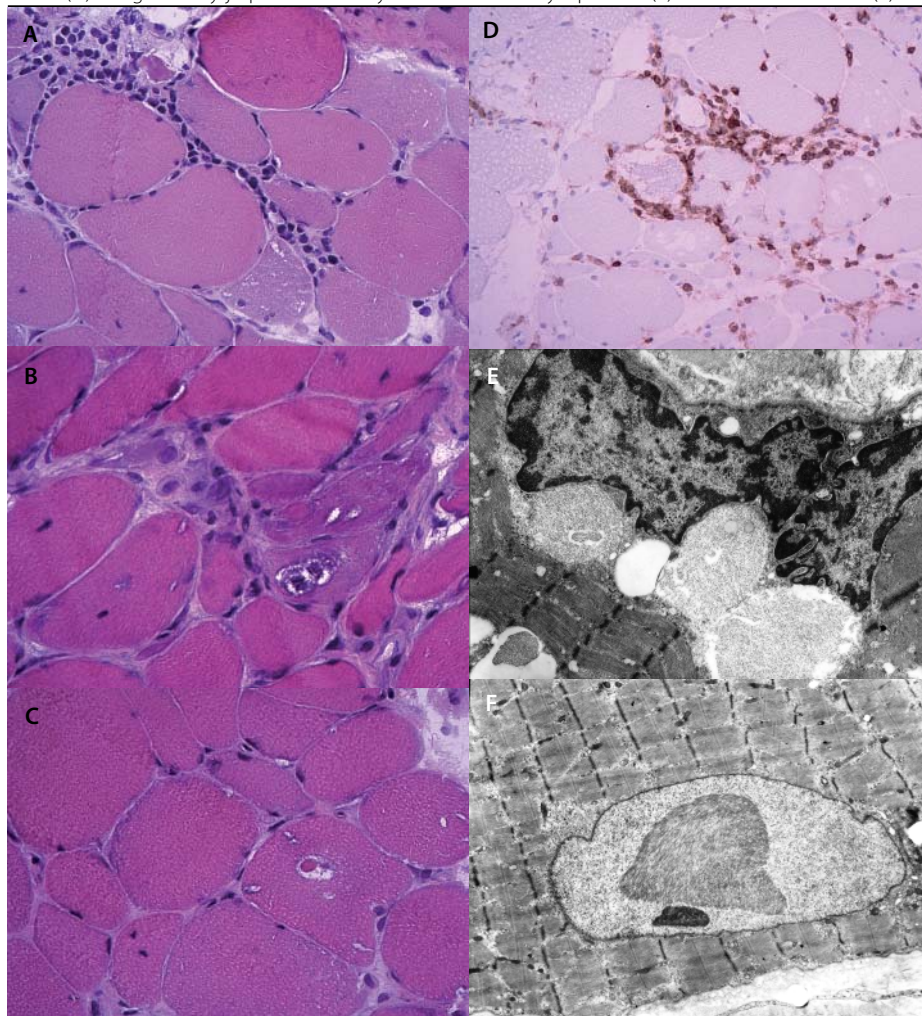
Zatímco DM, PM i NM v různé míře odpovídají na autoimunitní terapii, je IBM téměř rezistentní na jakoukoliv léčbu. U nemocných s DM/PM byla provedena celá řada randomizovaných klinických studií srovnávajících placebo s azatioprinem, plazmaferézou či intravenózně aplikovaným imunoglobulinem (IVIg). Další studie srovnávaly metotrexát s azatioprinem, cyklosporin s metotrexátem či intravenózně podaný metotrexát s perorálním podáním metotrexátu v kombinaci s azatioprinem. Pouze v jediném klinickém hodnocení byl prokázán efekt IVIGu proti placebo u nemocných s DM (Dalakas, 2004).

V léčebném schématu DM/PM/NM se primárně začíná s kortikoidy, a to prednisonem v dávce 1 mg/kg/den po dobu 4 týdnů. Pak se přechází na podání plné dávky obden. Většina nemocných tuto léčbu snáší a v průběhu 2–3 měsíců dojde ke zlepšení svalové síly. U nemocných, kteří se do 3 měsíců nezačnou zlepšovat, je nezbytné začít s imunosupresivní terapií druhé linie. U nemocných se zlepšením po kortikoidech se postupně snižuje dávka prednisonu, a to o 20 mg za měsíc. Na dávce 40 mg obden se prednison snižuje pomaleji – o 10 mg za měsíc. Udržovací dávku 20 mg prednisonu obden dosáhnou pozitivně odpovídající nemocní po 6–8 měsících.

V těžkých případech se doporučuje nemocného přijmout k hospitalizaci a v průběhu 5 dnů intravenózně aplikovat metylprednisolon 1 g denně. K tomu je nemocnému podávána plná dávka prednisonu per os a zvažuje se ihned simultánně nasadit imunosupresivum druhé linie.

Dlouhodobá terapie kortikoidy je zatížena vysokým výskytem nežádoucích vedlejších účinků (osteopenie, aseptické nekrózy kostí, katarakta, kožní změny, záněty močových cest či plic, deprese či psychotické projevy). Přes preventivní podávání kalcia (500 mg denně) a vitamínu D, nízkoglycidové diety, včasné očkování (pneumokoky, chřipka) se u většiny nemocných vedlejší projev

Obrazek 3. IBM. Zánětlivá infiltrace z lymfocytů v endomyziu (A). Pro IBM je typická přítomnost tzv. lemovaných vakuol (rimmed vacuoles) obsahujících jemně granulární bazofilní obsah (B) a eozinofilní inkluze v cytoplasmě svalových vláken (C). Lymfocyty mají podobně jako u polymyozitidy imunofenotyp CD8+ (D). Diagnostický je průkaz vláknitých IBM inkluzí v cytoplasmě (E) nebo intranukleárně (F)



manifestují. Proto je nutno u mnoha nemocných začít s další imunosupresivní léčbou, aby se mohla snížit dávka kortikoidů (Bednařík, 2001).

U nemocných s nedostatečným efektem terapie kortikoidy či v kombinaci s jinou imunosupresivní medikací ke snížení dávky kortikoidů je indikováno intravenózní podání imunoglobulinů. IVIG se doporučuje také u těžkých život ohrožujících DM jako léčba první volby, a to současně s další imunosupresivní medikací (Bednařík et al., 2010).

Z těch běžných imunosupresiv se nejčastěji podává azatioprin (2–3 mg/kg/den), cyklosporin A (1–2 mg/kg/den), cyklofosfamid (1,5–2 mg/kg/den per os či 1 g/m² v intravenózní infuzi), metotrexát (7,5–20 mg jednou týdně per os či 20–50 mg i.v. jednou týdně) a nyní i mykofenolát mofetyl (1–1,5 g dvakrát denně) (Dalakas et Karpati, 2010; Distad et al., 2011).

Další zánětlivé myopatie Eozinofilní myopatie (obrázek 5)

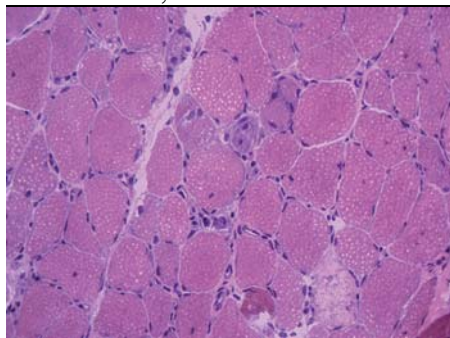
Může se vyskytnout samostatně a rovněž jako součást hypereozinofilního syndromu. Nemocní

mívají generalizovanou svalovou slabost, myalgie i kožní změny. V laboratoři je přítomná eozinofilie, hypergamaglobulinémie, anémie a bývá pozitivní revmatoidní faktor. Sedimentace erytrocytů bývá zvýšená u necelé poloviny nemocných. CK může být mírně zvýšená, ale i normální. Na rentgenu plic jsou viditelné zánětlivé infiltráty plic. V EMG jsou přítomny pozitivní vlny i fibrilace s rychlým nábojem malých a polyfázických MUP. Ve svalové biopsii se nacházejí endomyziální zánětlivé infiltráty s podílem eozinofilů. Někdy se nacházejí i nodulární granulomy či infiltráty ve fascii a v povrchním perimyziu. Patogeneza je různorodá – podle typu a lokalizace zánětlivých infiltrátů. V diferenciální diagnostice jsou to všechny myopatie s výskytem eozinofilie – parazitární infekce, vaskulitidy (např. syndrom Churga-Straussové), hematologické malignity, syndrom eozinofilie-myalgie.

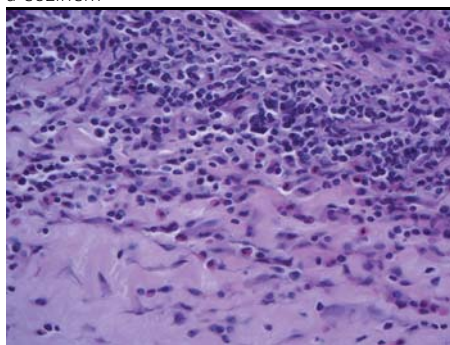
Sarkoidová myopatie (obrázek 6)

U nemocných se sarkoidózou se může vyskytnout fokální myozitida se svalovou bolestí,

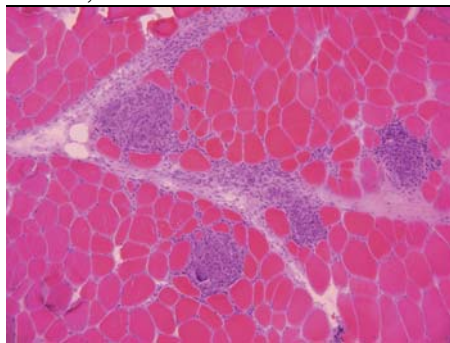
Obrázek 4. Nekrotizující myopatie. Zánětlivá lymfocytární infiltrace chybí, zato je přítomna floridní nekrotizace a regenerace svalových vláken. Barvení hematoxylinem a eozinem



Obrázek 5. Eozinofilní fasciitida/myozitida. Přítomnost eozinofilů v převážně lymfocytárním infiltrátu svalové fascie. Barvení hematoxylinem a eozinem



Obrázek 6. Postižení svalu při sarkoidóze. Několik disperzně uložených epitelioidních granulomů bez nekrotizace v intersticiu kosterního svalu. Barvení hematoxylinem a eozinem



bolestivým napětím svalů a atrofií. Jiní nemocní mívají sarkoidovou myopatii s rysy DM či IBM.

Behcetova choroba

Je to multisystémové onemocnění projevující se rekurentními mukokutánními a očními lézemi, erythema nodosum, tromboflebitidou, kolitidou, meningoencefalitidou a periferní neuropatií. U nemocných se mohou objevit fokální či generalizované myalgie s následným rozvojem slabosti. Jsou postiženy dolní končetiny, zejména lýtka. Může se objevit myokarditida. V laboratoři je normální či mírně zvýšená kreatinkináza, zvýšená sedimentace, vyšší CRP. Ve svalové biopsii se nacházejí makrofágy spolu s lymfocyty (CD4+ a CD8+) a neutrofily obklopující a napadající non-nekrotická svalová vlákna. Je rozšířena exprese MHC-1 antigenu. V patogeneze hrají roli jak buňkami zprostředkované autoimunitní ataky proti svalovým vláknům a současně i leukoklastická vaskulitida či vaskulopatie. Myozitida u Behcetovy choroby dobře odpovídá na imunosupresivní léčbu.

Fokální myozitis

Jedná se o řidce se vyskytující onemocnění, které se manifestuje jako izolovaný, bolestivý a rychle se zvětšující sval. Nejčastěji se vyskytuje na dolních končetinách, ale může se objevit na HK, břiše, hlavě i krku. Fokální myozitis se může zaměnit s nádorem měkkých tkání (např. sarkomem). Laboratoř – včetně CK a sedimentace erytrocytů – bývá v normě. MRI a CT prokáže edém svalů. Ve svalové biopsii se nacházejí lymfocytární a monocytární infiltráty v endomyziu a nekróza s následnou fagocytózou svalových vláken. V patogeneze se uplatňují imunitní mechanismy, avšak nejsou dosud přesně stanoveny. Léze se upraví spontánně či velmi dobře reagují na léčbu kortikoidy.

Rozsáhlou skupinu tvoří myozitidy sdružené s infekcí

Původcem mohou být viry (HIV, HTLV-1, influenza, coxsackie, cytomegalovirus, EBV), bakterie (pyomyositis, Lymeská choroba), mykózy

(Candida, Actinomyces) či parazité (Trichinosis, Cysticercosis, Toxoplasmosis). Tyto myozitidy však mají svou vlastní problematiku těsně napojenou na vyvolávajícího činitele a celkovou infekci.

Literatura

1. Amato AA, Russel JA. Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill Medical 2008.
2. Ambler Z. Zánětlivé myopatie. Neurol. praxi 2004; 5: 150–154.
3. Barnes PRJ, Hilton-Jones D. Myopathies in clinical practice. London: Martin Dunitz 2003.
4. Bednařík J, a kol. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton 2001.
5. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, Ambler Z, Piřha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Standard pro léčbu s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. Čes Slov Neurol N 2010; 73/106(5): 570–589.
6. Cox S, Limaye V, Hill C, Blumbers P, Roberts Thomson P. Idiopathic inflammatory myopathies: diagnostic criteria, classification and epidemiological features. Int J Rheum Dis 2010; 13: 117–124.
7. Dalakas MC. The future prospects in the classification, diagnosis and therapies of inflammatory myopathies: A view to the future from the „bench-to-bedsides“. J Neurol 2004; 251: 651–657.
8. Dalakas MC, Karpati G. Inflammatory myopathies. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC (eds). Disorders of voluntary muscles. 8th edition. Cambridge: Cambridge University Press 2010: 427–452.
9. Dimachkie MM. Idiopathic inflammatory myopathies. J Neuroimmun 2011; 231: 32–42.
10. Distad BJ, Amato AA, Weis MD. Inflammatory myopathies. Curr Treat Options Neurol 2011; 13: 119–130.
11. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. Rheum Dis Clin N Am 2011; 37: 143–158.
12. Oh SJ. Clinical electromyography. Case studies. Baltimore: Williams&Wilkins 1998.
13. Pourmand R. Immune-mediated neuromuscular diseases. Basel: Karger 2009.

Článek doručen redakci: 15. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 15. 12. 2011

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika PKN, a.s.

a FZS Univerzita Pardubice

Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz

