

Miopatii inflamatorii idiopatice (MII)

Conf. Dr. Camelia Badea

Spital Clinic Colentina

Sectia Medicina Interna 2

MII

- scaderea fortei musculare predominant proximal a membrelor
- proces inflamator cronic
- evolutie cu atrofii si contractura musculara
- afectarea uneori a pielii

Clasificare:

1. Polimiozita idiopatica a adultului
2. Dermatopolimiozita
3. Miozita cu corpi de incluzie
4. Miopatia necrotica mediata imun

Epidemiologie

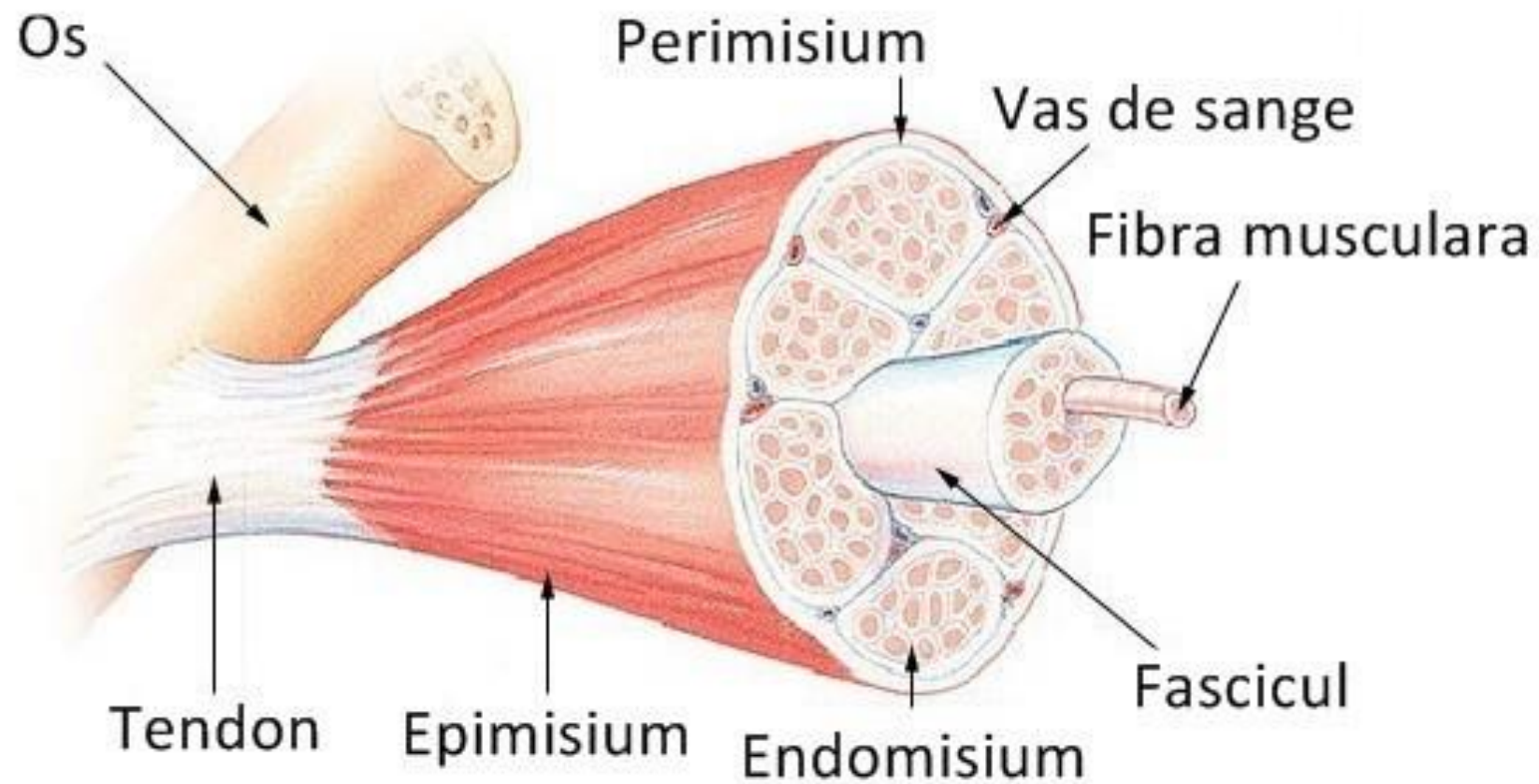
- Boli rare
- Incidenta: 1,1 – 19/1000.000/an
- Prevalenta: 2,4 – 33/100000
- 2 varfuri – 10 - 15ani - predomina dermatopolimiozita
- - 40 – 60ani – predomina polimiozita
- Raport F/B – 2,5/1

Etiopatogenie

1. Factori imuni:

- asociere cu alte boli imune: tiroidita Hashimoto, CBP, DZ tipl
- prezenta anticorpi specifici miozitei – tinta antigenica – complexe citoplasmatice ARN- protein implicate in procesul de sinteza proteica
- anticorpi asociati miozitei – se gasesc si in alte boli asociate

Structura muschiului scheletic



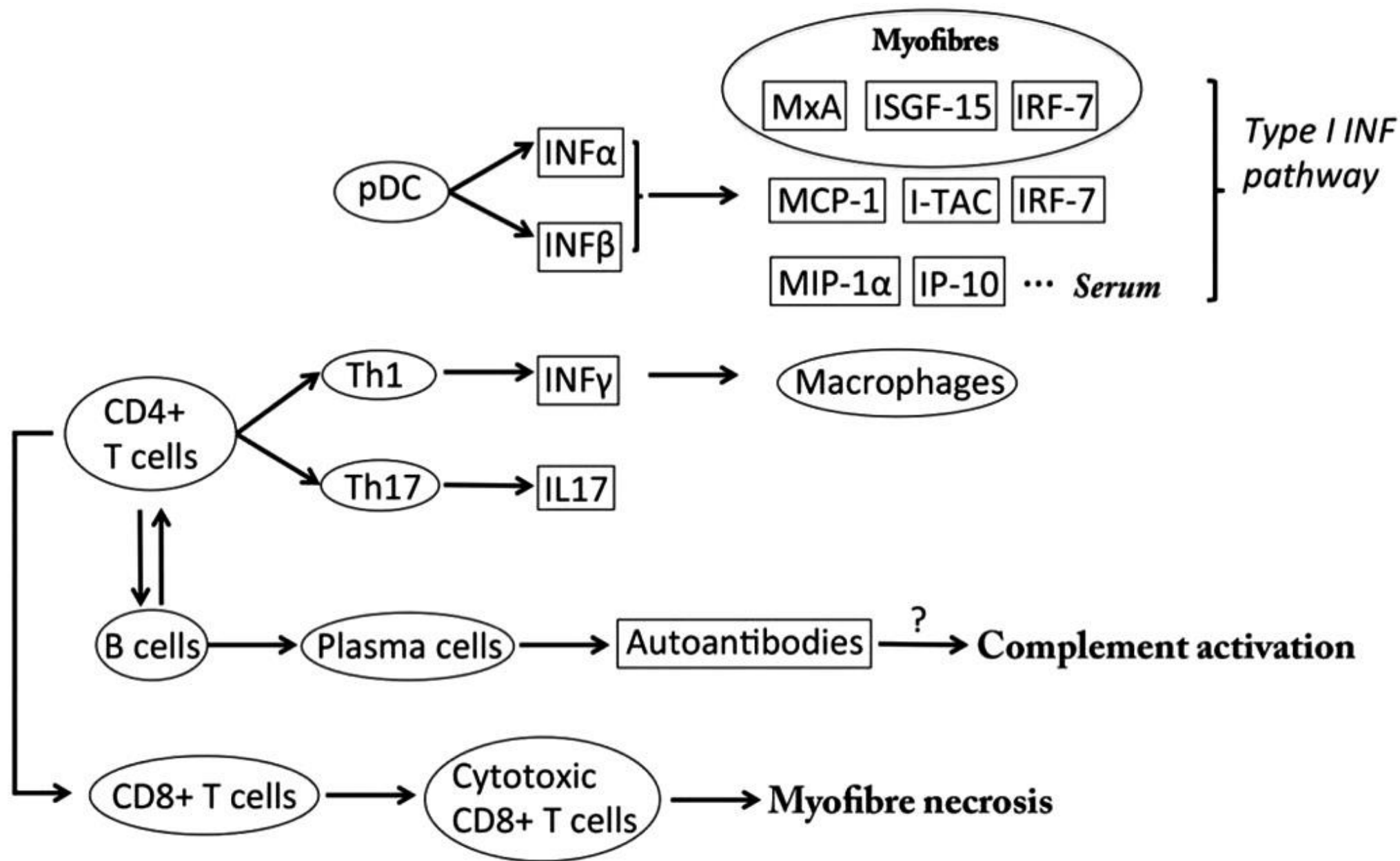
Mecanisme imune - Dermatomiozita

- infiltrat limfocitar LB – in regiunea perivasculara →→fractiuni complement (CAM C5/9)→→leziune vasculara cu microangiopatie si ischemie musculara
- asociaza LT (CD 4) – **perimisium si perivascular**
- rar LT (CD8) in endomisum

**mecanism imun mediat umoral

Mecanisme patogenice in dermatomiozita

- Rol important INF tip1 – cu expresie crescuta la nivelul capilarelor atat la nivel cutanat si fibre musculare
- Cresterea la nivel muscular si nivel seric al INF - $INF\alpha$, $INF\beta$
- Creste nivelul citokinelor la nivel muscular si infiltrare locala cu fibroblasti – ce duce la sinteza crescuta de fibrin si atrofie musculara



- Rol patogenic al autoanticorpilor in DM – neclar
- Ac anti tARN sintetazici
- Ac anti-MDA5 (anti-melanoma differentiation-associated gene5)– asociat cu DM amiopatica
- Ac anti nuclear matrix protein 2

Mecanism imun PM

- infiltrate cu predominanta LT CD8 impreuna cu macrofage – la nivel endomysium (leziuni al fibrei musculare prin efect citotoxic direct) cu necroza musculara urmata de atrofie
- aspect “in figure de miere” al fibrelor musculare
- Asociaza ac anti sintetazici – ac antiJo1
- **Mecanism imun mediat celular

Mecanism imun in MCI

- MCI – la examinare –MO vacuole inconjurate de material granular in fibra musculara, ME – contin amyloid
- Infiltrat inflamator LT CD8 si macrofagic la nivelul fibrelor musculare
- Anticorpi anti 5nucleotidaza 1A

Mecanism patogenic in MNMI

- Necroza fibrelor musculare cu infiltrat inflamator minim (cu predominanta macrofagelor), cu expresie crescuta a moleculelor HLA clasa I
- Infiltrare cu tesut grasos al fibrei musculare
- Citochine proinflamatorii - TNF α si IL 1 produsa - cresc expresia moleculelor HLA pe suprafata fibrelor musculare

Mecanisme patogenice MNMI

- exista 3 subtipuri:

1. asociaza ac anti SRP (signal recognition particle)
2. asociaza ac anti-HMGCR – anti 3-hydroxyl-3methylglutaryl coenzima A
3. fara ac mentionati mai sus

*ac au rol patogen direct asupra fibrelor musculare

Anticorpi specifici miozitei – 1. anticorpi antisintetazici

Anticorp	Tinta antigenica	Aspect clinic	Frecventa
Anti sintetaza	Aminoacil tARN sintetaza	Mana mecanicului, artrita, pneumopatie interstitiala,	30 – 40%
Jo 1	Histidil tARN sintetaza		20%
PL 7	Treonil tARN sintetaza		<5%
PL 12	Alanil tARN sintetaza		<5%
OJ	Izoleucil tARN sintetaza		<5%
EJ	Glicil tARN sintetaza		<5%
KS	Asparaginil tARN sintetaza		<5%
Ha	Tirosil tARN sintetaza		<1%

*Anticorpilii antisintetazici sunt prezenti PM>DM; pot precede aparitia simptomatologiei

Anticorpi specifici miozitei

Autoanticorpi	Antigen specific	Aspect clinic	frecventa
Anti SRP	Proteina citoplasmatica cu rol in translocarea proteielor sintetizate in RE	MNMI severa cu afectare cardiaca, raspuns prost la terapie	5-10%
Anti Mi2	Helicaza nucleara	DM cu rash cutanat, eritem unghial, raspuns bun la CS	<10%
Anti 200/100	3 hydroxi – 3metilglutaril coenzima A reductaza	Miopatie necrotizanta asociata cu statine	<10%
Anti p155/140	Transcriptional intermediary factor 1γ (TIF 1γ)	malignitate	15 – 20%
Anti CADM -140	Melanoma differentiation asociat gene 5	DM amiopatica cu manif cutanate, pulmonare	50-73 (populatia asiatica)

Factori exogeni

1. Infectiosi:

- virusuri: picornavirusuri si retrovirusuri – HIV, HTLV1 (mimetism molecular)
- Paraziti: toxoplasma gondi, borrelia burgdorferi

2. Medicamente: statine, corticosteroizii, colchicina, clorochina

*mecanism insuficient cunoscut - necroza importanta cu inflamatie redusa

3. Neoplaziile – plaman, san ovar, laringe, stomac,colon – paraneoplazie – simptome clinice, fara anticorpi, cu sindrom biologic inflamator, uneori cu CK normal...
4. Radiatiile ultraviolete
5. Terenul genetic: HLA DR3, HLA B8
- ac anti t-RNA sintetaza – HLA DRw52

Manifestari clinice

1. Generale: febra, inapetenta, scadere ponderala

2. Manifestari musculare:

- Scaderea fortei musculare instalata lent, predominant in centuri, simetric, progresiv
- Initial – tumefiere si impastare musculara, urmata de atrofie
- Forme severe – afectare musculaturii paravertebrale, mm. cefei, mm globilor oculari

Manifestari clinice

3. Manifestari tegumentare:

- Rash heliotrop



- Eritem in V



Manifestari clinice

- Papule Gottron
- Semnul Gottron



Manifestari clinice

- “Mana mecanicului” - asociata cu sindromul antisintetazic
- Calcificari tegumentare, subcutanat, miofaciale
- 10% cazuri pot prezenta manifestari Cutanate, fara afectare musculara



Manifestari clinice

4. Manifestari articulare:

- artralгии
- artrite la nivelul articulatiilor mainilor bilaterale
- fara modificari radiologice

Manifestari viscerale

5. Manifestari gastro-intestinale:

- afectarea musculaturii faringiene, esofag superior

Clinic:

- tulburari de deglutitie
- regurgitare nazala
- hernie hiatala cu reflux esofagian

*Semn de prognostic sever

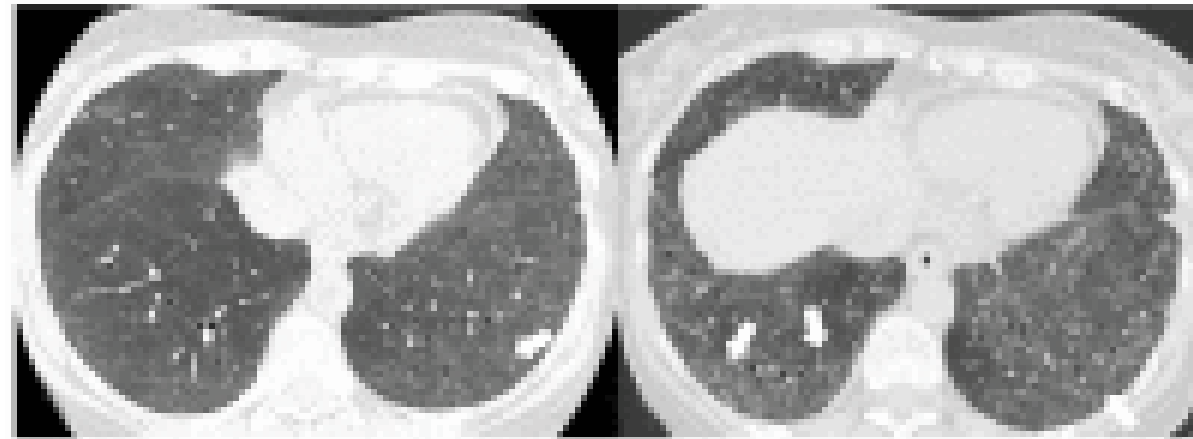
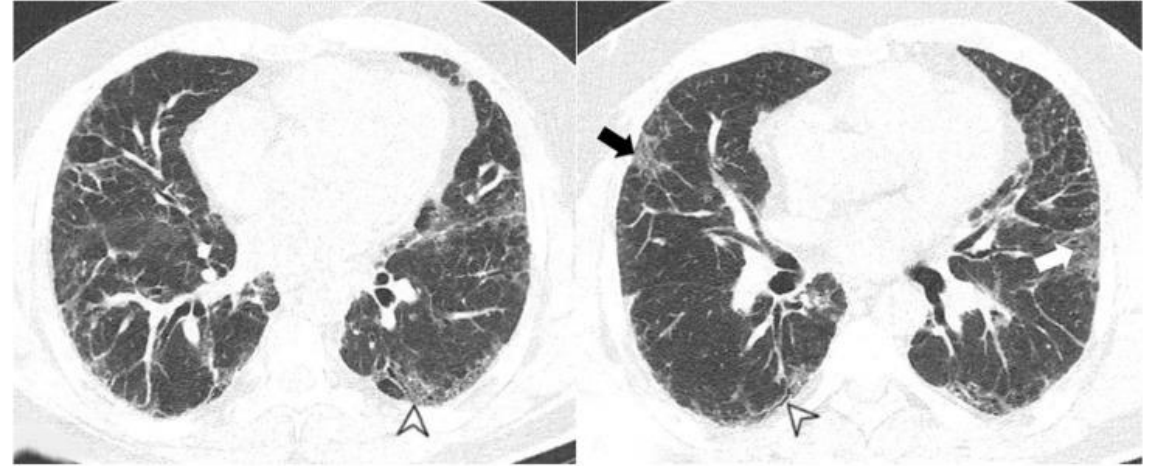
Manifestari viscerale

6. Manifestari pulmonare – 40%din pacientii cu DM/PM

- boala pulmonara interstitiala (BPI)
- afectarea m. intercostali si diaphragm – disfunctie ventilatorie restrictive
- pneumonie de aspiratie

Afectarea pulmonara interstitiala:

- a. afectare minima fara impact clinic
- b. forme severe pneumonie interstitiala rapid progresiva cu insuficienta respiratorie
- c. forme cronice lent evolutive cu FID

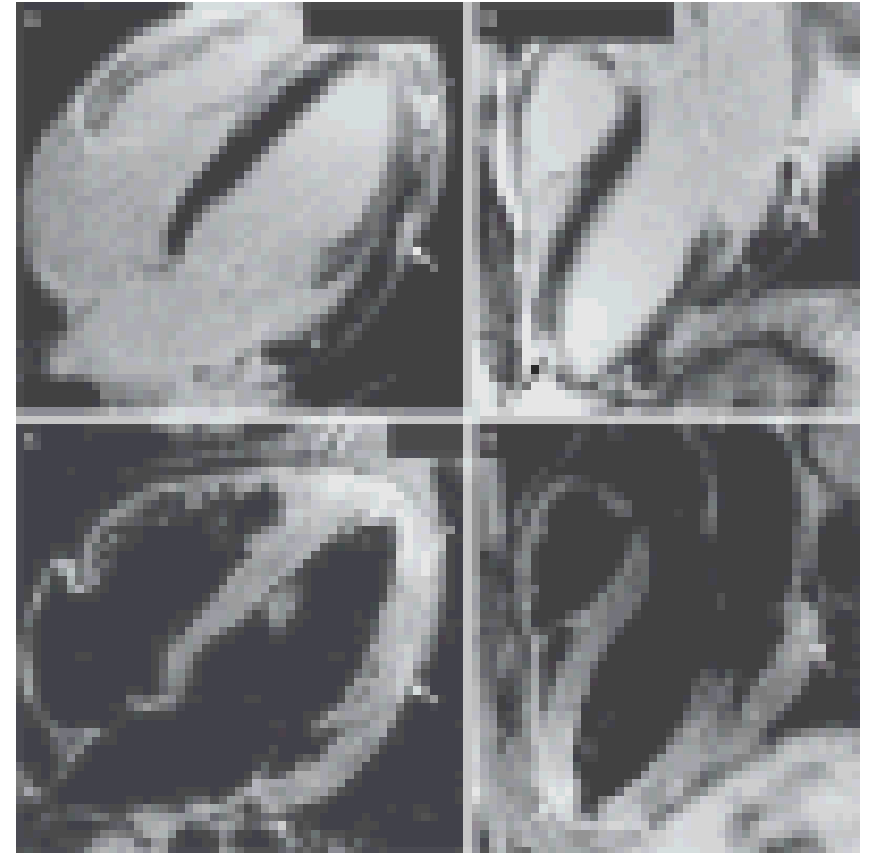


Manifestari viscerale

7. Afectare cardio-vasculara: rara

- miocardita
- tulburari de ritm si conducere

**prognostic sever



Explorari paraclinice

1. Enzime de mioliza: CK, LDH, aldolaza, TGO

- CK >10x, indicator sensibil al necrozei musculare; marker monitorizare tratament

*rar normal → → inhibitor circulant de CK

De exclus – CK ↑ in exercitii fizice, medicamente: morfina, benzodiazepine

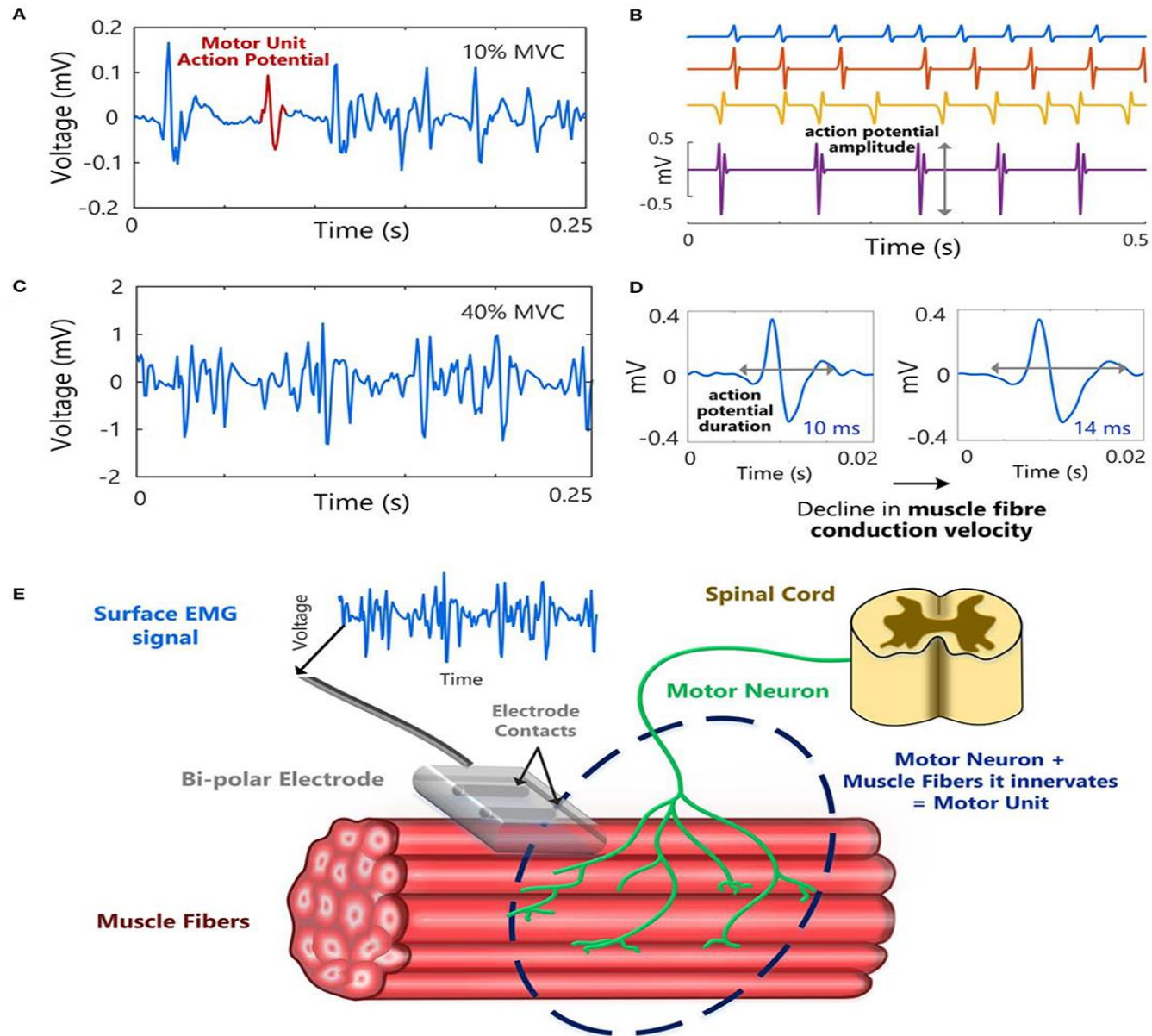
Electromiografia

Traseu miopatic:

- fibrilatii de repaus
- potentiale polifazice (durata scurta, amplitudine redusa)
- descarcari pseudomiotonice

40% pacienti au triada completa

10% pot avea EMG normal



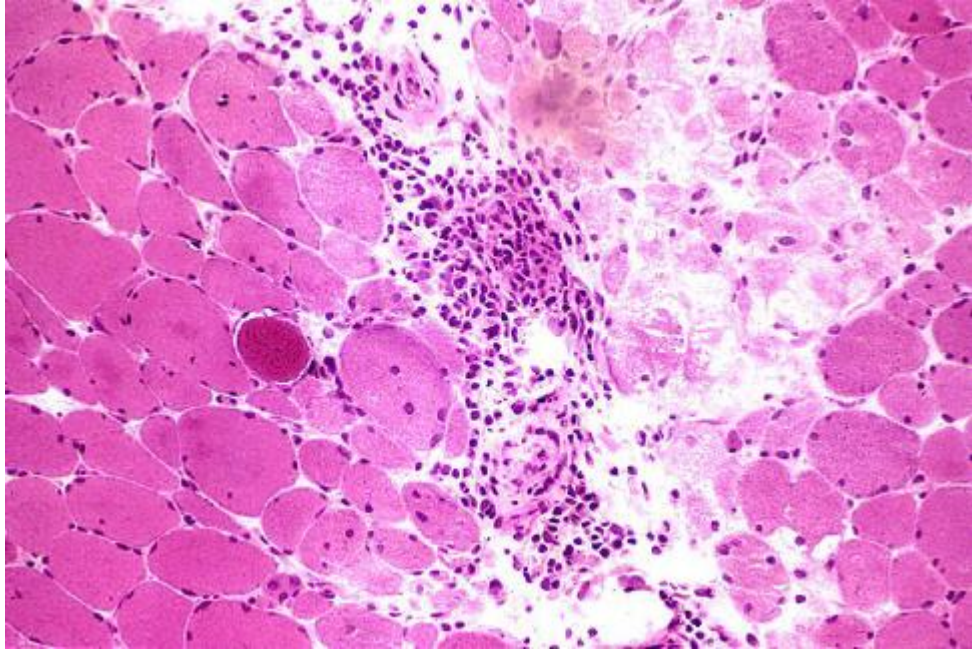
Biopsia musculara

1. Faza initiala:

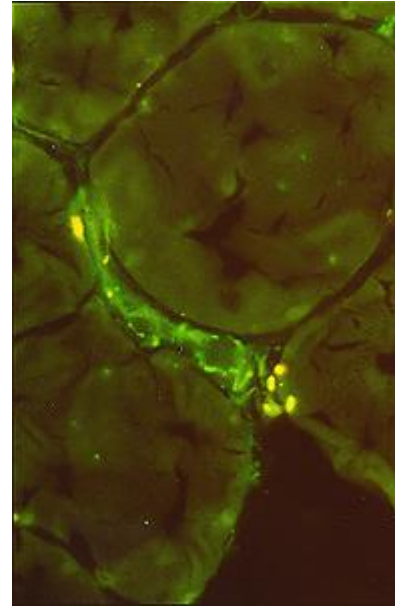
- degenerescenta vacuolara a fibrelor musculare; necroza miofibrilara dispusa focal sau segmentar, infiltrate mono limfocitar in endomisium si perimisium cu invadarea fibrelor musculare in PM/MCI
- infiltrat perivascular in DM cu tromboze si microinfarcte

2. Faza tardiva:

- fibrozare endomisiala si perimisiala, atrofie perifasciculara, calcificari musculare



Perivascular inflammation in dermatomyositis



Muscle biopsy in a patient with dermatomyositis showing vascular C5b-9 deposition in the perimysial blood vessels.

Alte determinari paraclinice

- reactanti de faza acuta: VSH, PCR, fibrinogen
- alte anomalii imunologice: FR, ANA, hipergamaglobulinemie,
- RMN: “Hole-body” – edem muscular in faza acuta (poate fi folosit pentru indicarea sediului biopsiei musculare)



Criterii de diagnostic (Bohan si Peter):

1. Slabiciune musculara simetrica – la nivelul extremitatilor, cu progresie pe perioade de saptamani, luni
2. Biopsie musculara: necroza fibrelor musculare de tip 1,2, fagocitoza, atrofie perifasciculra, variatie in marimea fibrelor musculare si infiltrate inflamator
3. Cresterea enzimelor serice musculare
4. Modificari electromiografice
5. Manifestari dermatologice

*PM definita criteriile 1-4; PM probabila 1-3; PM posibila – 2 criterii/1-4;

*DM definita 5 + criteriile 1-3; DM probabila % si 2 criterii din 1-4; DM posibila 5 +1 din criterii 1-4

Criterii pentru sindromul antisintetaza

- Criterii majore:

1. BPI (fara cauza decelata)
2. PM/DM conform criteriilor lui Bohan

- Criterii minore:

1. Artrita
2. Fenomenul Raynaud
3. Mana mecanicului

* Criterii diagnostic: prezenta oricarui anticorp tARN sintetaza + 2 majore sau 1 major+ 2 minore

Forme clinice:

1. PM idiopatica a adultului (1/3 din bolnavi)

- 25% afectare digestiva
- 1/3 – afectare cardiaca
- asociere frecventa cu ac antiJo1

2. DM idiopatica(1/3 din bolnavi):

- edem periorbital si calcificari subcutanate
- anticorpi anti tARN sintetaza si anti Mi2

Forme clinice

3. Miozita paraneoplazica: - 25% DM (uneori DM amiopatica) si 10%PM
 - necesita screening pentru neoplazii
 - asociaza ac anti p155/140
4. DM copilului asociata cu vasculita – asociaza leziuni necrotice cutanate, in rinichi, tract digestive (hemoragii digestive, ischemie mezenterica, perforatii); asociaza calcinozis cutis periarticular.

Forme clinice

5. Miozita cu corpi de incluziune (MCI)

- la barbati peste 50 ani
- afecteaza atat musculatura distala cat si proximala
- asociaza neuropatie
- biopsia: infiltrate cu LT CD8 si vacuole cu β amyloid.
- nu raspunde la tratament

Forme clinice

6. Miozita eozinofilica:

- apartine sindromului hipereozinofilic
- infiltrate eozinofilic focal sau nodular
- raspunde la tratamentul cu cortizon

7. Miozita osifianta- localizata sau generalizata

a. localizata apare dupa traumatisme si se insoteste de tumefierea si indurarea muschiului

- histologic: trei straturi – central fibroblasti, histiocyte, apoi tesut conjunctiv in straturi paralele, la periferie arii osoase

b. Generalizata – innascuta autosomal dominant

- tumefiere calda a unor grupe musculare – paravertebral, perete abdominal, torace, extremitati, - asociata cu defecte scheletice – microdactilie, exostoza, etc

Diagnostic diferencial

1. Miopatii toxic/medicamentoase: alcool, amiodarone, colchicine, D-penicilamina, ciclosporina, cocaine
2. Miopatii infectioase:
 - bacteriene: stafilococ, clostridium
 - virusi: CMV, EBV, adenovirusi, coxsackievirusi, virusi gripali
 - paraziti: toxoplasma, toxocara, trichinella
 - fungi: candida, criptococ

Diagnostic diferencial

3. Boli endocrine: in special hipotiroidia, hipertiroidia, boala Cushing, DZ, hipopotasemia, hipomagnezemia
4. Boli neuro musculare: Distrofia musculara Duchenne, Becker – autosomal recesive legate de cromozomul X cu debut in copilărie cu evolutie acompaniata de topire musculara
5. Boli de denervare: Scleroza laterala amiotrofica – degenerare lent progresiva a celulelor din cornul anterior al maduvei spinarii
6. Boli ale jonctiunii neuro musculare: miastenia gravis, sindromul Eaton Lambert

Diagnostic diferencial

7. Miopatii metabolice:

- boala de stocaj a glicogenului (deficienta de miofosforilaza)
- boli ale metabolismului lipidic (deficient de carnitine –transferaza)
- miopatii mitocondriale

8. Rabdomioliza: este o consecinta a sdr de strivire, soc electric, status epilepticus, medicamente; se caracterizeaza prin valori mari ale CK asociind hipocalcemie, mioglobinurie si risc de IRA.

Evolutie / prognostic

- evolutie cu remisiune si recaderi

Prognostic rezervat:

- asocierea cu neoplazii
- afectari viscerale

Prognostic bun - copii

Tratament

Tratamentul se face in functie de:

- extensia procesului inflamator muscular
- prezenta manifestarilor extramusculare
- existenta comorbiditatilor

Tratament

1. Corticoterapie - prima alegere

- 1mg/kg corp/zi (maxim 60-80mg/zi) – pana la inducerea remisiei (imbunatatirea fortei musculare, scaderea enzimelor de mioliza) – aprox 4-8 sapt

- ulterior doza se scade 5mg/sapt pana o doza minima de 10mg/zi sau 20mg la 2 zile doza metinuta perioada lunga

- forme severe musculare care asociaza disfagie, afectare pulmonara se administreaza **Metilpredinsolon** puls terapie 500mg – 1000mg/zi – 3 zile, urmat de corticoterapie po 60mg/zi

**Miopatie cortizonica

- slabiciune musculara proximala
- semne de Cushing
- imbunatatire la scaderea dozei de cortizon
- nivel scazut de CK, LDK
- fara semne de miozita active pe EMG
- atrofie selectiva de fibre musculare de tip II

Tratament

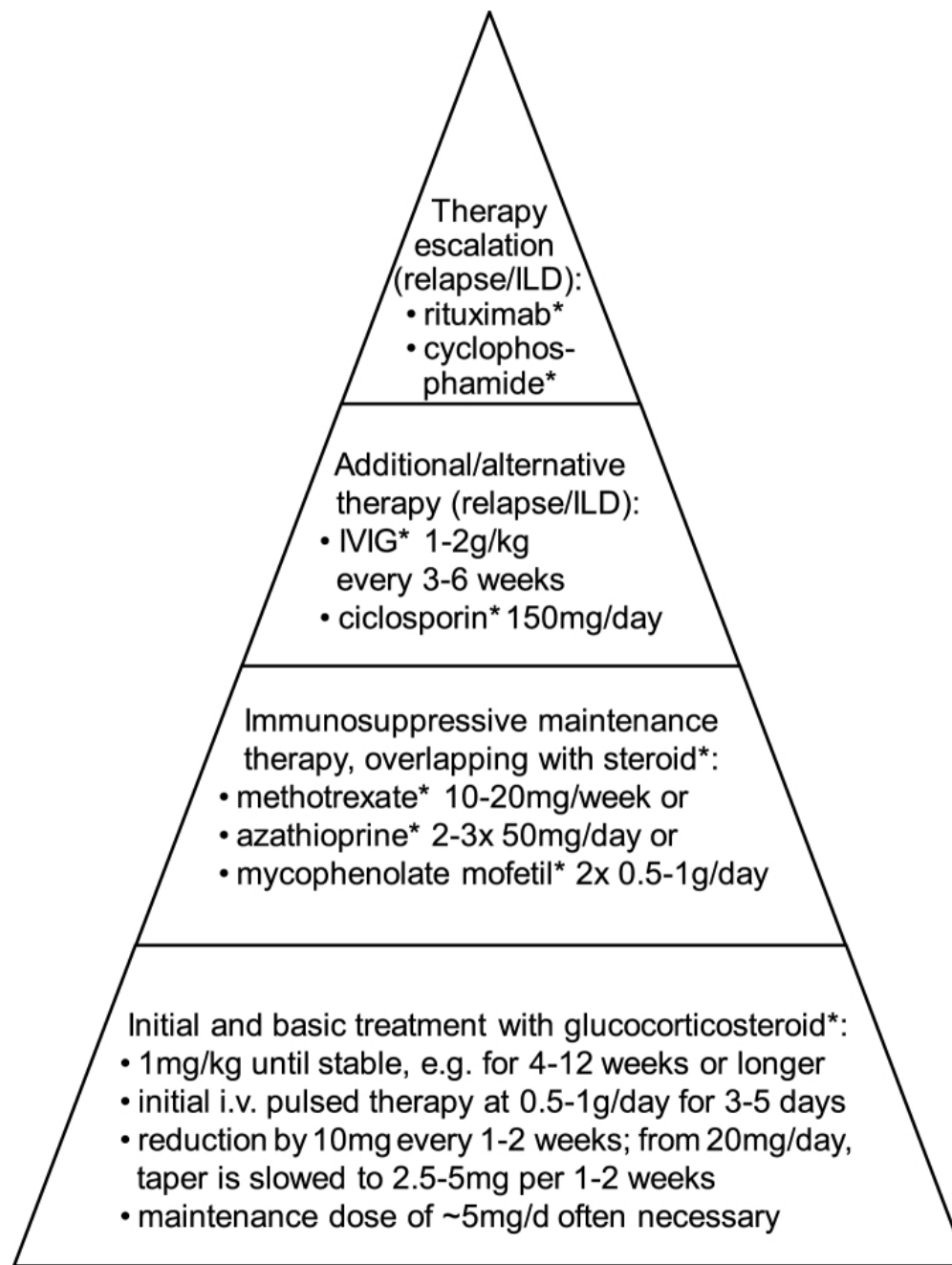
Forme rezistente la corticoterapie:

1. Metotrexat 20 – 25mg/sapt cu monitorizare hepatica, pulmonara, hematologica
2. Azatioprina 2-3 mg/kg corp monitorizare HLG, citoliza hepatica
3. Micofenolat mofetil 1g/zi apoi se creste 2g/zi
4. Ciclofosfamida 1g/puls terapie – in forme severe sau DM cu vasculita

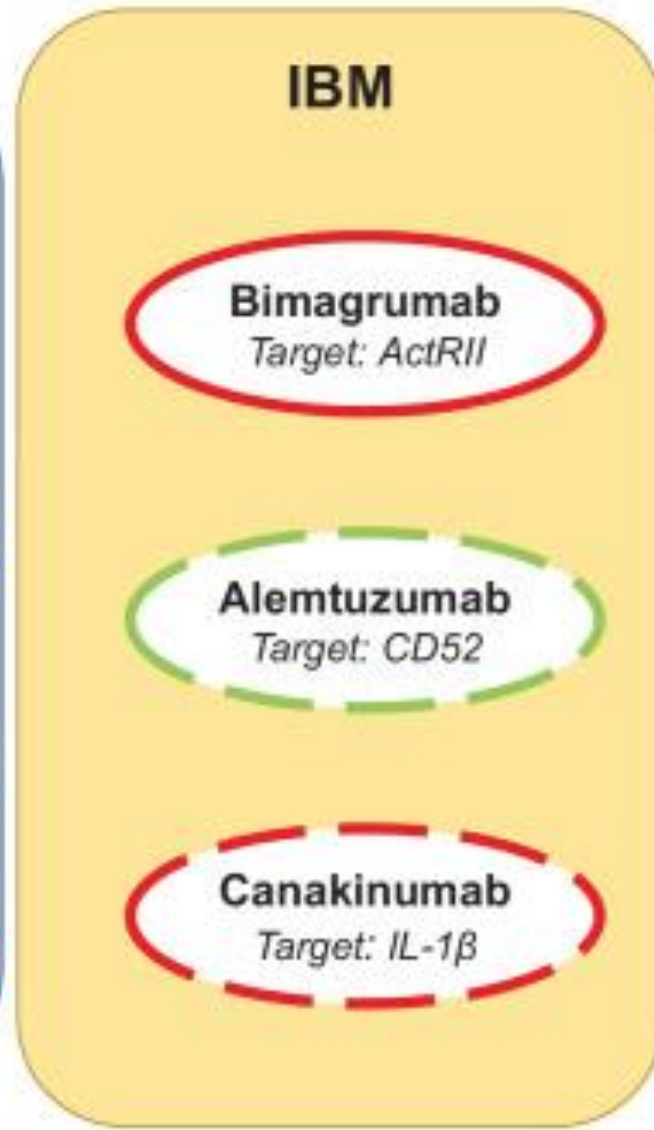
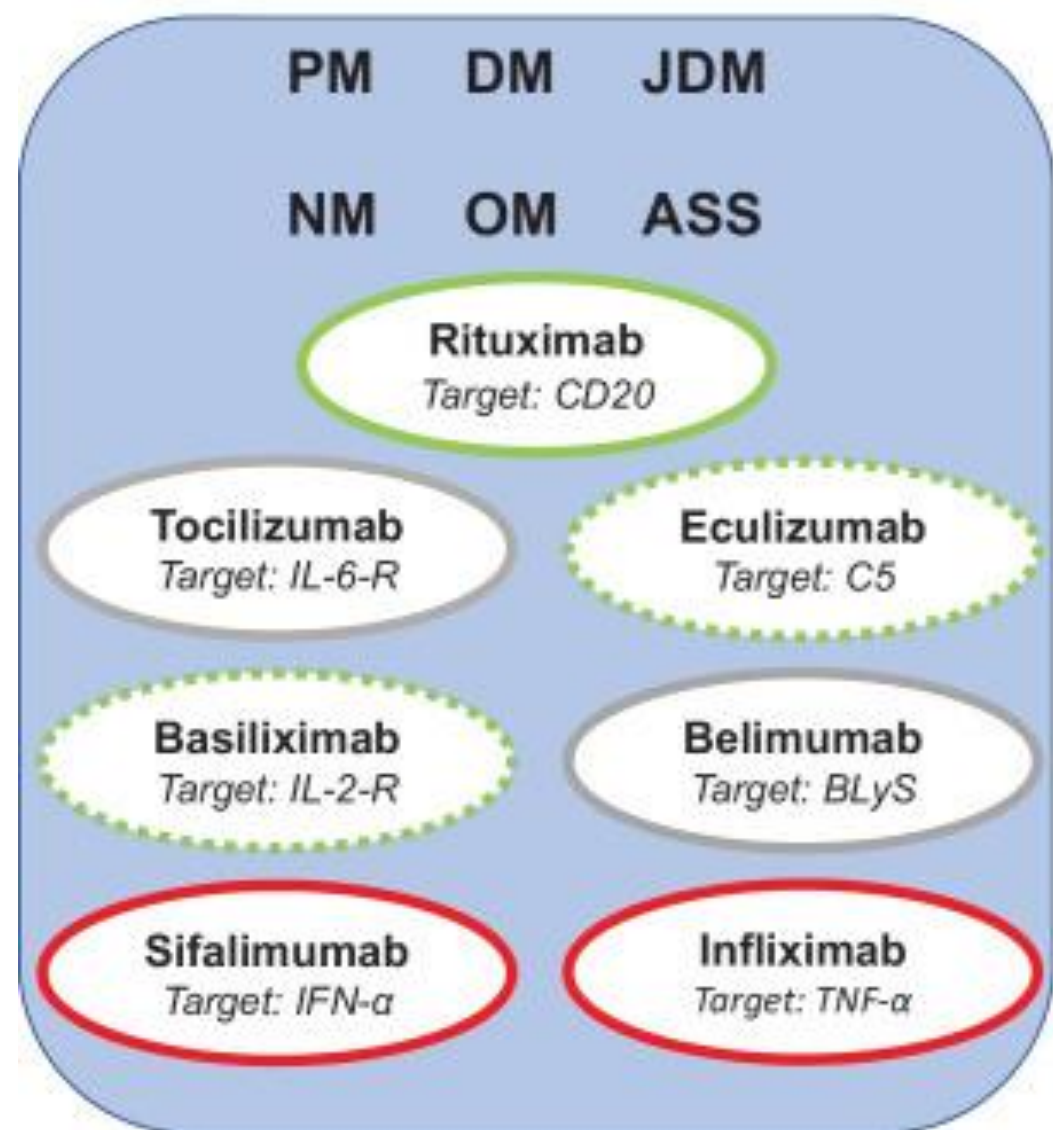
Tratament

Forme rezistente la corticoterapie si imunosupresoare:

1. Immunoglobuline (Ig) – 1 – 2mg/kg corp/zi 2zile/luna – 6 luni
2. Rituximab – (antiCD20) – efect bun
3. Hidroxicloroquine – efect limitat pe manifestari cutanate
4. Ciclosporina – uneori la copii



*Individual dosing to be adapted for each case; further information in the text.



Type of trial:

———— randomized, double-blind, placebo-controlled

- - - - open-label

..... case series, case report

Trial Results:

Red: no improvement

Green: improvement

Grey: improvement, but not significant