

Immungene Myositiden

D. Pongratz

Immunogenic inflammatory myopathies

Glossar

DM = Dermatomyositis
 IBM = Einschlusskörpermyositis
 PM = Polymyositis

Der konkrete Fall

Fall 1

Anamnese

Eine 19jährige Frau, die bis dahin nie ernstlich krank war, bemerkte 3 Wochen im Anschluss an einen an sich harmlosen grippalen Infekt „Gliederschmerzen“ vorwiegend im Bereich der Oberarme und der Oberschenkel. Anfänglich dachte sie an einen Muskelkater, ohne so recht zu wissen, woher dieser rühren sollte. In den nächsten 14 Tagen entwickelte sich ein „Dauermuskelkater“. Beim Hausarzt sagte die Patientin dann sogar, die Schmerzen seien schlimmer als ein üblicher Muskelkater. Sie bildeten sich in Ruhe etwas, aber nicht vollständig zurück und würden bei jeder kleinen Belastung schlimmer. Der Hausarzt ging zunächst von einer z.B. viralen Myositis aus, weil auch Blutsenkung und CRP leicht abnorm war und ein Eisenmangel sowie eine Leukopenie vorlagen. Die Kreatinkinase wurde zunächst nicht bestimmt. Es wurde ein nicht-steroidales Antirheumatikum verordnet. Eine Woche später berichtete die Patientin zusätzlich, dass sie Schwierigkeiten beim Treppensteigen habe und am Morgen nur mit Mühe ihre Haare kämmen könne. Weiterhin seien ihr Rötungen im Bereich der Wangen und um die Augen herum aufgefallen. Die jetzt bestimmte Kreatinkinase war mit über 10000 U/l erheblich erhöht. Es erfolgte eine sofortige stationäre Einweisung.

Untersuchungen

Neurologische Untersuchung: Die neurologische Untersuchung ergab Paresen vorwiegend im Bereich der Schultergürtel-Oberarm-Muskulatur und der Oberschenkel-Muskulatur mit Kraftgraden um 3/5. Atrophien lagen nicht vor. Alle Muskeleigenreflexe waren schwach, aber sicher auslösbar. Sensibilitätsstörungen oder Faszikulieren fanden sich nicht. Die Oberarm- und Oberschenkelmuskeln waren bei der Palpation druckschmerzhaft. Der übrige neurologische Untersuchungsbefund war regelrecht.

Laboruntersuchungen: Es bestätigte sich eine mit 11000 U/l erheblich erhöhte Kreatinkinase. Enzymatisch fiel eine leichte Mitreaktion der Transaminasen (SGOT etwas höher als SGPT) auf. Daneben zeigten sich Zeichen der akuten Entzündung (Erhöhung von BKS und CRP, Alpha 2-Globulin-Vermehrung in der Elektrophorese, niedriges Serum-Eisen). Das Blutbild war normal.

Neurophysiologische Untersuchung: Elektromyographisch zeigte sich in allen sondierten Muskeln der proximalen Extremitätenmuskulatur ein niedrig gespanntes so genanntes Myopathiemuster. Weiterhin wurde reichlich pathologische Spontanaktivität in Ruhe in Form von Fibrillationspotentialen und positiven scharfen Wellen registriert. Die Elektroneurographie ergab Normalbefunde.

Muskelbiopsie: Eine Biopsie aus dem bei der elektromyographischen Untersuchung ausgesparten linken Musculus biceps brachii zeigte das typische Bild einer Polymyositis vom perifaszikulären Typ mit perimysial und perivaskulär betonten Infiltraten, die sich vorwiegend aus B-Lymphozyten und CD4-positiven

Institut

Friedrich-Baur-Institut der Medizinischen Fakultät an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig Maximilians Universität München und Departement für Klinische Forschung Hochrhein-Institut für Rehabilitationsforschung e. V.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Dieter Pongratz · Leiter des Friedrich-Baur-Instituts der Medizinischen Fakultät · Ziemssenstraße 1a · 80336 München · Tel.: 0049/89/51607400 · Fax: 0049/89/51607402 · E-Mail: dieter.pongratz@med.uni-muenchen.de

eingereicht: 13.9.2005 · akzeptiert: 16.12.2005

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2006-932520

Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 330–336 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Lymphozyten zusammensetzen. Im Bereich der kleinen Muskelgefäße, welche teilweise eine mäßige Endothelschwellung aufwiesen, zeigten sich C5b9 Komplementablagerungen, elektronenmikroskopisch tubuloretikuläre Gefäßschlüsse.

Therapie und Verlauf: Es wurde die Diagnose einer akuten Dermatomyositis gestellt. In den 3 Tagen während der Diagnostik hatten sich die Paresen der proximalen Extremitätenmuskulatur noch verstärkt. Es erfolgte eine Therapie mit hoch dosierten Glukokortikoiden. Zusätzlich wurde als Immunsuppressivum Azathioprin verabreicht. Nach ca. 3 Wochen traten erste Zeichen der klinischen Besserung auf. Gleichzeitig fiel die Kreatinkinase und die pathologische Spontanaktivität in Ruhe im EMG reduzierte sich deutlich. Nach weiterer klinischer Besserung in den folgenden 2 Wochen wurde die Patientin mit einer verminderten Glukokortikoiddosis von 40mg Prednison pro Tag und Azathioprin in die ambulante Behandlung entlassen.

Bei regelmäßigen ambulanten Kontrollen konnte nach einem halben Jahr klinisch eine komplette Remission konstatiert werden. Auch die Kreatinkinase im Serum hatte sich normalisiert. Es wurde mit einer sehr niedrigen Glukokortikoiddosis und Azathioprin weiterbehandelt. Am Ende des 1. Jahres wurde bei weiterer Beschwerdefreiheit das Glukokortikoid abgesetzt und Azathioprin weitergegeben. Nach weiteren 3 Jahren war auch hier ein Auslassversuch unter fortlaufenden Kontrollen erfolgreich.

Fall 2

Anamnese und klinischer Befund

Ein 60jähriger Ingenieur bemerkte erstmals auf einer anstrengenden Flugreise ein vermehrtes Stolpern mit dem rechten Bein. Es bestanden keinerlei Schmerzen und keinerlei Gefühlsstörungen. Als er nach Abschluss der Reise zum ersten Mal einen Neurologen aufsuchte, meinte er auch zusätzlich eine Instabilität im rechten Kniegelenk bemerkt zu haben.

Weitere Untersuchungen

Neurologische Untersuchung: Bei der neurologischen Untersuchung fiel ein leichter Steppergang rechts auf. Außerdem bestand eine leichte Schwäche in der Quadriceps-Iliopsoas-Muskulatur rechts. Alle Reflexe waren etwas schwach aber sicher zu erhalten. Sensibilitätsstörungen oder Faszikulieren bestanden nicht.

Apparative Untersuchungen: In der **Labordiagnostik** fiel als einziges eine mäßig erhöhte CK im Serum (4faches des oberen Normbereichs) auf. Alle übrigen Laborparameter waren normal. **Elektromyographisch** zeigte sich mit Schwerpunkt im Musculus tibialis rechts, weniger im Musculus quadriceps femoris rechtsbetont und im Musculus tibialis anterior links ein vorwiegend myopathisch verändertes Interferenzmuster. Allerdings waren auch stellenweise hohe Aktionspotentiale als Hinweis auf einen begleitenden neurogenen Prozess vorhanden. Mit Schwerpunkt im Musculus tibialis anterior rechts zeigte sich pathologische Spontanaktivität in Ruhe in Form von Fibrillationspotentialen und positiven scharfen Wellen. Die daraufhin

durchgeführte **Muskelbiopsie** zeigte das Bild einer chronischen diffusen Polymyositis mit vorwiegend CD8-positiven Lymphozyten. Als Zusatzbefund fanden sich „rimmed vacuoles“ (Vakuolen mit ausgefranst Rändern und eosinophilen Inklusionen). Im Rahmen der elektronenmikroskopischen Zusatzdiagnostik ließen sich eindeutige filamentäre Strukturen sowohl im Kern als auch im Zytoplasma der vakuolisierten Muskelfasern nachweisen.

Therapie und Verlauf

Damit war die Diagnose einer Einschlusskörpermyositis gesichert. Es bestand der Eindruck, dass diese sich relativ subakut entwickelt hatte und in der Biopsie reichlich Infiltrate zeigte. Hier kam als einzige Therapie-Option ein Behandlungsversuch mit hoch dosierten intravenösen Immunglobulinen in Betracht. Glukokortikoide und Immunsuppressiva haben sich bei der Einschlusskörpermyositis als praktisch nicht wirksam erwiesen. Unter drei Zyklen von Immunglobulinen stabilisierte sich das muskuläre Beschwerdebild erheblich, was auch in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen monatlang anhielt. Bei neuerlicher Verschlechterung ein halbes Jahr nach der letzten Immunglobulingabe erfolgte ein weiterer Behandlungszyklus.

Diagnostik Einleitung

Entzündungen der Muskulatur sind verglichen mit anderen Organen selten. Myositiden zählen zu den wenigen therapierbaren Muskelerkrankungen.

Pathogenetisch sind die Myositiden aufzugliedern in

- nicht erregerbedingte Myositiden, meist im Rahmen von Autoimmunerkrankungen und
- erregerbedingte Muskelentzündungen.

Schwerpunkt dieser Betrachtung sind die immunogenen entzündlichen Muskelkrankheiten.

Die Klassifikation, die Zuordnung einer Myositis in den Hauptgruppen

- Dermatomyositis (DM) bzw. Overlap-Syndrome
- Einschlusskörpermyositis (IBM, „Inclusion Body Myositis“)
- Idiopathische Polymyositis (PM)

erfolgt nach den diagnostischen Kriterien für immunogene entzündliche Muskelerkrankungen, die in **Tab.1** aufgeführt sind. Unter den insgesamt seltenen immunogenen Myositiden sind Dermatomyositis und Overlap-Syndrome die häufigsten Formen. Das zweithäufigste Krankheitsbild ist nach heutiger Kenntnis zweifellos die Einschlusskörpermyositis (4). Sie gilt als die häufigste entzündliche Muskelkrankheit der über 50jährigen. Die idiopathische Polymyositis ist in Langzeitbeobachtungen eher selten (es können immer wieder Fälle beobachtet werden, bei denen im Verlauf ein Autoantikörper und eine andere Organmanifestation auftritt, so dass sie als Overlap-Syndrome klassifiziert werden müssen). Gleichfalls nicht selten findet man im Verlauf eine Resistenz gegenüber der üblichen The-

Tab 1 Klinische Kardinalsymptome der Dermatomyositis, Polymyositis und Einschlusskörpermyositis.

Klinische Befunde	Dermatomyositis	Polymyositis	Einschlusskörpermyositis
Beginn der Symptome	Kindheit und Erwachsenenalter	> 18 Jahre	> 50 Jahre
Progredienz der muskulären Symptome	akut	subakut	langsam
Verteilung der Muskelschwäche	proximale Muskulatur	proximale Muskulatur	proximale und distale Muskulatur
Muskelatrophien	gering	v. a. bei chronischen Formen	nahezu immer ausgeprägt in bestimmten Muskeln
Myalgien	oft (speziell im akuten Stadium)	manchmal	nie
Hauteffloreszenzen oder Kalzinose	vorhanden	fehlt	fehlt

rapie, wobei anhand einer Re-Biopsie die Diagnose einer Einschlusskörpermyositis gestellt wird (8).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der immunogenen entzündlichen Muskelkrankheiten ist noch unklar. Assoziationen mit bestimmten HLA-Konstellationen sind schwach. Gelegentlich, vor allem bei den Fällen im Kindesalter, wird häufiger von vorausgehenden viralen Infektionen berichtet (1).

Wesentliche Aussagen zu Pathogenese, Pathologie und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung liefern morphologische Untersuchungen.

Bei der **Dermatomyositis** (DM) findet sich das Bild einer Polymyositis vom perifaszikulären Typ auf dem Boden einer Vasculitis der kleinen Muskelgefäße. Die Infiltrate bestehen überwiegend aus B-Lymphozyten. Charakteristisch sind C5/B9-Komplementablagerungen in den kleinen Arteriolen und Kapillaren (**Tab.2**).

Bei der **Polymyositis** (PM) liegt eine diffuse Polymyositis vor mit endomysialen cytotoxischen CD-positiven Lymphozyten, welche in nicht-nekrotische Muskelfasern eindringen.

Die **Einschlusskörpermyositis** (IBM) ist ebenfalls charakterisiert durch endomysiale Infiltrate mit vorwiegend CD8-positiven Lymphozyten. Zusätzlich finden sich „rimmed vacuoles“ mit eosinophilen zytoplasmatischen Einschlüssen. Elektronenmikroskopisch handelt es sich dabei um autophagische Vakuolen. Der Nachweis filamentärer Einschlüsse in diesen Vakuolen sowie im Zellkern ist pathognomonisch für die IBM.

Anamnese und klinische Diagnostik

Die klinischen Kardinalsymptome **Muskelschwäche und Muskelatrophie** sind allen drei Krankheitsbildern gemeinsam. Sie entwickeln sich bei der Dermatomyositis typischerweise akut, bei der Polymyositis subakut und bei der Einschlusskörpermyositis immer chronisch. In der Regel sind die proximalen Muskeln von Armen und Beinen betroffen. Nur bei der IBM ist von Anfang an eine deutliche Mitbeteiligung distaler Muskeln charakteristisch. Die Pharynx- und Kopfhebermuskulatur ist häufig

Tab.2 Muskelbiopsiebefunde bei Polymyositis (PM), Dermatomyositis (DM) und Einschlusskörpermyositis IBM (6).

	PM	DM	IBM
Nekrose von Kapillaren	∅	+	∅
Muskelfarkte	∅	+	∅
Tubuloretikuläre Endothelzelleinschlüsse	∅	+	∅
C5b9-Komplementablagerung in kleinen Muskelgefäßen	∅	+	∅
perimysiale Infiltrate	+	++	+
endomysiale Infiltrate	++	+	++
B-Lymphozyten	∅	++	∅
CD4-Lymphozyten	+	++	+
CD8-Lymphozyten	++	+	++
Invasion von CD8-Lymphozyten in noch nicht nekrotische Muskelfasern	++	∅	+
„Rimmed vacuoles“ mit eosinophilen Einschlüssen	∅	∅	+
filamentäre Einschlüsse in Kern und Zytoplasma	∅	∅	+

mit betroffen, was zu Dysphagien und Haltungsschwierigkeiten des Kopfes führen kann.

Muskelatrophien entwickeln sich erst im Verlauf der Erkrankung. Sie sind bei der IBM und der chronischen Polymyositis besonders ausgeprägt und häufig auch asymmetrisch. Bei der IBM betreffen sie vor allem einzelne Muskeln (z.B. M. quadriceps femoris, M. tibialis anterior, Fingerbeuger).

Muskelschmerzen, insbesondere in Form eines überstarken und inadäquaten Muskelkaters mit bevorzugter Lokalisation in der Tiefe der Extremitätenmuskeln, finden sich am häufigsten bei der akuten DM, bei der PM als fakultatives Symptom, bei der IBM fehlen sie fast immer.

Die Sensorik ist ungestört. Faszikulationen kommen nicht vor. Die Muskeleigenreflexe sind meist erhalten, aber abgeschwächt. Nur bei ausgeprägten Muskelatrophien, besonders bei der IBM können sie fehlen.

Besonderheiten bei der Dermatomyositis

Für die Dermatomyositis charakteristisch sind zusätzlich Hauterscheinungen, die neben den Muskelsymptomen auftreten oder diesen sogar vorangehen. Besonders typisch für das akute Stadium ist das heliotropfarbene Erythem („lilac disease“) (**Abb.1**). Dieses betrifft vor allem den Bereich der Augenlider,



Abb.1 Juvenile Dermatomyositis: Heliotropfarbene Erytheme im Bereich der Augenlider, der Wangen sowie des vorderen Halsdreiecks.

der Wangen sowie des vorderen Halsdreiecks und kann sich auf andere Körperabschnitte (Streckseiten der Extremitäten, Nacken, Brust) ausdehnen. Lange Verläufe zeigen De- und Hyperpigmentierungen. Im Bereich der Haut über den Knöcheln bilden sich so genannte Kollodiumflecke (Gotttron-Zeichen). Am Nagelfalz zeigen sich schmerzhafte erweiterte Kapillaren (Keinig-Zeichen). In einigen Fällen finden sich aufgeraute, aufgesprungene Hautpartien an Handflächen und Fingern („Mechanikerhände“), im weiteren Verlauf treten häufig subkutane Kalkifikationen auf, besonders bei der DM im Kindes- und Jugendalter.

Besonderheiten bei der Einschlusskörpermyositis

Klinische Kennzeichen der IBM sind der extrem chronische Verlauf, starke Asymmetrien des Muskelbefalls, die oft schon von Anfang an deutliche Mitbeteiligung distaler Muskeln sowie selektiv ausgeprägte Atrophien. Ein Reflexverlust ist häufig zu beobachten. Hier muss differenzialdiagnostisch eine Neuropathie abgeklärt werden.

Befall innerer Organe

Anamnese und klinische Diagnostik müssen auch den möglichen Befall innerer Organe einbeziehen, der bei der DM häufig, bei der PM gelegentlich und bei der IBM selten vorkommt. Mit mindestens 50% der Fälle sind der Pharynx und der untere Ösophagus am häufigsten betroffen, in bis zu 40% finden sich kardi-ale Symptome (Herzrhythmusstörungen, aber auch dilatative Kardiomyopathie).

Tab.3 Mögliche Klassifikation Myositis-assoziiierter Erkrankungen.

Myositis-assoziierte Syndrome	Mischkollagenosen
<ul style="list-style-type: none"> - Poly- oder Dermatomyositis mit SRP-Antikörpern - Mi-2Antikörpern (anderen Myositis-assoziierten Antikörpern) - Autoantikörpernegative Poly- oder Dermatomyositis 	<ul style="list-style-type: none"> - Antisynthetase-Syndrom - Anti-PM-Scl-Syndrom - Anti-Ku-Syndrom - Anti-U1nRNP-Syndrom/MCTD

Pulmonale Symptome haben eine unterschiedliche Genese. Aufgrund von Schluckstörungen kommt es zu Aspirationspneumonien. Eine Schwäche der Atemhilfsmuskulatur entwickelt sich selten. Eine fibrosierende Alveolitis findet sich bevorzugt bei Patienten mit Jo-1-Syndrom. Vaskulitische Komplikationen in vielen Organen treten praktisch nur bei der infantilen und juvenilen DM auf.

kurzgefasst: Die DM verläuft meist akut, die PM subakut und die IBM chronisch. Schmerzen werden überwiegend bei der DM angetroffen. Die IBM ist meist schmerzlos.

Apparative Diagnostik

Labor

Folgende Parameter können mittels einer Blutprobe bestimmt werden:

- Bestimmung der Kreatinkinase (CK)-Aktivität im Serum
- Serologischer Nachweis anderer entzündlicher Bindegeweberkrankungen
- Serologischer Nachweis von Myositis-assoziierten Autoantikörpern

Üblicherweise korreliert die Erhöhung der Kreatinkinase (CK) mit der Krankheitsaktivität. Die Werte können im akuten Stadium bis auf das 50fache der Norm ansteigen. Selten gibt es auch eine aktive Polymyositis bzw. Dermatomyositis mit normaler CK-Aktivität. Bei der Einschlusskörpermyositis ist die CK meist geringer (maximal auf das 10fache der Norm erhöht), kann aber auch normal sein.

Der Nachweis Myositis-assoziiierter Autoantikörper gelingt nur in einem Teil der Fälle. Eine ausführliche Darstellung erfolgt in **Tab.3**.

Elektrophysiologische Untersuchungen

Die Elektromyographie zeigt in der Regel in zahlreichen Muskeln ein „Myopathiemuster“, charakterisiert durch kurze Dauer, niedrige Amplitude und polyphasische Konfiguration der Muskelaktionspotenziale. Zusätzlich findet sich bei allen floriden Stadien vermehrt pathologische Spontanaktivität in Ruhe in Form von Fibrillationspotenzialen, positiven scharfen Wellen bzw. komplexen repetitiven Entladungen. Diese Veränderungen kommen jedoch auch bei anderen aktiven myopathischen Pro-

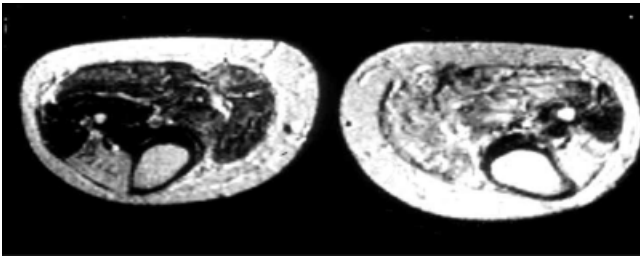


Abb.2 Chronische Polymyositis. Im T1-gewichteten Bild sieht man eine asymmetrische Atrophie der Muskulatur. Die erhöhten Signalintensitäten weisen auf Umbauvorgänge mit Fettgewebseinlagerungen hin.

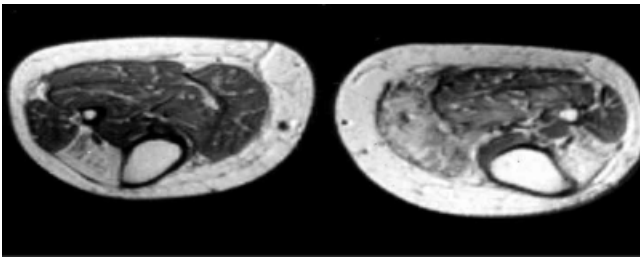


Abb.3 Im T2-gewichteten Bild zeigen sich Areale mit Ödem als möglicher Hinweis auf eine Entzündung. Die Fettgewebseinlagerungen sind unterdrückt. Für die Biopsie sollte ein Muskel ausgewählt werden, der möglichst viel Ödem und wenig Fett zeigt, da nur so eine verlässliche myopathologische Diagnose erzielt werden kann.

zessen vor und sind nicht beweisend für eine entzündliche Muskelkrankheit.

Ein Mischbild aus einem „Myopathiemuster“ und „Neuropathiemuster“ kommt bei chronischen Formen mit Regeneration vor. Bei einigen Patienten mit IBM finden sich zusätzlich neurophysiologische Hinweise auf eine sensomotorische axonale Neuropathie.

Bildgebende Verfahren

Bei der Kernspintomographie ist in den T1-gewichteten Sequenzen eine nur sehr geringe, in den T2-gewichteten Sequenzen eine deutliche Signalintensitätssteigerung zu beobachten. Ein solcher Befund kann neben dem klinischen Bild und den Ergebnissen der Elektromyographie die Lokalisation der geeigneten Biopsiestelle erleichtern und somit eine Re-Biopsie erübrigen.

Chronische Stadien von Myositiden zeigen zusätzliche interstitielle Umbauvorgänge, vor allem in Form von Fettgewebseinlagerungen, die sowohl in den T1-, als auch in den T2-gewichteten Sequenzen Signalintensitätssteigerungen bedingen (Abb.2 und Abb.3). Die Differenzierung von Fett und Ödem (letzteres als Hinweis auf einen noch bestehenden akuten entzündlichen Prozess) gelingt durch den Einsatz fettunterdrückender Sequenzen (z.B. so genannte STIR-Sequenzen).

Muskelbiopsien

Aussagefähige Muskelbiopsiebefunde können nur durch die kombinierte Anwendung histologischer, enzym- und immunhistochemischer und ggf. elektronenmikroskopischer Untersu-

chungen erstellt werden (s. Tab.2). Sie sichern die Diagnose einer PM, DM oder IBM und dienen dem Ausschluss anderer neuromuskulärer Erkrankungen.

kurzgefasst: Die apparative Diagnostik umfasst üblicherweise Laboruntersuchungen, die Elektrophysiologie und die Muskelbiopsie. Myositisassoziierte Autoantikörper kommen vorwiegend bei akuten Formen vor, bei chronischen Verläufen braucht man zur Auswahl einer geeigneten Biopsiestelle eine Kernspintomographie.

Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnosen im weiteren Sinne sind alle Erkrankungen, die von Muskelschmerzen, Muskelschwäche und/oder Muskelatrophie begleitet sind. Dabei ist der „systemische“ Befall der Muskulatur (Myopathien im eigentlichen Sinne, entzündlich oder degenerativ) abzugrenzen von lokalen Muskelauflockerungen. Solche können z.B. auftreten bei Fehl- oder Überbelastung (myofasziales Schmerzsyndrom) sowie bei Erkrankungen, die mit Myalgien einhergehen, ohne dass die Muskulatur ausreichende morphologische Veränderungen zeigt, um die Beschwerden zu erklären.

Eine differenzialdiagnostische Abklärung ist vor allem erforderlich bei einer „möglichen Polymyositis“. Entweder kann die Diagnose myopathologisch nicht eindeutig untermauert werden oder das therapeutische Ansprechen entspricht nicht den Erwartungen. Hier ist ggf. eine Wiederholung der Muskelbiopsie anzuraten, bevor man sich zu einer längerfristigen immunsuppressiven Therapie entschließt.

Die wichtigsten die Muskeln betreffenden Differenzialdiagnosen einer möglichen Polymyositis sind:

- sporadische Fälle von progressiven Muskeldystrophien
- toxische Myopathien
- infektiöse Myopathien
- metabolische Myopathien (insbesondere Glykogenosen)

Overlap-Syndrome

Overlap-Syndrome werden überwiegend bei der DM, aber auch bei der PM beobachtet. Sie betreffen im Wesentlichen die progressive systemische Sklerose sowie das Sharp-Syndrom. Das Jo-1-Syndrom ist eine eigene klinische Entität mit den Leitbefunden Myositis, Synovitis und fibrosierende Alveolitis.

Paraneoplastisches Syndrom

Eine eindeutige Inzidenz mit malignen Tumoren besteht nur für die Dermatomyositis jenseits des 40. Lebensjahres. Für die Polymyositis und die Einschlusskörpermyositis ist das gehäufte Auftreten eines paraneoplastischen Syndroms nicht bestätigt. Unsicherheiten in der klinischen Differenzialdiagnose der einzelnen Formen müssen allerdings einschränkend bedacht werden.

Unter den Malignomen ist das kleinzellige Bronchialkarzinom die häufigste Tumorart, gefolgt von Entartungen im Bereich der Mamma, des Magens und des Ovars. In Einzelfällen ist das Vorkommen zahlreicher anderer neoplastischer Prozesse beschrieben.

Fazit

Die immunogenen Myositiden weisen ein relativ breites klinisches Spektrum auf.

Am akutesten manifestieren sich die Dermatomyositis und Overlap-Syndrome, welche auch in der Diagnostik meist die wenigsten Probleme bereiten. Chronischer verläuft die idiopathische Polymyositis. Es ist praktisch immer erforderlich mit Bildgebung eine aussagekräftige Biopsiestelle herauszufinden. Die Einschlusskörpermyositis ist die häufigste entzündliche Muskelkrankheit älterer Menschen. Sie ist schmerzlos. Die Diagnostik ist nur mit einer sorgfältigen Biopsietechnik unter Einschluss der Elektronenmikroskopie möglich.

Therapie

Therapie der Polymyositis/Dermatomyositis

Medikamentöse Therapie

Glukokortikoide: Glukokortikoide sind wegen ihres antiphlogistischen und immunsuppressiven Effekts bei jeder akuten Form einer PM/DM die Therapie der Wahl. Bei primär chronischen Verlaufsformen des Krankheitsbildes ist ein Behandlungsversuch nach Sicherung der Diagnose ebenfalls angezeigt. Die Indikation zur Dauertherapie hängt vom individuellen Ansprechen ab (2, 3, 7).

Bei der akuten PM/DM kann die anfänglich hohe Dosis (1,5–2 mg/kg/d) erst reduziert werden, wenn die erhöhte CK-Aktivität im Serum sowie die pathologische Spontanaktivität im Elektromyogramm deutlich rückläufig sind. In der Regel ist dies nach etwa einem Monat der Fall. Anzustreben ist eine vorsichtige Reduktion der Dosis in den folgenden Wochen unter die Cushing-Schwellendosis: zunächst eine alternierende Therapie mit ca. 20 mg Prednison oder Flucortolon alle 48 Stunden, später in noch geringerer Dosis über mindestens 2 Jahre. Danach ist bei Beschwerdefreiheit ein Auslassversuch indiziert. Nach einigen Jahren muss mit einer Rezidivneigung gerechnet werden.

Immunsuppressiva: Azathioprin verstärkt die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide. Eine Indikation zum zusätzlichen Einsatz von Azathioprin ist unter folgenden zwei Bedingungen gegeben:

- Bei allen schweren, insbesondere progredienten Verläufen, kann wegen vitaler Bedrohung des Patienten nicht abgewartet werden, ob das Krankheitsbild mit Glukokortikoiden allein beherrscht werden kann.
- Bei Erkrankungen, in deren Verlauf entweder die Therapie mit Glukokortikoiden allein wirkungslos bleibt (sehr selten!) oder wenn die erforderliche Dosis trotz Reduktion über der Cushing-Schwellendosis bleibt.

Die Dosierung von Azathioprin beträgt 2 mg/kg/d. Limitierend kann die Ausbildung einer Leukozytopenie (Thrombozytopenie) oder einer Cholestase sein. Die Induktion von Neoplasmen ist denkbar, jedoch statistisch nicht gesichert.

Der Einsatz von **Methotrexat** anstelle von Azathioprin ist indiziert, wenn bei gesicherter Diagnose mit Azathioprin innerhalb eines halben Jahres kein befriedigendes Therapieresultat erzielt werden kann (vor allem häufig bei der schweren infantilen DM).

Cyclophosphamid ist anstelle von Azathioprin insbesondere in den Fällen vorbehalten, bei denen wegen schwerer internistischer (z.B. pulmonaler, renaler, kardialer) Organkomplikationen ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist. Nach kurzer initialer intravenöser Therapie (5 mg/kg/d für wenige Tage) werden oral 2–3 mg/kg/d, später 1 mg/kg/d (Erhaltungsdosis) gegeben.

Hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie: Die hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie ist eine Erfolg versprechende (sehr teure) neue Therapieform sowohl der PM als auch der DM. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher nicht bekannt. Kontrollierte Studien bei der PM sind bisher noch nicht abgeschlossen. Bei der DM wurde eine gute Wirksamkeit belegt und nachgewiesen, dass sich die immunpathologischen Befunde in Kontrollmuskelbiopsien zurückbilden (5). Derzeit wird die Immunglobulintherapie bei der DM bzw. PM des Erwachsenen nur als Therapieoption empfohlen, wenn die Standardtherapie mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva nicht zum gewünschten Erfolg führt (was selten ist). In diesen Fällen muss die primäre Diagnose überprüft werden, um eine z.B. paraneoplastische DM oder eine IBM auszuschließen. Nur bei der infantilen DM ist die intravenöse Immunglobulintherapie aufgrund der Nebenwirkungen der Standardbehandlung zusammen mit Glukokortikoiden das Vorgehen der ersten Wahl.

Nicht-medikamentöse Therapie

Plasmapherese: Die Wirksamkeit von Plasmapheresen ist nicht belegt. Die Behandlung ist allenfalls besonders schweren Einzelfällen vorbehalten.

Bettruhe, stationäre Behandlung: Bettruhe ist in floriden Stadien einer PM häufig erforderlich aufgrund der schweren Paresen und indiziert, um einen weiteren Zerfall des Muskelparenchyms durch Überbelastung zu verhindern. In der Regel erfolgt die Behandlung einer schweren akuten PM stationär, um die anfänglich hoch dosierte medikamentöse Therapie engmaschig überwachen zu können.

Physikalische Therapie: In jedem floriden Stadium einer PM ist aktive Krankengymnastik kontraindiziert. Wenn die entzündliche Aktivität des Prozesses medikamentös gestoppt ist, muss eine konsequente aktive Übungsbehandlung einsetzen und kontinuierlich fortgeführt werden. Jede PM und jeder Schub führen zu einem irreparablen Verlust an Muskelparenchym. In der Regel bleibt aber belastbare Muskulatur erhalten.

kurzgefasst: Goldstandard in der Therapie der Dermatomyositis bzw. Polymyositis sind Glukokortikoide und Immunsuppressiva (vorwiegend Azathioprin). Nur selten, etwa bei Therapieresistenz oder schweren Nebenwirkungen, sind andere medikamentöse Konzepte nötig.

Therapie der paraneoplastischen DM/PM

Paraneoplastisch bedingte Myositiden sind mit Glukokortikoiden bzw. Azathioprin nur wenig zu beeinflussen. Dagegen führt die operative Entfernung des Tumors, sofern möglich, in der Regel zu einer Remission der Myositis.

Therapie der Einschlusskörpermyositis

Die Einschlusskörpermyositis (IBM) ist durch Glukokortikoide und Azathioprin nahezu nicht beeinflussbar. Im Einzelfall sind niedrig dosierte Steroide insbesondere in floriden Phasen (CK-Erhöhung) von Nutzen. Einzige therapeutische Option ist derzeit die intravenöse Immunglobulintherapie. In zwei abgeschlossenen plazebokontrollierten Doppelblindstudien wurde ein Stillstand der Progredienz und in einigen Fällen eine moderate Funktionsverbesserung gezeigt (9). Im Hinblick auf die Kosten der Behandlung sollte die Therapieindikation überdacht werden bei, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, relativ jungen Patienten mit ausgeprägter entzündlicher Komponente in der Muskelbiopsie und so überschaubarem Spontanverlauf, dass eine raschere Progression wahrscheinlich ist.

kurzgefasst: Die einzige Therapiemöglichkeit der Einschlusskörpermyositis ist eine hoch dosierte intravenöse Immunglobulintherapie.

Prognose und Prävention

Der Spontanverlauf der Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM) ist nahezu unbekannt, da seit langem praktisch alle Patienten mit Glukokortikoiden behandelt werden. Die IBM ist bisher weitgehend therapieresistent. Einzige Behandlungsoption sind hoch dosierte intravenöse Immunglobuline. Die Einschlusskörpermyositis (IBM) verläuft langsam stetig progredient und führt meist 10 bis 15 Jahre nach Diagnosestellung zur Immobilisierung.

Durch Glukokortikoide und Immunsuppressiva ist bei über 90% der Patienten mit PM bzw. DM eine Remission zu erzielen. Die Langzeiterhaltungstherapie dient der Stabilisierung des Behandlungseffektes und der Rezidivverhinderung. Rezidive treten vorwiegend innerhalb der ersten 5 Jahre auf. Bei schweren initialen Manifestationen oder verzögertem Eintritt der Therapie kann es zu Defektheilungen kommen.

Fazit

Goldstandard in der Therapie der Dermatomyositis bzw. Polymyositis sind Glukokortikoide und Immunsuppressiva (vorwiegend Azathioprin). Nur selten, etwa bei Therapieresistenz oder schweren Nebenwirkungen, sind andere medikamentöse Konzepte nötig. Die einzige Therapiemöglichkeit der Einschlusskörper-

myositis ist eine hoch dosierte intravenöse Immunglobulintherapie, welche man um so eher dem Patienten anbietet, je jünger er ist, je rascher sich der bisherige Spontanverlauf seiner Erkrankung dargestellt hat und je stärker die Zeichen der Entzündung in der Biopsie sind. Nach klinischer Besserung können immer wieder Auslassversuche gemacht werden. Häufig sind allerdings weitere Behandlungszyklen erforderlich.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- **Die immunogenen Myositiden weisen ein breites klinisches Spektrum auf.**
- **Akut manifestieren sich Dermatomyositis und Overlap-Syndrome, die in der Diagnostik die wenigsten Probleme bereiten.**
- **Chronisch verläuft die idiopathische Polymyositis. Es ist praktisch immer erforderlich mit Bildgebung eine aussagekräftige Biopsiestelle herauszufinden.**
- **Die Einschlusskörpermyositis ist die häufigste entzündliche Muskelkrankheit älterer Menschen. Sie ist schmerzlos. Die Diagnose kann nur mit einer sorgfältigen Biopsietechnik unter Einschluss der Elektronenmikroskopie gestellt werden.**
- **Goldstandard in der Therapie der Dermatomyositis bzw. Polymyositis sind Glukokortikoide und Immunsuppressiva (vorwiegend Azathioprin).**
- **Einzige Therapiemöglichkeit der Einschlusskörpermyositis ist eine hoch dosierte intravenöse Immunglobulintherapie.**

Autorenklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. McGraw-Hill, New York, In: Engel A G, Franzini-Armstrong C (Hrsg.), Myology Vol. 2, Diseases of muscle. 1994: 1335–1383
- 2 Goebels N, Pongratz D. Myositiden. Kohlhammer, Stuttgart, In: Brandt T, Dichgans J, Diener H C (Hrsg.), Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, 4. Aufl. 1998: 1284–1299
- 3 Pongratz D. Myositiden. Thieme, Stuttgart, In: Hopf H C, et al. (Hrsg.), Neurologie in Praxis und Klinik. 1999: 620–629
- 4 Pongratz DE. Erkrankungen der Muskulatur 3. Aufl (Hrsg). Thieme, Stuttgart, In: Kunze K (Hrsg.), Praxis der Neurologie. 1999: 123–167
- 5 Pongratz D, Dalakas MC. Inflammatory Myopathies. 2nd Edition, Chapter 95 (Hrsg). Academic Press, San Diego, In: Brandt T, et al. (Hrsg.), Neurological Disorders. Course and Treatment. 1996: 1363–1368
- 6 Pongratz D, Späth M. Myositiden Urban & Fischer, München, In: Berger M, et al. (Hrsg.), Therapiehandbuch. 2002
- 7 Pongratz D. Erkrankungen der Skelettmuskulatur. 11. Aufl., Kap 88 (Hrsg). Springer Medizin Verlag Heidelberg, in: Steinbeck G, Paumgartner G (Hrsg.): Therapie innerer Krankheiten. 2005: 1461–1471
- 8 Van der Meulen MFG et al. Polymyositis – An overdiagnosed entity. Neurology 2003; 61: 316–321
- 9 Walter MC et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. J Neurol 2000; 247: 22–28