

بررسی بیماران مبتلا به میوپاتی های التهابی

* محمد مهدی اعتمادی^۱ MD، رضا صدر نبوی^۲ MD، پیام ساسان نژاد^۳ MD، محمد تقی فرزاد فرد^۴ MD

^{۱،۲} استاد گروه اعصاب، ^۳ استاد گروه اعصاب و نوروپاتولوژی، ^۴ استادیار گروه اعصاب، ^۵ متخصص بیماریهای مغز و اعصاب

تاریخ دریافت: ۸۶/۹/۱ - تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۲۴

خلاصه

مقدمه: میوپاتی های التهابی یک گروه از بیماریهای اکتسابی است که مهمترین خصوصیات آن، ضعف و خستگی قرینه عضلات پروگزیمال با پیشرفت تحت حاد و ارتشاح سلولهای مونونوکلر در بافت عضلانی همراه با دژنراسیون و رژنراسیون الیاف عضلانی و افزایش آنزیمهای عضلانی می باشد. این دسته از بیماریها سه نوع اصلی و مشخص دارند که عبارتند از: درماتومیوزیت، پلی میوزیت و میوزیت انکولوزیون بادی. بیوپسی عضلانی مفیدترین روش تشخیصی میوپاتی های التهابی است که التهاب و ارتشاح سلولهای مونونوکلر را در عضله نشان می دهد. اما باید در نظر داشت که التهاب نه تنها در پلی میوزیت بارز است بلکه برخی دیستروفیهای عضلانی از جمله دوشن، بکر، فاسیواسکاپولو همورال و دیس فرلینوپاتی ها، همچنین برخی میوپاتیهای متابولیک، توکسیک و عفونت های ویرال می توانند باعث التهاب عضله، افزایش آنزیم های عضلانی و علائم بالینی مشابه پلی میوزیت گردند که این دسته میوزیت های غیراختصاصی نامیده می شوند. در میوزیت های غیر اختصاصی، نکته مهم ارتشاح بارز ماکروفاژها نسبت به لنفوسیتها در بافت عضلانی است و همچنین الیاف سالم که دچار ارتشاح سلولی شده اند، کمتر وجود دارد.

روش کار: در این مطالعه گذشته نگر و توصیفی، پرونده ۳۹ بیمار با تشخیص میوپاتیهای التهابی که در بخش اعصاب از سال ۷۵ لغایت ۸۵ بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات مربوطه گردآوری گردید. همچنین لامهای پاتولوژی تهیه شده از نمونه بیوپسی عضله این بیماران و نیز ۳۹ بیمار مبتلا به میوپاتی التهابی که به صورت سرپایی از سال ۱۳۷۵ لغایت ۱۳۸۵ مراجعه کرده اند، در بخش نوروپاتولوژی بیمارستان قائم (عج) مورد بررسی مجدد قرار گرفت. این نمونه ها توسط متخصص نوروپاتولوژی و با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بازبینی مجدد قرار گرفت و در نهایت نوع میوپاتی التهابی و تشخیص نهایی ثبت گردید.

نتایج: سی و نه بیمار با تشخیص میوپاتیهای التهابی در بخش اعصاب در طول این مدت بستری بوده اند. که ۵۶/۴ درصد مرد و ۴۳/۶ درصد زن بوده اند. متوسط سن آنها ۳۲ سال و متوسط سن مرد ها ۳۵/۵ سال بوده است. اختلال بلع در ۳۳/۳ درصد، تندرینس و درد عضلانی در ۴۱ درصد، فنومن رینود در ۷/۶ درصد، افزایش آنزیم های عضلانی در ۸۲ درصد، درگیری ریه در ۵/۱ درصد، درگیری قلب در ۵/۱ درصد، ANA مثبت در ۵/۱ درصد و ESR بالا در ۵۳/۸ درصد بیماران وجود داشته است. در بررسی پاتولوژی بیوپسی عضله در بیماران فوق در بخش نوروپاتولوژی، ۵۹ درصد میوزیت غیراختصاصی، ۳۰/۷ درصد پلی میوزیت، ۵/۱ درصد میوزیت انکولوزیون بادی بوده اند. یک بیمار، پلی میوزیت در زمینه SLE و یک بیمار، پلی میوزیت در زمینه کانسر پستان داشته است. درماتومیوزیت در زمینه کانسر پستان در یک بیمار وجود داشت. در بیماران مبتلا به میوزیت غیر اختصاصی، یک مورد میوزیت آئوزینوفیلی، ۲ بیمار میوزیت در زمینه HTLV1 و یک بیمار دیستروفی فاسیواسکاپولو همورال بوده است. همچنین ۳۹ بیمار به طور سرپایی به بخش نوروپاتولوژی مراجعه کرده اند که از این تعداد ۳۶ مورد میوزیت غیراختصاصی و ۳ مورد پلی میوزیت بوده است.

نتیجه گیری: با توجه به مطالعه فوق، مشخص می شود که بیماری پلی میوزیت بیماری نادری است و وجود التهاب تنها در بیوپسی عضله و افزایش آنزیمهای عضلانی و ضعف عضلات کمربندی، نشاندهنده تشخیص پلی میوزیت نمی باشد. بلکه اکثر این موارد میوزیت های غیراختصاصی است که پاسخ مناسب به کورتون نخواهند داد.

کلمات کلیدی: میوپاتی التهابی، پلی میوزیت، میوزیت غیراختصاصی، میوزیت انکولوزیون بادی

* مشهد - بیمارستان قائم (عج)، گروه بیماریهای مغز و اعصاب - نویسنده رابط

email: etemadimm@mums.ac.ir

مقدمه

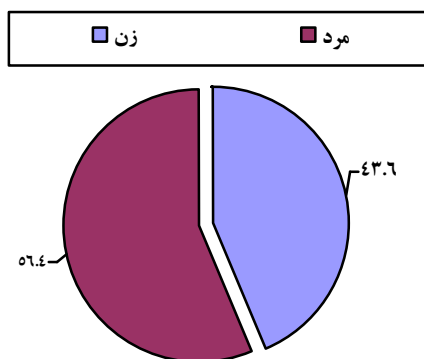
میوپاتی های التهابی یک گروه از بیماریهای اکتسابی است که مهمترین خصوصیات آن، ضعف و خستگی قریبه عضلات پروگزیمال با پیشرفت تحت حاد و ارتشاح سلولهای مونونوکلتر در بافت عضلانی همراه با دژنراسیون و رژنراسیون الیاف عضلانی و افزایش آنزیمهای عضلانی می باشد. این دسته از بیماریها سه نوع اصلی و مشخص دارند که عبارتند از: درماتومیوزیت، پلی میوزیت و میوزیت انکلوزیون بادی (۱-۴). این اختلالات عضلانی بسیار نادرند و میزان بروز آن ۰/۵ تا ۸ در یک میلیون نفر گزارش شده است (۱-۵). بیوپسی عضلانی مفیدترین روش تشخیصی میوپاتی های التهابی است که التهاب و ارتشاح سلولهای مونونوکلتر را در عضله نشان می دهد. اما باید در نظر داشت که التهاب نه تنها در پلی میوزیت بارز است بلکه برخی دیستروفیهای عضلانی از جمله دوشن، بکر، فاسیواسکاپولو همورال و دیس فرلینوپاتی ها، همچنین برخی میوپاتیهای متابولیک، توکسیک و عفونت های ویرال می توانند باعث التهاب عضله، افزایش آنزیم های عضلانی و علائم بالینی مشابه پلی میوزیت گردند که این دسته را میوزیت های غیراختصاصی نامیده می شوند (۴، ۵). در درماتومیوزیت، به دلیل فعال شدن کمپلمان، لیز سلولهای اندوتلیال در سیستم میکروواسکولر اندومیزیال، نکروز عروق و میکروانفارکت و التهاب و در نهایت آتروفی پری فاسیکولار ایجاد می گردد. در پلی میوزیت و میوزیت انکلوزیون بادی، ارتشاح اندومیزیال لنفوسیتی عمدتاً توسط سلولهای CD8 T Cell وجود دارد که الیاف عضلانی عرضه کننده آنتی ژنهای کلاس یک MHC را مورد حمله قرار می دهد و در پاتولوژی عضله، بجز نکروز الیاف، دژنراسیون و رژنراسیون الیاف، یکی از مشخصات مهم، ارتشاح اندومیزیال الیاف سالم توسط لنفوسیتها است. در میوزیت انکلوزیون بادی بجز این یافته ها، تشکیل واکوئلهها و رسوبات آمیلوئید نیز دیده می شود (۱-۵). اما در میوزیت های غیر اختصاصی، نکته مهم ارتشاح بارز ماکروفاژها نسبت به لنفوسیتها در بافت عضلانی است و همچنین الیاف سالم که دچار ارتشاح سلولی شده اند، کمتر وجود دارد. بیمارانی که برای آنها در بررسی پاتولوژی، تشخیص میوزیت غیراختصاصی گذاشته می شود، اکثراً به کورتون پاسخ نمی دهند.

روش کار

در این مطالعه گذشته نگر و توصیفی، پرونده ۳۹ بیمار با تشخیص میوپاتیهای التهابی که در بخش اعصاب از سال ۷۵ لغایت ۸۵ بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعاتی از جمله سن، جنس، علائم بالینی همراه با ضعف عضلانی، اختلال بلع، تندرینس و درد عضلانی، فنومن رینود، درگیری ریه، درگیری قلب، یافته های فرابالینی همراه همچون افزایش آنزیم های عضلانی، ANA مثبت و ESR بالا گردآوری گردید. همچنین لامهای پاتولوژی تهیه شده از نمونه بیوپسی عضله این بیماران و نیز ۳۹ بیمار مبتلا به میوپاتی التهابی که بصورت سرپایی از سال ۱۳۷۵ لغایت ۱۳۸۵ مراجعه کرده اند، در بخش نوروپاتولوژی بیمارستان قائم (عج) مورد بررسی مجدد قرار گرفت. این نمونه ها توسط متخصص نوروپاتولوژی و با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بازبینی مجدد قرار گرفت و در نهایت نوع میوپاتی التهابی و تشخیص نهایی ثبت گردید. سرانجام یافته های بدست آمده توسط نرم افزارهای آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

در طول مدت ۱۰ سال، ۳۹ بیمار با تشخیص میوپاتیهای التهابی در بخش اعصاب در بستری بوده اند. که ۵۶/۴ درصد مرد و ۴۳/۶ درصد زن بوده اند (نسبت مرد به زن ۱/۳ است). متوسط سن زنها ۳۲ سال و متوسط سن مرد ها ۳۵/۵ سال بوده است.



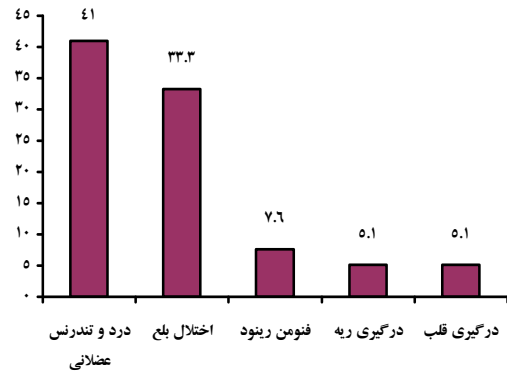
نمودار ۱ - فراوانی بیماران مبتلا به میوپاتی های التهابی بستری در بخش اعصاب بر اساس جنس

در مورد علائم بالینی همراه با ضعف عضلانی، اختلال بلع در ۳۳/۳ درصد، تندرینس و درد عضلانی در ۴۱ درصد، فنومن رینود در ۷/۶ درصد، درگیری ریه در ۵/۱ درصد، درگیری قلب در

درصد درماتومیوزیت بوده اند. در بررسی پاتولوژیک و افتراق میوزیت های غیر اختصاصی از پلی میوزیت، نکته مهم ارتشاح بارز ماکروفاژها نسبت به لنفوسیتها در بافت عضلانی است و همچنین الیاف سالم که دچار ارتشاح سلولی شده اند، کمتر وجود دارد (شکل‌های ۱-۴).

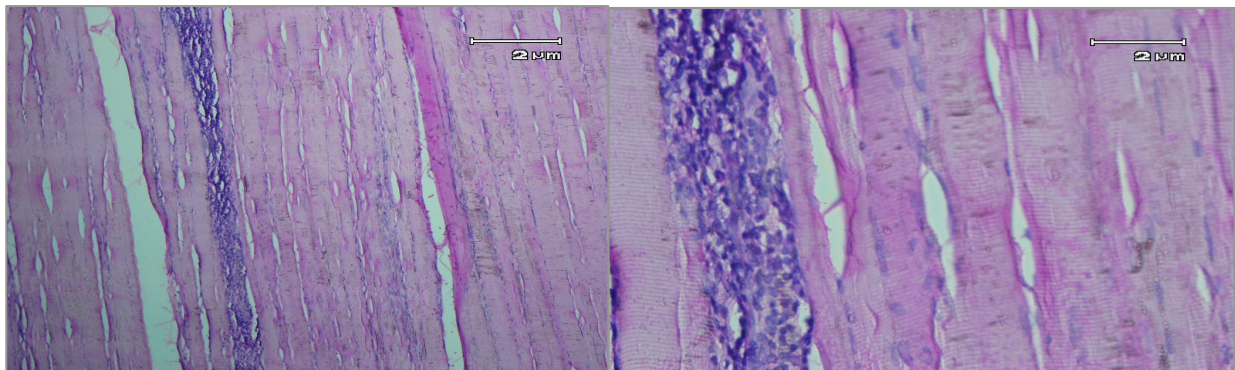
در بیماران مبتلا به پلی میوزیت، ۷۵ درصد مونث با سن متوسط ۳۱ سال بوده و در بیماران مبتلا به میوزیت غیر اختصاصی، ۷۴ درصد مذکر و متوسط سن ۳۵/۴ بوده است. یک بیمار، پلی میوزیت در زمینه SLE و یک بیمار، پلی میوزیت در زمینه کانسر پستان داشته است. درماتومیوزیت در زمینه کانسر پستان در یک بیمار وجود داشت. در بیماران مبتلا به میوزیت غیر اختصاصی، یک مورد میوزیت اتوزینوفیلی، ۲ بیمار میوزیت در زمینه HTLV1 و یک بیمار دیستروفی فاسیو اسکاپولوهومرال بوده است. همچنین ۳۹ بیمار به طور سرپایی به بخش نوروپاتولوژی مراجعه کرده اند که از این تعداد ۳۶ مورد میوزیت غیراختصاصی و ۳ مورد پلی میوزیت بوده است.

۵/۱ درصد وجود داشته است. همچنین دریافته های فرابالینی، افزایش آنزیم های عضلانی در ۸۲ درصد، ANA مثبت در ۵/۱ درصد و ESR بالا در ۵۳/۸ درصد بیماران وجود داشته است.

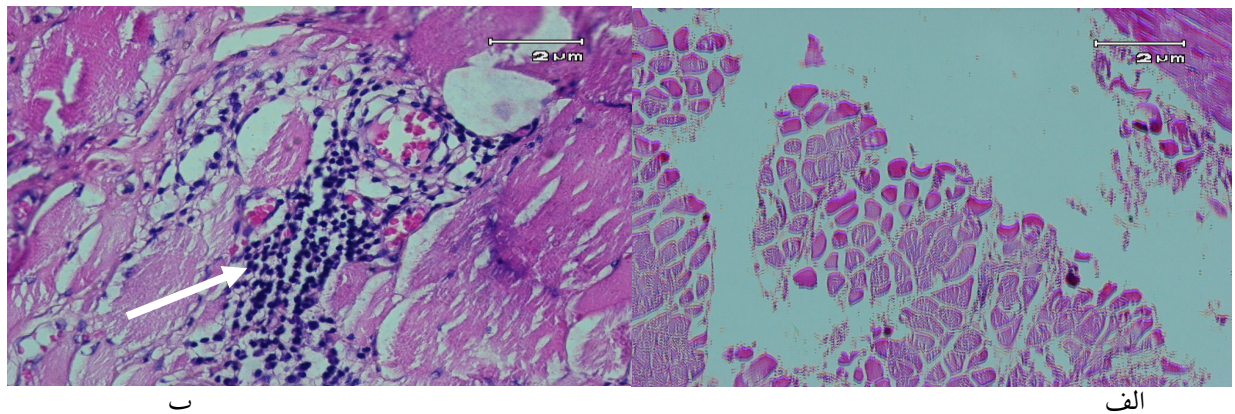


نمودار ۲ - فراوانی علائم بالینی همراه با ضعف عضلانی

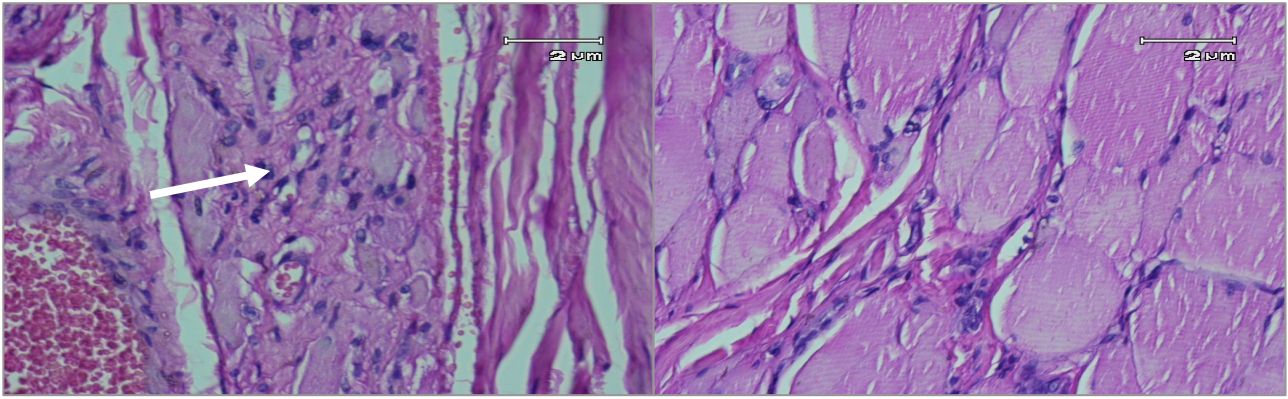
در بیماران مبتلا به میوپاتی های التهابی بستری در بخش اعصاب در بررسی پاتولوژی بیوپسی عضله در بیماران فوق در بخش نوروپاتولوژی، ۵۹ درصد میوزیت غیراختصاصی، ۳۰/۷ درصد پلی میوزیت ۵/۱ درصد میوزیت انکلوژیون بادی و ۵/۱



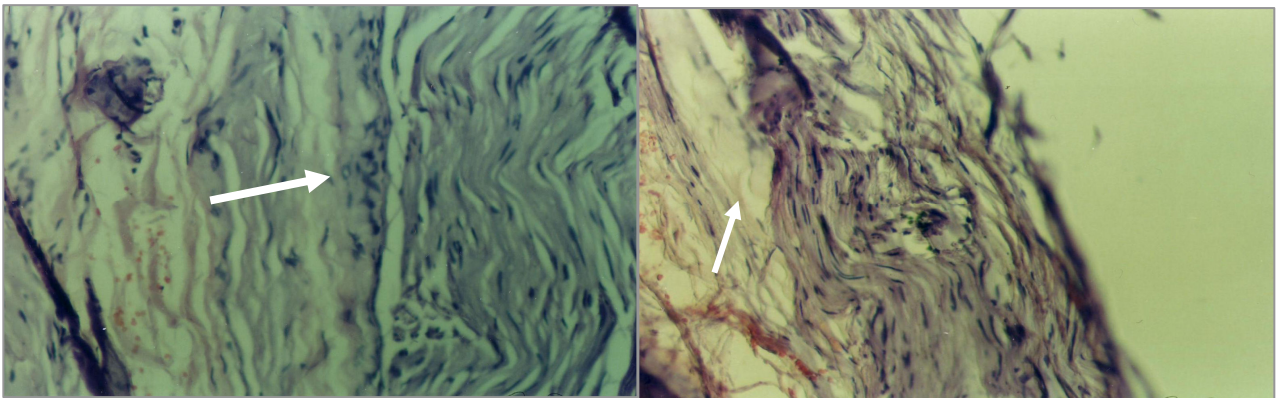
شکل ۱ - برش طولی از نمونه بیوپسی عضله بیمار مبتلا به پلی میوزیت: ارتشاح سلولهای التهابی با برتری لنفوسیتی در داخل الیاف عضلانی (اینترامزیال) سالم



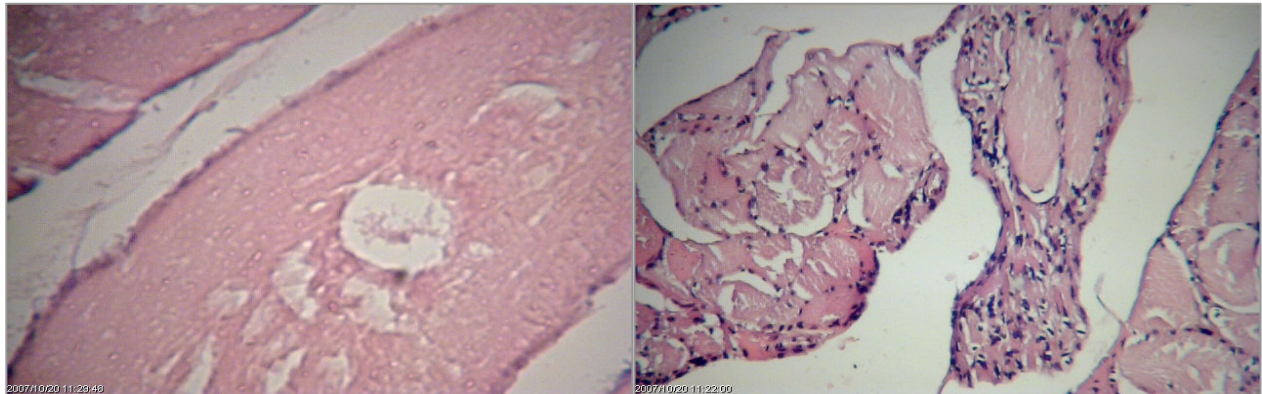
شکل ۲ - برش عرضی از نمونه بیوپسی عضله بیمار مبتلا به میوزیت غیراختصاصی الف: آتروفی و دژنراسیون الیاف عضلانی در برش عرضی ب: ارتشاح سلولهای التهابی از جمله لنفوسیتها و بویژه ماکروفاژها در فضای بین سلولی و اطراف عروقی همراه با دژنراسیون الیاف



شکل ۳ - تصاویر پاتولوژی نمونه بیوپسی عضله بیمار مبتلا به میوزیت غیراختصاصی: ارتشاح سلولهای التهابی با برتری ماکروفاژها در فضای بین سلولی و داخل سلولی و اطراف عروقی همراه با دژنراسیون الیاف



شکل ۴ - تصاویر پاتولوژی نمونه بیوپسی عضله بیمار مبتلا به میوزیت اتوزینوفیلی: ارتشاح سلولهای اتوزینوفیلیک در فضای بین سلولی و اطراف عضله و عروق همراه با دژنراسیون الیاف



ب

الف

شکل ۵ - تصاویر پاتولوژی نمونه بیوپسی عضله بیمار مبتلا به میوزیت انکلوزیون بادی: الف: ارتشاح اندومیزیال لنفوسیتی

ب: واکوئل های حاشیه دار

افزایش آنزیمهای عضلانی، یافته های نوارعضله و بیوپسی عضله استوار بوده است (۶).

در این کرایتریای تشخیصی، یافته های بیوپسی عضله از جمله ارتشاح سلولهای التهابی تک هسته ای، وجود نکروز و رژنراسیون

بحث

از سال ۱۹۷۵ تا کنون، تشخیص بیماری پلی میوزیت بر اساس کرایتریای بوهان و پیتر^۱ بوده است که بر پایه علایم بالینی،

^۱ Bohan and Peter

میوپاتیهای التهابی با ماکروفاژهای فراوان^۴ (IMAM) معروفند (۴، ۷، ۸).

در حال حاضر جهت به دست آمدن کرایتریهای جدید تشخیصی، از روشهای ایمونوپاتولوژیک خاص استفاده می شود. در درماتومیوزیت، به دلیل فعال شدن کمپلمان، لیز سلولهای اندوتلیال در سیستم میکروواسکولر اندومیزیال، نکروز عروق و میکروانفارکت و التهاب و در نهایت آتروفی پری فاسیکولار ایجاد می گردد.

در پلی میوزیت و میوزیت انکلوزیون بادی، ارتشاح اندومیزیال لنفوسیتی عمدتاً توسط سلولهای CD8 T Cell وجود دارد که الیاف عضلانی عرضه کننده آنتی ژنهای کلاس یک MHC را مورد حمله قرار می دهد و در پاتولوژی عضله، بجز نکروز الیاف، دژنراسیون و رژنراسیون الیاف، یکی از مشخصات مهم، ارتشاح اندومیزیال الیاف سالم توسط لنفوسیتها است. در میوزیت انکلوزیون بادی بجز این یافته ها، تشکیل واکوئلهها و رسوبات آمیلوئید نیز دیده می شود (۴، ۵).

میوزیت های اتوزینوفیلی بسیار نادرند و تا کنون تعداد اندکی گزارش گردیده است (۹، ۱۰).

در مطالعه انجام شده، در بررسی پاتولوژیک نمونه های بیوپسی عضله، ارتشاح سلولهای تک هسته ای بویژه در الیاف عضلانی سالم اساس تشخیص پلی میوزیت بوده و در نمونه هایی که برتری ارتشاح سلولهای التهابی با ماکروفاژهاست، بعنوان میوزیت غیر اختصاصی در نظر گرفته شده است. در این مطالعه، اکثر بیمارانی که با تشخیص احتمالی پلی میوزیت بستری شده اند، یافته های غیر اختصاصی در نمونه بیوپسی عضله داشته و به درمانهای رایج پلی میوزیت پاسخ نداده اند.

همچنین دو گروه مبتلا به پلی میوزیت و میوزیت های غیر اختصاصی از نظر سن و جنس اختلاف داشته اند. در پلی میوزیت برتری نسبی با افراد مونث با متوسط سنی ۳۱ سال بوده در حالی که در میوزیت غیر اختصاصی برتری جنسی با افراد مذکر با سن متوسط ۳۵/۴ سال بوده است.

بنابراین، میکروسکوپ نوری در تشخیص انواع میوزیتها و افتراق آن از سایر بیماریهای عضلانی، روش مفیدی است اما

الیاف عضلانی اهمیت بسیار داده شده است. اما در حال حاضر این مسئله مورد بحث فراوان است چرا که این یافته های پاتولوژیک نمی تواند به طور کامل افتراق دهنده پلی میوزیت از سایر میوپاتیهای که با ارتشاح سلولهای التهابی همراهند، باشد. بسیاری از دیستروفی ها از جمله دوشن، بکر و فاسیواسکاپولوهومورال، دیس فرلینوپاتیها، میوپاتیهای توکسیک یا بیماریهای عضلانی همراه با نکروز عضلانی می تواند همراه با ارتشاح سلولهای التهابی در عضله باشد. همچنین می تواند از نظر یافته های بالینی، الکترومیوگرافی و افزایش آنزیمهای عضلانی مشابه پلی میوزیت باشند (۴، ۵).

در سال ۲۰۰۳ وان در میلن^۲ مقاله ای منتشر کرد که در آن در یک مطالعه رتروسپکتیو، ۱۶۵ بیمار با تشخیص میوپاتی های التهابی از سال ۱۹۷۷ تا ۱۹۹۸، دوباره مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد ۹ بیمار پلی میوزیت، ۶۵ نفر میوزیت غیر اختصاصی^۳ و ۳۲ نفر احتمال میوزیت مطرح شده بود.

سایر بیماران درماتومیوزیت، میوزیت در زمینه بدخیمی یا در زمینه بیماریهای بافت همبند بوده اند. در بازبیتی مجدد لامهای پاتولوژی نمونه بیوپسی عضله بیماران در سال بعد، تشخیص ۵ بیمار که در گذشته تحت عنوان پلی میوزیت درمان شده بودند، میوزیت انکلوزیون بادی داده شد.

سایر موارد اکثراً میوپاتیهای نکروز دهنده یا در زمینه بیماریهای نسج همبند بوده است. پس از این مطالعه وان در میلن نتیجه گرفت که به وسیله کرایتریای تشخیصی آقایان بوهان و پیتز، تشخیص پلی میوزیت به طور غیر واقعی بیش از حد داده می شود (۷).

مطالعات نشان داده است که میوپاتیهای اکتسابی نکروزان به طور معمول با ضعف عضلانی تحت حاد، افزایش آنزیمهای عضلانی همراهند. در بیوپسی عضله در این موارد، فیبرهای نکروزه به وسیله ماکروفاژها مورد حمله قرار می گیرند. این بیماریهای عضلانی معمولاً همراه با کانسر، فاکتورهای توکسیک، عفونتهای ویروسی، دیسفرلینوپاتی، سار کولیکانوپاتی یا دیستروفی ها می باشند. در حال حاضر این عوامل به عنوان

² Van der Meulen

³ Unspecified

⁴ Inflammatory Myopathy with Abundant Macrophages

نتیجه گیری

با توجه به مطالعه فوق، مشخص می شود که بیماری پلی میوزیت بیماری نادری است و وجود التهاب تنها در بیوسی عضله و افزایش آنزیمهای عضلانی و ضعف عضلات کمربندی، نشان دهنده تشخیص پلی میوزیت نمی باشد. بلکه اکثر این موارد میوزیت های غیراختصاصی است که پاسخ مناسب به کورتون نخواهند داد.

روش دقیقی در افتراق انواع مختلف این بیماریها نخواهد بود و روشهای دقیق تر ایمونوپاتولوژی برای بررسی نوع و علل میوزیتها لازم است. در حال حاضر تحقیقات و مطالعات فراوان در مورد چگونگی تشخیص دقیق میوپاتیهای التهابی و به دست آوردن یک کرایتریای تشخیصی در حال انجام است و مقالات متعدد و گاه متناقض انتشار یافته است (۷، ۸).

ژ

References:

- 1- Rowland LP. Polymyositis, Inclusion Body, Myositis, and Related Myopathies. In: Rowland LP. Merriit Neurology. 11th Ed, Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 932-93.
- 2- Victor M, Ropper A. The Inflammatory Myopathies. In: Principle of Neurology Adams, 7th edition. New York: Mc Graw-Hill; 2005. 1202-121.
- 3- Amato A, Brooke M. Disorders of Skeletal Muscle, Inflammatory Myopathy. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice. Fourth Ed, Philadelphia; Butterworth-Heinemann, 2004:2502-2510.
- 4- Dalakas MC. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. Current Option in Neurology; 2004, 17: 561-567.
- 5- Gupta SJ. The Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current perspectives and management. J Indian Rheumatol Assoc; 2004, 12: 58-69.
- 6- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis. N Engl J Med. 1975; 292: 344-347, 403-40.
- 7- Van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger W J, Van Venrooij A E, Voshuyl H J, et al. Polymyositis, an overdiagnosed entity. Neurology 2003; 61: 316-32.
- 8- Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, Polymyositis and other mythical beasts. Neurology 2003; 61 288-289.
- 9- Schröder JM. Spezielle Pathologische Anatomie : Pathologic der Muskulatur. Band 15; 1974, Seit 941.
- 10- Engel AG, Franzini-Armstrong C. Inflammatory myopathies: Myology. 2nd edition, New York, McGraw-Hill, 1994:1461.