



Einschlusskörpermyositis Inclusion Body Myositis

Dieter Pongratz

Zusammenfassung

Die sporadische Einschlusskörpermyositis (s-IBM) ist eine chronisch progrediente entzündliche Muskelkrankheit, die vorwiegend jenseits des 25. Lebensjahres überwiegend bei Männern auftritt und histologisch durch so genannte „rimmed vacuoles“ und eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse gekennzeichnet ist. Elektronenmikroskopisch findet man im Kern und Zytoplasma filamentäre Einschlusskörper. Die Ätiologie ist bislang unklar. Verschiedene Mechanismen, teils entzündlicher, teils degenerativer Art, werden diskutiert. Wahrscheinlich handelt es sich um einen primär degenerativen Prozess, in dessen Gefolge eine chronische immunogene Myositis auftritt. Besonders wichtig ist die Differenzialdiag-

nose, welche auf der einen Seite andere Myopathien, von der hereditären Einschlusskörpermyopathie angefangen bis hin zu inflammatorischen progressiven Muskeldystrophien, beinhaltet, auf der anderen Seite immer wieder in frühen Phasen zu Verwechslungen mit neurogenen Erkrankungen, hier vor allem einer frühen Form der ALS, Anlass gibt.

Therapeutische Möglichkeiten sind rar. Immunsuppressiva haben sich als weitgehend unwirksam erwiesen. Eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs konnte bislang nur durch hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie (IVIg) erreicht werden. Ein besseres Verständnis der Pathogenese könnte in Zukunft zu verbesserten therapeutischen Optionen führen.

Ätiologie und Pathogenese der Einschlusskörpermyositis

Die Einschlusskörpermyositis wurde als klinische Entität erstmals 1978 von Carpenter et al. beschrieben. Sie tritt sporadisch (s-IBM) auf und muss klinisch und morphologisch von den hereditären Formen (h-IBM) der Erkrankung abgegrenzt werden.

Die Pathogenese der s-IBM ist bisher unklar. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert.

Die Ähnlichkeit der filamentären Einschlüsse bei der s-IBM mit Nukleokapsiden der Paramyxovirusgruppe führte lange Zeit zur Annahme einer Slow-Virus-Infektion (Chou, 1986), was sich in der Folgezeit jedoch nicht verifizieren ließ. Die auffällige Akkumulation von einsträngigen DNA-Bindungsproteinen in Skelettmuskelfasern hat zur Vermutung einer Kern-Matrix-Störung geführt (Nalbantoglu et al., 1994). Abnorme Mitochondrien und zahlreiche COX-negative Fasern im Biopsie-Präparat haben die Hypothese gestützt, dass mitochondriale DNA-Deletionen eine zusätzliche Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen (Oldfors et al., 1993). Letztere werden jedoch eher wieder als Sekundärphänomene in der Pathogenese angesehen (Horvath et al., 1998).

Die Akkumulation von Ubiquitin, β -Amyloid-Protein, β -Amyloid-Vorläuferprotein, Apolipoprotein E, α 1-Antichymotrypsin, Presenilin-1 und hyperphosphoryliertem Tau- und Prion-Protein in den pathognomonischen „rimmed

vacuoles“ rücken die IBM in die Nähe neurodegenerativer Erkrankungen (Askanas et al., 1998). Weiterhin konnte vor kurzem gezeigt werden, dass Homozygotie für Methionin am Codon 129 des Prion-Gens einen genetischen Risikofaktor für die Entwicklung einer IBM darstellt (Lampe et al., 1999).

Neueste Erkenntnisse zur Expression des Chaperon-Proteins α B-Crystallin im IBM-Muskel ermöglichen eine Verbindung der widersprüchlichen pathogenetischen Hypothesen, einerseits einer neurodegenerativen, andererseits einer entzündlichen Erkrankung. α B-Crystallin (α B-C) wird in Astrozyten und Mikrogliazellen in der Nähe seniler Alzheimer Plaques überexprimiert. Eine Untersuchung über eine mögliche Überexpression von α B-Crystallin in Muskeln mit s-IBM ergab eine verdächtige Anhäufung in histologisch betroffenen Muskelfasern, darüber hinaus aber auch in mikroskopisch noch unauffälligen Fasern. Bei Patienten mit Polymyositis und bei Gesunden konnte keine Überexpression von α B-Crystallin gefunden werden (Banwell, Engel, 2000).

Im Verlauf ist eine Autoimmunpathogenese der s-IBM aufgrund der T-Zell-vermittelten Zytotoxizität im entzündlich veränderten Muskel wahrscheinlich. Die IBM ist außerdem MHC 1-Klasse Antigenen sowie DR-Antigenen assoziiert (Garlepp et al., 1994), was sowohl für eine autoimmune Komponente als auch für eine genetische Prädisposition spricht.

Abbildung 1:
Sporadische Einschlusskörper-
myositis.
Typische Atrophie der Arm-
flexorenmuskulatur.



Symptome

Die s-IBM ist eine chronisch progressive entzündliche Muskelerkrankung mit bislang unterschätzter Häufigkeit. Zwischenzeitlich wächst die Evidenz, dass es sich bei der s-IBM um die nach der Dermatomyositis häufigste entzündliche Muskelkrankheit handelt. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen. Die Erkrankung tritt im Wesentlichen jenseits des 50. Lebensjahres auf. Selten können jedoch auch Kinder und Jugendliche betroffen sein. Klinisch charakteristisch

ist die schon initiale Beteiligung distaler Muskelgruppen, im Wesentlichen der Fingerbeuger und der Fußheber sowie die asymmetrisch angeordneten Muskelatrophien mit Betonung der Quadriceps-Gruppe und der Armflexoren (Abbildung 1). Häufig besteht begleitend eine Schluckstörung.

Diagnostik

Notwendig zur Diagnosestellung sind ein passendes klinisches Bild, die Erhöhung der Kreatinkinase (CK) im Serum (häufig nur milde Erhöhung der CK!) sowie der elektromyographische Nachweis eines sog. „Mischmusters“, fakultativ mit pathologischer Spontanaktivität (Fibrillationen, positive scharfe Wellen) in Ruhe. Morphologisch zeigt sich das Bild einer diffusen Polymyositis (oft nur gering ausgeprägt, chronisches Stadium) (Abb. 2a) mit

- lymphohistiozytären Infiltraten mit Invadierung von Lymphozyten in nicht nekrotische Muskelfasern, vorwiegend endomyosial (teilweise sehr gering) lokalisiert,
- diffuser Schädigung des Parenchyms und
- meist reichlich „rimmed vacuoles“ mit eosinophilen zytoplasmatischen Einschlüssen (Abb. 2b).

Zusätzlich sind Zeichen einer neurogenen Muskelatrophie möglich. Immunhistologisch finden sich vorwiegend T8-Lymphozyten. Als beweisend gilt der elektronenmikroskopische Nachweis von filamentären Einschlüssen im Zytoplasma sowie in den Kernen (Abb. 3). Alternativ

ist eine Kongorot-Färbung zum positiven Nachweis von Amyloid zu fordern.

Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch muss die s-IBM von den hereditären Formen der Erkrankung und anderen Myopathien mit „rimmed vacuoles“, von therapieresistenten Formen der Polymyositis und in seltenen Fällen auch von frühen Stadien der amyotrophen Lateralsklerose (Cave: bei der s-IBM treten keine Faszikulationen auf!) abgegrenzt werden.

Therapie

Bislang hat sich die s-IBM weitgehend therapierefraktär gezeigt. Kortikosteroide und Immunsuppressiva haben sich empirisch mit wenigen Ausnahmen als unwirksam erwiesen, kontrollierte Studien liegen jedoch weder zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden noch zum Wirksamkeitsvergleich der verschiedenen immuns-

suppressiven Substanzen miteinander vor. Insgesamt wird das Ansprechen der s-IBM auf immunsuppressive Therapie bis heute kontrovers diskutiert, nur noch wenige Autoren halten einen Therapieversuch (Kortikosteroide plus Azathioprin oder Methotrexat) über 3 – 6 Monate für gerechtfertigt.

Eine plazebo-kontrollierte Pilotstudie mit Antithymozytenglobulin (ATG) und Methotrexat über zwölf Monate bei zehn Patienten zeigte eine gleichbleibende Muskelkraft in der ATG/MTX-Gruppe gegenüber einer Verschlechterung von 15 % in der Plazebogruppe, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Eine Anwendung bei „jungen“ IBM-Patienten mit rasch progredientem Krankheitsverlauf wird von den Autoren postuliert (Lindberg et al., 1999).

Ein Therapieerfolg unter wiederholter Immunabsorption ist bei einem Patienten mit Einschlusskörpermyositis und mono-

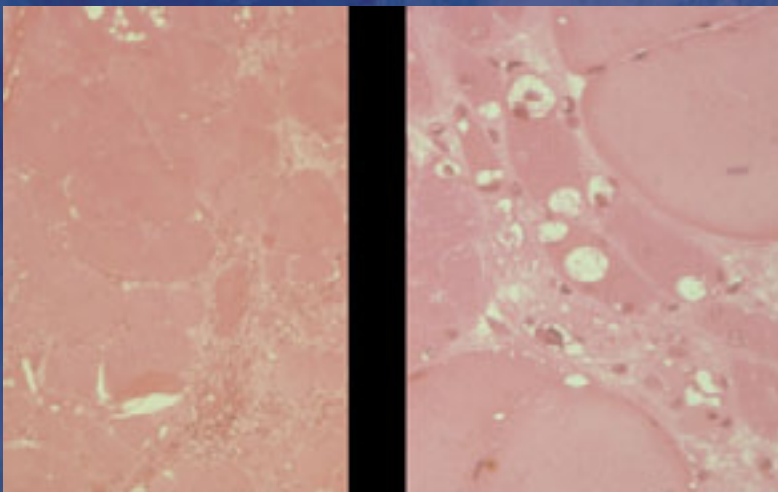
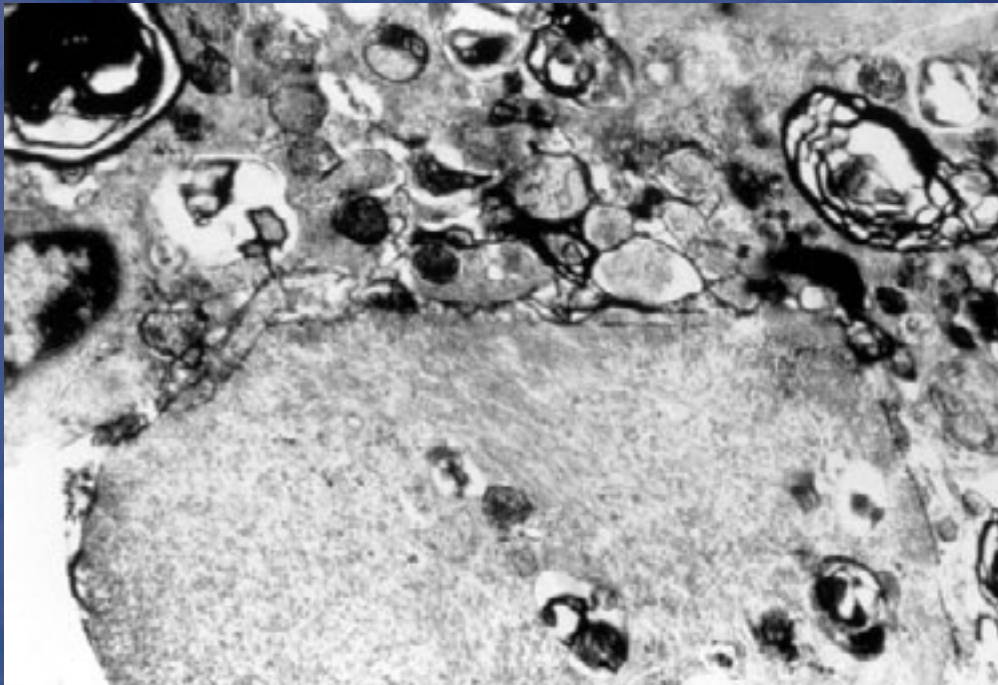


Abbildung 2 a und b:
Sporadische Einschlusskörpermyositis.
a) Muskelbiptischer Nachweis entzündlicher Infiltrate und „rimmed vacuoles“ innerhalb von Muskelfasern. HE-Färbung, Vergrößerung 100-fach.
b) Typische eosinophile „rimmed vacuoles“. HE-Färbung, Vergrößerung 400-fach.

Abbildung 3:

Elektronenmikroskopisch entsprechen die „rimmed vacuoles“ sog. autophagischen Vakuolen mit myelinkonfigurierten Abbauprodukten. Zusätzlich lassen sich filamentäre gebündelte Strukturen als Beleg für das Vorliegen einer Einschlusskörpermyositis nachweisen. Die Abbildung verdanken wir der Kooperation mit Prof. Dr. med. J. Müller-Höcker, Pathologisches Institut der Universität München.



klonaler Gammopathie beschrieben (Nakayama et al., 2000); diese Therapieform könnte Mittel der Wahl sein, wenn neben der IBM noch andere immunologische Besonderheiten bestehen.

Eine aktuelle kontrollierte Pilotstudie bei 19 s-IBM-Patienten mit Oxandrolon, einem synthetischen Androgen, zeigte unter Kurzzeitsupplementation allenfalls einen Borderline-Effekt hinsichtlich Verbesserung der Muskelkraft (Rutkove et al., 2002). Eine weitere kontrollierte Pilot-

studie konnte keine Wirksamkeit von β -Interferon (INF- β 1a, Avonex®) auf die Muskelkraft von 30 s-IBM-Patienten zeigen (The Muscle Study Group 2001).

Eine den Krankheitsverlauf stabilisierende Wirkung wurde bislang nur unter hochdosierter intravenöser Immunglobulingabe gezeigt. Dalakas et al. konnten eine signifikante Besserung der Schluckfunktion in einer kontrollierten Studie mit 19 s-IBM-Patienten belegen. Bei sechs der Patienten, aber nicht in der gesamten

Behandlungsgruppe, zeigte sich auch eine funktionelle Besserung hinsichtlich Muskelkraft und Alltagsaktivitäten (Dalakas et al., 1997). In einer weiteren doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie konnte bei 22 s-IBM-Patienten im Verlauf eines Jahres eine (nur im Neuromuscular Symptom Score) signifikante Besserung der Fähigkeit der Alltagsaktivitäten um 11 % bei gleichbleibender Muskelkraft erreicht werden (Walter et al., 2000). Die therapeutische IVIG-Dosis wird im Allgemeinen initial mit 2 g/kg KG/Monat, verteilt auf 2 – 5 Tage, angegeben; die Infusionsgeschwindigkeit sollte zur Vermeidung von Nebenwirkungen 200 ml/h nicht übersteigen. International wird der Einsatz von IVIG bei s-IBM uneinheitlich gehandhabt, eine Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2002 kommt zu dem Ergebnis einer Klasse-Ib-Evidenz gegen den Einsatz von IVIG bei IBM (Cherin et al., 2002). Die Studie von Dalakas et al. sowie vier gut dokumentierte Einzelfälle sprechen allerdings für den Einsatz von Immunglobulinen bei dem Symptom Dysphagie.

Verlauf und Prognose

Der natürliche Verlauf der Erkrankung wurde in einer Follow-up-Studie über 58 Monate beschrieben; dabei wurde eine Verschlechterung der Muskelkraft nach MRC-Graden (Kraftgrade nach Medical Research Council) von 14 % pro Erkrankungsjahr festgestellt (Lindberg et al., 1994). Vor diesem Hintergrund kann auch ein Verlangsamen der Progression als Therapieerfolg gewertet werden. Nicht zuletzt sollte die Notwendigkeit einer

regelmäßigen Physiotherapie Erwähnung finden, die einen Kraftzuwachs in den weniger atrophierten Muskeln sowie eine allgemeine Stabilisierung der Patienten bewirken kann (Spector et al., 1997). Dennoch muss sicherlich noch nach effektiveren therapeutischen Optionen gesucht werden. Da Zytokinen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung entzündlicher Muskelerkrankungen zukommt (Amemiya et al. 2000), werden derzeit zytokinmodulierende Substanzen untersucht. Das pathologisch veränderte T-Zell-Verhältnis (Th1/Th2) stellt einen neuen therapeutischen Angriffspunkt dar und könnte durch Immuntherapie korrigiert werden (Megens de Letter et al., 1999). Es ist zu erwarten, dass ein besseres Verständnis der Pathogenese der IBM in Zukunft auch zu verbesserten therapeutischen Optionen führen wird.

Literatur

1. Amemiya K, Semino-Mora C, Granger RP, Dalakas MC. Downregulation of TGF-beta 1 mRNA and protein in the muscles of patients with inflammatory myopathies after treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Immunol* 2000; 94: 99-104
2. Askanas V, Engel WK, Yang CC, Alvarez RB, Lee VM, Wisniewski T. Light and electron microscopic immunolocalization of presenilin 1 in abnormal muscle fibers of patients with sporadic inclusion body myositis and autosomal-recessive inclusion body myopathy. *Am J Pathol* 1998; 152: 889-95
3. Banwell BL, Engel AG. aB-Crystallin immunolocalization yields new insights into inclusion body myositis. *Neurology* 2000; 54: 1033-41
4. Carpenter S, Karpati G, Heller I, Eisen A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology* 1978; 28: 8-17
5. Chou SM. Inclusion body myositis: a chronic persistent mumps myositis? *Hum Pathol* 1986; 17: 765-77
6. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology* 2002; 58: 326
7. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion body myositis with IVIG: a double blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 54: 712-6
8. Garlepp MJ, Laing B, Zilko PJ, Ollier W, Mastaglia FL. HLA associations with inclusion body myositis. *Clin Exp Immunol* 1994; 98: 40-5
9. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, Rowland LP. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995; 38: 705-13
10. Horvath R, Fu K, Johns T, Genge A, Karpati G, Shoubridge EA. Characterization of the mitochondrial DNA abnormalities in the skeletal muscle of patients with inclusion body myositis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 396-403
11. Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC. Immunemediated conditions and antibodies associated with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1998; 21: 115-7
12. Lampe J, Kitzler H, Walter MC, Lochmuller H, Reichmann H. Methionine homozygosity at prion gene codon 129 may predispose to sporadic inclusion body myositis. *Lancet* 1999; 353: 465-6
13. Lindberg C, Persson LI, Björkander J, Olfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 123-31
14. Megens de Letter MA, Visser LH, van Doorn PA, Savelkoul HF. Cytokines in the muscle tissue of idiopathic inflammatory myopathies: implications for immunopathogenesis and therapy. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 471-8
15. Nakayama T, Horiuchi E, Watanabe T, Murayama S, Nakase H. A case of inclusion body myositis with benign monoclonal gammopathy successfully responding to repeated immunoabsorption. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 230-3
16. Nalbantoglu J, Karpati G, Carpenter S. Conspicuous accumulation of a single-stranded DNA binding protein in skeletal muscle fibers in inclusion body myositis. *Am J Pathol* 1994; 144: 874-82

17. Oldfors A, Larsson NG, Lindberg C, Holme E. Mitochondrial DNA deletions in inclusion body myositis. *Brain* 1993; 116: 325-36
18. Rutkove SB, Parker RA, Nardin RA, Connolly CE, Felice KJ, Raynor EM. A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis. *Neurology* 2002; 58: 1081-7
19. Spector SA, Lemmer JT, Koffmann BM, Fleisher TA, Feuerstein IM, Hurley BF, Dalakas MC. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1242-8
20. The Muscle Study Group. Randomized pilot trial of INF- β 1a (Avonex[®]) in patients with inclusion body myositis. *Neurology* 2001; 57: 1566-70
21. Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schröder M, Müller-Felber W, Pongratz D. High-dose immunoglobulin therapy (IVIg) in inclusion body myositis (IBM): A double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2002; 247: 22-8
22. Walter MC, Lochmüller H, Pongratz D. Sporadic inclusion body myositis (s-IBM) – etiology, pathogenesis and therapeutic options. *Nervenheilkunde* 2003;22: 142–145
23. Walter MC, Lochmüller H, Schlotter B, Reilich P, Müller-Felber W, Pongratz D. New insights in pathogenesis and therapy of sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Nervenarzt* 2001;72:117-121
24. Walter MC. Sporadische Einschlusskörpermyositis (s-IBM) und andere entzündliche Muskelkrankheiten. In: Spuler/Moers. *Muskelkrankheiten*. Schattauer Verlag. 2004, Stuttgart, New York, 207-216
25. Yang CC, Askanas V, Engel WK, Alvarez RB. Immunolocalization of transcription factor NF- κ B in inclusion body myositis muscle and at normal human neuromuscular junctions. *Neurosci Lett* 1998; 254: 77-80

Impressum:



Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
Tel.: 07665/9 44 70

Anschrift des Verfassers und Kontaktadresse:

Prof. Dr. med. Dieter Pongratz
Friedrich-Baur-Institut der Medizinischen
Fakultät an der Neurologischen Klinik,
Klinikum der Universität München -
Innenstadt
Ziemssenstraße 1a
80336 München

Telefon: 089/5160-7400

Fax: 089/5160-7402

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Prof. Dr. med. D. Pongratz · München



sanofi aventis

Das Wichtigste ist die Gesundheit

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe
Königsteiner Straße 10
65812 Bad Soden am Taunus
Tel.: 0 180/2 222 010

Management of Neuromuscular Diseases
Einschlusskörpermyositis
Inclusion Body Myositis

ARCIS Verlag GmbH · München
ISSN 0949-1503
10. Jahrgang