

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie

MUDr. Tomáš Kalous¹, prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.²

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

¹Neurologie – elektrofyziologické laboratoře, s.r.o., Praha

²Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie je řazena mezi idiopatické myozitidy a je charakterizována akutním rozvojem pletencové slabosti končetin s nálezem disperzní nekrózy a regenerace svalových vláken s minimální zánětlivou infiltrací. U části pacientů jsou přítomné specifické protilátky. Základem léčby je kombinovaná imunosuprese, nicméně odpověď bývá často nedostatečná s častými relapsy.

Klíčová slova: myopatie, pletencová slabost, statiny, nekróza.

Immune-mediated necrotizing myopathy

Immune-mediated necrotizing myopathy is considered to be one of the idiopathic inflammatory myopathies. It is characterised by an acute onset of limb girdle weakness with widespread necrosis and regeneration of the myofibrils with minimal inflammatory infiltrates. Some patients have myositis-specific antibodies. Combined immunosuppression is used for treatment but the response is often poor with relapses.

Key words: myopathy, limb girdle weakness, statins, necrosis.

Úvod

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM – immune-mediated necrotizing myopathy) je vzácná, relativně nově popsána jednotka. Klinicky je charakterizovaná rychle se rozvíjející symetrickou pletencovou slabostí končetin s velmi vysokou hladinou kreatinkinázy (CK). Dominantním nálezem ve svalové biopsii je disperzní nekróza a regenerace svalových vláken s absencí či pouze minimální zánětlivou infiltrací. Asi u 2/3 pacientů jsou přítomné specifické autoprotiilátky.

Podle diagnostických a klasifikačních kritérií navržených Muscle Study Group/European Neuro Muscular Centre (MSG/ENMC) v roce 2004 se IMNM řadí do skupiny idiopatických myozitid společně s dermatomyozitidou (DM), polymyozitidou (PM), myozitidou s inkluzními tělísky (IBM) a nespecifickými myozitidami.

Incidence idiopatických myozitid je udávána v rozpětí 2,2–7,7/100 000/rok a z toho cca 20 %

připadá na IMNM, tzn. incidence imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie je odhadována na 0,44–1,54/100 000/rok (Bergua et al., 2016).

Obraz nekrotizující myopatie ve svalové biopsii je nespecifický nález, který může provázet různé patologické stavy – maligní onemocnění (malobuněčný a nemalobuněčný plicní karcinom, karcinom prsu, prostaty, pankreatu), toxické myopatie (statiny, fibráty, labetalol, propofol, cyklosporin, tacrolimus, alkohol, kokain), endokrinopatie, svalové dystrofie, onemocnění pojivové tkáně, např. sklerodermie a vzácně i hepatitidu typu C a HIV infekci.

Nekrotizující myopatie lze rozdělit na tyto podskupiny: anti-HMGCR IMNM, anti-SRP IMNM, antisynthetický syndrom s IMNM (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12), paraneoplastická IMNM, virová IMNM (HIV, hepatitida typu C), overlap syndrom IMNM (sklerodermie) (obrázek 1). Diagnostický algoritmus IMNM.

Etiopatogeneze

Pro autoimunitní etiologii svědčí přítomnost specifických autoprotiilátek a známky alespoň minimální zánětlivé reakce ve svalové biopsii. Imunohistochemicky byla prokázána zvýšená exprese antigenů MHC I. třídy (major histocompatibility complex) a depozita komplementu C5b9 (MAC – membrane attack complex) na sarkolemě non-nekrotických vláken a na endomysálních kapilárách. V mononukleárních infiltrátech v endomysiu a perimysiu dominují CD68+ makrofágy, dále bývají přítomny CD4+ a CD8+ T buňky.

U toxicky podmíněných nekrotických myopatií zvýšená exprese MHC I. třídy chybí a makrofágy jsou přítomny pouze na nekrotických vlákních (Preusse et al., 2012).

V patogenezi imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie bude pravděpodobně hrát hlavní roli humorální imunitní reakce vedoucí



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Kalous, kaloustom@gmail.com
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze
Neurologie – elektrofyziologické laboratoře, s.r.o., Vratislavova 11, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(4): 261–264
Článek přijat redakcí: 6. 11. 2016
Článek přijat k publikaci: 5. 12. 2016

Obr. 1. Diagnostický algoritmus IMNM

Diagnostický algoritmus IMNM

Začátek myopatie po 18. roku věku,
velmi vysoká hladina CK,
„iritační myopatie“ na EMG,
akutní/subakutní rozvoj těžké svalové
slabosti

ANO

Svalová biopsie: nekróza svalových vláken jako dominantní znak

ANO

Zvýšená exprese antigenů MHC I. třídy na non-nekrotických svalových
vlákních, depozita komplementu na kapilárách a na sarkomerech
non-nekrotických vláken

ANO

Chybí extramuskulární příznaky, rodinná anamnéza svalové slabosti, sla-
bost mimických svalů, asymetrická slabost a expozice mytoxickým vlivům

ANO

Pozitivita anti-HMGCR

Pozitivita anti-SRP

Antisynetázový sy
(anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12)

Malignita

HIV, hepatitis typu C

Rysy sklerodermie s +/- protilátkami

NE

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Jiná diagnóza

Anti-HMGCR IMNM
(+/- statiny)

Anti-SRP IMNM

Antisynetázový syndrom s IMNM

Paraneoplastická IMNM

Virová IMNM

Overlap syndrom IMNM

Převzato z Basharat a Christopher-Stine 2015.

k protilátkově závislé komplementem zprostředkované lýze svalových vláken.

Zhruba u 2/3 pacientů s imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatií jsou prokazatelné autoprotiátky anti-SRP (signal recognition particle) nebo anti-HMGCR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza). Jedná se o protilátky specifické pro myozitidy, které se u jiných autoimunitních onemocnění nevyskytují.

Anti-SRP byly popsány jako první a to v roce 1986. SRP je intracelulární protein lokalizovaný na povrchu endoplazmatického retikula a účastní se procesu translace bílkovin. Anti-SRP protilátky tento děj přímo inhibují.

V roce 2010 Christopher-Stine et al. identifikovali novou autoprotiátku u pacientů s nekrotizující myopatií a v roce 2011 bylo zjištěno, že se jedná o protilátku namířenou proti HMGCR

(3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza). HMGCR je intracelulární protein lokalizovaný v membráně endoplazmatického retikula. Je to klíčový enzym syntézy cholesterolu v hepatocytech. Statiny tento enzym inhibují, což vede ke snížení endogenní produkce cholesterolu, ale zároveň dochází ke zvýšení exprese HMGCR v příčné pruhovaných svaích.

Anti-HMGCR protilátky byly původně označovány jako marker statiny podmíněné autoimunitní nekrotizující myopatie. Ve studii provedené Mammenem et al. v r. 2011 92,3 % pacientů starších 50 let s anti-HMGCR nekrotizující myopatií užívalo statiny. S dalšími provedenými studiemi se však procento pacientů užívajících statiny u anti-HMGCR pozitivní nekrotizující myopatie snížilo z 63–73 % na 15–44 %. Anti-HMGCR protilátky byly později prokázány i u pacientů

s dermatomyozitidou, polymyozitidou, myozitidou s inkluzními tělísky či nespecifickými myozitidami, kteří byli léčeni statiny. Jejich výskyt u všech idiopatických myozitid je celkem rovnoměrný, nejsou tedy specifické pouze pro IMNM. Jsou nacházeny i u pacientů, kteří statiny nikdy neužívali, ale dosud nebyly prokázány u osob užívajících statiny bez myopatických projevů. Dále bylo zjištěno, že produkce anti-HMGCR protilátek je signifikantně spojena s alelou HLA-DRB1*11 hlavního histokompatibilního systému (Limaye et al., 2015). U většiny jedinců, kteří jsou nositeli této alely a užívají statiny, ale k produkci anti-HMGCR protilátek nedochází, musí tedy být přítomny ještě další dosud nepoznané genetické či environmentální rizikové faktory, které autoimunitní proces spustí.

Anti-SRP protilátky se vyskytují cca u 18 % všech pacientů s idiopatickými myozitidami a anti-HMGCR u cca 12 % (Watanabe et al., 2016), nicméně patofyziologická role těchto protilátek není dosud zcela objasněna.

Klinický obraz

Klinicky je imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM) charakterizována akutním (dny až týdny) či subakutním (do šesti měsíců) rozvojem symetrické pletencové slabosti horních a dolních končetin. Méně často je přítomna i distální slabost. Míra svalové slabosti je různá a těžší postižení bývá u pacientů s anti-SRP protilátkami. U většiny pacientů bývají přítomny myalgie, může se objevovat i lehká dysfagie, dyspnoe a zcela ojediněle intersticiální plicní postižení. Jiné extramuskulární projevy do obrazu imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie nepatří.

Hladina kreatinkinázy (CK) bývá u IMNM vyšší než u ostatních idiopatických myozitid a zpravidla dosahuje hodnot vyšších než 50 násobek horní hranice normy. Míra elevace kreatinkinázy nemusí plně korelovat se stupněm svalové slabosti. Někteří pacienti mívají velmi vysoké hodnoty kreatinkinázy a pouze mírnou svalovou slabost. Kromě kreatinkinázy bývá zvýšená i hladina myoglobinu a transamináz (ALT, AST) s normální hladinou GGT (gamma-glutamyltransferáza).

Při EMG vyšetření je stejně jako u jiných rychle progredujících myopatií s rozpadem svalových vláken nacházena patologická spontánní aktivita charakteru fibrilací a pozitivních ostrých vln. U volní aktivity je přítomen předčasný nábor motorických jednotek nízké amplitudy a krátkého trvání.

Na magnetické rezonanci v T2W a STIR (short tau inversion recovery) sekvencích mohou být v postižených svaích přítomny fokální či difúzní hyperintenzní ložiska odpovídající edému a tukové přestavbě.

Histologicky dominuje disperzní nekróza svalových vláken bez přítomnosti či pouze s minimálním nálezem zánětlivých infiltrátů. Dále bývá zvýšená exprese MHC I. třídy a depozita komplementu C5b9 (MAC) na sarkolemě non-nekrotických vláken a na endomysialních kapilárách.

Diagnostická kritéria IMNM dle Muscle Study Group/European Neuro Muscular Centre (MSG/ENMC) (tabulka 1).

Tab. 1. Diagnostická kritéria IMNM

Diagnostická kritéria IMNM dle 119 th ENMC international workshop 2003
<ul style="list-style-type: none"> ■ začátek po 18. roce života ■ akutní nebo subakutní rozvoj svalové slabosti, více proximálně než distálně, více krční flexory než extenzory ■ zvýšená hladina CK
Musí být splněno alespoň 1 ze 3 laboratorních kritérií
<ul style="list-style-type: none"> ■ „myopatické“ EMG s patologickou spontánní aktivitou (fibrilace, pozitivní ostré vlny) ■ difúzní nebo fokální hyperintenzní ložiska ve svaích na MRI T2W a STIR ■ přítomnost protilátek specifických pro myozitidy
Svalová biopsie s obrazem disperzní nekrózy svalových vláken bez přítomnosti či pouze s minimální zánětlivou infiltrací.

Terapie

Vzhledem k autoimunitní etiologii je základem imunosupresivní a imunomodulační terapie, ale dosud nebyly publikovány žádné kontrolované studie, které by hodnotily efekt jednotlivých preparátů. U pacientů s anti-HM-GCR pozitivní IMNM pouhé vysazení statinů nestačí a bez léčby dochází k další progresi onemocnění.

Většinou je doporučovaná kombinovaná terapie, nejčastěji kombinace IVIG (intravenózní imunoglobulin) s prednisonem a azathioprinem či metotrexátem, ale byly použity i cyklosporin, cyklofosamid či rituximab.

U některých pacientů i přes pokles hladiny kreatinkinázy nedochází ke zlepšení svalové síly a u většiny i přes dlouhodobou léčbu přetrvává svalová slabost. Při snížení či vysazení imunosuprese dochází ve 40–70% případů k relapsům, ke kterým také dochází po znovunasazení statinů u pacientů s anti-HMGR IMNM. Uspokojivé výsledky bývají cca u 1/3 nemocných (Basharat et Christopher-Stine, 2015).

Kazuistika

Žena, 63let

RA: bezvýznamná

OA: autoimunitní tyreoiditis cca od r. 2007, hypercholesterolemie léčená od r. 2013, amblyopie vlevo, st. p. hepatitidy typu A, st. p. apendektomii

FA: Euthyrox 50 µg 1–0–0 a 1,5–0–0 střídá, Lagosin 1–0–1, Atraven 20 mg 0–0–1

Koncem července 2015 nejprve pocit celkové únavy a od listopadu začala pozorovat narůstající slabost horních a dolních končetin s myalgii, námažovou dušností a lehkou dysfagií. U praktického lékaře byly zjištěny zvýšené hodnoty transamináz s normální hladinou GGT, ale kreatinkináza nebyla vyšetřena. Pro suspektní jaterní postižení byla odeslána na sono břicha s normálním nálezem, Atraven (atorvastatin) vysazen.

Začátkem ledna 2016 byla vyšetřena v IKEMu. Pro přetrvávající elevaci AST (9, 84), ALT (11, 42) a CK (228, 65) byla odeslána k nám pro suspektní statinovou myopatii.

V objektivním neurologickém nálezů byla přítomna lehká symetrická pletencová slabost horních a více dolních končetin. Dle svalového testu abdukce v ramenou 4–5 bilat., flexe v kyčli 3+5 bilat., extenze a flexe v koleni 4/5 bilat. Chůze lehce kolébavá, dřep s myopatickým šplhem.

Byly provedeny kontrolní odběry s těmito nálezy: CK 219,79 (norma 0,43–3,21 µkat/l), myoglobin 2 556 (norma 14–66 µg/l), ALT 10,58 (norma 0,1–0,78 µkat/l), AST 8,32 (norma 0,1–0,72 µkat/l). GGT, urea, kreatinin, bilirubin, minerály, TSH, fT4, CRP, FW a KO+diff.: vše v normě.

Imunologické vyšetření bylo negativní (anti-Mi2, anti-PM Scl, anti-Ku, anti-snRNP, anti-Jo-1, anti-PI-7, anti-PI-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-Ro52 a anti-SRP).

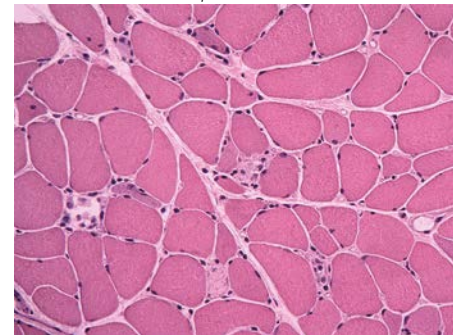
Při EMG vyšetření byly normální parametry vedení. V jehlové EMG zachyceny četné fibrilace a při volní aktivitě plná interference s předčasným nábojem a amplitudou interferenční křivky na dolní hranici normy – EMG nález tedy odpovídal akutní myozitidě.

Pro suspektní nekrotizující myopatii byla provedena svalová biopsie z m. deltoideus l. dx (prof. Zámečník, FN Motol): v přehledném barvení HE (hematoxylin-eosin) je patrné kolísání velikosti svalových vláken od atrofie po normu. Jsou přítomna disperzní nekrotická vlákna s floridní

regenerací bazofilními myoblasty. Lymfocyty jsou ve tkáni přítomny jen ojediněle spíše perivaskulárně. Na povrchu svalových vláken je overexprese HLA-1 (human leukocyte antigen). Na povrchu nekrotických i non-nekrotických vláken nalézáme depozita MAC-komplexu (C5b-9), tato depozita jsou zcela ojediněle i ve stěně kapilár.

Závěr: rozvinutý myopatický vzorec změn charakteru floridní nekrotizace svalových vláken disperzně. Souvisejší zánětlivou infiltraci neprokazujeme. Popsaný nález by mohl být i vzhledem k fokální overexpresi HLA-1 a depozitům MAC na povrchu vláken kompatibilní s diagnózou imunitní nekrotizující myopatie IMNM (obrázek 2).

Obr. 2. Svalová biopsie z m. deltoideus



Obraz nekrotizující myopatie s regenerujícími svalovými vlákny, bez přítomnosti lymfocytární infiltrace (barvení HE, originální zvětšení 200x) prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.

Následně byla zjištěna pozitivita anti-HM-GCR protilátek 202,4 (norma 0,0–20,0 U/ml) a byla stanovena diagnóza anti-HMGR pozitivní imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (anti-HMGR IMNM).

Od března 2016 byla zahájena léčba IVIG a později ještě přidány do kombinace Prednison s Imuranem. Po více jak půl roce terapie sice došlo k poklesu hladiny kreatinkinázy 29,38 (původně 219,79), myoglobinu 726 (původně 2556) a anti-HMGR protilátek 89 (původně 202,4), ale stále přetrvává únava a lehká pletencová slabost s větším postižením dolních končetin.

Anti-HMGR IMNM

Někteří autoři pro skupinu nemocných s anti-HMGR pozitivní imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatií, kteří mají v anamnéze užívání statinů, používají termín statin indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie (statin-induced necrotizing autoimmune myopathy, SINAM) (Babu et Li, 2015) nebo statin-associated autoimmune myopathy.

Odhaduje se, že anti-HMGCR pozitivní imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie se vyskytuje zhruba u 2–3/100 000 uživatelů statinů za rok (Mammen, 2016).

Statiny jsou celosvětově nejčastěji předepisovanou lékovou skupinou. Myopatické nežádoucí účinky se objevují cca u 9–20 % pacientů (Hamman et al., 2013). Mezi rizikové faktory pro rozvoj statinové myopatie patří: vyšší věk, hypertenze, diabetes mellitus, nízký body mass index, onemocnění jater a ledvin,

hypotyreóza, alkohol, intenzivní cvičení a léky ovlivňující metabolismus statinů pomocí cytochromů P450.

Spektrum myopatických nežádoucích účinků je široké a zahrnuje asymptomatické zvýšení hladiny kreatinkinázy, myalgie, myopatie s projevy svalové slabosti a velmi vzácně rabdomyolýzu – tyto nežádoucí účinky jsou na rozdíl od imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie způsobeny statinovou mytoxicitou a po jejich vysazení dochází ke spontánní remisi.

Závěr

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie je heterogenní skupina autoimunitních poruch zaměřených na příčně pruhovalé svaly. Jedná se sice o vzácné onemocnění, se kterým se většina neurologů v běžné klinické praxi pravděpodobně nesetká, ale i přes to je nutné na tuto možnost myslet u pacientů s rychle progredujícím myopatickým syndromem, kteří užívali statiny a po jejich vysazení dochází k další progresi svalové slabosti.

LITERATURA

1. Ambler Z. Statiny a myopatie. *Neurol. praxi* 2013; 14: 302–304.
2. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci* 2015; 35: 13–7.
3. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy: update on diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 72.
4. Bergua C, Chiavelli H, Simon JP, Boyer O, Jouen F, Stenzel W, Martinet J. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Z Rheumatol* 2016.
5. Hamann PDH, Cooper RG, McHugh NJ, Chinoy H. Statin-induced necrotizing myositis – a discrete autoimmune entity within the „statin-induced myopathy spectrum“. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12: 1177–1181.
6. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA. 119th ENMC

- international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* England. 2004: 337–345.
7. Klein M, Mann H, Pleštilová L, Zámečník J, Betteridge Z, McHugh N, Vencovsky J. Increasing incidence of immune-mediated necrotizing myopathy: single-centre experience. *Rheumatology* 2015; 54: 2010–2014.
8. Lahaye C, Beaufrére AM, Boyer O, Drout L, Soubrier M, Tournadre A. Immune-mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 79–82.
9. Limaye V, Bundell Ch, Hollingsworth P, Rojana-Udomsart A, Mastaglia F, Blumbergs P, Lester S. Clinical and genetic asso-

- ciations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 196–203.
10. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *New England Journal of Medicine*. 2016 Feb; 374(7): 664–669.
11. Preusse C, Goebel HH, Held J, Wengert O, Scheibe F, Irlbacher K, Koch A, Heppner FL, Stenzel W. Immune-mediated necrotizing myopathy is characterized by a specific Th1-M1 polarized immune profile. *Am J Pathol* 2012; 181: 2161–2171.
12. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, Suzuki N, Nishino I. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 0: 1–7.