

## Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM) : Myositis mit Autoantikörpern

E. Dayer, L. Arlettaz, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Gegenwärtig unterscheidet man vier Gruppen von immun-inflammatorischen Myopathien: die Dermatomyositis (DM), die Polymyositis (PM), die nekrotisierende autoimmune Myositis (NAM) und die Einschlusskörperchenmyositis (IBM). Diese Gruppen von Myositis werden aufgrund der klinischen Präsentation und der Muskelpathologie definiert. Die Zugabe von Autoantikörpern ermöglicht die Identifizierung von Patientengruppen mit verschiedenen Prognosen, Organschädigungen und extramuskulären Schädigungen. Trotz der vielfältigen klinischen Präsentation ermöglicht diese Etappe die einfachere Unterscheidung zwischen den IIM und den übrigen Myopathien (1).

### Die Myositis-Diagnose

Die durch die Kriterien von Bohan und Péter definierten klinischen und paraklinischen Anzeichen sind charakteristisch: eine symmetrische Schwäche der proximalen Muskeln, eine Erhöhung der muskulären Kreatinkinase (CK), ein myogener Verlauf beim ENMG, eine Muskelbiopsie, die durch ein MRI und aufgrund eines typischen Hautausschlags lokalisiert werden kann.

Die Klassifizierung von Dalakas (Tabelle 1) definiert das klinische Spektrum mit kombinierter Schädigung der Muskeln und der Haut.

Zwei Formen von Schädigungen, welche auf die Muskeln beschränkt sind, weisen besondere Eigenheiten auf: Die akute Präsentation (weniger als 3 Monate zurückliegend) mit Myalgien ist charakteristisch für die nekrotisierende autoimmune Myositis (NAM) und die amyotrophische Form ist charakteristisch für die Einschlusskörperchenmyositis (IBM).

	Polymyositis	Dermatomyositis	Amyopathische Dermatomyositis
Muskelschwäche	JA	JA	NEIN
Elektroneuromyographie (ENMG)	JA	JA	NEIN oder aspezifisch
Kreatinkinase (CK)	Bis zu 50x N	Bis zu 50x N	Bis zu 10x N oder normal
Muskelbiopsie	Inflammation mit CD8 Lymphozyten und HLA Typ 1, ohne Vakuole (Wahrscheinlich wenn CD8 ly nicht prominent)	Perifaszikuläres, perimysiales und perivaskuläres Infiltrat + perifaszikuläre Atrophie	Aspezifisch (oder charakteristische subklinische Histologie)
Kutaner oder kalzinöser Rash	NEIN	JA (Wahrscheinlich wenn nicht nachgewiesen)	JA

Tabelle 1: Klinische Klassifizierung der Dermato-Polymyositis, Dalakas (2003)

### Bedeutung der Autoantikörper gemäss klinischer Formen

Die klassischen Formen der Dermatomyositis stehen in Verbindung mit spezifischen **Mi-2** Antigenen (25%). Ohne Verbindung mit Krebs verläuft die Entwicklung meistens günstig.

Durch die Entdeckung des spezifischen Histidyl-tRNA-Synthetase-Antikörpers (**Jo-1**) in den 1980er-Jahren bei Patienten mit charakteristischen Manifestationen (Myositis, Raynaud-Syndrom, Arthritis, «Mechanikerhände» und progressive interstitielle Lungenschädigung) konnte das **Antisynthetase-Syndrom** definiert werden, das rund 30% der Myositisfälle betrifft. Seither sind auch andere Anti-synthetase-Autoantikörper beschrieben worden (Anti-EJ, -OJ, -PL-7, ...).

Die nekrotisierende autoimmune Myositis (NAM) schreitet mit Myalgien und erhöhten CK (>5000 U/L) rasch vorwärts. Sie ist verbunden mit Autoantikörpern gegen das Signalerkennungsprotein (SRP) oder gegen die Rezeptoren des **HMGC**. Die Rezeptoren des HMGC können bei einer Behandlung mit Statinen auftreten. Die NAM ist, abgesehen von der Dysphagie, nicht mit extramuskulären Manifestationen verbunden.

Die Einschlusskörperchenmyositis manifestiert sich langsam und spät (>40 Jahre). Bei der Histologie findet man eine inflammatorische Invasion der nicht nekrotischen Muskelfasern, wenig erhöhte CK (<15 x N) und in 40% der Fälle Anti-5' Nukleotidase 1A. Die spezifischen klinischen Anzeichen sind eine Amyotrophie der Oberschenkel und eine distale Schwäche der oberen Gliedmassen (Handgelenk und Finger) in Flexion.

Troyanov hat eine Klassifizierung vorgeschlagen, welche die Ergebnisse der Autoantikörper einbezieht. Sie unterscheidet bei der Myositis zwischen **spezifischen** Autoantikörpern (MSA), welche für die Klassifizierung nützlich sind, und nichtspezifischen **assozierten** Autoantikörpern (MAA). Heute können mit den Routinetechniken (Abbildung 1) rund fünfzehn spezifische Autoantikörper nachgewiesen werden, welche unterschiedliche Einheiten definieren.

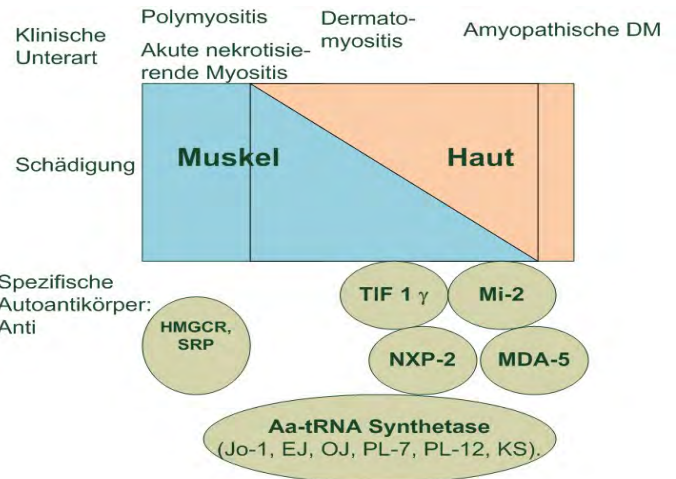


Abb 1: Spezifische Autoantikörper der idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM)

### Syndrome mit unterschiedlicher Prognose

Die **interstitielle Lungenschädigung**, verbunden mit einer Myositis, ist für 80% der Antisynthetase-Syndrome charakteristisch. Sie beeinflusst unter anderem mit akuten Lungenpräsentationen die Prognose entscheidend. Der Mattglas-Aspekt beim CT-SCAN, der Verlust an Lungenvolumen, der Gehstest von 6' und die DLCO-Messung ermöglichen die Überwachung der progressiven interstitiellen Lungenschädigung.

Vor kurzem ist die Präsenz von **Anti-MDA-5** mit einer schweren Lungenschädigung verbunden worden (>80%), die manchmal sehr schnell verläuft und geschwürartige Hautläsionen (jedoch ohne Myositis) aufweist. Gelenkmanifestationen werden oft mit Antisynthetasen und Anti-MDA-5 beobachtet.

Die **Dermatomyositis ist mit Krebs verbunden** (30%). Insbesondere zwei Antikörper ermöglichen die Identifikation von Patienten, bei denen aufmerksam nach Krebs gesucht werden muss. Die Anti-Faktor Transkriptionsvermittler-1γ (**TIF-1γ**) sind mit einem prädiktiven Wert von 60% mit Krebs verbunden.

Die Patienten mit Antikörpern **Anti-NXP-2** leiden häufiger unter subkutanen Kalkablagerungen, insbesondere in juvenilen Formen. Nur beim Erwachsenen werden diese Antikörper mit Krebs in Verbindung gebracht. Eine Positivität für einen dieser beiden Autoantikörper wird in rund 80% der DM, die mit Krebs in Verbindung stehen, gefunden.

### Der Nachweis spezifischer Myositis-Antikörper

Die Antikörper werden in zwei Kategorien eingeteilt: die **spezifischen** der Dermato-Polymyositis (MSA) und die **assozierten** (MAA) der Myositis, welche ebenfalls bei anderen Autoimmunkrankheiten vorgefunden werden.

Ein klinischer Verdacht auf Myositis, verbunden mit einem Verlust der proximalen Kraft und/oder mit Myalgie rechtfertigt die Suche nach **antinukleären Antikörpern (ANA)** als Screening-Test der IIM. Es handelt sich um eine Immunofluoreszenz auf einer menschlichen Zellreihe (Hep-2), welche den Nachweis von Antikörpern des Patienten gegen die Antigene des Kerns und/oder des Zytoplasmas ermöglicht. Die Bestätigung und die Quantifizierung erfolgen durch Immunoassay (Jo-1) oder durch Immunodot (13 Spezifitäten). Die Konkordanz der Ergebnisse der beiden Methoden (Immunofluoreszenz und Bestätigungstest) erhöht den prädiktiven Wert des Antikörpers beim Vorliegen einer kompatiblen Klinik. Die Art der nachgewiesenen MSA ermöglicht anschliessend die entsprechende Versorgung des Patienten (Prognose, Suche nach Tumoren, Ansprechen auf die Behandlung).

### Literatur

- [1] Allenbach Y. et al. Diagnostic utility of autoantibodies in inflammatory muscle diseases. J of Neuromusc. Dis. 2015; 2 : 13-25
- [2] Malik A. et al. Idiopathic inflammatory myopathies: clinical approach and management. Frontiers in Neurology 2016 ; 7 : 64.

### Kontaktpersonen

Dr Eric Dayer, PD  
Dr Lionel Arlettaz

eric.dayer@hopitalvs.ch  
lionel.arlettaz@hopitalvs.ch