

Idiopatické zánětlivé myopatie

MUDr. Heřman Mann, PhD

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM)

- Vzácná onemocnění (roční incidence ≤ 11 případů/1 000 000, prevalence $\leq 25/100\ 000$)
- Heterogenní prezentace
- Imunitně zprostředkované poškození příčně pruhovaných svalů \pm mimosvalové postižení
- Dominuje symetrická proximální svalová slabost (pokud je postižení svalů)
- Na rozdíl od jiných myopatií jsou léčitelné

Klinické projevy IZM

Plicní systém

Intersticiální plicní onemocnění

- Autoprotilátky proti PL-12, Jo1, EJ, P7, OJ, KS, Zo, Ha nebo MDA5

Periferní cévní systém

Raynaudův fenomén

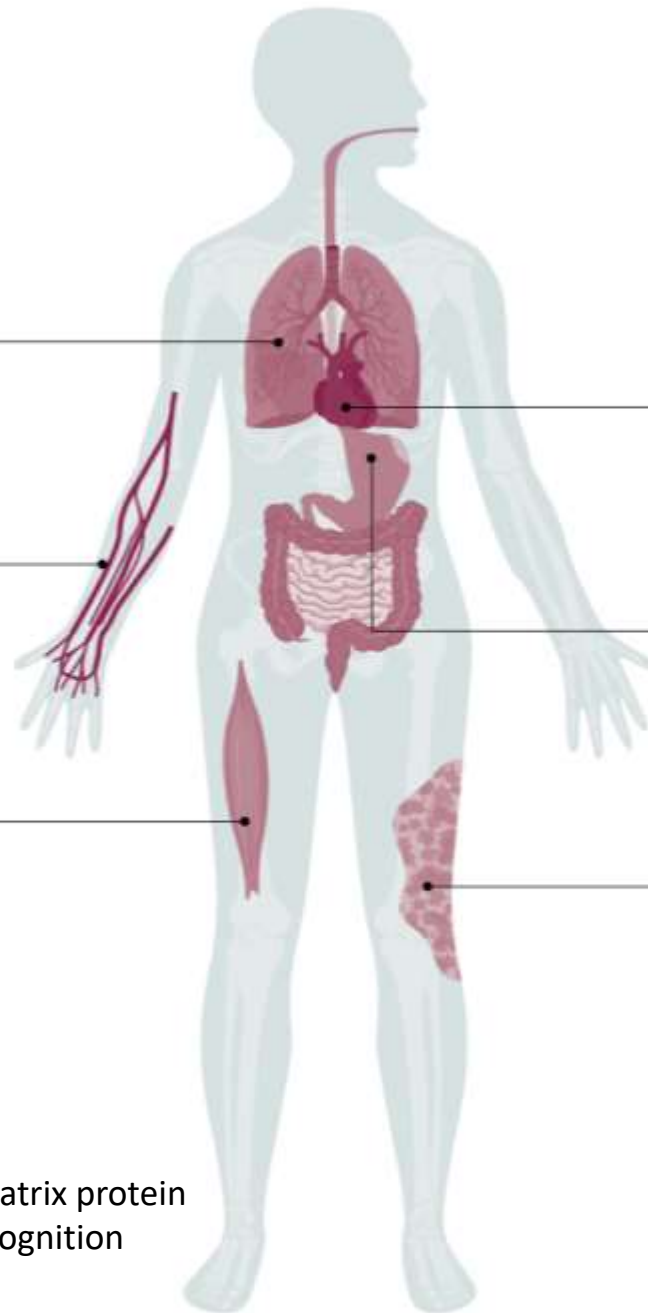
- Autoprotilátky proti TIF1, Mi-2, NXP2, MDA5, SAE, PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo nebo Ha

Svalový a kosterní systém

Svalová slabost

Artritida

- Autoprotilátky proti PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo, Ha nebo MDA5



Kardiovaskulární systém

Myokarditida

- Autoprotilátky proti SRP

Gastrointestinální systém

Dysfagie

Kožní

Vyrážka

- Autoprotilátky proti TIF1, Mi-2, NXP2, MDA5 nebo SAE

Ruce mechanika

- Autoprotilátky proti PL-12, Jo1, EJ, PL-7, OJ, KS, Zo, Ha nebo MDA5

MDA5, melanoma differentiation- associated gene 5; NXP2, nuclear matrix protein 2; SAE, small ubiquitin- like modifier activating enzyme; SRP, signal recognition particle; TIF1, transcriptional intermediary factor 1

Typické známky pro idiopatickou zánětlivou myopatii

Klinická kritéria:

- symetrická slabost proximálních > distálních svalů, a flexorů > extenzorů krku
- subakutní nebo pomalý začátek
- typická vyrážka pro DM

Laboratorní a další kritéria:

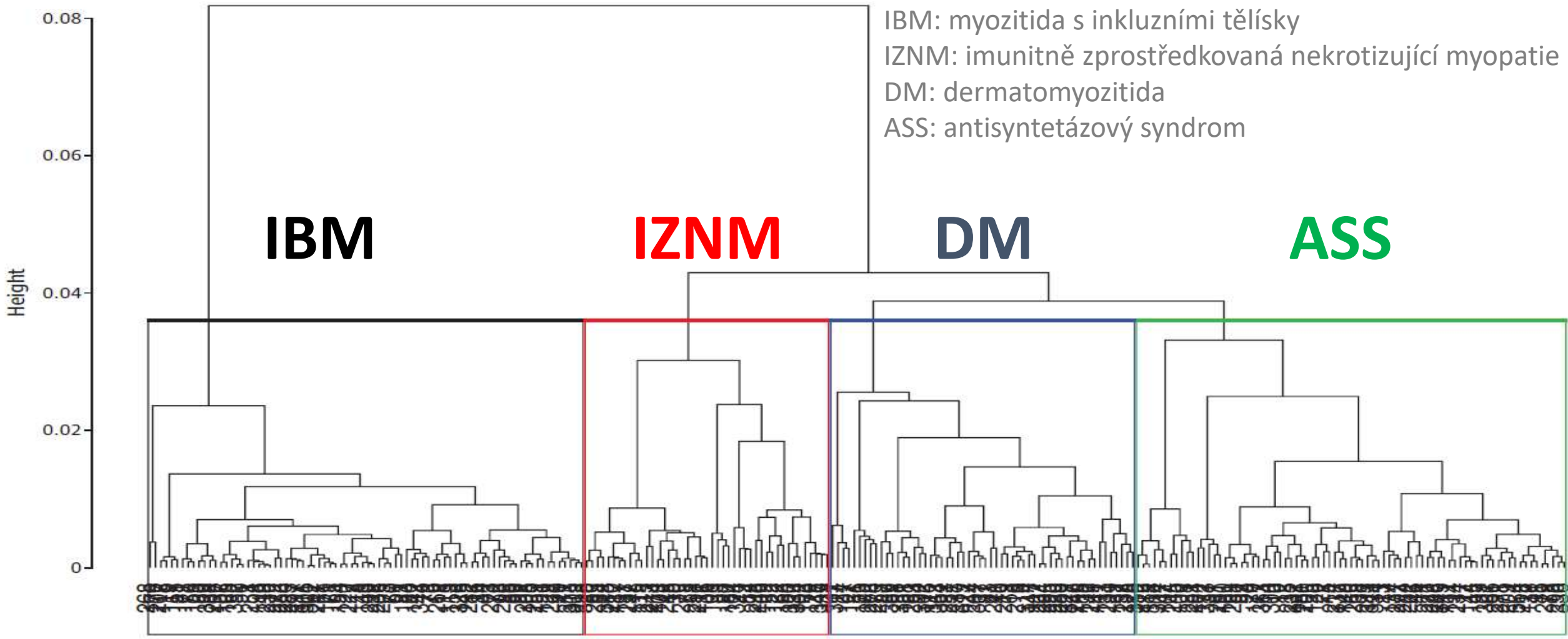
- zvýšená hladina CK
- typické EMG změny a nepřítomnost EMG známek jiného onemocnění
- difuzní či fokální edém ve svalové tkáni v MRI při STIR sekvenci
- specifická autoprotilátka pro myozitida v séru

Svalová biopsie:

- endomysióvní zánětlivý infiltrát (T lymfocyty)
- perivaskulární, perimysióvní zánětlivý infiltrát
- exprese MHC-1 molekul na povrchu vláken
- depozita MAC (membrane attack complex) v malých cévách
- perifascikulární atrofie
- mnoho nekrotických svalových vláken

Dendrogram fenotypů IZM

N=260



Autoprotilátky u IZM

- Přítomné u většiny nemocných s IZM
- Dělí se na:
 - s myozitidou asociované (MAA)
 - pro myozitidu specifické (MSA)
- MSA se vzájemně vylučují a jsou asociované s určitým fenotypem

Název	Četnost	Klinické projevy
Antisyntetázové protilátky		
anti-Jo1 anti-PL-7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Ha, anti-Zo	anti-Jo-1 20-30% ostatní jsou vzácnější	Antisyntetázový syndrom (myozitida, intersticiální plicní postižení, artritida, horečka, Raynaudův fenomén, prsty mechanika). Může dominovat postižení plic (spíše u jiných protilátek než anti-Jo1).
Protilátky specifické pro DM		
Anti-Mi2	5-10%	DM, obvykle dobře odpovídá na léčbu
Anti-TIF 1γ	15-20%	DM, často paraneoplastická
Anti-NXP2	1-17% (častější u dětí)	Kalcinóza, možná asociace s malignitou
Anti-MDA5	0-13% (častější v Asii)	Klinicky amyopatická DM, kožní vředy, intersticiální plicní postižení
Anti-SAE	6-8%	Klinicky amyopatická DM s pozdějším rozvojem myozitidy
Protilátky specifické pro IZNM		
Anti-SRP	5%	IZNM, postižení myokardu, refrakterní na léčbu
Anti-HMGCR	6%	IZNM, většinou v souvislosti s užíváním statinů

Klasifikace myotoxicity statinů (SRM) podle fenotypu

Třída	Fenotyp	Incidence	Definice
SRM 0	CK < 4x norma	1,5-26%	Nejsou svalové příznaky
SRM 1	Myalgie, snesitelné	0,3-33%	Příznaky s normální CK
SRM 2	Myalgie, nesnesitelné	0,02-0,2%	Příznaky, CK < 4x norma Odezní po vysazení statinu
SRM 3	Myopatie	0,005% ?	CK >4x a < 10x ULN ± příznaky Odezní po vysazení statinu
SRM 4	Závažná myopatie	0,11% ?	CK >10x a < 50x + příznaky Odezní po vysazení
SRM 5	Rabdomyolýza	0,0001-0,008%	CK >10x, postižení ledvin + příznaky nebo CK >50x
SRM 6	IZNM	0,0002% ??	anti-HMGCR+, HMGCR exprese v biopsii Neodezní po vysazení statinu

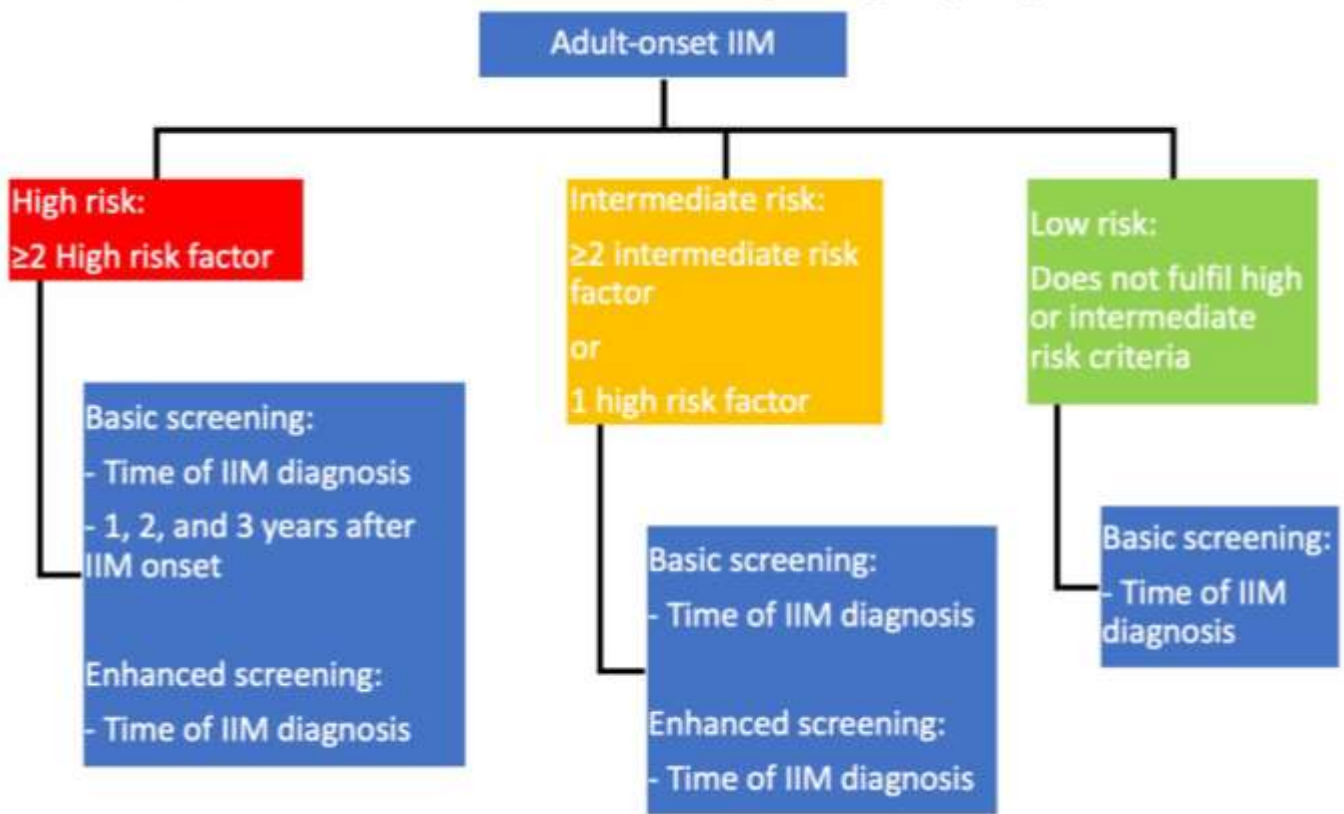
Návrh doporučeného screeningu malignit u IZM

Risk factors

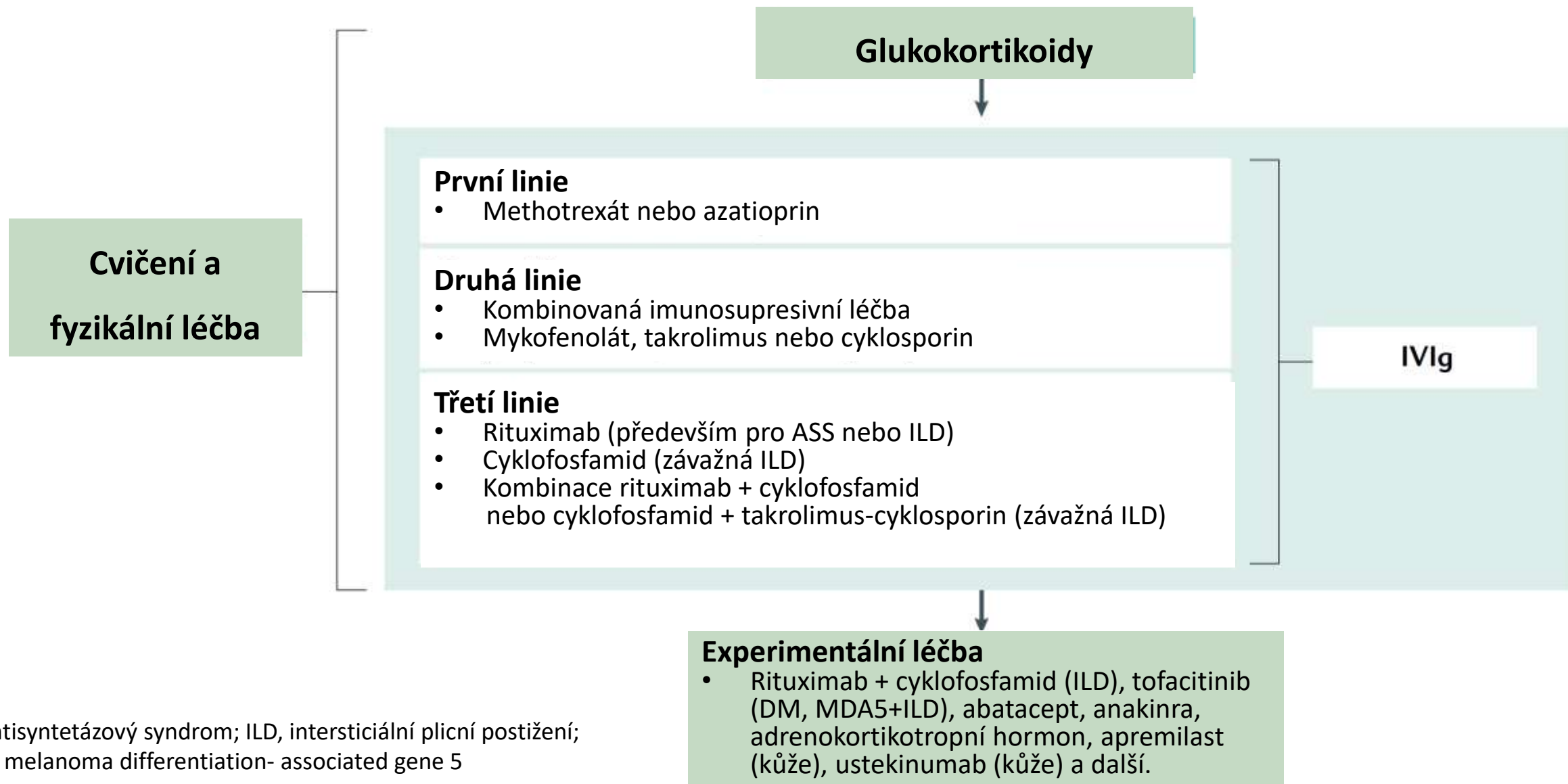
Low risk - <ul style="list-style-type: none"> - Anti-synthetase syndrome - Overlap IIM/connective tissue disease-associated myositis - Anti-SRP positivity - Anti-Jo1 positivity - Non-Jo1 ASS antibody positivity - Myositis-associated antibody positivity (PM-Scl, Ku, RNP, Ro/La [SSA/B]) - Raynaud's - Inflammatory arthropathy - Interstitial lung disease 	Intermediate risk - <ul style="list-style-type: none"> - CADM - PM - IMNM - Anti-SAE1 positivity - Anti-HMGCR positivity - Anti-Mi2 positivity - Anti-MDAS positivity - Male sex 	High risk - <ul style="list-style-type: none"> - DM - Anti-TIF1-gamma positivity - Anti-NXP2 positivity - Age >40 years at IIM onset - Persistent high disease activity despite immunosuppressive therapy - Dysphagia (moderate to severe) - Cutaneous necrosis
--	---	--

Screening panels

Basic screening (in addition to country/region-specific age and sex appropriate cancer screening programmes): <ul style="list-style-type: none"> - Comprehensive history - Comprehensive physical examination - Complete blood count - Serum liver function tests - Serum erythrocyte sedimentation rate - Serum C-reactive protein - Serum protein electrophoresis - Urinalysis - Plain chest X-ray radiograph 	Enhanced screening: <ul style="list-style-type: none"> - CT scan of the neck, thorax, abdomen, and pelvis - Cervical screening (i.e. smear test)* - Mammography* - Prostate-specific antigen* - CA-125 - Abdo/trans-vaginal USS for ovarian cancer - Faecal occult blood* <p>*If not already part of country/region-specific age and sex appropriate screening programmes.</p>
---	--



Léčba IZM



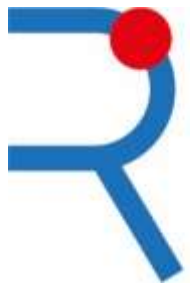
ASS, antisyntetázový syndrom; ILD, intersticiální plicní postižení; MDA5, melanoma differentiation- associated gene 5

Nedostatečná odpověď na léčbu

- chybná diagnóza
- nedostatečně agresivní léčba nebo steroidní myopatie
- poškození svalů spíše než přetrvávající aktivita
- okultní malignita (zvláště u dermatomyozitidy)
- skutečná rezistence na léčbu

Shrnutí

- Polymyozitida je raritní
- Průkaz MSA má význam pro
 - Diagnostiku
 - Prognózu
 - Terapii nemocných
- Typ a agresivita léčby závisí na konkrétním klinickém scénáři
- Zvláště u dermatomyozitidy je třeba myslet na paraneoplastickou etiologii

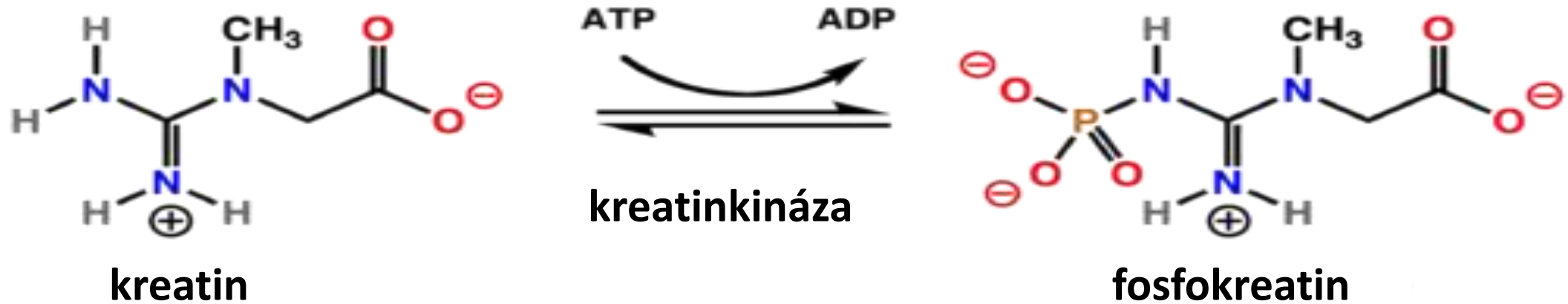


Revmatologický
ústav

Diferenciální diagnóza zvýšené hodnoty CK

MUDr. Heřman Mann, PhD

CK



Izoenzymy: CK-MM, CK-MB, CK-BB

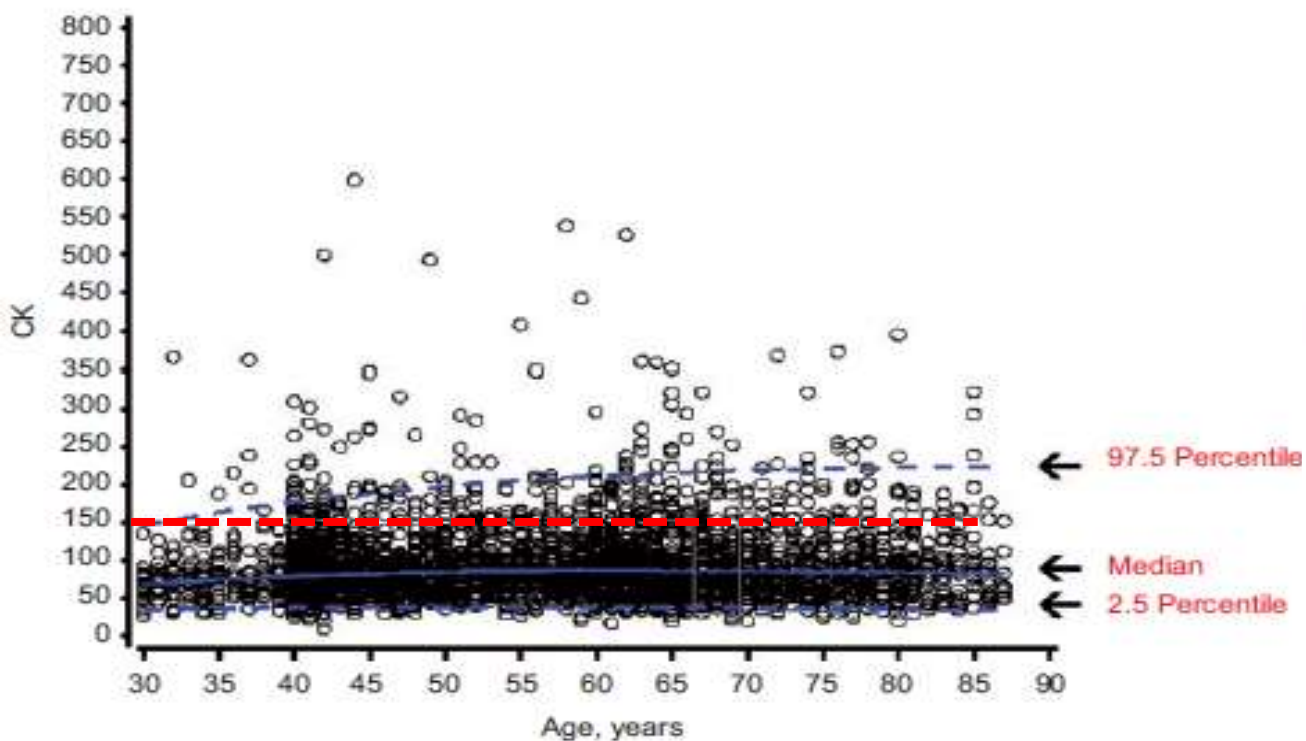
kosterní sval: 98% CK-MM, 2% CK-MB

myokard: 70% CK-MM, 25-30% CK-MB

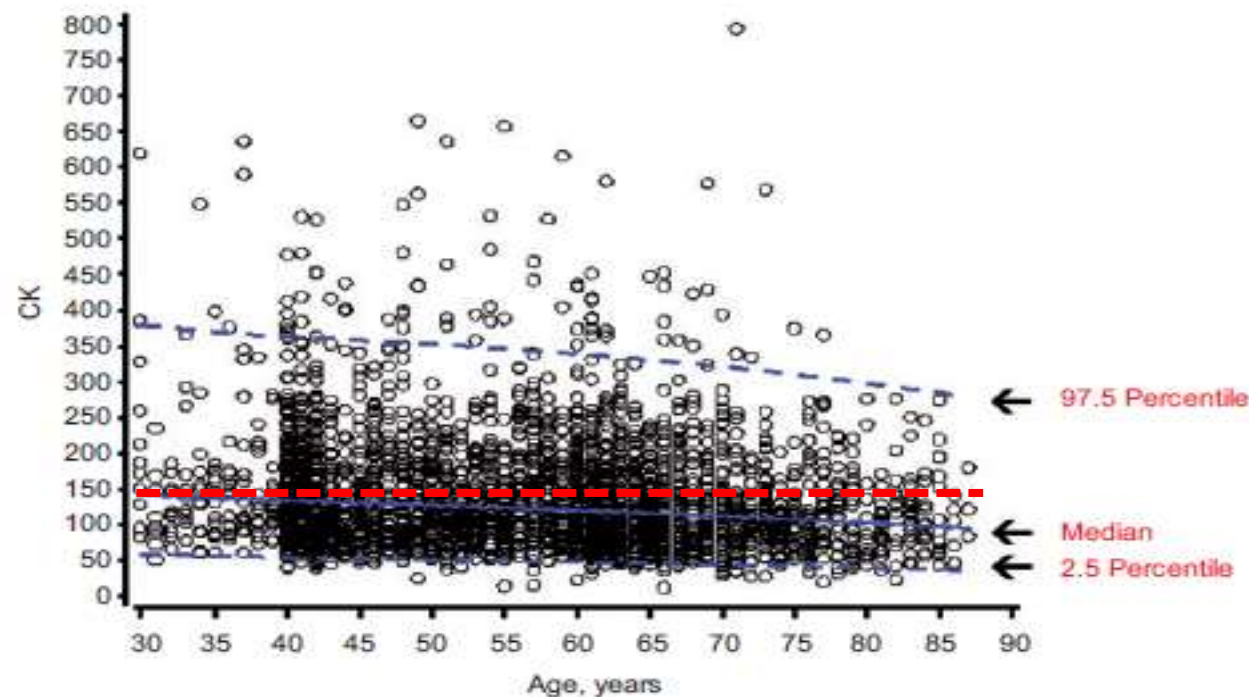
CK-BB ve všech tkáních

Distribuce CK podle věku a pohlaví

ženy



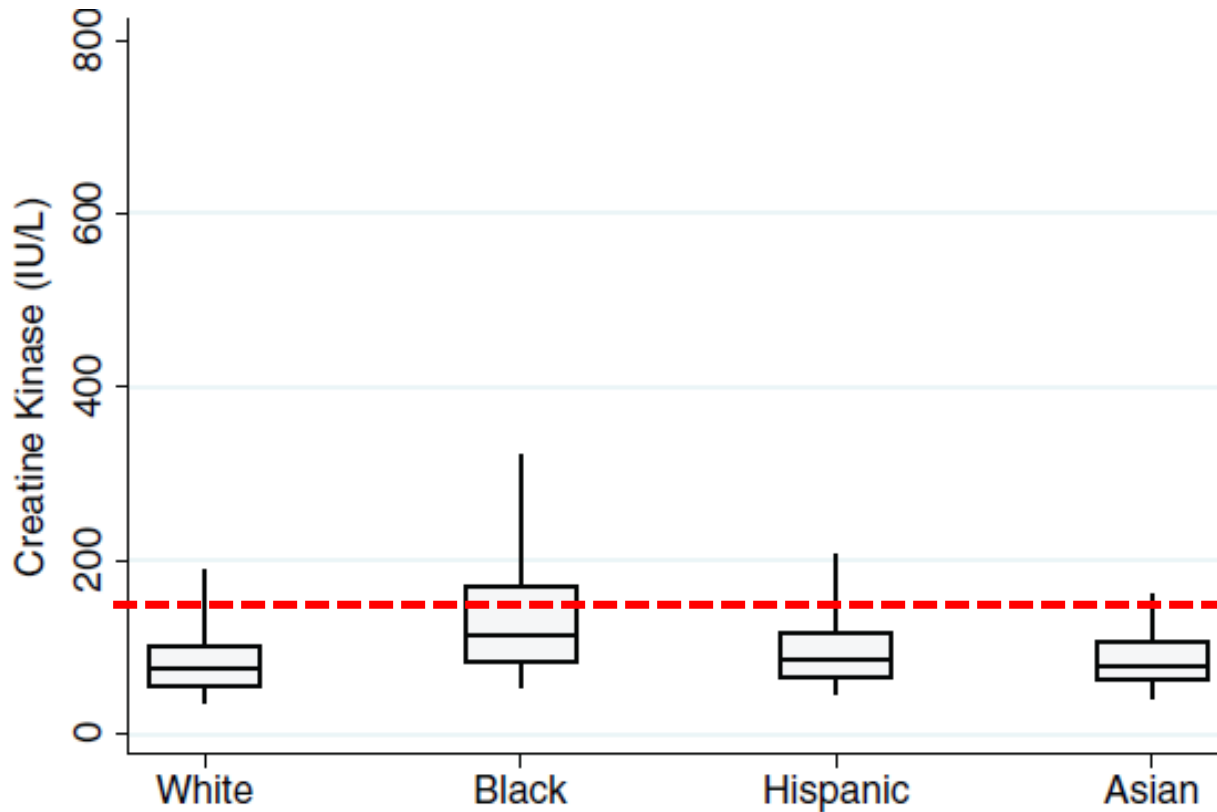
muži



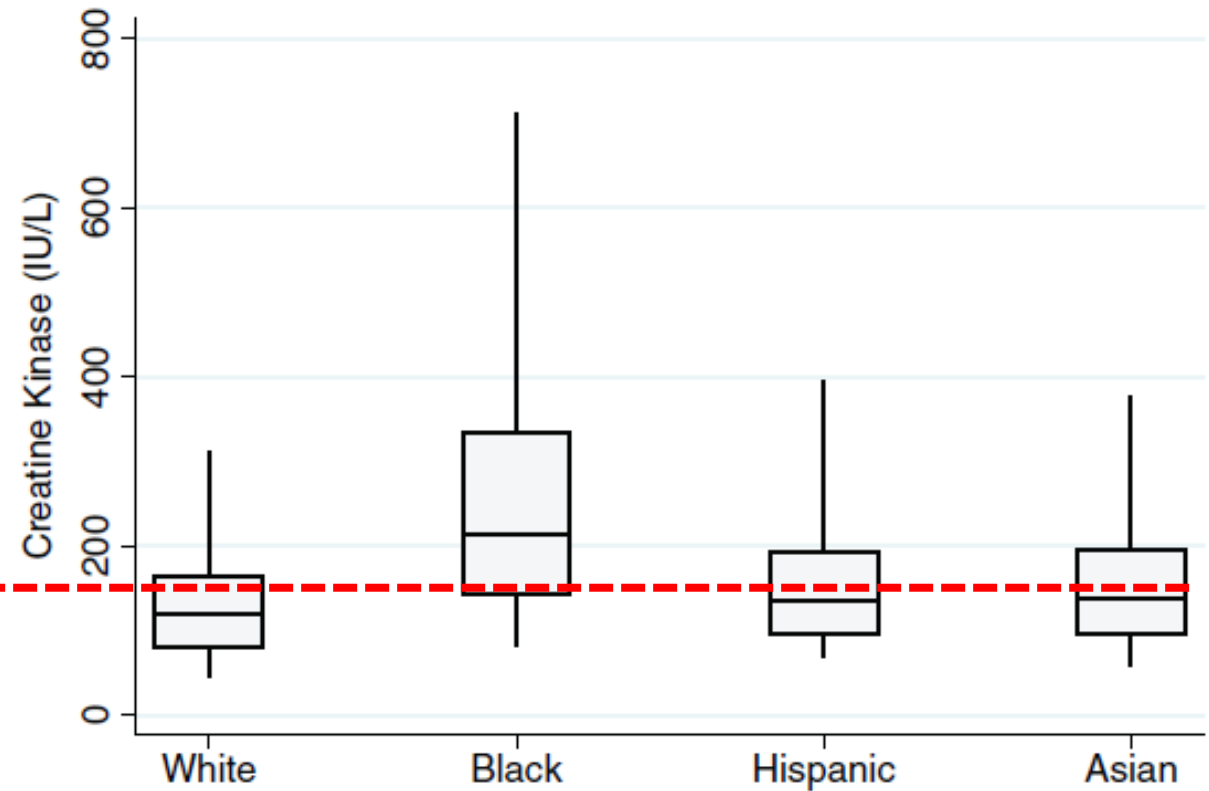
převod hodnot CK: 150 U/l = 2,5 μ kat/l

Distribuce CK podle pohlaví a rasy

ženy



muži



převod hodnot CK: 150 U/l = 2,5 μ kat/l

Hodnoty CK po fyzické zátěži

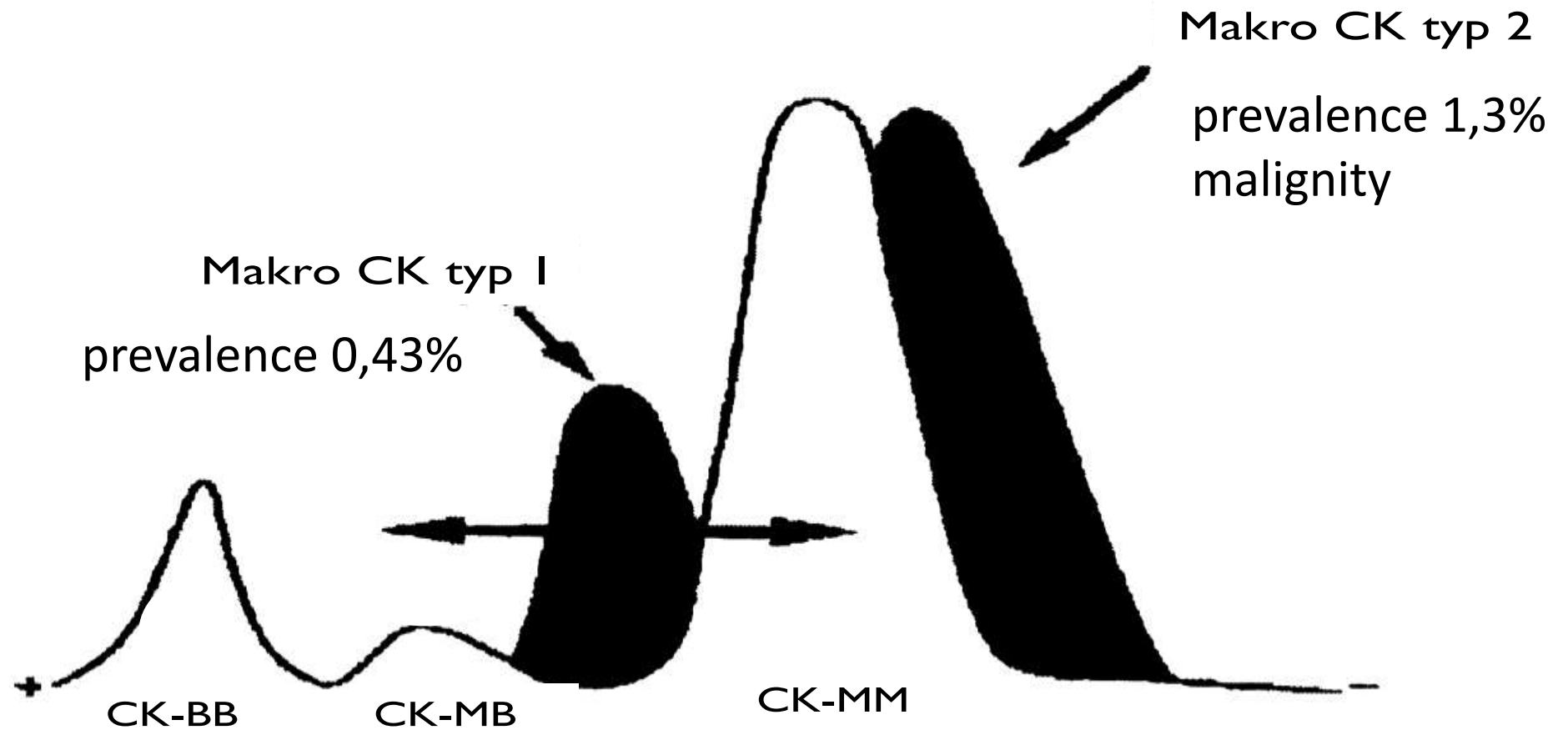
	Baseline CK	Day 3 CK	Day 7 CK	Day 14 CK
Mean (IU/L)	223	734	1,226	667
Range	34–3130	76–10,243	56–35,056	80–5518
Median (IU/L)	157	478	567	486
Abnormal	24.50%	88.50%	84.20%	87.10%
>5× normal	1.20%	12.40%	26.50%	13.30%
>10× normal	0.00%	3.90%	11.30%	2.80%
>50× normal	0.00%	0.00%	0.90%	0.00%

převod hodnot CK: 150 U/l = 2,5 µkat/l

„Ne-nervosvalové“ příčiny elevace CK

Fyzická zátěž	
Poranění svalů	pády, operace, porod, intramuskulární injekce, epileptický záchvat, elektromyografie, akupunktura
Metabolické poruchy	hypokalemie, hyponatremie, hypofosfatemie
Endokrinopatie	hypotyreóza, hypertyreóza, hyperparatyreóza, akromegalie, Cushingův syndrom
Jiná onemocnění a stavy	onemocnění srdce, onemocnění ledvin, syndrom obstrukční spánkové apnoe, celiakie, neuroakantóza, malignita, těhotenství
Virové infekce	chřipka, SARS-CoV-2, rotaviry, varicella zoster, cytomegalovirus, enteroviry
Jiné infekce (především u imunokompromitovaných jedinců)	grampozitivní, gramnegativní, anaerobní a atypické bakterie, oportunní houby, prvoci a parazité
Léčiva	statiny, fibráty, antiretrovirotika, betablokátory, klozapin, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, hydroxychlorochin, psychofarmaka, izotretinoin, inhibitory proteinových kináz
Drogy	alkohol, amfetaminy, kokain, heroin
MakroCK	

Makro CK



CK-MB > 15-20% = makro CK typ 1

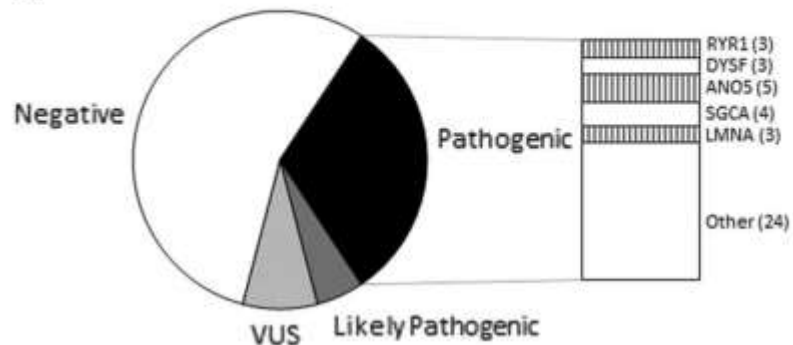
Lze se dobrat diagnózy?

Study	Number of patients diagnosed/ total number of patients
Brewster et al. ⁶⁹	10/14 (71.4%)
Dabby et al. ⁴³	3/40 (7.5%)
D'Adda et al. ⁷⁵	6/55 (10.9%)
Fernandez et al. ⁵²	57/104 (54.8%)
Joy and Oh ⁶⁶	15/19 (78.9%)
Lilleng et al. ⁷⁴	4/97 (4.1%)
Malandrini et al. ⁷⁰	3/37 (8.1%)
Prelle et al. ⁶⁰	21/114 (18.4%)
Simmons et al. ⁶⁷	6/20 (30%)
Total	125/445 (28.1%)

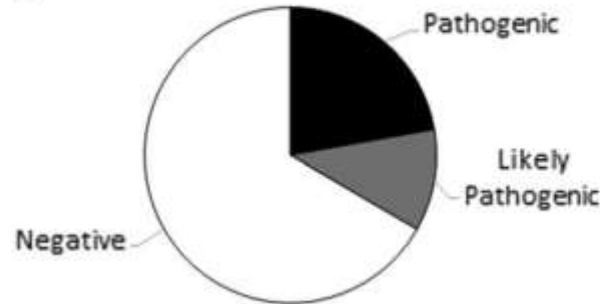


Lze se dobrat diagnózy (2023)?

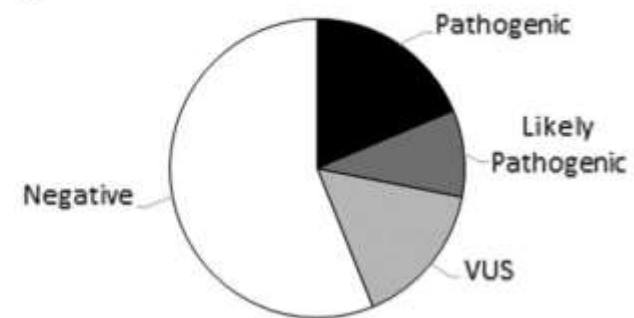
Svalová slabost



Recidivující rabdomyolýza



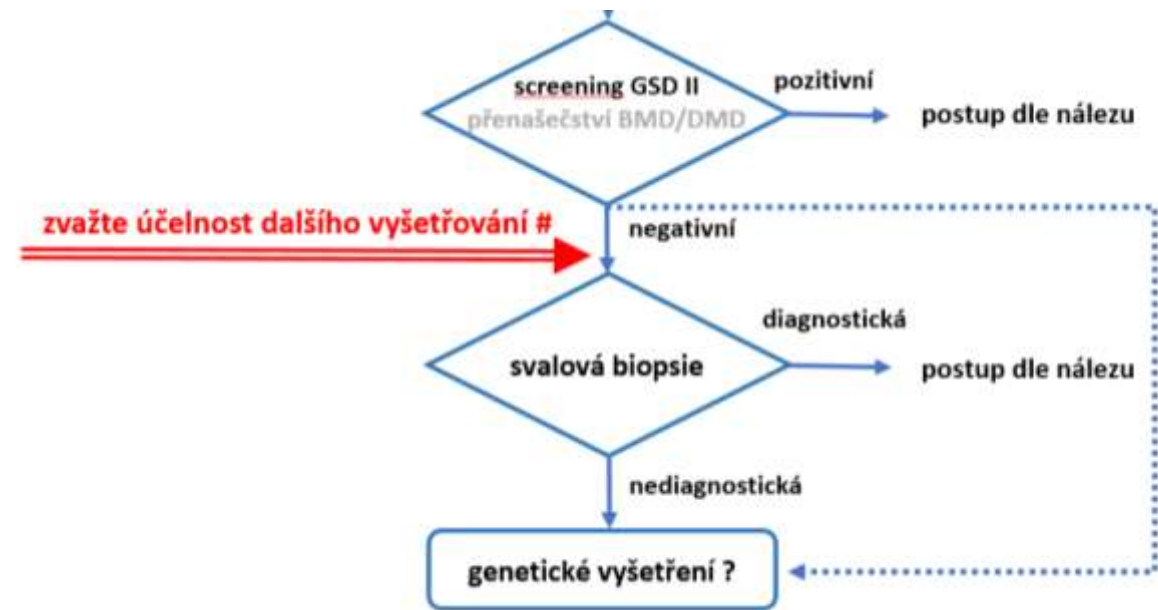
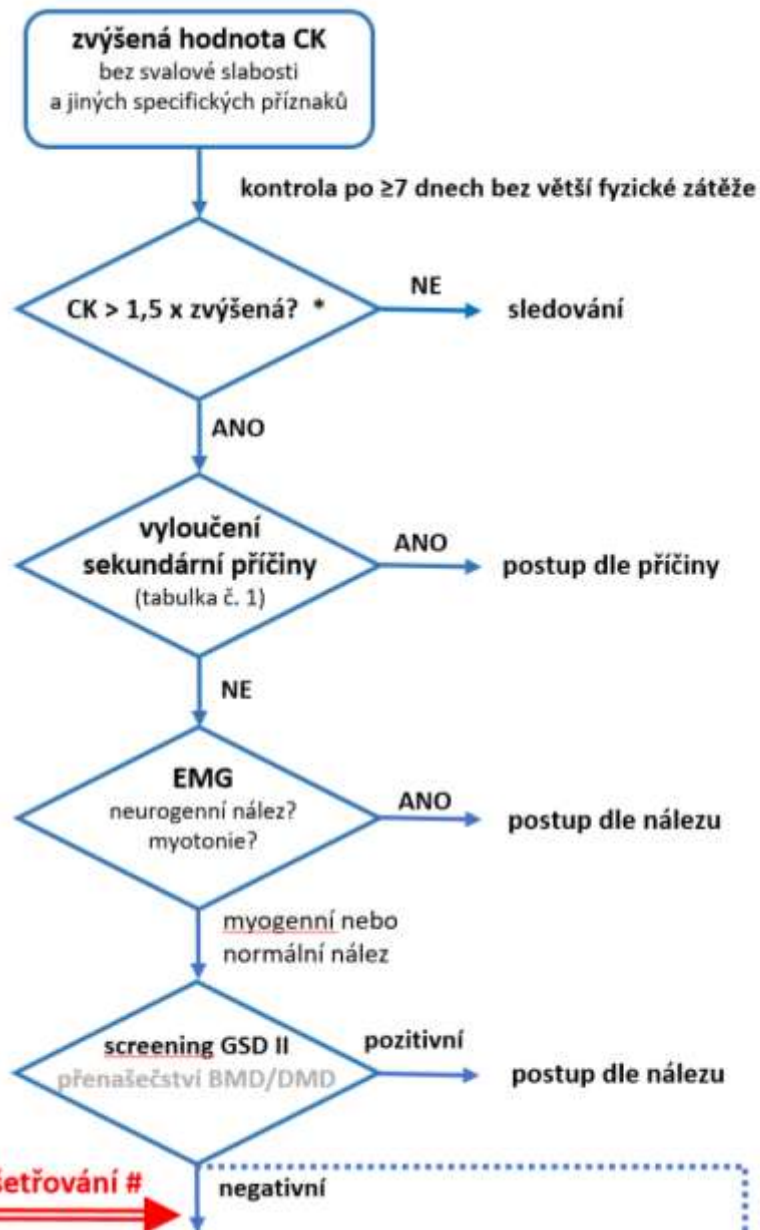
Asymptomatická elevace CK



- Při použití metod NGS lze asi u třetiny nemocných s idiopatickou hyperCKemií odhalit patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty genů spojených s myopatiemi.
- Některé z těchto mutací mohou být spojené s rizikem maligní hypertermie, proto je třeba před plánovaným operačním výkonem informovat anesteziologa o diagnóze idiopatické hyperCKemie.

Jaká je prognóza hyperCKemie?

- 31 nemocných s idiopatickou hyperCKemií
- Pečlivě neurologicky vyšetřeni, většinou včetně EMG a svalové biopsie
- Nejčastější stesky : únava a myalgie
- Sledování průměrně 7,2 roku – bez výraznějších změn
(1x polyneuropatie)



* při použití adekvátní horní hranice podle pohlaví a rasy (viz text)

rizikové faktory myopatie: významná rodinná anamnéza, mladší věk, vyšší hodnota CK, abnormální nález na EMG

Použité zkratky: BMD/DMD: Beckerova a Duchennova svalová dystrofie, CK: kreatinkináza, GSDII: glykogenóza typu II (Pompeho choroba)

Závěr

- Referenční laboratorní rozmezí CK neodráží realitu
- Zvýšení CK (i výrazné) je poměrně časté
- Příčin může být mnoho
 - non-neuromuskulární (např. léky, endokrinopatie)
 - neuromuskulární
- Svalová biopsie nemusí vždy objasnit příčinu
- Podrobné vyšetření pouze v indikovaných případech
- Idiopatická hyperCKémie mívá benigní prognózu