

Myositiden

Eine der häufigsten Indikationen für eine Muskelbiopsie ist der Verdacht auf eine Myositis. Zur Klärung der Diagnose ist eine Muskelbiopsie erforderlich, da bisher kein anderer Parameter geeignet ist, eine Myositis zu sichern. Eine Erhöhung der Kreatinkinase (CK) im Serum ist nicht spezifisch für die Erkrankung, außerdem kann der CK-Wert normal sein. Das Elektromyogramm kann ein myopathisches Muster aufweisen, jedoch nicht sicher zwischen unterschiedlichen Myopathien unterscheiden.

Die Diagnostik von Myositiden erfordert einen interdisziplinären Ansatz, der bereits vor Biopsieentnahme beginnt. Für die Wahl eines repräsentativen Biopsieortes ist häufig eine Bildgebung erforderlich, in der Regel eine Magnetresonanztomographie [25, 27]. Die Biopsieentnahme setzt einen erfahrenen Chirurgen voraus.

Man unterscheidet generalisierte von fokalen Myositiden. Die generalisierten Myositiden weisen häufig charakteristische Befallsmuster auf. Im Folgenden werden Beispiele generalisierter (Dermatomyositis, Einschlusskörperchenmyositis, Polymyositis, granulomatöse Myositis) und fokaler Myositiden vorgestellt (proliferative Myositis, Makrophagenmyofasziitis).

Generalisierte Myositiden

Polymyositis

Die Polymyositis gilt, wie die beiden anderen generalisierten Erkrankungen, als autoimmun bedingt. Man geht davon aus, dass Autoantigene durch MHC-Klasse-I-Moleküle an der Oberfläche von Muskelfasern präsentiert und von T-Zell-Re-

zeptoren auf zytotoxischen T-Zellen erkannt werden. Die Identität der postulierten Autoantigene ist nicht bekannt. Aufgrund von immungenetischen Studien nimmt man bei der Polymyositis an, dass – wie bei anderen rheumatologischen Erkrankungen – bestimmte Haplotypen humaner Leukozytenantigene (HLA) sowie Polymorphismen in T-Zell-Rezeptor-Genen die individuelle Suszeptibilität für die Erkrankung bestimmen. Das Gleiche gilt für Polymorphismen in den Genen bestimmter Zytokine [23]. Die immungenetischen Befunde haben bisher keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden.

Der Sicherung der Diagnose einer Polymyositis dienen zunächst einmal – wenn vorhanden – Autoantikörper im Serum. Die Autoantigene, die die Bildung der Serumantikörper stimulieren, sind im Gegensatz zu den postulierten im Gewebe präsentierten Autoantigenen bekannt. Polymyositis-spezifische Autoantikörper sind z. B. gegen das ubiquitäre Protein des endoplasmatischen Retikulums, „signal recognition particle“ (SRP), oder die Histidyl-tRNA-Synthetase (Jo1) gerichtet [13].

Über die klinische und pathologische Definition von Polymyositis herrscht weniger Konsens als über die beiden anderen generalisierten Myositiden [6, 26]. Weitestgehende Einigkeit besteht hinsichtlich der Lokalisation und Zusammensetzung des entzündlichen Infiltrats [15]. Das Infiltrat ist endomysial gelegen (■ **Abb. 1 a**). Es infiltriert nichtnekrotische Muskelfasern seltener als bei sIBM („sporadic inclusion body myositis“; [14]). Das Infiltrat besteht aus zytotoxischen T-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen [11, 16, 17].

Eine Polymyositis kann isoliert auftreten, paraneoplastisch oder als „overlap syndrome“ im Rahmen autoimmun bedingter Erkrankungen anderer Organe. Das histologische Bild einer Polymyositis kann sich weiterhin im Rahmen einer chronischen Graft-versus-host-Reaktion präsentieren [24].

Schwierig ist die Abgrenzung einer Myositis zu bestimmten hereditären Erkrankungen, darunter verschiedene Muskeldystrophien, welche mit entzündlichen Infiltraten einhergehen [18].

Dermatomyositis

Die Dermatomyositis ist, anders als die Polymyositis, klinisch und morphologisch gut charakterisiert [10]. Typisch sind eine Rötung der Gesichtshaut und Gottron-Papeln an den Streckseiten der Fingergelenke. Altersgipfel finden sich im Kindesalter sowie im höheren Lebensalter.

Der histologische Befund ist durch perimysial akzentuierte entzündliche Infiltrate, Gefäßveränderungen und Atrophie perifaszikulär gelegener Muskelfasern („perifaszikuläre Atrophie“) gekennzeichnet (■ **Abb. 1 b–d**). Es wird angenommen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Immunmechanismus und der Gefäßschädigung besteht und dass die Muskelfasern durch Ischämie geschädigt werden. Ein Kausalzusammenhang zwischen den morphologisch und immunhistochemisch zu beobachtenden Merkmalen ist zwar suggestiv, aber bisher nicht gesichert [12].

Das entzündliche Infiltrat ist perimysial und perivaskulär akzentuiert. Es ist zusammengesetzt aus B-Zellen, T-Helferzellen und dendritischen Zellen [16, 17].

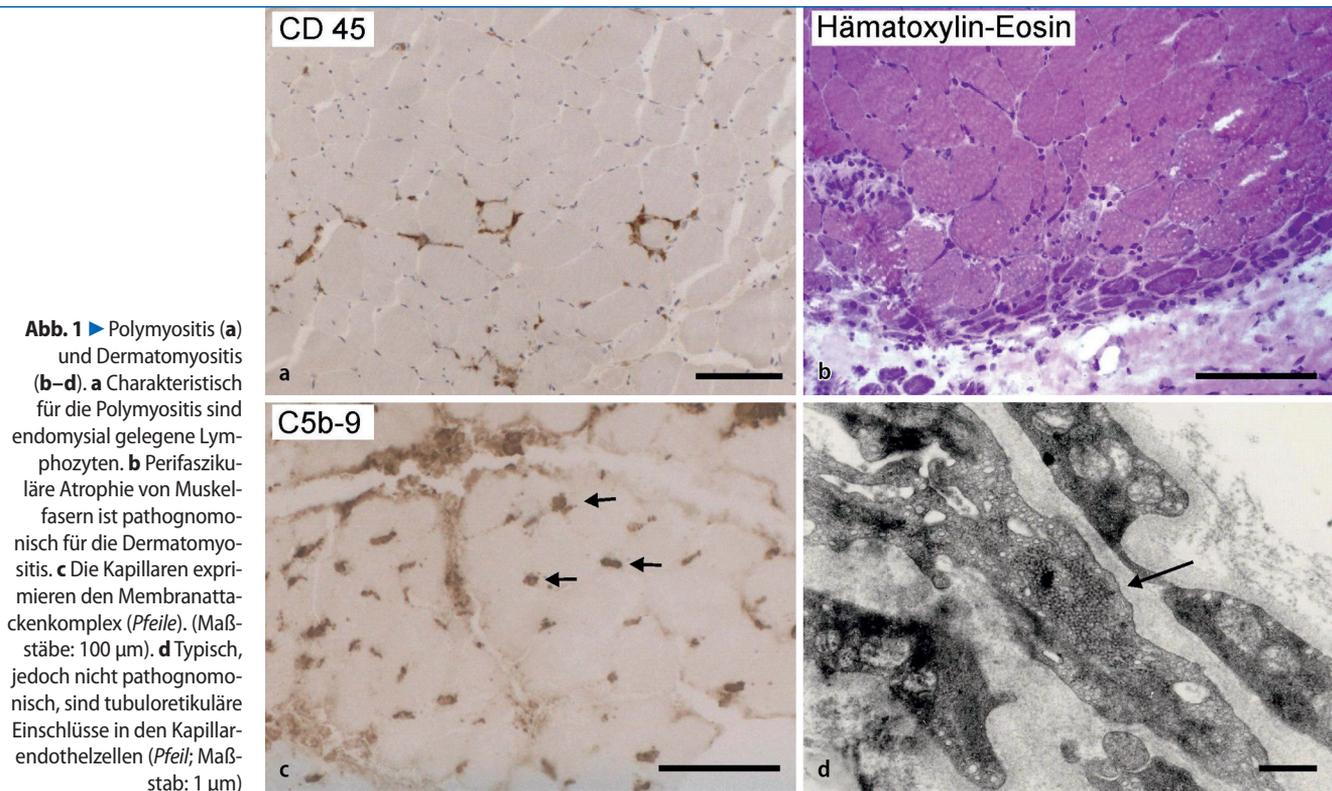


Abb. 1 ▶ Polymyositis (a) und Dermatomyositis (b–d). **a** Charakteristisch für die Polymyositis sind endomyosial gelegene Lymphozyten. **b** Perifaszikuläre Atrophie von Muskelfasern ist pathognomonisch für die Dermatomyositis. **c** Die Kapillaren exprimieren den Membranattackenkomplex (Pfeile). (Maßstäbe: 100 µm). **d** Typisch, jedoch nicht pathognomonisch, sind tubuloretikuläre Einschlüsse in den Kapillarendothelzellen (Pfeil; Maßstab: 1 µm)



Abb. 2 ▲ Einschlusskörperchenmyositis (sIBM). **a** Invasion einer nichtnekrotischen Muskelfaser durch entzündliches Infiltrat. Die Muskelfaser hat MHC-Klasse I an der Plasmamembran aufreguliert (Pfeil). **b** Autophagische Vakuole („rimmed vacuole“) mit Einschlusskörperchen. (Maßstäbe: 10 µm). **c** Tubulofilamentöse Ablagerungen (Pfeil; Maßstab: 1 µm)

Schädigung und Zerstörung von Kapillaren ist charakteristisch für die Dermatomyositis. Morphologische Veränderungen der Kapillaren gelten als Frühveränderungen. Sie können zu einem Zeitpunkt nachgewiesen werden, an dem typische Hautveränderungen bereits vorhanden sind, während entzündliche Infiltrate im Muskel fehlen [7]. Kapillaren exprimieren den Membranattackenkomplex C5b-9 der Komplementkaskade (■ **Abb. 1 c**). In manchen Fällen können tubuloretikuläre Einschlüsse in den Kapillarendothelzellen nachgewiesen werden (■ **Abb. 1 d**). Dieses Merkmal ist nicht pathognomonisch für die Dermatomyositis und kommt auch bei nichtspezifischen

Myositiden vor [5]. Schließlich werden die Kapillaren zerstört. Ihre Anzahl reduziert sich im Verlauf der Erkrankung [7].

Obwohl Dermatomyositis und Polymyositis verschiedene Entitäten sind, weisen sie gemeinsame Merkmale auf. Auch mit der Dermatomyositis können Autoantikörper im Serum assoziiert sein, z. B. Mi-2, der gegen nukleäre Helikase gerichtet ist und bei etwa 20% der Patienten nachzuweisen ist [17]. Eine Dermatomyositis kann paraneoplastisch sein und im Rahmen einer chronischen Graft-versus-host-Reaktion auftreten. Die Erkrankung kann als „overlap syndrome“ an einer Reihe rheumatologischer Erkrankungen beteiligt sein. Immungenetische Befunde

weisen auf die Bedeutung von HLA-Haplotypen und Polymorphismen in den Genen von T-Zell-Rezeptoren und Zytokinen für die Suszeptibilität für Dermatomyositis hin [8].

Sporadische Einschlusskörperchenmyositis

Die sporadische Einschlusskörperchenmyositis („sporadic inclusion body myositis“, sIBM) befällt, anders als die beiden genannten generalisierten Myositiden, vorzugsweise männliche Patienten. Bei über 50-Jährigen kommt sie mit einer Häufigkeit von 22 pro 1 Mio. Einwohner vor [3] und ist damit in dieser Grup-

Pathologe 2009 · 30:352–356
DOI 10.1007/s00292-009-1167-7
© Springer Medizin Verlag 2009

A. Bornemann MD · S. Heitmann ·
A. Lindner

Myositiden

Zusammenfassung

Idiopathische Myositiden sind erworbene Muskelerkrankungen, die teilweise auf eine immunmodulatorische Therapie ansprechen. Da auch bestimmte Muskeldystrophien und metabolische Erkrankungen entzündliche Infiltrate aufweisen können, ist die Kenntnis der diagnostischen Kriterien für den Neuropathologen von Bedeutung. Idiopathische Myositiden können generalisiert bzw. multifokal vorkommen (Dermatomyositis, Polymyositis, sporadische Einschlusskörperchenmyositis) oder fokal auftreten (z. B. proliferative Myositis, Makrophagenmyofasziitis). Diese Übersicht vermittelt diagnostische Kriterien für die Myositiden und – soweit bekannt – Daten zum pathogenetischen Mechanismus.

Schlüsselwörter

Rheumatologie · Muskelbiopsie · Immunhistochemie · Elektronenmikroskopie

Myositides

Abstract

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are diseases that are potentially amenable to immunomodulatory therapy. The challenge for the neuropathologist consists in distinguishing these myopathies from secondary inflammatory myopathies, especially in the context of some muscular dystrophies and metabolic diseases that may also show inflammatory infiltrates. There are generalized IIMs (dermatomyositis, polymyositis, sporadic inclusion body myositis) and focal ones (e.g., proliferative myositis, macrophagic myofasciitis). This review provides diagnostic criteria for each of these and includes pathogenetic mechanisms where available.

Keywords

Rheumatology · Muscle biopsy · Immunohistochemistry · Electron microscopy

pe häufiger als Dermatomyositis und Polymyositis. Im typischen Fall sind distale Muskeln (mit-)betroffen, besonders die langen Fingerbeuger, was zu einer Atrophie der Unterarme führt.

Die sIBM weist wie die Polymyositis endomysial gelegene entzündliche Infiltrate auf, die aus zytotoxischen T-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen bestehen [17]. Eine Invasion nicht-nekrotischer Muskelfasern ist typisch und kommt häufiger als bei Polymyositis vor (■ **Abb. 2 a**). Die Erkrankung spricht allerdings, anders als die beiden genannten generalisierten Myositiden, nicht auf eine immunmodulatorische Therapie an. Die Bedeutung der entzündlichen Infiltrate für den pathogenetischen Mechanismus ist daher nicht klar. Die Angaben darüber, ob eine entzündliche Infiltration nach Therapie mit Kortikosteroiden persistiert, sind widersprüchlich [1, 4].

Es wird kontrovers diskutiert, ob sIBM eine autoimmun bedingte Erkrankung ist. Die sIBM weist zusätzlich zum entzündlichen Infiltrat autophagische Vakuolen unter dem Bild so genannter „rimmed vacuoles“ auf (■ **Abb. 2 b**). Am Rand dieser Vakuolen können tubulofilamentöse Ablagerungen gefunden werden (■ **Abb. 2 c**). In den Einschlusskörperchen ist Amyloid nachweisbar [19]. Einzelne Autoren fanden Amyloid sowie assoziierte Proteine außer in den Vakuolen auch im Zytoplasma vakuolisierter und nichtvakuolisierter Muskelfasern und postulieren, dass die sIBM eine degenerative Erkrankung ist [2].

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass es Formen der Myositis gibt, die klinisch Merkmale der sIBM aufweisen (kein Ansprechen auf immunmodulierende Therapie), aber histologisch einer Polymyositis entsprechen (endomysial gelegenes entzündliches Infiltrat, keine „rimmed vacuoles“; [6]). In solchen Fällen kann es erforderlich sein, das Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen auf Therapie in die Diagnosestellung mit einzubeziehen und probatorisch mit Kortikosteroiden zu therapieren.

Trotz des distinkten klinischen Verlaufs weist die sIBM gemeinsame Merkmale mit Dermatomyositis und Polymyositis auf. Auch die sIBM kann im Zusammenhang mit Kollagenosen auftreten [21].

Bestimmte HLA-Haplotypen sowie Polymorphismen in T-Zell-Rezeptor-Genen können die Suszeptibilität für sIBM beeinflussen [1].

Granulomatöse Myositis

Eine granulomatöse Myositis kann isoliert auftreten oder sekundär im Rahmen einer Mitbeteiligung z. B. bei einer Sarkoidose, ebenso bei Myasthenia gravis und Thyromen. Sie kann asymptomatisch verlaufen [20]. Die Granulome liegen jeweils endomysial (■ **Abb. 3 a**). Es wird angenommen, dass die entzündlichen Infiltrate die Muskelfasern durch Druck schädigen. Nekrose von Muskelfasern ist nicht typisch.

Fokale Myositiden

Es sollen zwei Beispiele fokaler Myositiden vorgestellt werden, deren histologisches Bild sich grundlegend von denen generalisierter Myositiden unterscheidet.

Proliferative Myositis

Die Ursache der proliferativen Myositis ist nicht bekannt. Sie ist gekennzeichnet durch Infiltration des Perimysiums und des Endomysiums durch Fibroblasten und Myofibroblasten (■ **Abb. 3 b**; [22]) und spricht daher auf immunmodulatorische Therapie nicht an. Wenn möglich, wird der Herd exzidiert.

Makrophagenmyofasziitis

Die Makrophagenmyofasziitis kann morphologisch in Muskeln nachgewiesen werden, in denen üblicherweise geimpft wird. Beim Säugling ist das der M. quadriceps, beim Erwachsenen der M. deltoideus. Das histologische Bild ist gekennzeichnet durch Makrophagen, die im Perimysium akzentuiert sind und die ultrastrukturell nachweisbar Spiculae enthalten, welche typisch für Aluminium sind (■ **Abb. 3 c, d**). Man nimmt an, dass das manchen Impfstoffen beigefügte Aluminiumhydroxid die Infiltrate verursacht [9]. Die Infiltrate können asymptomatisch sein und als Zufallsbefund entdeckt werden. Sie sollen auch eine generalisierte Erkrankung hervorrufen können, die dem „Chronic-fatig-

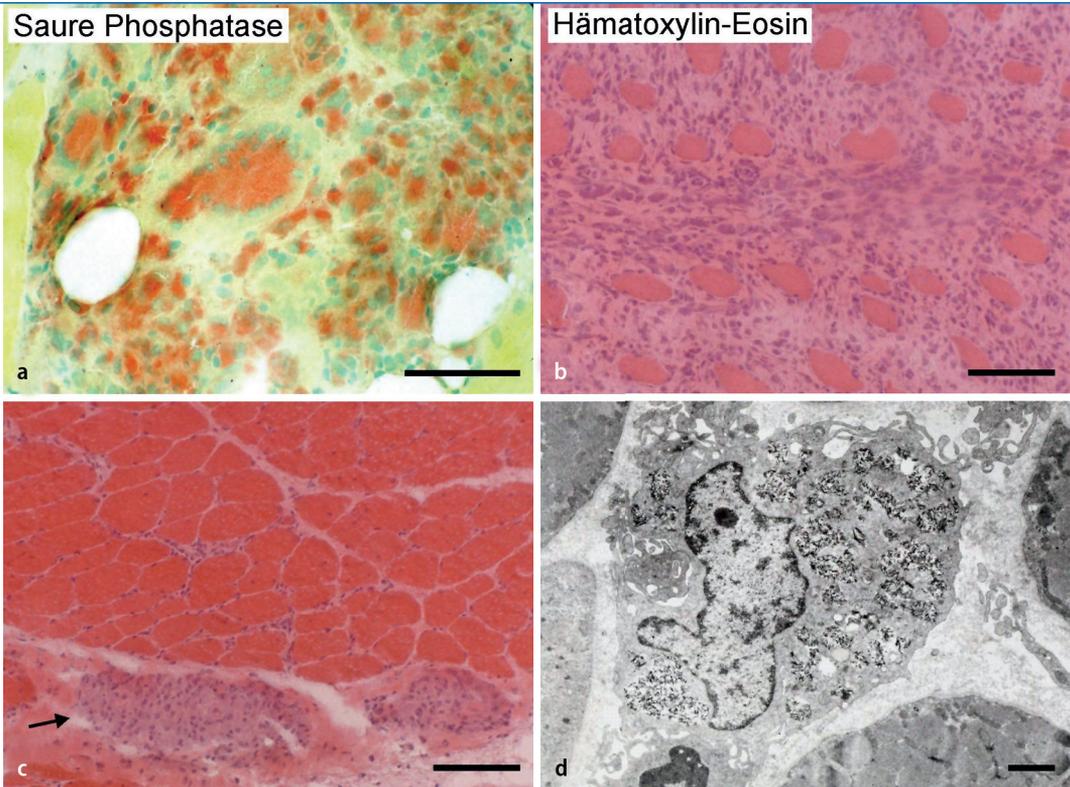


Abb. 3 ▶ **a** Granulomatöse Myositis. Ein Granulom liegt im Endomysium zwischen den Muskelfasern. **b** Proliferative Myositis. Fibroblasten und Myofibroblasten befinden sich endo- und perimysial. Die perimysial gelegenen Riesenzellen sind typisch für die Erkrankung. **c, d** Makrophagenmyofasziitis. **c** Makrophagen befinden sich im Perimysium (Pfeil). (Maßstäbe: 100 µm). **d** Mit Aluminium angefüllter Makrophage (Maßstab: 1 µm)

gue-Syndrom“-ähnliche Symptome verursacht. Die generalisierte Form der Krankheit ist ganz überwiegend in Frankreich beschrieben [9].

Fazit für die Praxis

Die Diagnostik von Myositiden erfordert eine Muskelbiopsie. Deren Durchführung muss sorgfältig geplant werden, insbesondere die Wahl der Entnahmestelle, und von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden.

Man unterteilt die Myositiden in generalisierte und fokale Formen. Es wird vermutet, dass die generalisierten Myositiden autoimmun bedingt sind. Eine Ausnahme bildet die sporadische Einschlusskörperchenmyositis (sIBM), für die auch eine degenerative Entstehung angenommen wird.

Die pathologische Diagnostik der Myositiden erfordert die Immunhistochemie zur Differenzierung von Entzündungszellen und zur Erfassung von MHC-Klasse I sowie des Membranattackenkomplexes C5b-9. Im Falle von Dermatomyositis und sIBM ist die Elektronenmikroskopie erforderlich. Die aktuellen immungenetischen Befunde haben noch keine Bedeutung in der Routinediagnostik.

Korrespondenzadresse

A. Bornemann MD

Institut für Hirnforschung, Universität Tübingen
Calwerstr. 3, 72076 Tübingen
antje.bornemann@med.uni-tuebingen.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Amemiya K, Granger AP, Dalakas M (2000) Clonal restriction of T-cell receptor expression by infiltrating lymphocytes in inclusion body myositis persists over time. *Studies in repeated muscle biopsies.* *Brain* 123:2030–2039
- Askanas V, Engel WK (2001) Inclusion body myositis: Newest concepts of pathogenesis and relation to aging and Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:1–14
- Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG et al (2000) Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology* 55:1385–1387
- Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z et al (1995) Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology* 45:1302–1304
- Bronner IM, Hoogendijk JE, Veldman H et al (2008) Tubuloreticular structures in different types of myositis: implications for pathogenesis. *Ultrastruct Pathol* 32:123–126
- Chahin N, Engel AG (2008) Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 70:418–424
- Emslie-Smith AM, Engel AG (1990) Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 27:343–356
- Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM (2008) Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 371:2201–2212
- Gherardi RK, Coquet M, Cherin P et al (2001) Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 124:1821–1831
- Goebels N (2004) Polymyositis und Dermatomyositis. In: Spuler S, von Moers A (Hrsg) *Muskelkrankheiten. Grundlagen, Diagnostik und Therapie.* Schattauer, Stuttgart, S 194–206
- Greenberg SA, Pinkus GS, Amato AA, Pinkus JL (2007) Myeloid dendritic cells in inclusion-body myositis and polymyositis. *Muscle Nerve* 35:17–23
- Greenberg SA, Amato A (2004) Uncertainties in the pathogenesis of adult dermatomyositis. *Curr Opin Neurol* 17:359–364
- Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ (2008) Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 20:675–680
- Hengstman GJ, van Engelen BG (2004) Polymyositis, invasion of non-necrotic muscle fibers, and the art of repetition. *BMJ* 329:1464–1467
- Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR et al (2004) 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* 14:337–345
- López de Padilla CM, Reed AM (2008) Dendritic cells and the immunopathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 20:669–674

17. Lundberg IE, Grundtman C (2008) Developments in the scientific and clinical understanding of inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther* 10:220 (doi:10.1186/ar2501)
18. Mastaglia FL (2008) What to do ... When the treatment does not work: polymyositis. *Pract Neurol* 8:170–174
19. Mendell JR, Sahenk Z, Gales T, Paul L (1991) Amyloid filaments in inclusion body myositis: Novel findings provide insight into nature of filaments. *Arch Neurol* 48:1229–1234
20. Mozaffar T, Lopate G, Pestronk A (1998) Clinical correlates of granuloma in muscle. *J Neurol* 245:519–524
21. Price P, Santoso L, Mastaglia F et al (2004) Two major histocompatibility complex haplotypes influence susceptibility to sporadic inclusion body myositis: critical evaluation of an association with HLA-DR3. *Tissue Antigens* 64:575–580
22. Rosenberg AE (2008) Pseudosarcoma of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med* 132:579–586
23. Shamim EA, Rider LG, Miller FW (2000) Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 12:482–491
24. Stevens AM, Sullivan KM, Nelson JL (2003) Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology* 42:34–39
25. Tomasová Studýnková J, Charvát F, Jarošová K, Vencovský J (2007) The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology* 46:1174–1179
26. Van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE et al (2004) Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 61:316–321
27. Walker UA (2008) Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol* 20:656–661

➤ **Exklusiv für Abonnenten und Gesellschaftsmitglieder:**

Nutzen Sie das Online-Archiv von Der Pathologe

Ihre Vorteile:

- Komfortable und schnelle Recherche nach Themen, Autoren, Suchbegriffen
- Ob unterwegs oder am eigenen PC: Zugriff überall und jederzeit
- Online First: Lesen Sie die aktuellsten Beiträge schon vor Erscheinen des gedruckten Heftes online

Registrieren Sie sich jetzt unter

www.DerPathologe.de



Dieser Online-Service steht auch Mitgliedern der folgenden Fachgesellschaften zur Verfügung:

- Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- Deutsche Abteilung der Internationalen Akademie für Pathologie
- Österreichische Gesellschaft für Pathologie
- Schweizerische Gesellschaft für Pathologie
- Bundesverband Deutscher Pathologen