

הערך של ביופסיית שריר בחולים ללא חולשה, עליית קריאטין קינאזה או מיופתיה אלקטרומיוגרפית

תקציר:

הקדמה: ביופסיית שריר היא כלי חשוב לאבחון מחלות עצב-שריר ומבוצעת לרוב כאשר קיימת חולשת שרירים, עלייה ברמת האנזים קריאטין קינאזה או אלקטרומיוגרפיה המעידה על מחלת שריר (מיופתיה). יעילותה כאשר אלה תקינים אינה ברורה.

מטרות: לאפיין את הממצאים בביופסיית שריר של נבדקים ללא עדות קלינית, מעבדתית או אלקטרומיוגרפית למיופתיה.

שיטות מחקר: איסוף נתונים רטרוספקטיבי מתיק רפואי של נבדקים שעברו ביופסיית שריר במרכז הרפואי שיבא.

תוצאות: מתוך 109 ביופסיות שריר, אותרו 12 נבדקים (11%) ללא עדות מקדימה למיופתיה. בשני שלישים מהחולים התגלו ממצאים חולניים: דלקת בחמישה חולים (42%), בארבעה מהם תסנין דלקתי סביב כלי דם ובאחד בין סיבי השריר. מיופתיה קלה זוהתה ב־3/5 מהחולים. דלדול (אטרופיה) של סיבי שריר מסוג 2 כממצא עיקרי או יחיד התגלתה ב־2 מיקרים (17%) ושינויים נוירוגניים קלים כממצא עיקרי באחד (8%). בארבעה מתוך חמשת החולים עם מחלה דלקתית בשריר ניתן היה לצפות לממצאים דלקתיים על בסיס אנמנזה רפואית, בדיקות מעבדה נוספות או בדיקות דימות שהעידו על מחלה דלקתית פעילה ($P = 0.006$).

מסקנות: תסנין דלקתי סביב כלי דם ללא פגיעה משמעותית בסיבי השריר הוא ממצא שכיח ובעל משמעות טיפולית בנבדקים עם רקע המכוון לדלקת, גם אם אין עדות מקדימה למיופתיה.

דיון: מחלות שריר מאופיינות לרוב בפגיעה בסיבי השריר או ברקמת החיבור וכלי הדם שסביבם. בהיעדר פגיעה משמעותית בסיבי השריר, כוח השרירים, רמת קריאטין קינאזה ואלקטרומיוגרפיה יהיו ללא עדות למיופתיה. ממצאים תקינים אלה אינם שוללים דלקת סביב כלי דם בשריר או מיופתיה קלה.

לסיכום: ביופסיית שריר יעילה באבחון מחלות שריר דלקתיות בחולים המתאימים לכך גם כאשר כוח השרירים, רמת קריאטין קינאזה ואלקטרומיוגרפיה תקינים. במיקרים אלה הדלקת לרוב מתבטאת בתסנין סביב כלי דם ללא פגיעה משמעותית בסיבי השריר.

מילות מפתח: ביופסיית שריר; מיופתיה; מיוזיטיס; וסקוליטיס; חולשת שרירים.
:KEY WORDS Muscle biopsy; Myopathy; Myositis; Vasculitis; Muscle weakness

הקדמה

ביופסיית שריר היא כלי חשוב לאבחון מגוון מחלות עצב-שריר, ולסווגן כדלקתיות, מטבוליות או ניווניות, משניות לחוסר פעילות או לפגיעה עצבית [1,2]. באמצעות מגוון צביעות שגרתיות, ניתן לזהות שינויים פתולוגיים בסיבי השריר כגון סיבים נמקים, אטרופיים או רגנרטיביים, ולאפיין הפרעה מטבולית כמשנית לפגיעה בתפקוד המיטוכונדרי, אגירת גליקוגן או שומן. תסנין דלקתי מזוהה לרוב בצביעת המטוקסילין ואאוזין, וניתן לאפיין על ידי צביעות אימונוהיסטוכימיות שמזהות באופן סגולי תאים כגון מאקרופגים, ולימפוציטים מסוג T או B. דלקת של סיבי השריר מזוהה על ידי צביעה

אימונוהיסטוכימית ל-MHC (major histocompatibility complex) [3]. דלקת בנימיות על ידי צביעת משלים C5b9 ודלקת בריקמת החיבור על ידי צביעת פוספטזא בסיסית [3]. צביעת ATPase מאפשרת זיהוי של סוגי סיבי השריר, בעיקר סוג 1 האיטי בהתכווצותו אך אינו מתעייף, וסוג 2 המהיר בהתכווצותו אך מתעייף. בשריר תקין, טיפוסים אלה פזורים באופן אקראי, ואילו הימצאותם בקבוצות (fiber type grouping) מעידה על עצבוב מחודש (ראינרציה) לאחר ניתוק עצבי (דנרציה) ועל כן מזוהה כשינויי עצבי (נוירוגני) ממושך (כרוני). דלדול (אטרופיה) של שני טיפוסים הסיבים אופיינית לדנרציה חדה, ואילו דלדול המוגבל לסיבים מסוג 2 אופייני לאי הפעלת השריר באופן ממושך או לטיפול בסטרואידים [4].

טבלה 1:

פרשות החולים וממצאים בביופסיית השריר

מיקרה	מין	גיל	פרטים קליניים והסיבה לביופסיית השריר	נוגדני מיוזיטיס	ביופסיית שריר	ממצאים בביופסיה
1	נ	50	חולת זאבת עם כאב נירופתי. חשד לוסקוליטיס	לא נבדק	ירך	תסנין דלקתי רב סביב כלי דם והסנת הדופן, מיופתיה קלה בלבד, שינויים נירוגנים קלים ואטרופיית סיבי שריר מטיפוס 2
2	ז	22	כאב בשריר ירך ימין. MRI עם עדות לבצקת בשריר ירך ימין. anti-PM-SCL חיובי. חשד למיוזיטיס	-anti PM-SCL	ירך	תסנין דלקתי סביב כלי דם. אטרופיית סיבי שריר מטיפוס 2. ללא מיופתיה או שינויים נירוגנים
3	נ	33	שגשון ודלדול מוחי. חשד מחלה מיטוכונדרית	לא נבדק	כתף	תסנין דלקתי סביב כלי דם באנדומיזיום ובפרימיזיום. ללא מיופתיה או שינויים נירוגנים, וללא עדות למחלה מיטוכונדרית
4	ז	67	כאבי שרירים ומדדי דלקת מוגברים בבדיקות מעבדה. חשד לוסקוליטיס	לא נבדק	ירך	תסנין דלקתי קל סביב כלי דם, סיבי שריר נימקיים בודדים, הפרעה בתפקוד מיטוכונדריאלי, אטרופיית סיבי שריר מטיפוס 2
5	ז	51	כאבי שרירים, חום, הזעות לילה וירידה במשקל. PET-CT קליטה פתולוגית של FDG בשרירי הירכיים. anti-PM-SCL חיובי. חשד למיוזיטיס	-anti PM-SCL	ירך	תסנין דלקתי קל סביב כלי דם באנדומיזיום, מיופתיה קלה
6	נ	49	כאבי שרירים ועייפות. חשד למיוזיטיס.	לא נבדק	ירך	אטרופיית סיבי שריר מטיפוס 2
7	ז	52	כאבי שרירים וכאב נירופתי. משקע מונוקלונלי בדם ומיאלומה במח עצם. חשד לעמילואידוזיס	לא נבדק	ירך	אטרופיית סיבי שריר מטיפוס 2
8	ז	56	כאב ודלדול שרירים, עייפות. משקע מונוקלונלי בדם. חשד לעמילואידוזיס.	שלילי	ירך	התקבצות סיבי שריר מטיפוס אחד (שינויים נירוגנים כרוניים)
9	ז	43	כאבי שרירים והפרעות תחושה. חשד למיוזיטיס	לא נבדק	ירך	שריר תקין
10	ז	27	דיבור נזלי ועייפות כללית. חשד למחלה מיטוכונדרית	לא נבדק	ירך	שריר תקין
11	נ	19	כאב שורף בכפות הרגליים ומעט גם בכפות הידיים, מלווים בפריחה בלתי ספציפית. חשד לדרמטומיוזיטיס	שלילי	כתף	שריר תקין
12	ז	21	אירוע אחד של עליית CPK עד 13,000 לאחר מאמץ אך עם חזרה לערך תקין. בנוסף, פרכוס אחד עם spike and wave ב-EEG. חשד למחלה מיטוכונדרית	לא נבדק	ירך	שריר תקין

השריר המתאים לביופסיה נעשית בהתאם לבדיקה הקלינית, שבה בדיקת הכוח מראה את פיזור חולשת השרירים ובאופן מדויק ורגיש יותר באמצעות בדיקת אלקטרומויוגרפיה – electromyography (EMG). עליה ברמת האנזים קריאטיין קינאזה (creatine kinase – CK) היא סמן נוסף לנזק לסיבי שריר, ויכולה להיות מוגברת בשל מחלת שריר בנוכחות כוח שרירים שמור ו-EMG תקין [7]. כאשר אין חולשת שרירים, עליית קריאטיין קינאזה או מיופתיה ב-EMG, לא ברור הצורך בביופסיית שריר.

מטרות

אפיון הממצאים הפתולוגיים בביופסיות שריר של נבדקים עם כוח גס תקין, קריאטיין קינאזה תקין, ובדיקת EMG שאינה מעידה על מיופתיה, על מנת לזהות את משמעות בדיקה פולשנית זו כשאלה אינם מעידים על מחלת שריר.

שיטות מחקר

המחקר הוא רטרוספקטיבי-היסטורי, התבסס על נתונים שנאספו במעבדת עצב-שריר, במכון הפתולוגי בשיבא תל-השומר. נסקרו ביופסיות שריר של נבדקים מעל גיל 16 שנים, שבוצעו החל מינואר 2015 ועד 10/2018. אישור ועדת הלסינקי מוסדית מספר 18-5606. נכללו ביופסיות נבדקים שבהן היה מידע על כוח שרירים בבדיקה קלינית, ערכי CK ותוצאות בדיקת EMG.

הממצאים בביופסיית השריר מאפשרים סיווג של מחלות השריר הדלקתיות לקבוצות אבחוניות, בעלות תגובה או חוסר תגובה לטיפול נוגד דלקת. סיווג הקבוצות השתנה עם השנים ולאחרונה עודכן לכלול חמש קבוצות [5]:

1. דרמטומיוזיטיס – Dermatomyositis (DM).
2. מיוזיטיס נמקית – על רקע אוטואימוני – Necrotic Autoimmune Myopathy (NAM).
3. מיוזיטיס עם גופי הכללה – Inclusion Body Myositis (IBM).
4. מיוזיטיס חופפת – Overlap myositis (OM).
5. פולימיוזיטיס – Polymyositis (PM).

סיווג זה מבוסס על אפיון, מיקום ופיזור הממצאים הפתולוגיים בשריר. כלומר, סיבי שריר מדולדלים בהיקף אלומות השריר אופייניים ל-DM, סיבי שריר נמקיים בהיקף העלומות אופייניים ל-OM ואילו סיבי שריר נמקיים פזורים אופייניים ל-NAM. הימצאות תאי דלקת בריקמת חיבור שבין סיבי השריר (האנדומיזיום) או פלישה לתוכם אופיינית ל-IBM, לעומת נוכחותם ברקמת חיבור שבין אלומות סיבי השריר (פרימיזיום) וסביב כלי הדם שבהם שאופיינית ל-DM, ועיקר האירועים של OM שכולל את תסמונת האנטי-סינתטזה (antisynthetase syndrome) [6]. כאשר לא ניתן לסווג את הממצאים לאחת מהקבוצות הקודמות, אבחנה של PM נקבעת כברירת מחדל, תוך מעקב וציפייה לממצאים נוספים שיאפשרו בסופו של דבר סיווג לאחת מהן. חולשת שרירים היא הרמז העיקרי לנוכחות מחלת שריר. לרוב, רק חלק מהשרירים מעורבים במחלה, ולכן בחירת

הביופסיות עברו עיבוד שכלל צביעות היסטוכימיות ואימונו היסטוכימיות של חתכים קפואים שכללו: המטוקסילין-אאוזין, גומורי טרי-כרום, nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) dehydrogenase, ציטוכרום אוקסידזה, סוקסיניק דהידרוגנזה, קונגו אדום, סודן שחור, פריאודיק אסיד שוף, ATPase pH⁻ 9.4 וב-4.3, פוספטזה חומצית ופוספטזה בסיסית, MHC1, CD68, CD4, CD8, CD20. אימונוהיסטוכימיה ל-CD5b9. בוצעה בחתכי ריקמה שקובעה עם פורמלין ושוקעה בפרפין. **סטטיסטיקה:** מבחן כי בריבוע (Chi-square) שימש להשוואת שכיחות נתונים קליניים בין שתי קבוצות, עם וללא ממצאים פתולוגיים בביופסיות השריר. ערך מנבא (positive predictive value; PPV) חושב מתוך טבלת ערכים זו.

תוצאות

מתוך 123 ביופסיות רשומות, אותרו 109 ביופסיות שעמדו בנתוני ההכללה. בהן כוח קריבני, CK ו-EMG היו תקינים ב-12 חולים (11%), בהם ארבע נשים ושמונה גברים, כולם מעל גיל 18 שנים, בגיל ממוצע של 41 שנים (טבלה 1). בביופסיית שריר של שמונה מתוך 12 חולים אלה (67%) התגלו ממצאים פתולוגיים. ביופסיות של חמישה נבדקים (42%) הראו ממצאים המעידים על מחלה דלקתית. בארבעה חולים התגלה תסנין דלקתי סביב כלי דם, אך רק בשניים מהם דלקת זו הייתה מלווה במיופתיה מבחינה היסטולוגית, וזו נראתה כקלה בלבד ובלתי סגולית (תמונה 1 א', ב'). בחולה אחד התגלתה דלקת קלה בין סיבי השריר (באנדומיזיום), מלווה במיופתיה היסטולוגית קלה בלבד. לדול סיבי שריר מטיפוס 2 (type 2 muscle fiber atrophy, תמונה 1 ו') כממצא עיקרי או יחיד התגלתה בשני חולים (17%). שינויים נורוגניים קלים (תמונה 1 ז') כממצא עיקרי או יחיד התגלו בביופסיה אחת (8%). ביופסיות שריר של 4 נבדקים (33%) נראו תקינות. בארבעה מתוך חמשת החולים שאובחנו עם מחלה דלקתית ניתן היה לצפות לממצאים דלקתיים על בסיס אנמנזה רפואית, בדיקות מעבדה או דימות. נוכחות אחד מהם הראתה רגישות של 80%, סגוליות של 100% להימצאות דלקת בשריר (P = 0.006; PPV = 100%). להלן פרטים עיקריים בחולים אלה:

מפרשת חולה 1:

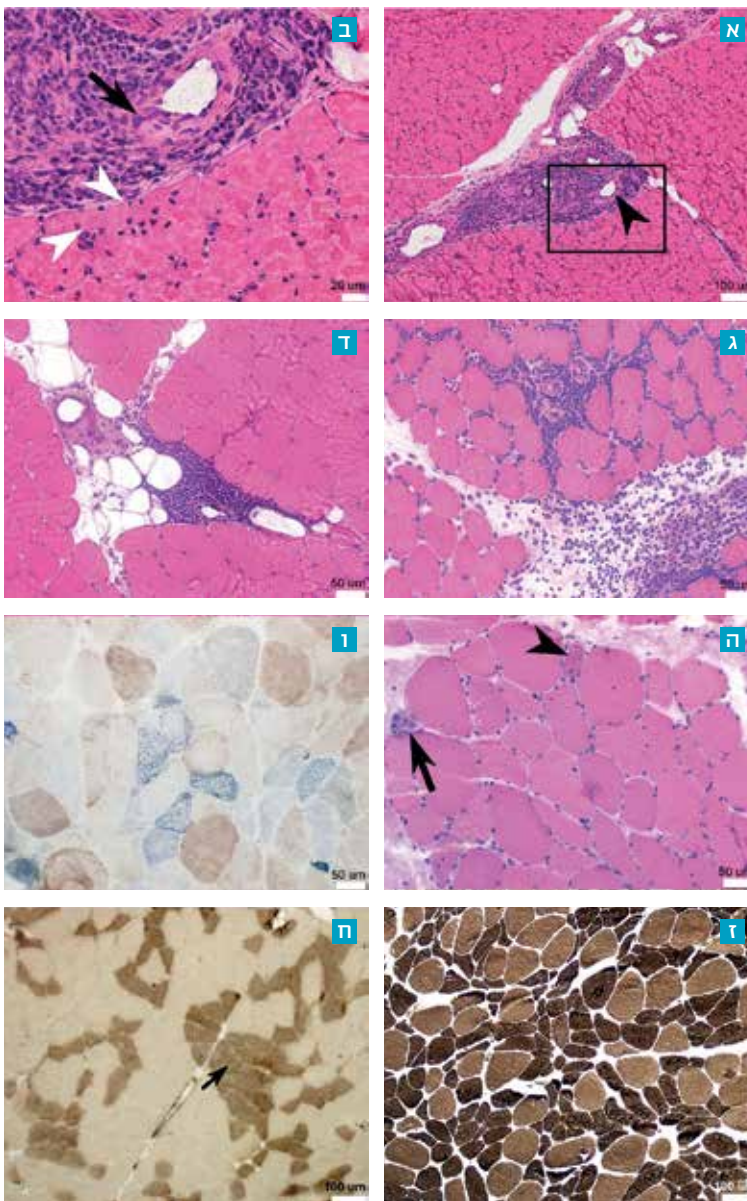
אישה בת חמישים שנים, חולת זאבת, עם ממצאי מעבדה אופייניים ואנמנזה רפואית של פגיעה עצבית רב מוקדית במערכת העצבים המרכזית. בביופסיית השריר הודגמה דלקת ניכרת סביב כלי דם והסנתת הדופן שלהם, התואמת אבחנה של וסקוליטיס (תמונה 1 א', ב'). מעט סיבי שריר סמוכים נראו עם אטרופיה קלה. הערך המנבא נגזר מנוכחות מחלת זאבת פעילה.

מפרשת חולה 2:

גבר בן 22 שנים, עם תלונות על כאב ממוקד בשריר ירך ימין. תלונות אלה הובילו לדימות עם MRI של שרירי הירכיים בהם נצפתה עדות לבצקת נרחבת בעיקר בשריר הארבע ראשי מימין, בעיקר בחלקו החיצוני, שמקבל האדרה עם חומר ניגודי (תמונה 2 א', ב'). בנוסף, נראתה בצקת של לשד עצם הירך, דו-צדדית. בביופסיית שריר ירך ימין הודגמו מספר

תמונה 1:

א' - תסנין דלקתי סביב כלי דם (ראש חץ). ב' - הגדלה של המסגרת המופיעה בא'. חץ שחור מצביע על חדירת תסנין תאים לדופן כלי הדם. ראשי חץ לבנים מצביעים על סיבי שריר אטרופים בהיקף עלומת השריר בסמוך לדלקת שבפרימיזיום. ג' - תסנין דלקתי בפרימיזיום וסביב כלי דם באנדומיזיום ללא פגיעה בסיבי שריר. ד' - תסנין דלקתי סביב כלי דם בפרימיזיום ללא פגיעה בסיבי שריר. ה' - סיב נימקי (חץ) וסיב עגול מיופתי עם שני גרעינים פנימיים (ראש חץ). ו' - צביעה משולבת של פעילות COX מיטוכונדרית בחום, ופעילות SDH מיטוכונדרית בכחול. סיבים עם חוסר בפעילות COX נצבעים בכחול בלבד. ז' - צביעת ATPase pH⁻ 9.4 מראה את סיבי טיפוס 1 בצבע חום בהיר ואת טיפוס 2 בחום כהה. ניראת אטרופיה של סיבי שריר מטיפוס 2. ח' - צביעת ATPase pH⁻ 4.3 מראה סיבי טיפוס 1 בצבע חום כהה וטיפוס 2 בצבע בהיר. חץ מצביע על התקבצות של סיבי שריר מטיפוס 1 וסיב שריר שמוקף מכל צידיו ע"י אותו סוג של סיבים



קיצורים: cytochrome oxidase (COX), succinic dehydrogenase (SDH), adenosinetriphosphatase (ATPase)

תמונה 2:

א, ב-MRI של שרירי ירכיים (T2W SPAIR) חתך רוחבי (א') ואורכי (ב'). אות בוחק בשריר (חץ) מעיד על בצקת בו המתאימה לדלקת. ישנה גם בצקת של לשד עצם הפמור וראש חץ. **ג,** ד' - בדיקת PET-CT מראה קליטה פתולוגית רב מוקדית של FDG בתמונה כלל גופית (ג') ובחתך רוחב (ד') בשרירי הירכיים (חץ שחור)



מוקדים של דלקת סביב כלי דם. בדיקת סקר נוגדנים סגוליים למיזיטיס נמצאה מאוחר יותר חיובית לנוגדן anti-PM-SCL המשווין לתסמונת מיזיטיס חופפת. הערך המנבא נגזר מהממצאים בדימות עם MRI.

מפרשת חולה 3:

אישה בת 33 שנים עם מהלך מחמיר של שיגשון במוחון (Cerebellar ataxia) על פני שנתיים. בירור נרחב נמצא שלילי למחלה גנטית או דלקתית כולל מחלת כרסת. ביופסיית שריר בוצעה לשם בירור מחלה מיטוכונדרית אשר תוכל להסביר פגיעה במוחון. בביופסיה לא נמצאה עדות למחלה מיטוכונדרית הודגמו מספר מוקדים עם תסנין דלקתי גדול סביב כלי דם (תמונה 1 ג', ד') ללא פגיעה בסיבי השריר. בחולה זו לא היה צפי כלל למחלה דלקתית בשריר. בעקבות ממצאים אלה אובחנה עם שיגשון (אטקסיה) אוטואימוני של המוחון, טופלה בסטרואידים ובתרופות חוסכות סטרואידים (steroid sparing) ומצבה התייצב.

מפרשת חולה 4:

גבר בן 67 שנים, עם כאבי שרירים במשך חודש, מדדי דלקת מוגברים (C-Reactive Protein, מספר גבוה של תאים לבנים בדם הכולל מונוציטים). בביופסיית שריר התגלו תסנין דלקתי קל סביב כלי דם ופגיעה קלה בסיבי השריר (תמונה 1 ה'). התגלתה גם פגיעה בתפקוד מיטוכונדרי (תמונה 1 ו') ודלדול סיבי שריר מסוג 2 (תמונה 1 ז'). בביופסיית עצם התגלתה היפרפלזיה מוגברת יחסית למצופה בגילו, עם חשד למחלה מיאלופרוליפרטיבית או מיאלודיספלזיה. בבירור גנטי שבוצע בעקבות זאת נמצאה מוטציה בגן ASXL1 התומכת באבחנה של לוקמיה מיאלומונוציטית כרונית [8]. למחלה שגשוגית (פרוליפרטיבית) זו יש הקשר מוגבר עם וסקוליטיס מערכתית, שיכולה להסביר את הממצאים בביופסיית השריר. הערך המנבא פתולוגיה נגזר מממצאים מעבדתיים המעידים על דלקת [9,10].

מפרשת חולה 5:

גבר בן 50 שנים עם כאבי שרירים ממושכים מלווים בחום (38.5 מ"צ במדידה בפה) ממקור לא ידוע, הזעות לילה וירידה במשקל (7 ק"ג) במשך חודשיים. בדיקת PET-CT הראתה קליטה פתולוגית של חומר ניגודי באופן רב מוקדי ובאזורים רבים, בעיקר בשרירי הירכיים דו צדדית (תמונה 2 ג', ד'). בדיקת MRI שרירים וב-CT כלל גופי היו ללא ממצאים בעלי משמעות. בביופסיית שריר התגלו תסנין דלקתי קל סביב כלי דם באנדומיזיום ומיופתיה קלה. בדיקת סקר נוגדנים ספציפיים למיזיטיס שבוצעה מאוחר יותר נמצאה חיובית לנוגדן anti-PM-SCL, קרי, מתאים לתסמונת מיזיטיס חופפת. הערך המנבא נגזר מהממצאים ב-PET-CT. כאבי שרירים לא היו הוריה לביופסיית שריר באף חולה, אך היו קיימים ברוב הנבדקים (58%). בקרב 3/5 מהחולים היו ממצאים דלקתיים, וב-7/4 מהחולים לא הייתה עדות לדלקת בשריר. לכאבי שרירים הייתה רגישות של 60% וסגוליות של 43% בלבד לנוכחות דלקת בשריר (P = 0.93; PPV = 42.9%). כאבי שרירים היו קיימים ב-6/8 מהחולים עם ממצא פתולוגי כלשהו בביופסיה, ורק בחולה אחד הייתה ביופסיה תקינה (רגישות וסגוליות של 75%, 86%; PPV = 86%; P = 0.113).

השפעת הממצאים בביופסיית שריר על הטיפול

טיפול אימונומודולטורי ניסיוני (אמפירי) תוכנן להינתן בכל החולים שנמצאה בהם עדות למחלה דלקתית בשריר, אך ההוריה לטיפול זה לא הייתה ברורה טרם ביצוע הביופסיה. נוכחות דלקת סביב כלי דם בשרירים הייתה העדות היחידה למחלה דלקתית בחולה עם דלדול במוחון (חולה 3), והיותה תמיכה משמעותית בהחלטה הטיפולית האימונומודולטורית. באחד משבעת החולים שבהם לא נמצאה עדות למחלה דלקתית (חולה 11), ניתן טיפול אימונומודולטורי למרות חוסר בממצאים אלה, וזאת בשל אבחנה של גנגליונופתיה תחושתית (sensory ganglionopathy) ללא חסר בוויטמינים וללא מקור אחר למחלתה. בקרב שני חולים עם חשד למיזיטיס לא ניתן טיפול אימונומודולטורי, מאחר שביופסיית השריר הייתה ללא ממצאים דלקתיים.

מסקנות

ביופסיית שריר אינה מבוצעת לעיתים תכופות כאשר כוח השרירים, רמת CK או EMG אינם מעידים על מחלת שריר. אנמנזה רפואית, בדיקות מעבדה נוספות או דימות המתאימים למחלה דלקתית פעילה יכולים לחזות ממצאים דלקתיים בביופסיית שריר. תסנין דלקתי סביב כלי דם ללא פגיעה משמעותית בסיבי השריר הינו הממצא הדלקתי השכיח בחולים אלה. כאבי שרירים מנבאים ממצאים פתולוגיים כלשהם בסבירות גבוהה, אך לא בהכרח ממצאים דלקתיים.

דיון

הנוגדן anti-PM-SCL המאפיין מיוזיטיס חופפת עם תסמונת סקלרודרמה (Scleroderma/myositis overlap syndrome) [15]. בנוכחות נוגדן זה מחלת ריאות אינטרסטיציאלית פחות שכיחה, ומעורבות העור מצומצמת [16,17]. לכן, שניים מהחולים שלנו מתאימים לאבחנה של מיוזיטיס חופפת התחלתית או קלה. בחולה הרביעי שלקה בדלקת סביב כלי דם לא נבדקו נוגדנים האופייניים למיוזיטיס, והחולה אובחן עם CMM1, שיש לה קשר עם וסקוליטיס מערכתית [9,10]. בחולה השני כיוונה בדיקת MRI של השרירים באופן מיטבי לאתר שממנו כדאי לדגום את הביופסיה. בדיקה בלתי פולשנית זו נעשתה לאחרונה שימושית במיוחד לאיתור שרירים המעורבים במחלה, ויעילותה גבוהה במיוחד כשאין לכך עדות ברורה בבדיקה הקלינית או ב-EMG. בבדיקה נעשה שימוש ברצף T2 עם דיכויי שומן שמראה אות זוהר בשרירים המעורבים, והוא מאפשר רגישות וסגוליות גבוהה לזיהוי מחלת שריר [18,19]. לכן, בדיקת MRI שרירים בחולים המתאימים לכך עשויה להעלות את הסיכוי לזיהוי ממצאים חולניים בביופסיה ולהימנע מטעות עקב מיקום דגימה לא נכון. מגבלת המחקר נובעת ממספר קטן של נבדקים. לכן, כוחו של החישוב הסטטיסטי לקביעת סגוליות ורגישות לממצאי דלקת על בסיס חמש פרשות חולים הוא מצומצם.

לסיכום

בעבודה זו אותרו נבדקים בהם בוצעה ביופסיית שריר לברור מחלה דלקתית, עמילואידוזיס או מחלה מיטוכונדרית, אף על פי שהיו ללא חולשה וללא ממצאים המכוונים למחלת שריר לפי CK או EMG, אך לרוב עם כאבי שרירים. תסנין דלקתי בשריר היה הממצא הדלקתי העיקרי ובעל משמעות טיפולית. כיוון שהתסנין הדלקתי לא גרם לנזק משמעותי לסיבי השריר, לא נוצרה חולשת שרירים, עליית CK או להתבטאות של מיופטיה ב-EMG. בחולים ללא מעורבות דלקתית נמצאו שינויים נירוגניים או של חוסר פעילות. בשליש מהחולים לא היו ממצאים פתולוגיים.

מחבר מכתב: אמיר דורי

המרפאה למחלות עצב-שריר
מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן 52621
פקס: 03-5304929
דוא"ל: amir.dori@sheba.health.gov.il

ביופסיית שריר מבוצעת לרוב כשקיימים ממצאים המכוונים למחלת שריר. אלה כוללים חולשת שרירים, CK גבוה ו-EMG עם ממצאים המתאימים למיופטיה. בעבודה זו אותרו נבדקים בהם בוצעה ביופסיית שריר לברור מחלה דלקתית, עמילואידוזיס או מחלה מיטוכונדרית למרות שהיו ללא חולשה וללא ממצאים המכוונים למחלת שריר לפי CK או EMG. ברובם נמצאה פתולוגיה, שהייתה דלקתית ובעלת משמעות טיפולית כמעט במחצית מהחולים. הממצא הדלקתי העיקרי שנצפה הוא תסנין של תאי דלקת סביב כלי דם, עם פגיעה קלה בלבד או ללא פגיעה כלל בסיבי השריר.

דלקת סביב כלי דם שכוללת גם הסנתת הדופן בתאי דלקת, נמק של הדופן או החלפתה בריקמה לייפיתית, פגיעה באנדוהל או דימום לתוכה, אופייניים לווסקוליטיס – דלקת של דופן כלי הדם [11]. תסנין דלקתי סביב כלי דם יכול להעיד על וסקוליטיס גם אם לא נצפה נזק לדופן כלי הדם, בתנאי שקיימת עדות עקיפה לנזק זה כגון שגשוג כלי דם באזור או דם [12,13]. רק בחולה אחד מבין המתוארים כאן הייתה עדות לווסקוליטיס, בהקשר של מחלת זאבת פעילה. זיהוי וסקוליטיס באמצעות ביופסיית שריר תואר פעמים רבות בעבר [14]. אולם היום נעשה בכך שימוש מועט בשל זמינות בדיקות מעבדה שמעידות על תהליך דלקתי. למרות הפגיעה בכלי דם, סיבי השריר היו עם פגיעה קלה בלבד, מה שמסביר נוכחות CK, כוח, ו-EMG בטווח התקין.

דלקת סביב כלי דם אופיינית גם לדרמטומיוזיטיס ולחלק מהלוקים במיוזיטיס חופפת [3,6]. דרמטומיוזיטיס זו מלווה בדלדול סיבי שריר בהיקף אלומות השריר (perifascicular atrophy) שלא נראה בחולים שדיווחו עליהם. מיוזיטיס חופפת, כשמה, מאופיינת בשילוב של דלקת שרירים עם מחלה אוטואימונית נוספת, של ריקמת חיבור כגון זאבת, דלקת פרקים, שיוגורן או סקלרוזיס סיסטמי, המלוות במיקרים רבים בנוגדנים אופייניים. תסמונת אנטי-סינתטז (anti-synthetase) היא מחלת השריר העיקרית בקבוצת המיוזיטיס חופפת, מאופיינת לרוב בנוכחות נוגדן anti-histidyl tRNA synthetase (Jo1) ובמחלת ריאות אינטרסטיציאלית. תסמונת זו יכולה להתבטא בחולשת שרירים קלה בלבד או ללא חולשה כלל [6]. במצבים קשים נגרמת פגיעה ניכרת בפרימיזיום המתבטאת בהרחבה שלו וצביעתו בפוספטזיה בסיסית. במצבים קלים ממצאים אלה אינם ניכרים, כפי שהיה בחולים שלנו. בשניים מהחולים שלנו נמצאה נוכחות של

ביבליוגרפיה

<p>1. Joyce NC, Oskarsson B, Jin L. Muscle Biopsy Evaluation in Neuromuscular Disorders. <i>Phys Med Rehabil Clin N Am.</i> 2012;23(3):609-31.</p> <p>2. Cai C, Anthony DC, Pytel P. A pattern-based approach to the</p>	<p>interpretation of skeletal muscle biopsies. <i>Mod Pathol.</i> 2018 Nov 6; Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41379-018-0164-x</p> <p>3. Pestronk A. Acquired immune and inflammatory myopathies. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2011 Nov;23(6):595-604. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934500</p>	<p>4. Schiaffino S, Reggiani C. Fiber Types in Mammalian Skeletal Muscles. <i>Physiol Rev.</i> 2011;91(4):1447-531. Available from: http://</p> <p>5. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of</p>
--	--	--

- adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):816-28. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0)
6. *Bucelli RC, Pestronk A.* Immune myopathies with perimysial pathology. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2018 Mar 18;5(2):e434. Available from: <http://nn.neurology.org/lookup/doi/10.1212/NXI.0000000000000434>
 7. *Dabby R, Sadeh M, Herman O, Berger E, Watenberg N, Hayek S, & al.* Asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia: histopathologic correlates. *Isr Med Assoc J.* 2006 Feb Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16544734>
 8. *Itzykson R, Duchmann M, Lucas N, Solary E.* CMML: Clinical and molecular aspects. *Int J Hematol.* 2017 Jun 28;105(6):711-9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-017-2243-z>
 9. *Zahid MF, Barraco D, Lasho TL, Finke C, Ketterling RP, Gangat N, & al.* Spectrum of autoimmune diseases and systemic inflammatory syndromes in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2017 Jun 3;58(6):1488-93. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2016.1243681>
 10. *Grignano E, Mekinian A, Braun T, Liozon E, Hamidou M, Decaux O, & al.* Autoimmune and inflammatory diseases associated with chronic myelomonocytic leukemia: A series of 26 cases and literature review. *Leuk Res.* 2016 Aug;47:136-41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145212616301138>
 11. *Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, & al.* Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000 Sep 12;55(5):636-43. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.55.5.636>
 12. *Collins MP, Periquet-Collins I, Sahenk Z, Kissel JT.* Direct immunofluorescence in vasculitic neuropathy: specificity of vascular immune deposits. *Muscle Nerve.* 2010;42(1):62-9. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/mus.21639/asset/21639_ft.pdf?v=1&t=hjzsux46&s=6f213c85e4d7ddf2af134266c7af0f26632a4774
 13. *Pestronk A, Schmidt RE, Choksi R.* Vascular pathology in dermatomyositis and anatomic relations to myopathology. *Muscle Nerve* 2010;42(1):53-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20544925>
 14. *Bennett DL, Groves M, Blake J, Holton JL, King RH, Orrell RW, & al.* The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis: a 5 year retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(12):1376-81. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/79/12/1376.full.pdf>
 15. *Pakozdi A, Nihtyanova S, Moizadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP.* Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol.* 2011 Nov;38(11):2406-9. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.101248>
 16. *D'Aouf J, Hudson M, Tatibouet S, Wick J, Mahler M, Baron M, & al.* Clinical and Serologic Correlates of Anti-PM/ Scl Antibodies in Systemic Sclerosis: A Multicenter Study of 763 Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun;66(6):1608-15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.38428>
 17. *Koschik RW 2nd, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Medsger TAJ.* Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S12-6.
 18. *Hernandez RJ, Keim DR, Chenevert TL, Sullivan DB, Aisen AM.* Fat-suppressed MR imaging of myositis. *Radiology.* 1992;182(1):217-9. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.182.1.1727285>
 19. *Cardy CM, Potter T.* The predictive value of creatine kinase, EMG and MRI in diagnosing muscle disease. *Rheumatology.* 2007 Aug 27;46(10):1617-8. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kem211>.