

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

PATOGENEZA POLIMIOZITISA I DERMATOMIOZITISA PATHOGENESIS OF POLYMYOSITIS AND DERMATOMYOSITIS

Jadranka Morović-Vergles ♦ Joško Mitrović

Sažetak

Idiopatske upalne miopatije, koje uobičajeno nazivamo miozitis, heterogena su skupina bolesti od koji su polimiozitis i dermatomiozitis najpoznatije. Ova heterogena skupina kroničnih poremećaja dijeli zajedničko kliničko obilježje slabost proksimalnih mišića i, u tipičnim slučajevima, histološki nalaz nakupina upalnih sta-

nica u mišićnom tkivu. Četiri su glavna tipa idiopatskih upalnih miopatija: dermatomiozitis, polimiozitis, miozitis inkluzijskih tjelešaca i imunogeno-posredovane nekrotizirajuće miopatije (autoimune nekrotizirajuće miopatije). Kliničke i histopatološke različitosti među njima upućuju na različite patogenetske procese.

Ključne riječi

polimiozitis, dermatomiozitis, idiopatske upalne miopatije, patogeneza

Summary

The idiopathic inflammatory myopathies, collectively called myositis, are a heterogeneous group of diseases of which polymyositis and dermatomyositis are the best known. These heterogeneous group of chronic disorders sharing the clinical symptom of muscle weakness and, in typical cases, inflammatory cell infiltrates in muscle tissue. There are four major types

of idiopathic inflammatory myopathies: dermatomyositis, polymyositis, inclusion body myositis and immune-mediated necrotizing myopathies (autoimmune necrotizing myopathies). Clinical and histopathological distinctions between these conditions suggest that different pathogenic processes underline each of the inflammatory myopathies.

Keywords

polymyositis, dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathies, pathogenesis

Uvod

Polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) ubrajaju se u idiopatske upalne miopatije (1,2). Idiopatske upalne miopatije (često nazivane miozitisima) heterogena su skupina autoimunih mišićnih poremećaja nepoznatog uzroka od kojih su PM i DM najpoznatije (1,2). Ova dva entiteta imaju zajedničko kliničko obilježje - slabost proksimalnih mišića koje obično progredira tijekom nekoliko tjedana odnosno mjeseci i patohistološki nalaz nakupina upalnih stanica (upalnih infiltrata) u mišićima (3). Histološke značajke DM i PM uključuju nekrozu mišićnih vlakana, degeneraciju i regeneraciju te nakupine upalnih stanica. Imunogeno posredovane nekrotizirajuće miopatije (eng. *immune-mediated necrotizing myopathies* - *IMNM*) odnosno autoimune nekrotizirajuće miopatije (eng. *necrotizing autoimmune myopathy* - *NAM*) predstavljaju zaseban oblik autoimunih miopatija u kojima je značajno manje izražen upalni proces i nalaz upalnih stanica nego u PM odnosno

DM. Poseban entitet predstavlja i miozitis inkluzijskih tjelešaca (eng. *inclusion body myositis* - *IBM*) koji većina autora ubraja u skupinu upalnih miopatija (4). Naime, patohistološki nalaz u IBM sličan je onom u PM odnosno DM. Međutim, za razliku od bolesnika s PM, DM ili IMNM ovi bolesnici imaju klinički jedinstveni obrazac mišićne slabosti (progresivnu slabost proksimalnih i distalnih mišića udova), a liječenje imunosupresivima nije učinkovito za razliku od PM, DM odnosno IMNM (5). DM, PM i IMNM tipično se očituju slabošću proksimalnih mišića, povišenim vrijednostima mišićnih enzima, tipičnim elektromiografskim nalazom i histološkim nalazom upalnog procesa i/ili nekroze mišićnih vlakana u biopsiji mišića. Većina bolesnika s idiopatskim upalnim miopatijama ima jedno od autoantitijela specifičnih za miozitis (eng. *myositis-specific autoantibodies* - *MSA*), koja su udružena s određenim kliničkim fenotipom (3).

Kliničke i/ili histopatološke razlike među upalnim miopatijama upućuju na različite patogenetske mehanizme koji su im u podlozi (2-5). Međutim, do danas precizan mehanizam koji dovodi do tkivne ozljede u upalnim miopatijama nije jasan. Podatak o povezanosti HLA B8, DR3 i DRw52 u pojavljivanju DM/PM, obiteljska pojava bolesti te povezanost pojedinih alela

Patogeneza DM

Patogenetski mehanizmi DM nisu u potpunosti jasni. Dvije hipoteze nastoje objasniti patogenezu DM. Jedna, u kojoj je oštećenje mišićnih vlakana posljedica antitijelima i komplementom posredovane mikroangiopatije (3,4) i druga, u kojoj centralnu ulogu u uzrokovanju ozljede kapilara, mišićnih vlakana i keratinocita ima interferon tipa 1 (4).

Tipično, ali ne i patognomonično, histopatološko obilježje DM nalaz je upalnih stanica oko krvnih žila (perivaskularno) često udruženo s perifascikularnom atrofiom. Većina upalnih stanica su CD4⁺ plazmacitoidne dendritičke stanice (eng. *plasmacytoid dendritic cells* - PD-Cs). Ove stanice nalaze se i u epidermisu kože bolesnika od DM. Poznato je da su plazmacitoidne dendritičke stanice izvor interferona tipa 1 i da im je kapacitet stvaranja interferona i 1000 puta veći od drugih vrsta stanica koje proizvode IFN (8). U bolesnika s DM na perifascikularnim mišićnim vlaknima (što je specifično za DM) i u epidermisu očituje se protein, miksovirus-otporni protein A (MxA), kojeg inducira interferon tipa 1. Nedavno su u bolesnika s amiotičnim DM (DM bez slabosti mišića uz tipične kožne promjene) nađena autoantitijela na IFIH1 koji se još naziva i MDA-5, protein kojeg inducira IFN (9). Na osnovu tih i drugih nalaza, pretpostavlja se da nastanak DM može biti potaknut IFN. Naime, PDC nakon stimulacije toll-like receptora (TLR-9 i TLR-7) počinju stvarati IFN tipa 1. I autoantitijela vezana na DNK ili RNK u mišićima bolesnika od DM mogu stimulirati PDC

Patogeneza PM i IBM

Imunosni mehanizmi uključeni u patogenezu PM slični su onima odgovornim za nastanak miozitisa inkluzijskih tjelešaca usprkos različitom kliničkom fenotipu PM i IBM i usprkos veće kliničke sličnosti PM i DM. Zajednički nalaz u PM i IBM koji upućuju na slične mehanizme ozljede uključuje u endomiziju nalaz T stanica koje okružuju i prožimaju mišićna vlakna (prvenstveno CD8⁺, ali i CD4⁺), makrofaga, plazma stanica i mijeloidnih dendritičkih stanica (MDC) (11). Glede patogeneze PM i IBM postoje jasni podaci koji potkrijepljuju važnost adaptivne imunosti odnosno antigen-ovisne citotoksičnosti posredovane CD8⁺T stanicama usmjerenim na mišićna vlakna na kojima se očituje MHC I antigen. Treba naglasiti da normalna mišićna vlakna ne iskazuju ni MHC I niti MHC II antigene. Međutim, u PM i IBM

s određenim autoantitijelima i kliničkom slikom bolesti upućuje na važnost nasljeđa u razvoju bolesti (6,7). Slaba korelacija između količine upalnih stanica u mišićima i stupnja kliničkog očitovanja oštećenja mišića u žarištu je znanstvenog istraživanja posljednjih godina pa se uz imune spominju i neimuni mehanizmi u patogenezi miozitisa.

na lučenje IFN tipa 1 (slično kao u SLE), dok bi oštećenja mišićnih vlakana mogla nastati zbog neprimjerenog i trajnog stvaranja i nakupljanja proteina induciranih IFN u miofibrilama. Ova hipoteza ne objašnjava smanjeni broj kapilara koji se javlja vrlo rano u DM.

Druga hipoteza upućuje da su oštećenja mišićnih vlakna u DM posljedica antitijelima i komplementom posredovane mikroangiopatije. U DM primarni ciljani antigen jest endotel endomizijskih kapilara, a manje velikih krvnih žila. Bolest započinje antitijelima usmjerenim na endotelne stanice i aktivacijom komplementa do formacije C5b-9 (MAC) tj. litičke komponente kompletnog puta tj. kompleksa koji napada membranu (MAC, od eng. *membrane attack complex*). MAC, C3b i C4b nađeni su u ranoj fazi u serumu i kapilarama bolesnika i prije pojave upalnih ili strukturnih promjena u mišićima (10). Dakle, prema ovoj hipotezi dolazi do kompletnom posredovanih oštećenja (vakuolizacije i nekroze) kapilara, perivaskularne upale i oštećenja mišićnih vlakana. Karakterističan nalaz perifascikularne atrofije u DM najvjerojatnije je posljedica relativne hipoperfuzije u perifascikularnim zonama (10,11). Nadalje, oslobođeni kemokini i citokini dovode do pojačane ekspresije VCAM-I i ICAM-I na endotelnim stanicama što pospješuje izlaz upalnih stanica i citokina kroz stijenke krvnih žila u peri i endomizijski prostor. U histološkim preparatima u nakupinama stanica imunohistokemijski su utvrđeni limfociti B, CD4⁺ stanice i PDC.

izrazita ekspresija MHC nalazi se već u ranoj fazi bolesti čak i na mišićnim vlaknima koja su izvan područja upale. Na osnovu *in vitro* pokusa poznato je da brojni citokini (INF, TNF- α) i kemokini dovode do pojačane ekspresije MHC I. S obzirom da se u mišićima bolesnika od PM i IBM nalaze visoke vrijedosti nekih navedenih citokina zaključuje se da je pojačana ekspresija MHC I povezana s kontinuiranom prisutnošću citokina. CD8/MHC-I lezija karakteristična je za IBM i PM jer se ne javlja ni u mišićnim distrofijama niti u ne-imunosnim miopatijama (3,11). Nekrozu mišićnih vlakana uzrokuju CD8⁺T limfociti koji sadržavaju granule perforina i granzima. Perforin pozitivne CD8⁺ T stanice očituju i kostimulacijske molekule, a također su u pokusima *in vitro* i citotoksične za autologne miofibrile (12).

Međutim, usprkos svemu gore navedenom, mehanizam oštećenja mišićnih vlakana u IBM slabo je poznat. Neka oštećenja posljedica su izravnog djelovanja citotoksičnih T limfocita, dok u drugih nema jasnog uzroka morfoloških promjena. Pretpostavka je da se aktiviraju degenerativni putevi s vakuolizacijom i taloženjem amiloidnih depozita što je vjerojatno razlog da je IBM otporan na imunoterapiju (12).

Patogeneza imunogeno posredovanih nekrotizirajućih miopatija odnosno nekrotizirajućih autoimunih miopatija (NAM)

Imunogeno posredovana nekrotizirajuća miopatija, u kojoj su prisutna raštrkana nekrotična mišićna vlakna, može nastati u različitim stanjima uključujući paraneoplastički poremećaj, pri uzimanju nekih lijekova (primjerice, statina), udružena s virusnim infekcijama, udružena sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva ili bez jasnog uzroka (12-14). To je upalna miopatija posredovana makrofazima i vjerojatno antitijelima (12-14). Kadkad je udružena s anti-SRP antitijelima (15). SRP (kratica od eng. *signal recognition particle*) je citoplazmatski protein koji ima više podjedinica. Procjena je da se anti-SRP antitijela nalaze u oko 4% bolesnika s autoimunim miopatijama koje se klinički očituju brzo progresivnim tijekom i izrazitom slabosti mišića (15). Za razliku od DM, PM ili IBM u IMNM

Autoantitijela

Podatak da do 80% bolesnika s PM ili DM (ali puno manje s IBM) ima autoantitijela upućuje osim na njihovu iznimnu dijagnostičku važnost i na značaj B stanica i humoralne imunosti u upalnim miopatijama (3-4, 11-17). Najčešća autoantitijela u miozitisima su antinuklearna antitijela. Neka antitijela se često nalaze i u drugim sistemskim upalnim bolestima vezivnog tkiva (anti-SSA, anti-SSB i dr.) a nazivamo ih antitijelima udruženim s miozitisima i označavamo kraticom MAA (od eng. *myositis-associated autoantibodies*). Druga antitijela koja nazivamo antitijelima specifičnim za miozitis (MSA), više su specifična za miozitis premda se ne nalaze isključivo u bolesnika s miozitisima već i u drugih, primjerice u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća (13, 17, 18). Anti-Jo-1 antitijela tj. anti-histidil-tRNK sintetaze antitijela koja se nalaze u oko 20-30% bolesnika s PM i DM udružena su s kliničkim entitetom poznatim kao antisintetaza sindrom (17, 18). Razina anti-Jo-1 antitijela povezana je s aktivnosti bolesti, a rezultati istraživanja jasno upućuju da ova autoantitijela mogu djelovati kao "most" između urođenog i adaptivnog imunog odgovora koji vodi u

Zaključak

Posljednjih godina povećano je razumjevanje patogenetskih mehanizama autoimunih miopatija. Značaj i važnost dijagnostičke upotrebljivosti MSA koja se nala-

Za razliku od IBM, u PM se uglavnom nalaze i cirkulirajuća autoantitijela (3, 12). Nasuprot DM, u PM nalaze se difuzna oštećenja mišićnih vlakana, povećana ekspresija MHC I antigena na mišićnim vlaknima, pa se čini da je oštećenje mišićnih vlakana direktno posredovano s CD8+ citotoksičnim T limfocitima koji okružuju i prožimaju miofibrile dok se znakova vaskulopatije ne nalazi.

upalne stanice nisu prisutne ni perivaskularno niti endomizijalno, a ne nalazi se, kao u DM, perifascikularne atrofije. Od imunih stanica u mišićima u maloj količini prisutni su makrofazi koji odstranjuju nekrotična mišićna vlakna.

U statinskoj IMNM utvrđeno je da dolazi do povećane ekspresije HMGCR (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze) (14, 16). Poznato je da statini izrazito povećavaju ekspresiju HMGCR. Pretpostavlja se da ova povećana ekspresija proteina potiče nastanak anti-HMGCR autoantitijela. Kad jednom miopatski proces započne i nakon što bude prekinuto uzimanje statina, anti-HMGCR odgovor može se nastavljati i održavati s trajno visokim razinama HMGCR proteina u regenerirajućim mišićnim vlaknima (16).

slom tolerancije i autoimunu destrukciju mišića. Pretpostavlja se da nepoznati "trigger" otklon (primjerice, virus ili neki drugi infekcijski agens) uđe u dišni sustav, vodi promjeni histidil-tRNK sintetaze u plućima i stvaranju anti-Jo-1 antitijela koja su čest nalaz u bolesnika s intersticijskom bolesti pluća. Kad nezrele dendritičke stanice dođu u kontakt s antigenom (u ovom slučaju histidil-tRNK sintetazom), aktiviraju se i sazriju u učinkovite stanice koje predočavaju antigen (17, 18). Poznato je da se u mišićnom tkivu i u koži bolesnika od miozitisa nalaze i nezrele i zrele DC. I PDC su, prisutne u velikom broju u anti-Jo-1 pozitivnih bolesnika. Također je poznato da PDC stvaraju i luče IFN- α , a koji se može naći u mišićima, koži i krvi ovih bolesnika. Autoantigen (histidil-tRNK sintetaza) se očituje u mišićnom tkivu, posebice regenerirajućim vlaknima. I MHC I je također eksprimiran na regenerirajućim vlaknima.

Iako su MSA udružena sa specifičnim kliničkim fenotipom i imaju značajno mjesto u dijagnostici pojedinih miopatija i dalje je nejasan patogenetski značaj pojedinih antitijela.

ze u većine bolesnika s autoimunim miopatijama odavno je prepoznata od kliničara u svakodnevnom radu uz naglasak da su pojedina MSA udružena sa specifičnim

kliničkim fenotipom. Iako su patogenetski mehanizmi autoimunih miopatija i dalje nedovoljno istraženi i prepoznati, jedan oblik IMNM uzrokovan statinima pronalaskom novih autoantitijela je razjašnjen. S obzirom

da autoimunopatije liječimo kao i prije 35 godina s relativno nespecifičnim imunosupresivima, razumjevanje i razjašnjenje patogenetskih mehanizama zasigurno će dovesti i do razvoja novih ciljanih terapija.

Literatura

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
2. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
3. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184:134-53.
4. Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2011;7:343-54.
5. Weihl CC, Pestronk A. Sporadic inclusion body myositis: possible pathogenesis inferred from biomarkers. *Curr Opin Neurol* 2010;23:482-8.
6. O Hanlon TP, Rider LG, Schiffenbauer A, Targoff IN, Malley K, Pandey JP. i dr. Immunoglobulin gene polymorphisms are susceptibility factors in clinical and autoantibody subgroups of the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2008;58:3239-46.
7. Chinoy H, Oilier WE, Cooper RG. Have recent immunogenetic investigations increased our understanding of disease mechanisms in the idiopathic inflammatory myopathies? *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:707-13.
8. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly PA, Shah K, Ho S. i dr. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999;284:1835-7.
9. Walsh R, Kong SW, Yao Y, Jallal B, Kiener PA, Pinkus JL. i dr. Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3784-92.
10. Basta M., Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994;94:1729-35.
11. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathology and Applied Neurobiol* 2011;37:226-42.
12. Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmunity Reviews* 2012;11:203-6.
13. Hak AE, de Paepe B, de Bleecker JL, Tak PP, de Visser M. Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon. *The Netherlands J Med* 2011;69:410-21.
14. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheum* 2011;23:612-9.
15. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J. i dr. Anti-signal recognition particle autoantibodies marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-8.
16. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR. i dr. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713-21.
17. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Sinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1005-8.
18. Rayavarapu S, Coley W, Nagaraju K. An update on pathogenic mechanisms of inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheum* 2011;23:579-84.