

# Miopatii inflamatorii idiopatice (MII)

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

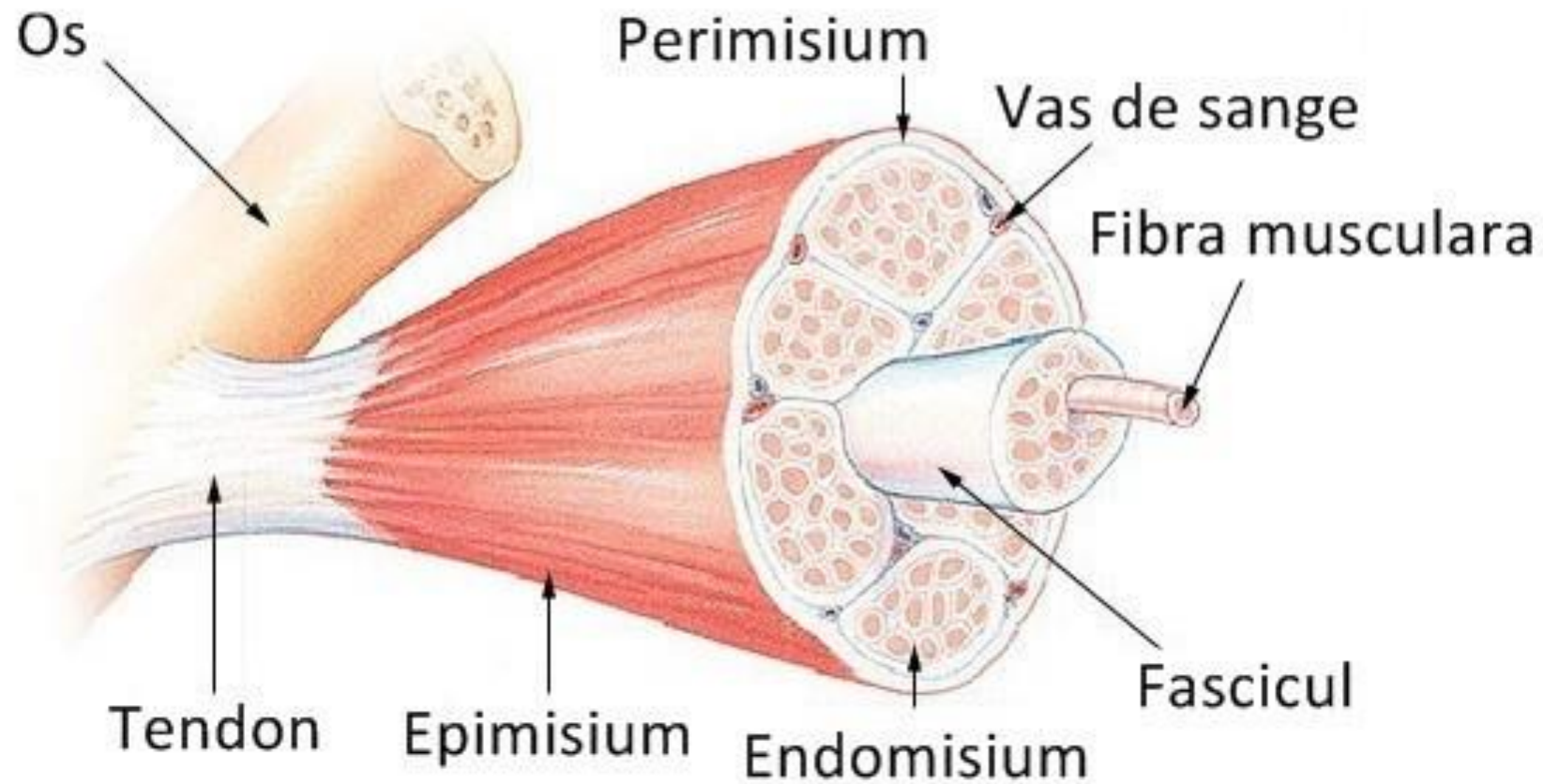
- Boli rare
- Incidenta: 1,1 – 19/1000.000/an
- Prevalenta: 2,4 – 33/100000
- 2 varfuri – 10 - 15ani - predomina dermatopolimiozita
- - 40 – 60ani – predomina polimiozita
- Raport F/B – 2,5/1

# Etiopatogenie

## 1. Factori imuni:

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

# Structura muschiului scheletic



# Mecanisme imune - Dermatomiozita

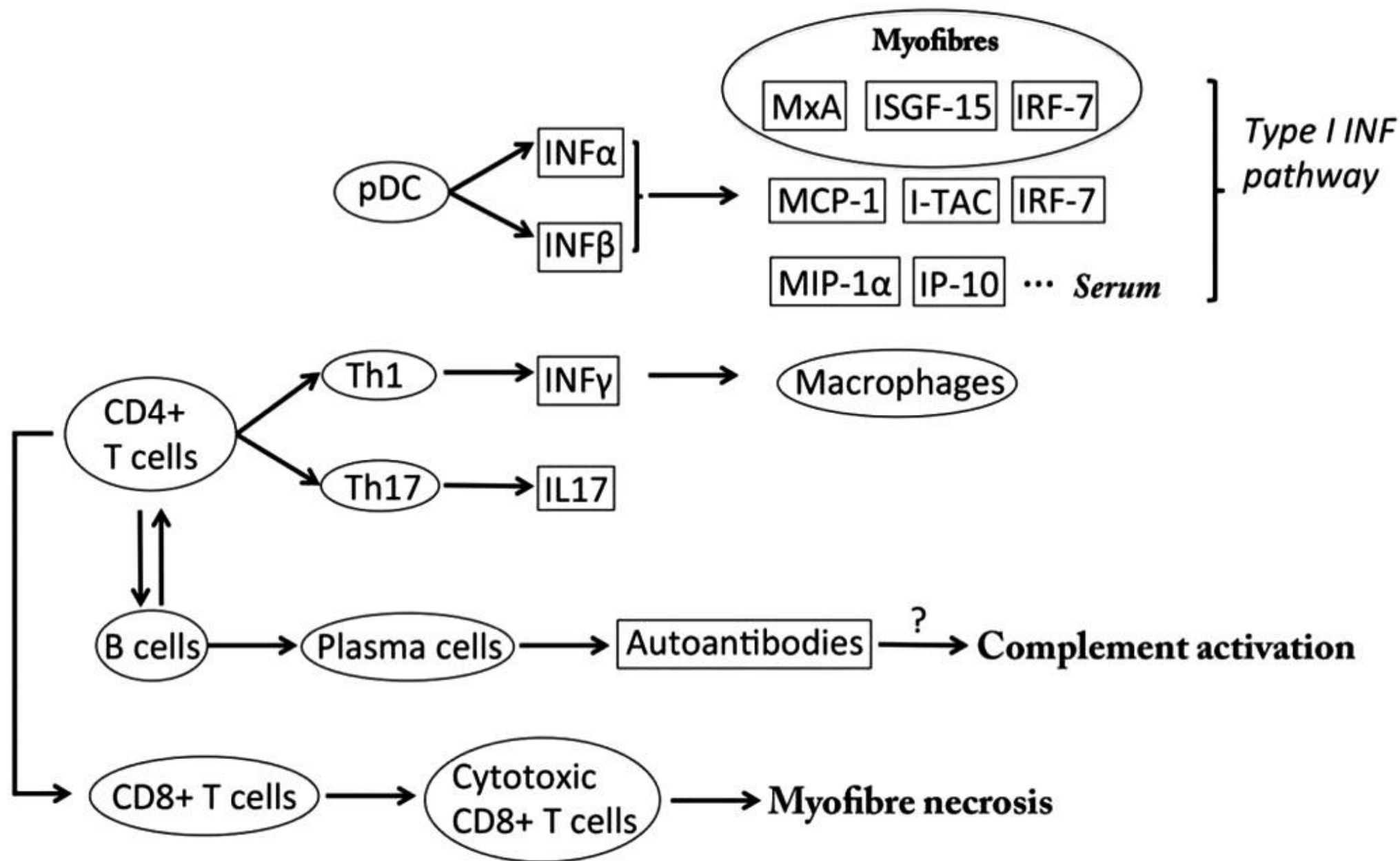
- infiltrat limfocitar LB – in regiunea perivasculara →→fractiuni complement (CAM C5/9)→→leziune vasculara cu microangiopatie si ischemie musculara
- asociaza LT (CD 4) – **perimisium si perivascular**
- rar LT (CD8) in endomisum

\*\*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 $\alpha$  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, pnemopatie 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



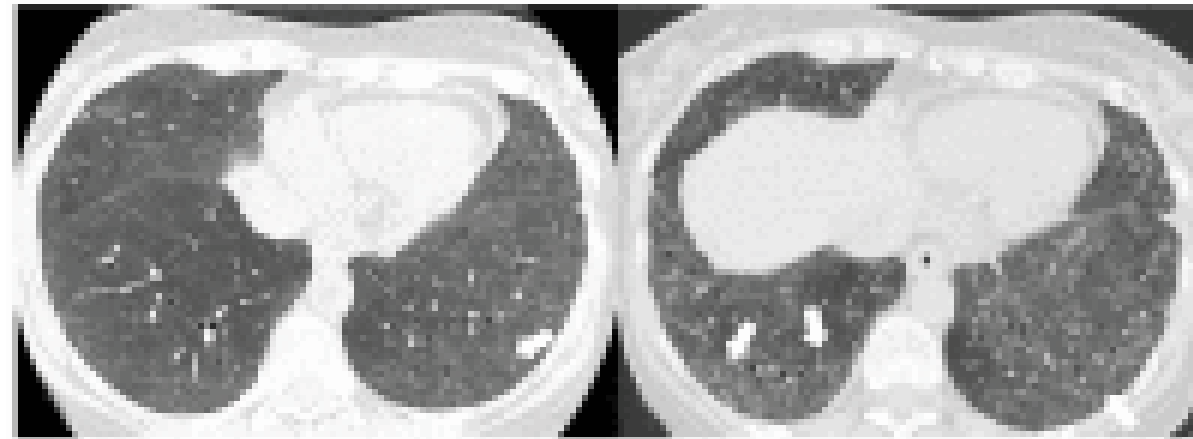
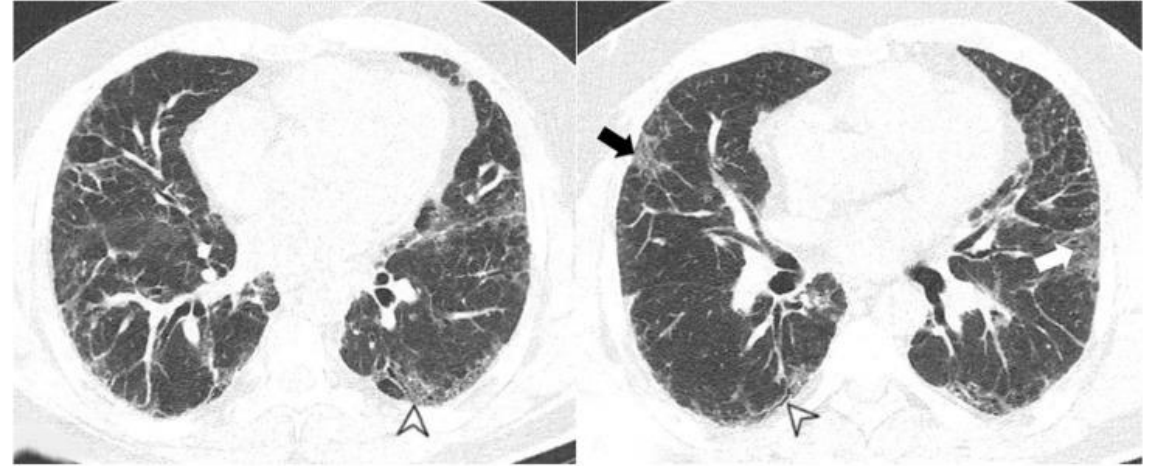
# Manifestari viscerale

## 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

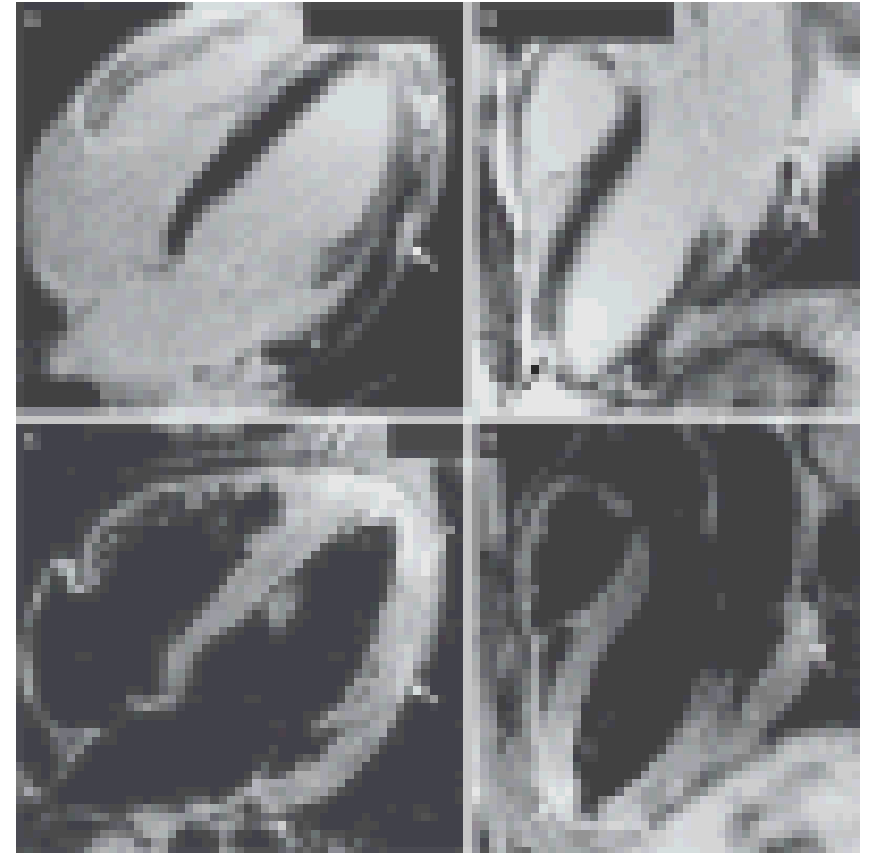


# Manifestari viscerale

## 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

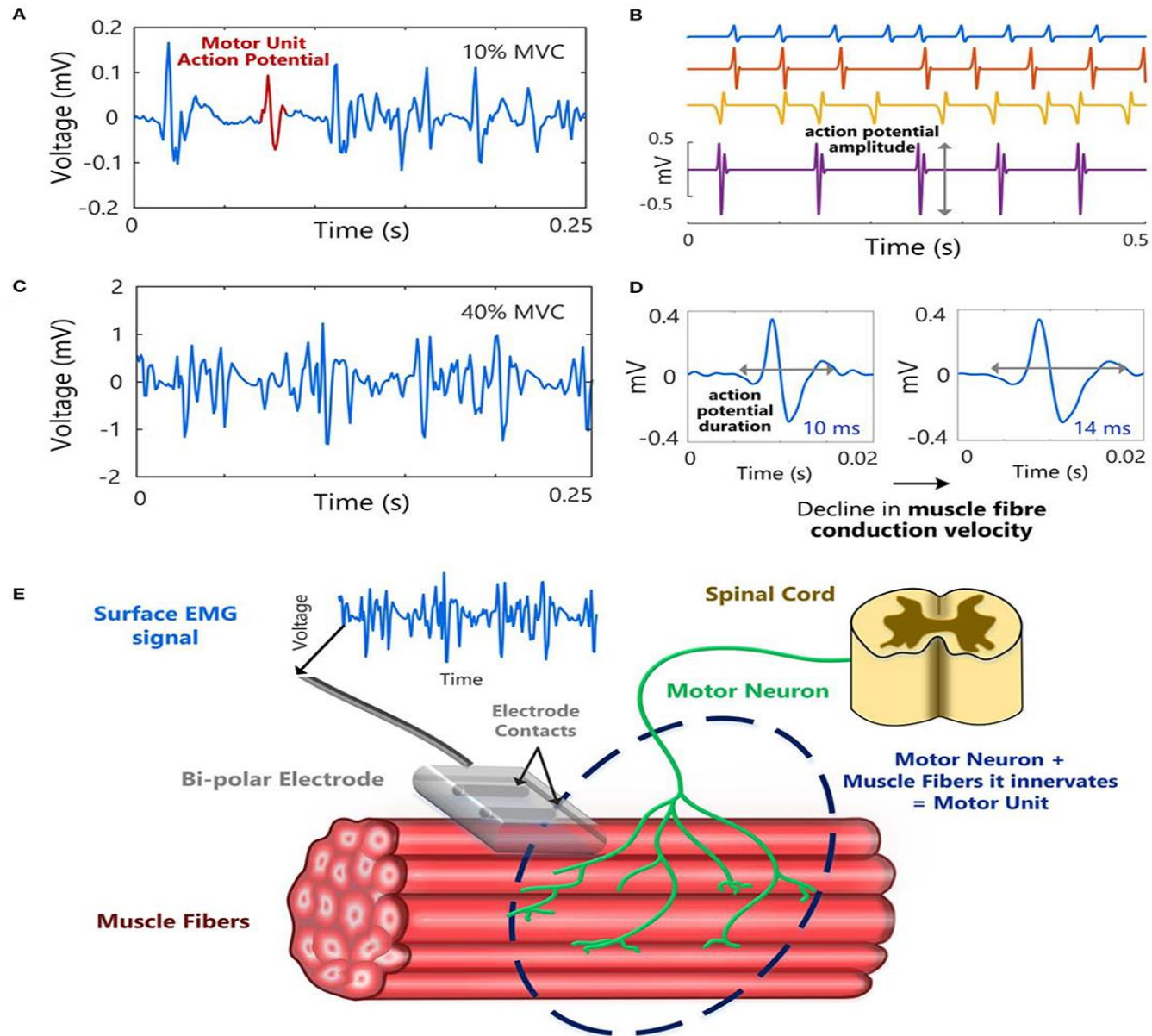
# Electromiografia

Traseu miopatic:

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

40% pacienti au triada completa

10% pot avea EMG normal



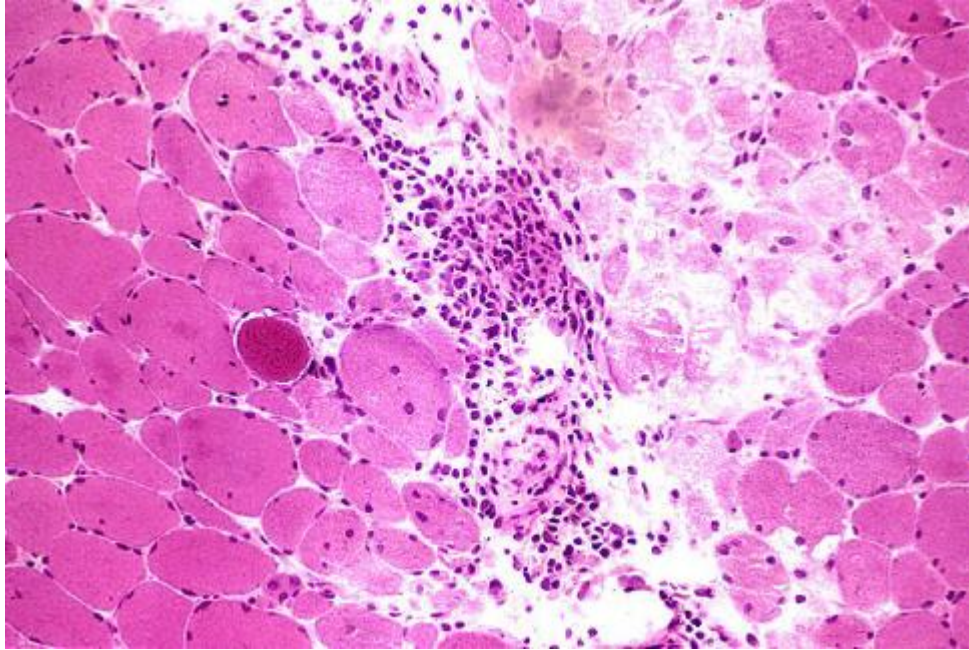
# Biopsia musculara

## 1. Faza initiala:

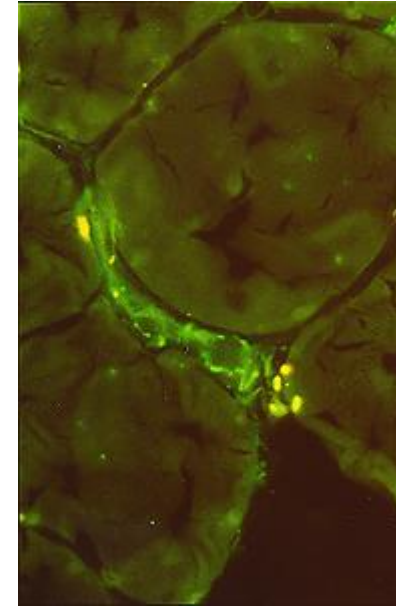
- degenerescenta vacuolara a fibrelor musculare; necroza miofibrilara dispusa focal sau segmentar, infiltrate mono limfocitar in endomisium si perimisium cu invadarea fibrelor musculare in PM/MCI
- infiltrat perivascular in DM cu tromboze si microinfarcte

## 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

# Criteria 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 mecaicului

\* 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  $\beta$  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 diferential

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 copilurie 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

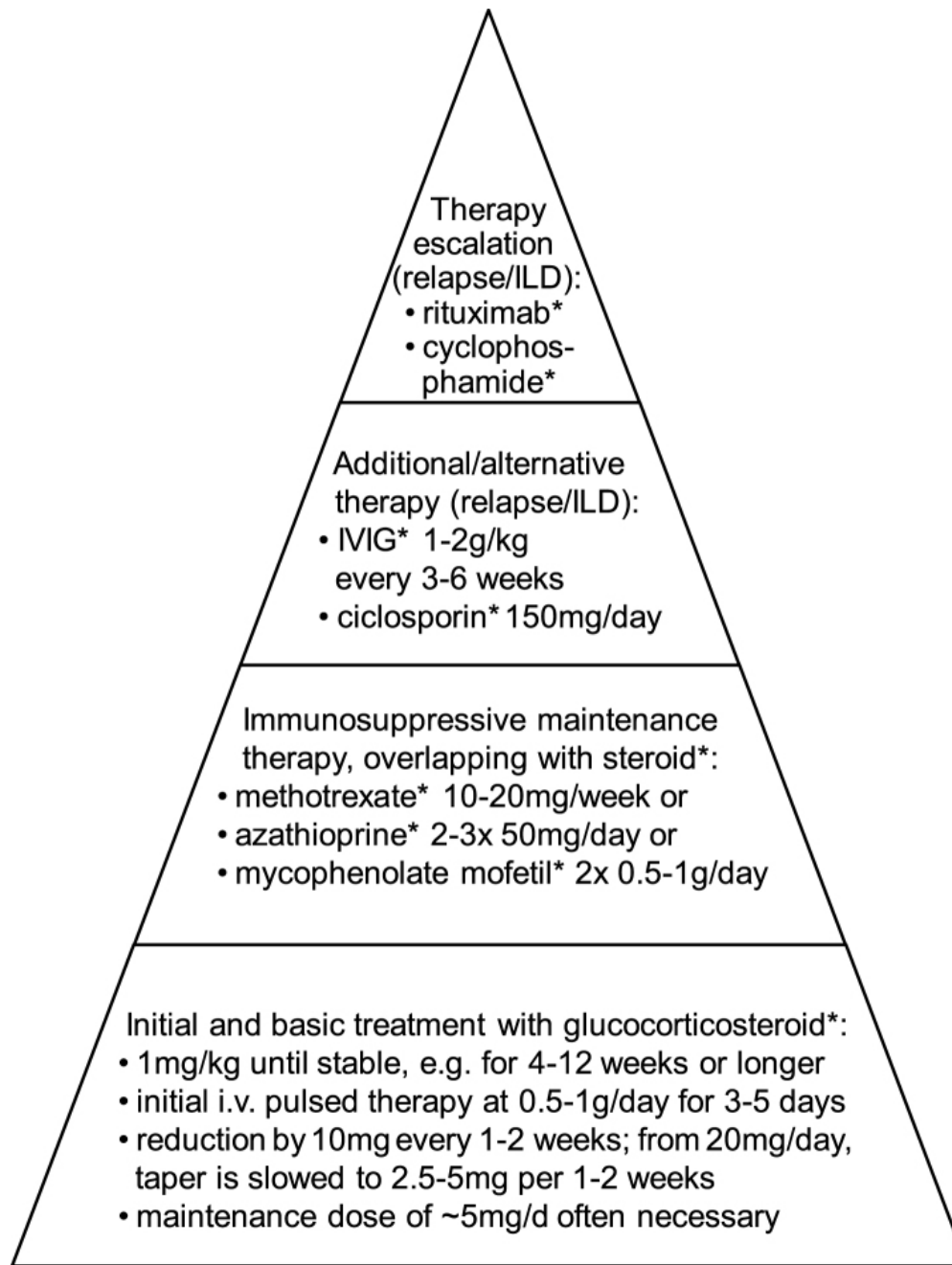
Forme rezistente la corticoterapie:

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

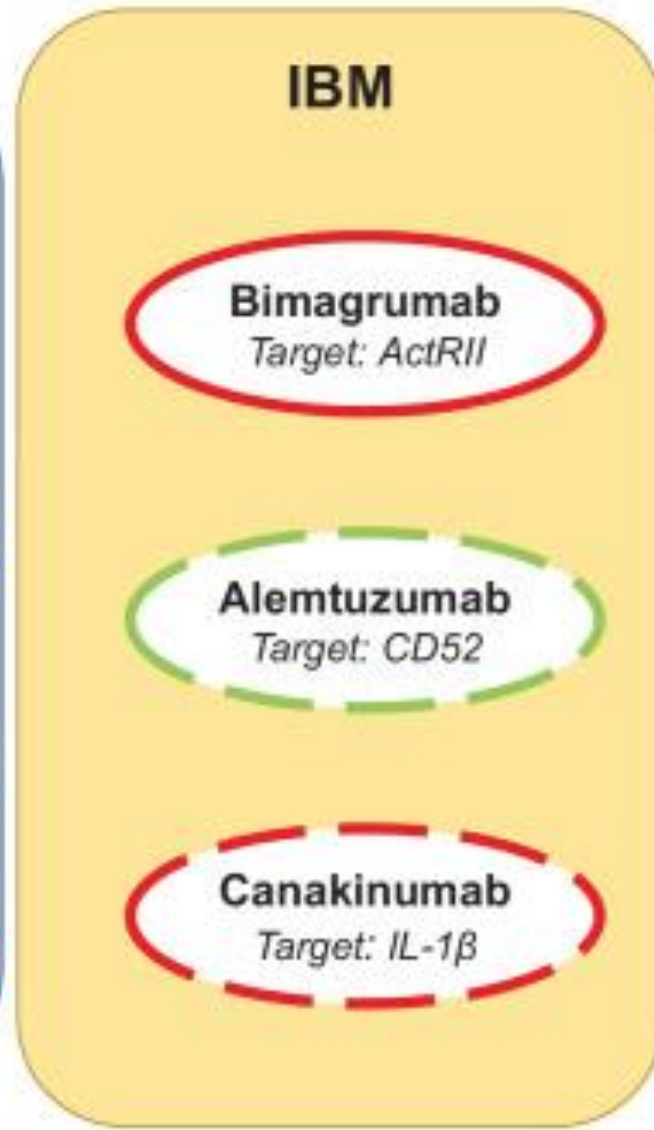
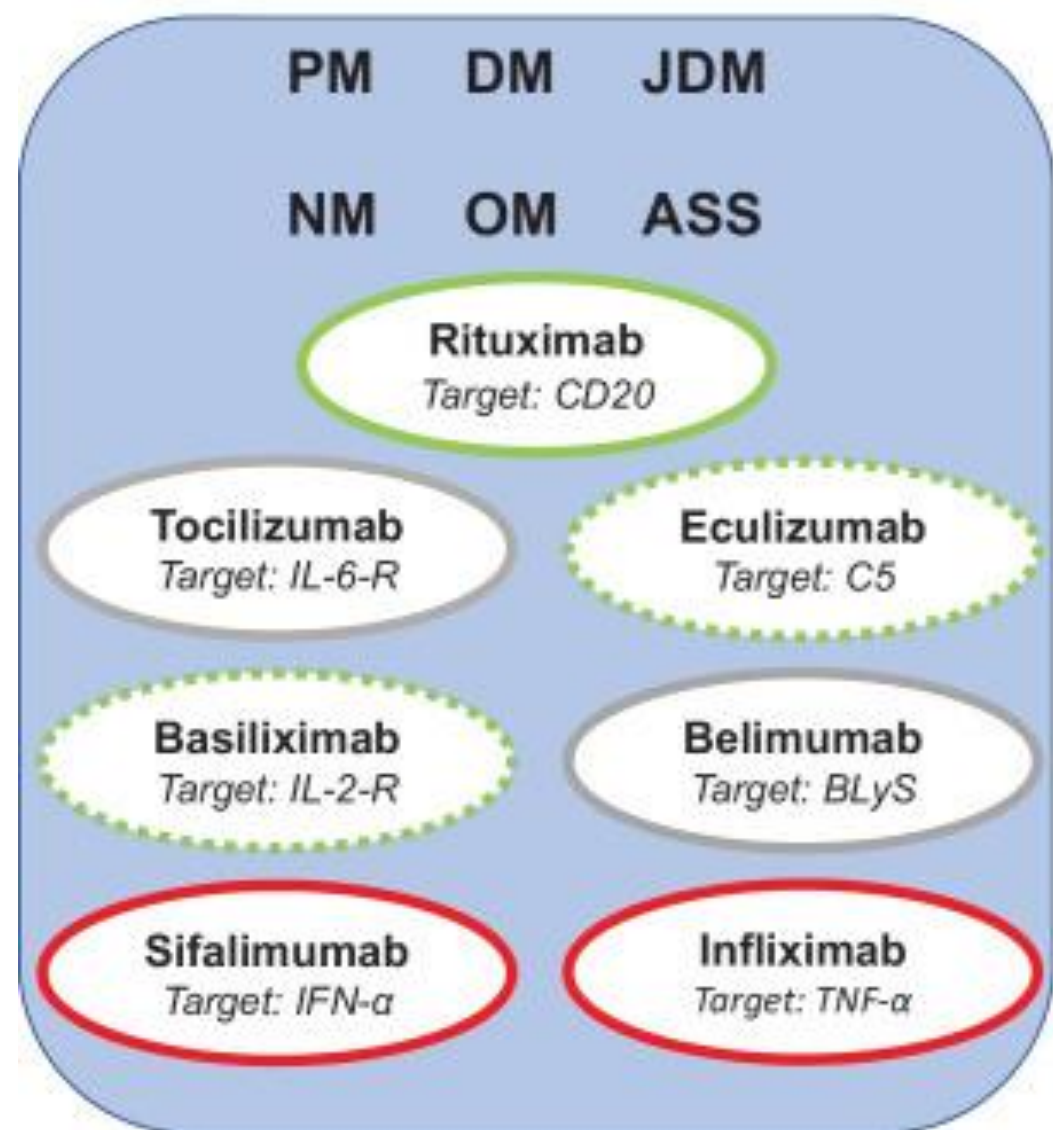
Forme rezistente la corticoterapie si imunosupresoare:

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