

SCLERODERMA LIGA e.V.

Beilage zum Scleroderma INFOBRIEF Nr. 42

Dermatomyositis, Polymyositis, Einschlußkörpermyositis

Klinik, Diagnostik und Therapie

Dieter Pongratz

Einleitung

Die Dermatomyositis, Polymyositis und Einschlußkörpermyositis sind insgesamt seltene entzündlich-immunogene Muskelkrankheiten.

Die Dermatomyositis manifestiert sich meist akut, die Polymyositis subakut, die Einschlußkörpermyositis chronisch. Gemeinsamer klinischer Leitbefund sind progrediente Paresen (Lähmungen) und Atrophien (Verminderung der Muskulatur). Muskelschmerzen werden nur fakultativ und insbesondere bei akuten Stadien beobachtet.

Die technische Diagnostik umfaßt Labormethoden, die Elektromyographie, ggf. Kernspintomographie und schließlich die Muskelbiopsie.

Die Therapie der Dermatomyositis/Polymyositis erfolgt vor allem mit Glukokortikoiden (Kortison) und Azathioprin (Imurek). Eine wirksame Therapie der Einschlußkörpermyositis ist bis heute nicht bekannt.

Die Differentialdiagnose von Myalgien ist groß.

Mesenchymale Muskelschmerzen in Kombination mit Paresen müssen immer an eine entzündliche Muskelkrankheit denken lassen! Es gibt jedoch auch schmerzlos verlaufende Myositiden!

1. Darstellung der Krankheitsbilder

Die 3 Hauptvertreter immunogener entzündlicher Muskelkrankheiten, nämlich:

die Dermatomyositis (DM)

die Polymyositis (IM) sowie

die Einschlußkörpermyositis (Inclusion body myositis; IBM)

verlaufen außerordentlich unterschiedlich. Diese große Variabilität sowie teils vorhandene, teils fehlende Zusatzsymptome (z.B. Hauterscheinungen, z.B. Schmerzen) machen die richtige Verdachtsdiagnose etwa bei einer akuten DM relativ einfach, bei einer chronischen IBM dagegen oft sehr schwer.

1.1 Gemeinsame klinische Kardinalsymptome

Allen 3 Formen gemeinsam ist das Auftreten einer Muskelschwäche und -atrophie, die sich bei der DM typischerweise akut, bei der IM meist subakut, bei der IBM immer sehr chronisch entwickelt.

In aller Regel stehen die proximalen Muskeln von Armen und Beinen im Vordergrund. Nur bei der IBM ist von Anfang an eine deutliche Mitbeteiligung distaler Muskeln charakteristisch.

Die Muskulatur des Pharynx sowie der Kopfheber ist häufig mitbetroffen, was zu Dysphagien und Schwierigkeiten beim Halten des Kopfes führen kann.

Muskelatrophien entwickeln sich erst im Verlauf der Erkrankung. Sie sind bei der chronischen PM sowie insbesondere bei der IBM am ausgeprägtesten und nicht selten auch etwas asymmetrisch. Bei der IBM betreffen sie vor allem einzelne Muskeln.

Muskelschmerzen insbesondere in Form eines überstarken oder inadäquaten Muskelkaters mit bevorzugter Lokalisation in der Tiefe der großen Extremitätenmuskeln finden sich am häufigsten bei der akuten DM. Bei der PM sind sie ein nur fakultatives Symptom, bei der IBM werden sie vermisst.

Differentialdiagnostisch ist die Sensorik normal. Faszikulationen kommen nicht vor. Die Muskeleigenreflexe sind meist erhalten, aber abgeschwächt. Nur bei ausgeprägten Muskelatrophien, insbesondere im Rahmen der IBM können sie fehlen.

1.2 Besonderheiten der einzelnen Formen

Bei der DM sind zusätzliche Hauterscheinungen charakteristisch, welche neben den Muskelsymptomen auftreten oder sogar vorangehen können.

Besonders typisch für das akute Stadium ist das heliotropfarbene Erythem (lilac disease) mit Schwerpunkt im Bereich der Augenlider, der Wangen und des vorderen Halsdreiecks.

Es kann sich auf andere Körperabschnitte (Streckseiten der Extremitäten, Nacken, Brust) ausdehnen. Chronische Stadien zeigen De- und Hyperpigmentierungen.

Im Bereich der Haut über den Knöcheln bilden sich sog. Kollodiumflecke (Gottron'sches Zeichen). Am Nagelfalz zeigen sich schmerzhaft erweiterte Kapillaren (Keinig'sches Zeichen).

Im weiteren Verlauf treten häufig insbesondere bei der kindlichen und jugendlichen Dermatomyositis subkutane Kalzifikationen auf.

Bei der IBM sind der extrem chronische Verlauf, starke Asymmetrien des Muskelbefalles, die oft schon von Anfang deutliche Mitbeteiligung distaler Muskeln sowie selektive, sehr starke Atrophien klinische Besonderheiten. Der nicht selten zu beobachtende Reflexverlust lässt differentialdiagnostisch auch immer wieder an eine Neuropathie denken.

1.3 Mitbefall anderer Organe

Der Mitbefall anderer Organe ist bei der DM am häufigsten, bei der PM seltener und bei der IBM in aller Regel gering. Mit mindestens 50% führt der Befall des Pharynx und des unteren Ösophagus. In bis zu 40% finden sich kardiale Symptome, von Herzrhythmusstörungen angefangen bis hin zur Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie.

Pulmonale Symptome haben eine unterschiedliche Genese. Auf dem Boden von Schluckstörungen kommen Aspirationspneumonien vor. Eine Schwäche der Atemhilfsmuskulatur entwickelt sich eher selten. Eine fibrosierende Alveolitis findet sich bevorzugt bei Patienten mit Jo-1-Syndrom (vgl. Overlapsyndrome). Vaskulitische Komplikationen in vielen anderen Organen finden sich praktisch nur bei der infantilen und juvenilen Dermatomyositis.

1.4 Sonderformen

Paraneoplastische Syndrome

Eine eindeutig Inzidenz mit malignen Tumoren besteht nur für die DM jenseits des 40. Lebensjahres. Für die PM und IBM ist das gehäufte Auftreten eines paraneoplastischen Syndroms nicht bestätigt. Unsicherheiten in der klinischen Differentialdiagnose der einzelnen Formen müssen allerdings einschränkend bedacht werden. Unter den Malignomen ist das kleinzellige Bronchialkarzinom die häufigste Tumorart, gefolgt von Mamma, Magen und Ovar. In Einzelkasuistiken ist das Vorkommen zahlreicher anderer neoplastischer Prozesse beschrieben.

Overlap-Syndrome

Overlap-Syndrome werden überwiegend bei der DM beobachtet. Sie betreffen im wesentlichen die progressive Sklerodermie sowie die Mischkollagenose (Mixed Connective Tissue-Disease).

Das Jo-1-Syndrom ist eine eigene klinische Entität mit den Leitbefunden Myositis und fibrosierende Alveolitis.

Diagnostik

Die heute gültigen diagnostischen Kriterien sind im folgenden zusammengefaßt:

Diagnostische Kriterien / Hauptkriterien

passendes klinisches Bild

Erhöhung der CK (Kreatinkinase) im Serum

elektromyographischer Nachweis eines sog. Myopathiemusters mit pathologischer Spontanaktivität in Ruhe

Muskelbiopischer Nachweis einer entzündlichen Muskelerkrankung ggf. einer speziellen Form bzw.

klinischer bzw. serologischer Nachweis einer anderen entzündlichen Bindegewebserkrankung oder von Myositis-assoziierten Antikörpern (Overlap-Syndrom)

Zusatzkriterium

kernspintomographischer Nachweis eines "Muskelödems"

2.1 Labormethoden

Üblicherweise korreliert die CK-Erhöhung im Serum mit der Krankheitsaktivität. Die Werte können im akuten Stadium bis auf das 50-fache der Norm ansteigen. Es gibt jedoch auch seltene Fälle von aktiver PM bzw. DM mit normalen CK-Werten. Hier lohnt sich gegebenenfalls die ergänzende Bestimmung der LDH und der Aldolase. Bei der IBM ist die CK meist geringer, d.h. maximal auf das 10-fache der Norm erhöht, kann aber auch normal sein. BKS und CRP sind vor allem bei akuten Manifestationen, aber keineswegs obligat erhöht. Sofern pathologisch, eignet sich das CRP besonders gut als Parameter für eine spätere Therapiekontrolle.

Der Nachweis Myositis-assoziiierter Autoantikörper gelingt im wesentlichen bei den Overlap-Syndromen. PM-Scl und Ku-Autoantikörper finden sich bei den DM-Sklerodermie-Overlap-Syndromen. UI-nRNP Autoantikörper weisen auf eine

Mischkollagenose hin. Mi-2 Autoantikörper finden sich bei der Dermatomyositis des Erwachsenen in etwa 20% der Fälle. Jo-1-Autoantikörper charakterisieren eine besondere Krankheitsgruppe (Gelenksymptome, Myositis, fibrosierende Alveolitis, Hauterscheinungen).

2.2 Neurophysiologische Untersuchungen

Die Elektromyographie zeigt in der Regel in zahlreichen Muskeln ein sog. "Myopathiemuster", charakterisiert durch kurze Dauer, niedrige Amplitude und polyphasische Konfiguration der Muskelaktionspotentiale. Zusätzlich findet sich bei allen floriden Stadien vermehrt sog. pathologische Spontanaktivität in Ruhe in Form von Fibrillationspotentialen, positiven scharfen Wellen bzw. komplexen repetitiven Entladungen. Diese Veränderungen kommen jedoch auch bei einer Reihe anderer aktiver myopathischer Prozesse vor und sind demgemäß nicht beweisend für das Vorliegen einer entzündlichen Muskelkrankheit.

Ein Mischbild aus einem sog. "Myopathiemuster" sowie "Neuropathiemuster" kommt bei chronischen Formen mit Regeneration vor. Bei einigen Patienten mit IBM finden sich zusätzlich neurophysiologische Hinweise auf eine sensorische axonale Neuropathie.

2.3 Bildgebende Verfahren

Unter den bildgebenden Verfahren hat der *kernspintomographische Nachweis* eines Muskelödems bei den akuten Stadien entzündlicher Muskelkrankheiten die größte Aussagekraft. Dabei handelt es sich um eine in den T1-betonten Sequenzen nur sehr gering, in den T2-betonten Sequenzen aber deutlich zutage tretende Signalintensitätssteigerung. Der Befund kann neben dem klinischen Bild und den Ergebnissen der Elektromyographie auch zusätzlich für die Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle herangezogen werden.

Chronische Stadien von Myositiden zeigen, wie viele andere chronische neuromuskuläre Erkrankungen, zusätzliche interstitielle Umbauvorgänge vor allem in Form von Fettgewebseinlagerungen, welche sowohl in den T1-, als auch in den T2-betonten Sequenzen Signalintensitätssteigerungen bedingen. Die Differenzierung von Fett auf der einen und Ödem auf der anderen Seite (letzteres als Hinweis auf einen noch bestehenden akuten entzündlichen Prozeß) gelingt allerdings mit bestimmten fettunterdrückenden Sequenzen (sog. SnR-Sequenzen).

2.4 Muskelbiopsie

Die Muskelbiopsie ist die definitive diagnostische Methode nicht nur für den Beweis der Diagnose der IM, DM oder IBM, sondern auch zum Ausschluß anderer neuromuskulärer Erkrankungen. Eine adäquate morphologische Technik (Histologie, Immunhistologie, ggf. Elektronenmikroskopie) muß allerdings gewährleistet sein.

3. Therapie

Bei der DM und PM ist die Wirksamkeit von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva seit langem belegt. Im Gegensatz dazu ist die IBM mit diesen Medikamenten therapeutisch kaum zu beeinflussen. Die Behandlungsstrategien sind überwiegend empirisch gewonnen. Prospektive doppelblinde kontrollierte Studien liegen nicht vor. Auch wurde in der Mehrzahl der bisher publizierten Arbeiten zwischen DM, IM und IBM nicht mit hinlänglicher Sicherheit differenziert. Obwohl sich die DM und IM in der Immunpathogenese deutlich unterscheiden, haben sich spezifische Therapieansätze

insbesondere der IM z. B. mit monoklonalen Antikörpern oder T-Zell-Vakzination bisher klinisch nicht etabliert.

Kortikosteroide

Prednison ist das Mittel der 1. Wahl für die Behandlung der PM/DM. Bei jeder akuten Manifestation beginnt man mit einer hochdosierten Prednison-Therapie (mindestens 1 mg/kg Körpergewicht, in perakuten Fällen initial ggf. höher) für 3 bis 4 Wochen. Die Dosis wird anschließend langsam reduziert. Die Wirksamkeit wird belegt durch eine objektive Zunahme der Muskelkraft, welche meist im 3. Monat der Behandlung eindeutig nachweisbar wird. Eine alleinige Reduktion der Kreatinkinase-Aktivität im Serum ohne gleichzeitige Zunahme der Muskelkraft ist kein ausreichender Beleg für die Wirksamkeit! Sofern initial erhöht, ist auch der Verlauf des CRP ein guter zusätzlicher Parameter für das Ansprechen auf Steroide.

Azathioprin

Azathioprin ist das Mittel der 2. Wahl zur Behandlung der PM/DM im Erwachsenenalter. Es ist als ergänzende Behandlung zu empfehlen, wenn

eine schwere Erkrankungsform mit generalisierter Schwäche oder insbesondere Ateminsuffizienz bzw. Schluckstörung vorliegt,

die Dosis von Steroiden nach 3-monatiger Behandlung noch deutlich über der Cushing-Schwelle liegt und eine weitere Reduktion nicht ohne die Gefahr eines Rezidivs möglich erscheint.

Hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie

Es handelt sich hier um eine aussichtsreiche neue Therapiemöglichkeit sowie der PM als auch der DM und der IBM. Ihre Wirksamkeit muß in derzeit laufenden kontrollierten Studien noch weiter belegt werden. Es gibt erste Hinweise auf eine gute Wirksamkeit bei der DM, wobei im Rahmen von wiederholten Muskelbiopsien gezeigt werden konnte, daß sich die immunpathologischen Befunde zurückbilden. Eine erste kontrollierte Studie zeigt auch eine positive Beeinflussbarkeit der bisher weitgehend therapieresistenten IBM (12).

Andere Immunsuppressiva

Methotrexat wird im Erwachsenenalter meist nur darin eingesetzt, wenn Azathioprin sich als zu wenig wirksam erweist. Bei der kindlichen DM wird es gegenüber Azathioprin bevorzugt. Die zukünftige Entwicklung muß zeigen, ob hier nicht die hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie noch wirksamer ist.

Eine Indikation für Cyclophosphamid ist besonders in Fällen mit begleitender interstitieller Lungenerkrankung zu sehen.

Langzeittherapie

Nach Erreichen einer klinischen Stabilisierung ist in der Regel eine niedrig dosierte Steroiderhaltungstherapie, häufig in Kombination mit Azathioprin erforderlich. Wegen der Gefahr eines Rezidivs wird diese Behandlung meist mindestens 1 Jahr, manchmal bis zu 3 Jahren und länger durchgeführt.

4. Klinische Probleme

Klinische Probleme resultieren erfahrungsgemäß nicht selten aus einer unpräzisen Analyse des Symptoms Muskelschmerz, der irrigen Annahme, daß alle entzündlich-immunogenen Muskelkrankheiten Myalgien aufweisen, sowie ungenügender Kenntnisse bzgl. anderer differentialdiagnostisch zu bedenkender Myopathien.

So wird bei myalgischen Beschwerden eher zu oft, bei der schmerzlosen Manifestation einer Muskelschwäche eher zu selten an eine entzündliche Myopathie gedacht.

Grundsätzlich sollte man bei den insgesamt ja sehr häufigen Muskelschmerzen versuchen, zwischen dem eher *punktförmigen myofaszialen Schmerz* auf der einen und dem meist in der Tiefe empfundenen häufig *diffusen muskelkaterähnlichen mesenchymalen Schmerz* auf der anderen Seite zu unterscheiden. Die myofaszialen Schmerzen sind in aller Regel nicht entzündlich bedingt, sondern stellen teilweise chronische Überlastungen der Muskelsehnenansatzregion, teilweise reflektorische Mechanismen, z. B. bei Radikulopathien oder Arthrosen dar, bzw. sind beim Krankheitsbild der generalisierten primären Tendomyopathie (Fibromyalgie) bisher pathogenetisch noch weitgehend unverstanden.

Der mesenchymale Muskelschmerz zeigt immer eine Irritation freier Nervenendigungen im Gefäßbindegewebsapparat des Muskels an. Die Ursachen reichen von Mikrotraumen nach akuter Muskelbelastung (Muskelkater) über viele Infektionskrankheiten (Symptom der Gliederschmerzen) bis hin zu Muskelkrankheiten verschiedener Genese, bei welchen sich sowohl im Parenchym als auch im Mesenchym pathologische Prozesse abspielen.

Man sollte grundsätzlich betonen, daß die Kombination von Muskelschmerzen und Muskelschwäche stets an das Vorliegen einer Erkrankung der Muskulatur, u.a. einer Myositis denken lassen muß, aber auch im Gedächtnis behalten, daß es schmerzlose Verlaufsformen entzündlicher Muskelkrankheiten gibt, bei denen eine progrediente Parese den einzigen Leitbefund darstellt.

Sobald man bei einem Patienten eine objektive Parese, teils mit, teils ohne Atrophie sieht, ist eine neurologische und insbesondere neurophysiologische Konsiliaruntersuchung zwingend erforderlich.

Die Differentialdiagnose der verschiedenen fakultativ mit Myalgien einhergehenden Myopathien gelingt in der Regel nur mit spezieller Erfahrung und qualifizierten Untersuchungsmethoden (insbesondere Muskelbiopsie). Die wichtigsten myologischen Differentialdiagnosen einer möglichen Polymyositis sind im folgenden stichpunktartig zusammengetragen.

Wesentliche muskuläre Differentialdiagnosen einer möglichen Polymyositis:

sporadische Fälle von progressiven Muskeldystrophien

toxische Myopathien

infektiöse Myopathien

metabolische Myopathien (insbesondere Glykogenose Typ II u.V)

endokrine Myopathien

Daneben sollte man bei mesenchymalen Muskelschmerzen und synchron oder manchmal auch erst in der Folge auftretenden Ausfällen seitens der *peripheren Nervensystems* auch an die Möglichkeit einer Vaskulitis denken, welche sowohl die kleinen Muskelgefäße als auch die Vasa nervorum befällt. Das Spektrum der hier auftretenden neurologischen Ausfallerscheinungen ist breit gefächert. Neben asymmetrischen (Mononeuritis multiplex) werden auch symmetrische Ausfallerscheinungen entsprechend einer akuten Polyneuropathie angetroffen. Im

Gegensatz zur Polymyositis entwickelt sich in der Regel eine Hypo- bzw. *Areflexie* im Verein mit *sensiblen Störungen*. Die CK ist entweder normal oder gelegentlich (als Folge einer leichten Mitbeteiligung des Muskels) mäßig erhöht. Das EMG zeigt einen floriden Denervierungsprozeß. Neben den Möglichkeiten der serologischen Diagnostik (ANCA) ist eine morphologische Untersuchung entweder des N. suralis oder des Muskels weiterführend.

Für den klinischen Alltag sollte abschließend angemerkt werden, daß die diagnostisch oft so entscheidende Muskelbiopsie sowohl was die Auswahl der Biopsiestelle als auch die technische Durchführung, die nachfolgende Aufarbeitung und schließlich die Beurteilung anlangt, Tücken aufweist, welche es ratsam erscheinen lassen, sich entsprechend konsiliarisch beraten zu lassen.