

Manuskript

## **Aktueller Stand der morphologischen Beurteilung immunogener Myopathien**

*Dieter Pongratz*

*Friedrich-Baur-Institut der Medizinischen Fakultät*

*an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig Maximilians Universität München*

*Ziemssenstraße 1, D-80336 München*

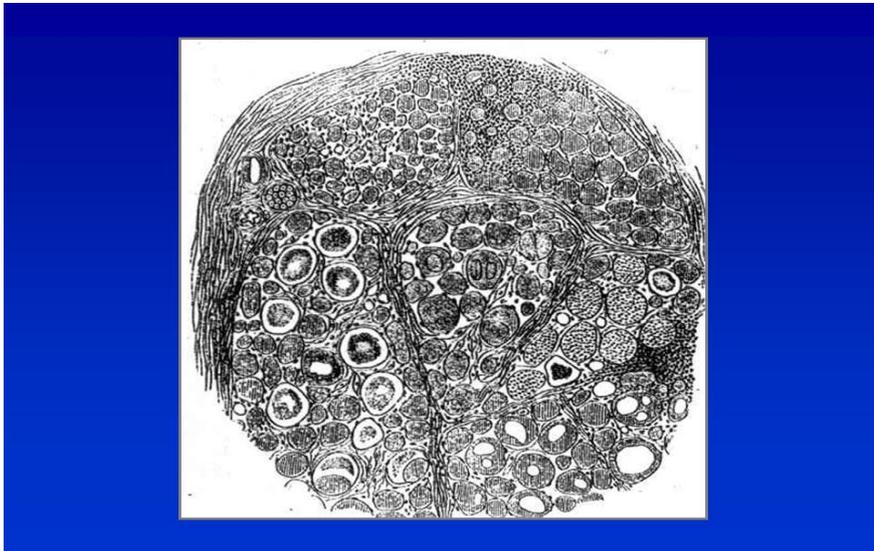
*Tel.: 0049-(0)-89-51 60-74 00, Fax: 0049-(0)-89-51 60-74 02*

*E-Mail: [dieter.pongratz@med.uni-muenchen.de](mailto:dieter.pongratz@med.uni-muenchen.de)*

### Historie

Das Krankheitsbild der Dermatomyositis wurde erstmals 1863 bzw. 1887 von Wagner und Unfericht publiziert.

**Abb. 1** zeigt eine Handzeichnung des Leipziger Pathologen E.L. Wagner.



Die Abgrenzung der isolierten Polymyositis erfolgte ca. 1950 durch den amerikanischen Neurologen L.M. Eaton.

Das Krankheitsbild der Einschlusskörpermyositis wurde erstmals zumindest auch morphologisch eindeutig 1971 von Junis und Samaha beschrieben.

### Epidemiologie

Immunogene entzündliche Muskelerkrankungen sind sehr selten. Unter ihnen sind die Dermatomyositis und die verschiedenen Overlap-Syndrome noch am häufigsten. Es folgt die Einschlusskörpermyositis (die häufigste entzündliche Muskelkrankheit jenseits des 50. Lebensjahrs). Immer seltener, da auch zunehmend anderweitig (als Einschlusskörpermyositis) eingeordnet, ist die idiopathische Polymyositis (**Abb 2**).

## **Immunogene Myositiden nach ihrer Häufigkeit**

**Dermatomyositis (DM)**

**Overlap-Syndrome**

**Einschlußkörpermyositis (IBM)**

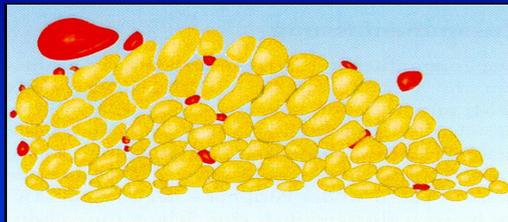
**Idiopathische Polymyositis (PM)**

### Dermatomyositis

Der klinischen Diagnose der Dermatomyositis entspricht die morphologische Diagnose einer Polymyositis vom perifaszikulären Typ (**Abb. 3, 4**).

## **Klinische Diagnose Dermatomyositis**

Morphologische Diagnose  
Polymyositis vom perifaszikulären Typ

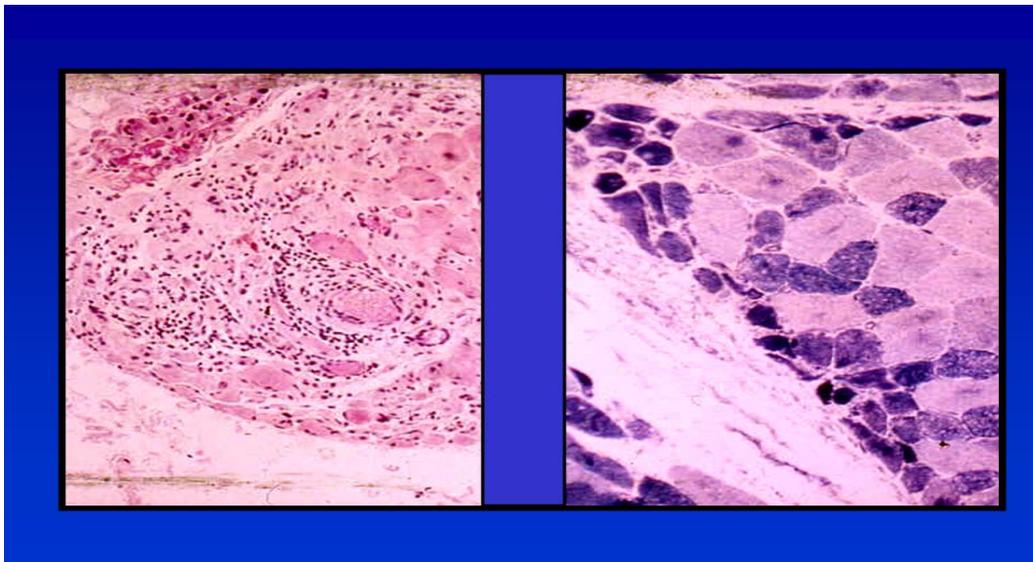


Die morphologischen Kriterien sind in **Abb. 5** zusammengefasst.

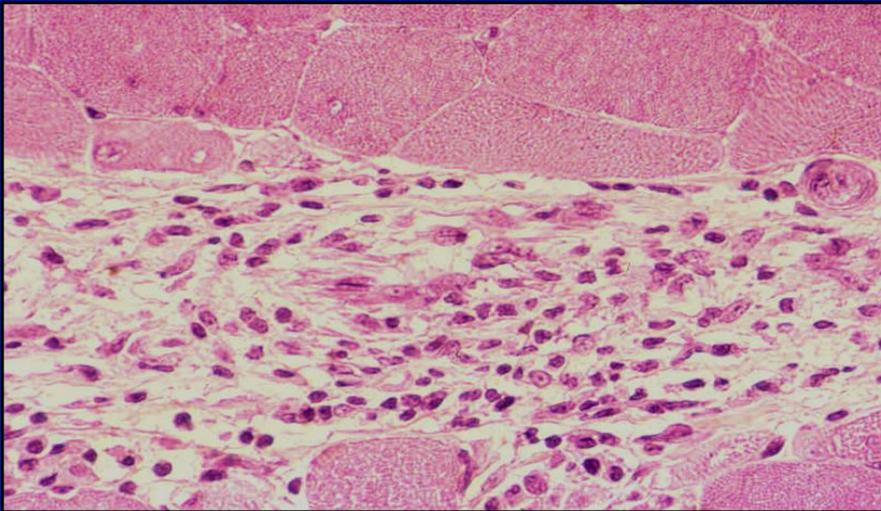
## Morphologische Kriterien Polymyositis vom perifaszikulären Typ

➤ Nekrosen von Kapillaren	+
➤ Muskelfinfarkte	+
➤ C5b9-Complement Deposits in kleinen Gefäßen	+
➤ Tubuluvesikuläre Inklusionen in Endothelzellen	+
➤ Perimysiale Infiltrate	++
➤ Endomysiale Infiltrate	+
➤ B-Lymphozyten	++
➤ CD4+-Lymphozyten	++
➤ CD8+-Lymphozyten	+

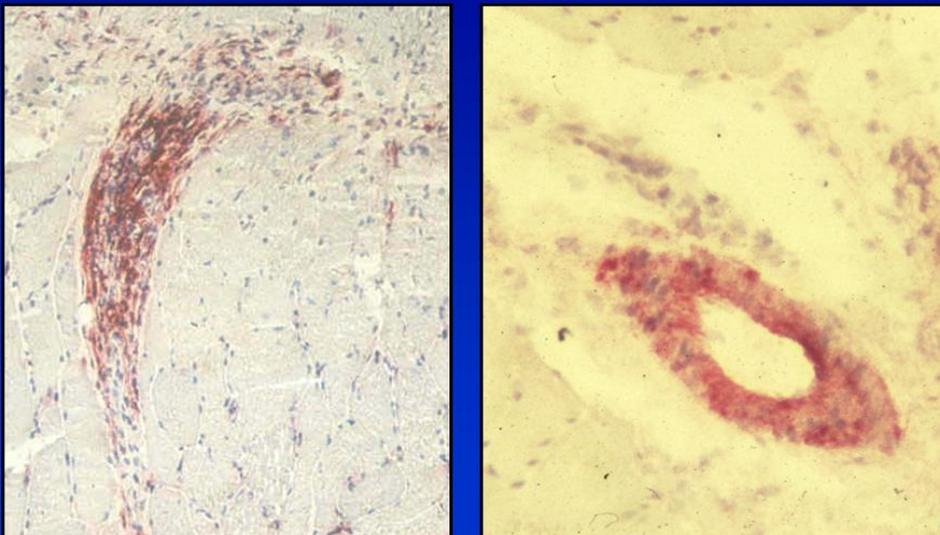
Bereits lichtmikroskopisch für die Diagnose entscheidend ist die perifaszikuläre Atrophie und Schädigung mit lymphohistozytären Zellinfiltraten, schwerpunktmäßig im perimysialen und perivaskulären Bereich (**Abb. 6**).



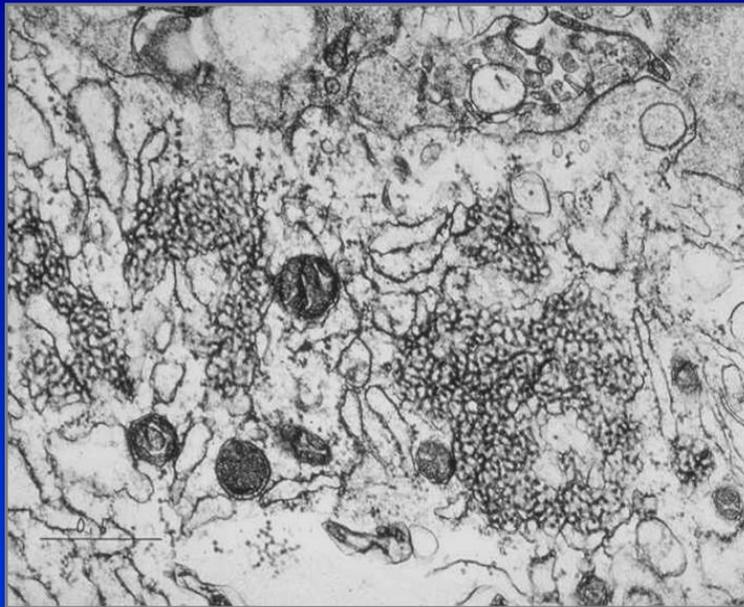
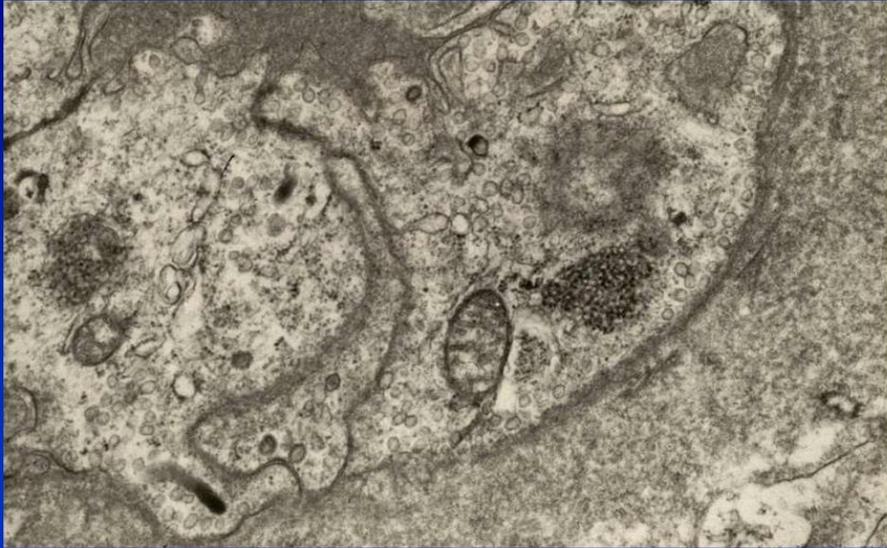
Eine zugrunde liegende Vaskulitis kleiner Muskelgefäße ist in der lichtmikroskopisch klassischen Form fast nur beim Kind oder Jugendlichen nachzuweisen (**Abb. 7**).



Folgeschäden der Vaskulitis findet man dagegen wesentlich öfter. Immunhistologisch sind die perimysialen Infiltrate überwiegend B-Lymphozyten und etwas T4-Lymphozyten. Häufig findet man im Bereich der kleinen Muskelgefäße C5b9-Komplement-Ablagerungen (**Abb. 8**).

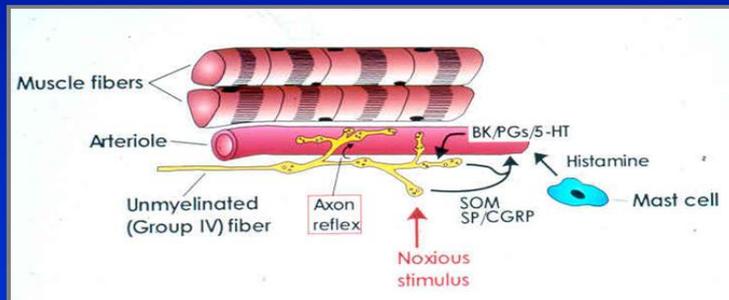


Elektronenmikroskopisch sind in den Endothelzellen kleiner Gefäße tubuloretikuläre Einschlüsse) nachweisbar (**Abb. 9, Abb. 10**).

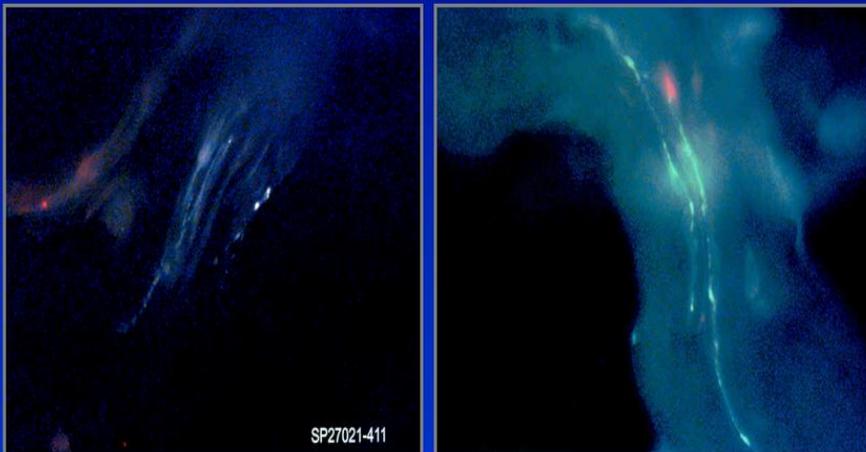


Es handelt sich offensichtlich um Zytokinderivate. Der häufig eine akute Dermatomyositis begleitende Schmerz korreliert mit einer Aktivitätsvermehrung von Substanz P und Calcitonine-Genes related Peptide in den freien Nervenendigungen in Gefäßnähe (Kooperation mit Prof. Mense, Heidelberg) (**Abb. 11, 12**).

## Freie Nervenendigung im Mesenchym des Muskels in der Nähe kleiner Arteriolen



## Substance P im Muskel



### Overlap-Syndrome

Zu der klinischen Diagnose von Overlap-Syndromen finden sich unterschiedlich schwere morphologische Manifestationen einer Myositis. Schwere Manifestationen sind von einer Polymyositis vom perifaszikulären Typ nicht abzutrennen und werden insbesondere bei den so genannten Antisynthetase-

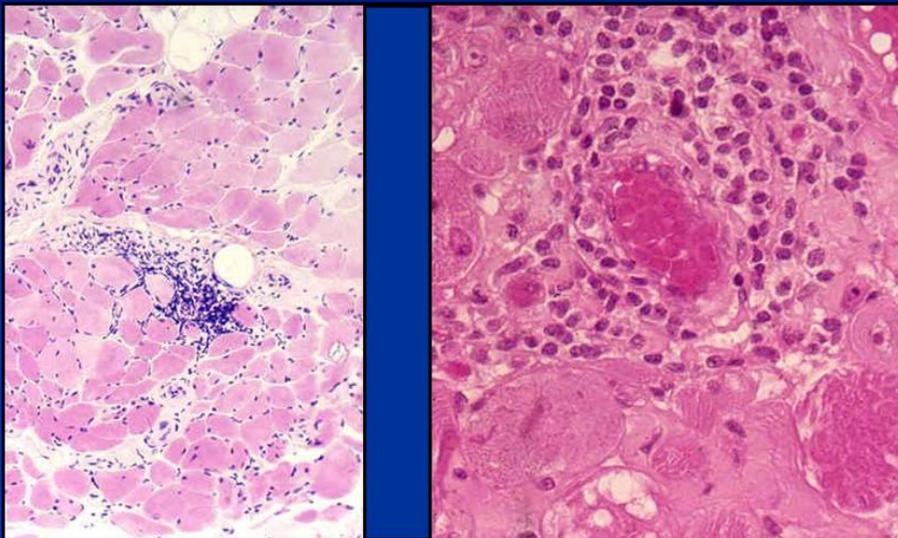
Syndromen beobachtet. Leichtere Manifestationen entsprechen einer nodulären Herdmyositis (**Abb 13, 14**).

## **Klinische Diagnose Overlap-Syndrome insbesondere Antisynthetase-Syndrome**

Morphologische Diagnosen  
Polymyositis vom perifaszikulären Typ

Noduläre Herdmyositis  
(morphologisch nicht beweiskräftig)

## **Noduläre Herdmyositis**

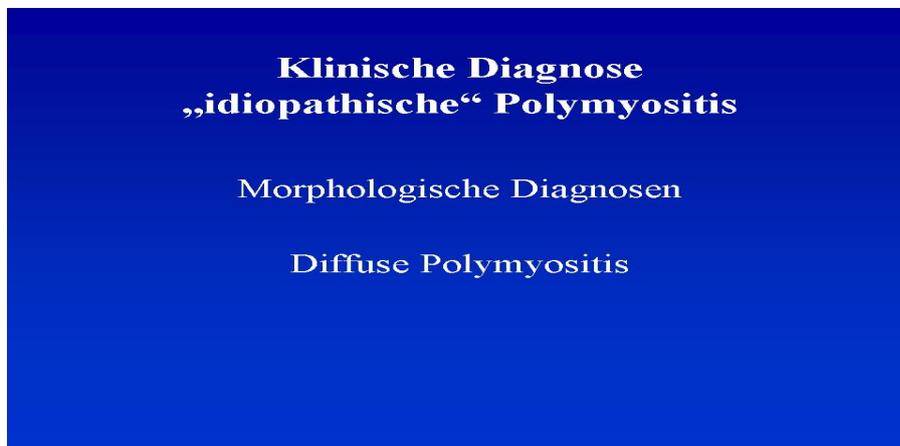


Entscheidend ist der serologische Nachweis eines myositisspezifischen Autoantikörpers (**Abb. 15**).

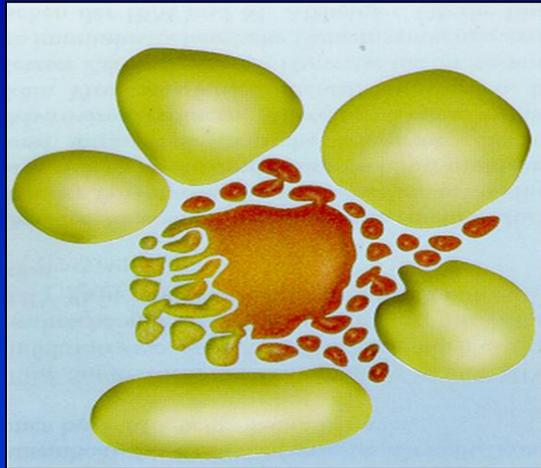
<b>Mögliche Klassifikation Myositis-assoziiierter Erkrankungen</b>			
Myositis-assoziierte Syndrome		Mischkollagenosen	
•	Poly- oder Dermatomyositis mit - SRP-Antikörpern - Mi-2Antikörpern (anderen Myositis-assoziierten Antikörpern)	•	Antisynthetase-Syndrom • Anti-PM-Scl-Syndrom • Anti-Ku-Syndrom • Anti-U1nRNP-Syndrom/MCTD
•	Autoantikörpernegative Poly- oder Dermatomyositis		

### „Idiopathische“ Polymyositis

Die klinische Diagnose der idiopathischen Polymyositis korreliert mit der morphologischen Diagnose einer diffusen Polymyositis (**Abb. 16**).



Sie ist durch endomysiale Zellinfiltrate charakterisiert, die in nicht nekrotische Muskelfasern invadieren (**Abb. 17**).

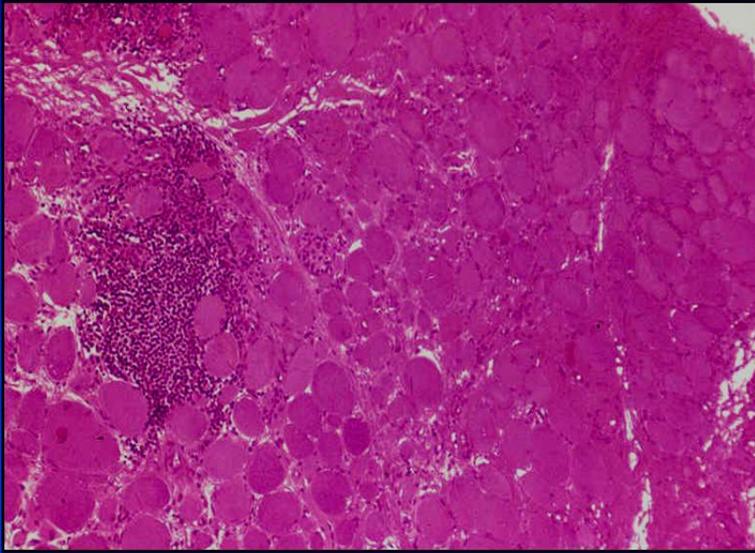


Die morphologischen Kriterien sind in **Abb. 18** zusammengefasst.

### Morphologische Kriterien Diffuse Polymyositis

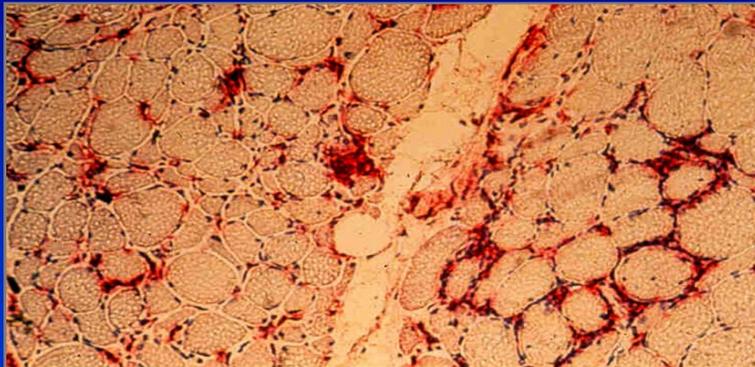
➤ Perimysiale Infiltrate	-
➤ Endomysiale Infiltrate	++
➤ B-Lymphozyten	-
➤ CD4+-Lymphozyten	+
➤ CD8+-Lymphozyten	++
➤ Invasion von CD8+ Lymphozyten in nicht-nekrotische Muskelfasern	++

Histologisch ist das diffuse endomysiale lymphohistozytäre Zellinfiltrat mit diffusen gleitenden regressiven bzw. regenerativen Parenchymveränderungen charakteristisch (**Abb. 19**).

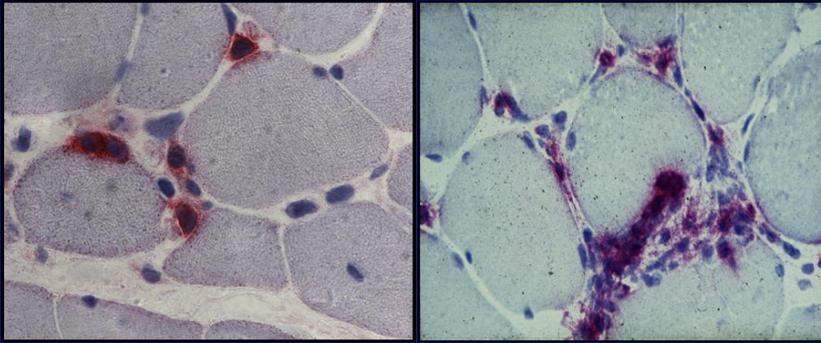


Im endomysialen Zellinfiltrat führen CD8-positive Lymphozyten, welche in noch nicht nekrotische Muskelfasern invadieren (**Abb. 20, 21**).

### Anti-CD8



## Anti-CD8

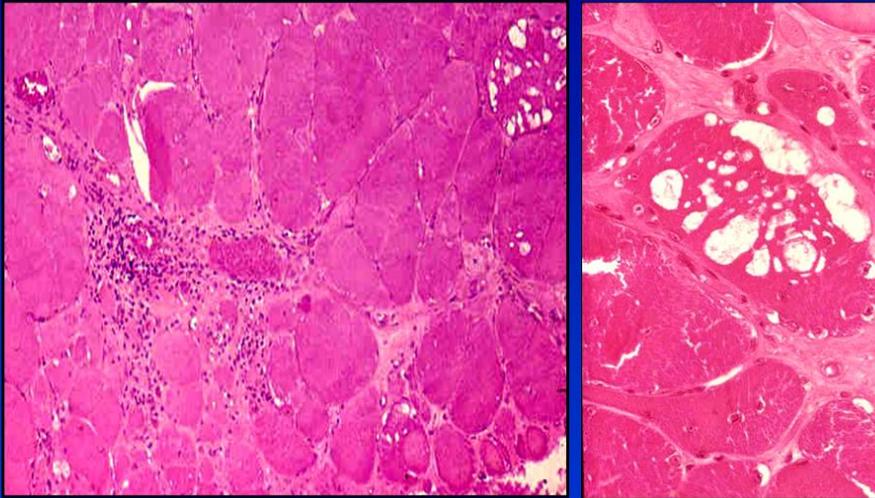


Das morphologische Substrat der sporadischen Einschlusskörpermyositis ist in **Abb. 22**

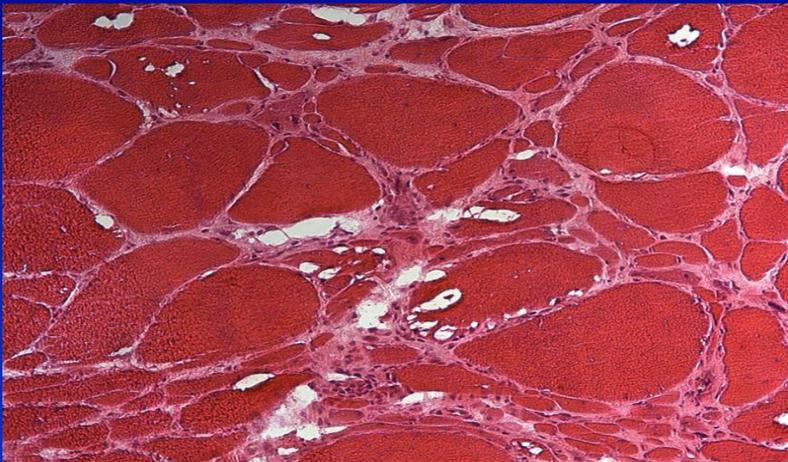
## Morphologische Kriterien Sporadische Einschlusskörpermyositis

➤ Perimysiale Infiltrate	+
➤ Endomysiale Infiltrate	++
➤ B-Lymphozyten	-
➤ CD4+-Lymphozyten	+
➤ CD8+-Lymphozyten	++
➤ Invasion von CD8+ Lymphozyten in nicht-nekrotische Muskelfasern	(+)
➤ Rimmed vacuoles mit eosinophilen zytoplasmatischen Inklusionen	+
➤ Autophagische Vakuolen	+
➤ Filamentöse Inklusionen im Zytoplasma und Nuclei	+

zusammengefasst. In der Regel zeigt sich eine chronische diffuse Polymyositis mit so genannten rimmed vacuoles (**Abb. 23**).

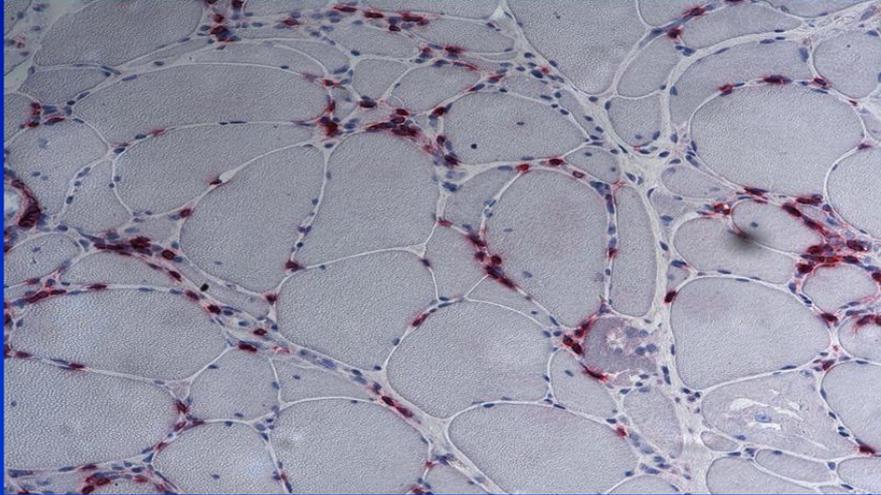


Eine additive neurogene Atrophie ist nicht selten (**Abb. 24**).

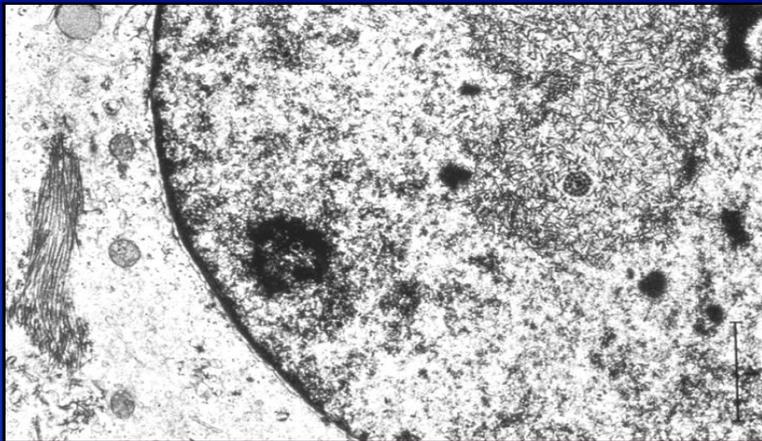


Im Infiltrat führen die CD8-positiven Lymphozyten (**Abb. 25**).

## Sporadische Einschlußkörpermyositis anti-CD8



Pathognomonisch sind filamentäre Einschlüsse, welche im Kern gebildet und ins Zytoplasma ausgeschleust werden (**Abb. 26**).



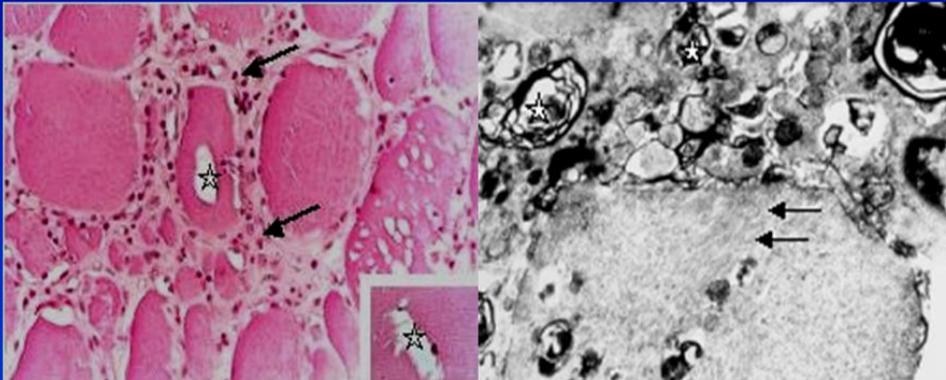
### Merke!

Bei jeder chronischen Form einer immunogenen Myositis ist zum Herausfinden einer aussagekräftigen Biopsiestelle eine Kernspintomographie heute unbedingt erforderlich. Ohne Nachweis von Oedem ist eine floride Myositis nicht anzunehmen.

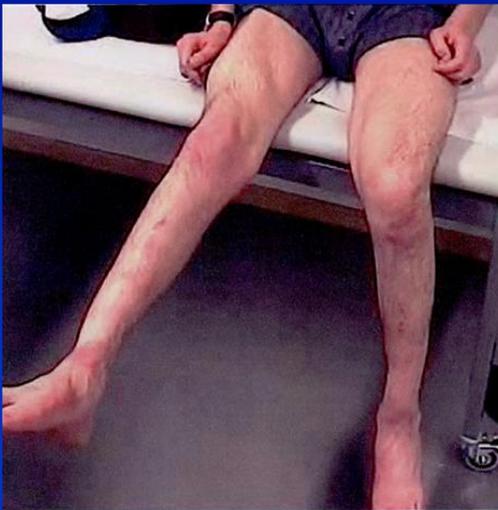
### Wichtigste Differenzialdiagnosen:

Die heute wichtigste Differenzialdiagnose der sporadischen Einschlusskörpermyositis ist die hereditäre Einschlusskörpermyopathie, wie sie z. B. als autosomal rezessive Erkrankung unter dem Phänotyp einer Quadrizeps-sparing-Myopathy mit einer GNE-Mutation nachweisbar wird (Abb. 27, 28, 29).

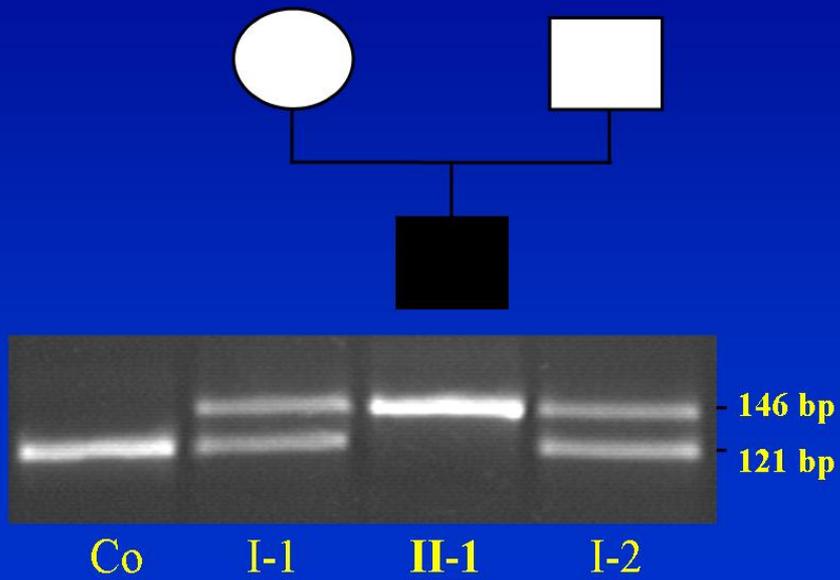
## h-IBM



## h-IBM mit GNE-Mutation

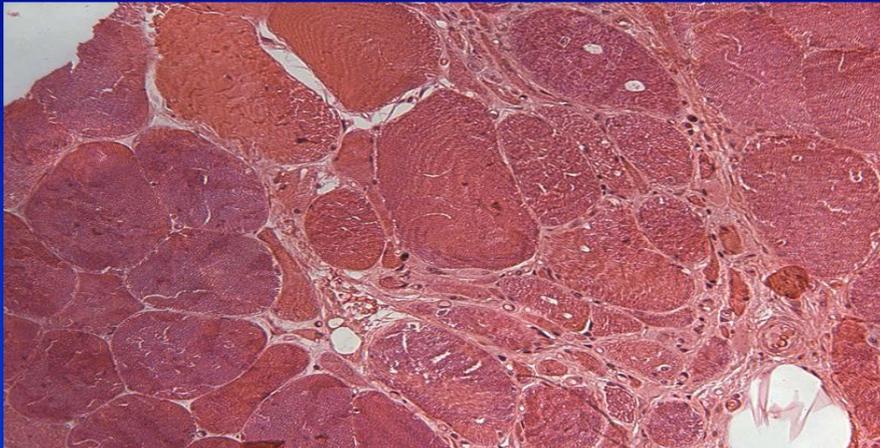


## GNE Genetik



Eine wichtige neue autosomal dominante Mutation ist die VCP-Mutation (Abb. 30, 31, 32).

## h-IBM



## **hIBMPFD**

Autosomal dominante IBM  
mit

Mb. Paget und frontotemporaler Demenz

Ursache:

Valosin-containing protein (VCP) Mutation  
auf Chromosom 9

## **h-IBM mit VCP-Mutation**



Hier ist die hereditäre Einschlusskörpermyopathie vergesellschaftet mit einer frontotemporalen Demenz und einem Morbus Paget.

Wichtige weitere Differenzialdiagnosen sind inflammatorische Formen degenerativer Myopathien, wie man sie vor allem bei fazioscapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD) und bei der Dysferlinopathie finden kann (**Abb. 33**).

## DX immunogener Myositiden

### **Degenerative Myopathie**

- FSHD
- OPMD
- Dysferlinopathie
- Sarkoglykanopathien
- Myotone Dystrophie Typ 2 (seltenst)