

INCLUSION BODY MYOSITIS **(Laporan Satu Kasus)**

Luh Yeni Laksmi, I Wyan Juli Sumadi, I Ketut Mulyadi

Bagian/SMF Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum
Pusat Sanglah, Denpasar

ABSTRAK

Inclusion body myositis (IBM) merupakan penyakit inflamasi pada otot yang bersifat progresif dengan penyebab yang tidak diketahui dan tidak menunjukkan respon yang baik terhadap berbagai terapi. Gambaran histopatologi IBM ditandai dengan infiltrat sel-sel limfosit diantara ruangan endomisial, di dalam otot dan di sekitar otot dengan fokus-fokus inklusi di dalam miosit (*rimmed vacuole*) serta beberapa serat otot terlihat atrofi dan nekrosis. Dilaporkan wanita, usia 46 tahun dengan IBM. Keluhan utama pasien berupa kelemahan pada kedua tangan, kaki kanan terasa berat jika diangkat sehingga susah berjalan. Pemeriksaan saraf sensorik ekstremitas dekstra dan sinistra dalam batas normal. Pemeriksaan enzim *creatinine kinase* meningkat secara dramatik. Pemeriksaan histopatologi dari biospi otot *gastrocnemius* menunjukkan gambaran yang sesuai untuk IBM dan telah dilakukan penanganan dengan pemberian oral *methylprednisolon* 3x32 mg dan mecobalmin 1x500ig intravena, namun tidak menunjukkan respon yang baik terhadap terapi dan akhirnya pasien meninggal. [MEDICINA 2013;44:118-123].

Kata kunci: *inclusion body myositis, gastrocnemius, histopatologi*

INCLUSION BODY MYOSITIS **(A case report)**

Luh Yeni Laksmi, I Wyan Juli Sumadi, I Ketut Mulyadi

Department of Pathology Anatomic, Medical School, Udayana University/
Sanglah Hospital, Denpasar

ABSTRACT

Inclusion body myositis (IBM) is a progressive, inflammatory muscle disease with unknown cause and do not show a good response to various therapies. Histopathologically characterized by infiltrates of lymphocytes cells among the endomysial space, in the muscle, and the surrounding muscles. In some foci there are inclusions in myocyte (rimmed vacuole) with some visible muscle fiber atrophy and necrosis. A rare case presented of 46-years-old woman with IBM. A chief complaint was weakness on both hands, right leg feels heavy when picked up and hard to walk. Examination of sensory nerves at the right and left extremity within normal limits. Examination of creatinine kinase enzyme was dramatically increased. Histopathology examination of biopsy gastrocnemius muscle appropriate to IBM and has done manage by giving 3x32 mg *methylprednisolon* and 1x500ig mecobalmin intravenous, but there was no respon toward therapy and finally the pasien died. [MEDICINA 2013;44:118-123].

Keywords: *inclusion body myositis, gastrocnemius, histopathology*

PENDAHULUAN

Inflammatory myopathies (IM) adalah suatu kelompok heterogen dari kelainan yang didapat, dengan gambaran berupa kelemahan otot bagian proksimal yang simetris, meningkatnya kadar serum *enzyme* otot, dan peradangan nonsupuratif dari otot skeletal.¹ Terdapat 3 kelompok kelainan IM yaitu: polymiositis (PM), dermatomiositis (DM), dan *inclusion body myositis* (IBM).¹⁻⁴

Inclusion body myositis adalah penyakit inflamasi otot yang progresif dengan penyebab yang tidak diketahui dan tidak responsif terhadap terapi apapun.⁵ Gambaran histomorfologi IBM yaitu terdapat infiltrat sel-sel inflamasi limfosit CD8+ yang ditemukan pada *endomysium* dan sel limfoid lainnya yang mengelilingi dan menginvasi serat otot yang sehat. Serat otot yang nekrotik dan regenerasi tersebar pada fasikulus. Tampak *rimmed vacuole* di dalam miosit dan

terlihat menyolok dengan granul basofilik pada bagian tepinya.^{1,3}

Kami melaporkan satu kasus IBM yang ditemukan berdasarkan gambaran histomorfologi dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin (H&E). Kasus ini menarik karena insidennya sangat jarang, yaitu 5 sampai 10 orang per satu juta pertahun serta memiliki prognosis yang buruk oleh karena tidak responsif dengan terapi medis apapun.⁵

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita, 46 tahun, suku Jawa, datang ke RSUP Sanglah dengan keluhan utama lemah pada kedua tangan dan kaki. Kelemahan tiba-tiba pada kedua tangan dan kaki dirasakan penderita sejak 2 bulan yang lalu. Akibatnya penderita merasakan kesulitan untuk mengangkat tangan ke atas dan sulit untuk beraktifitas. Kelemahan pada kedua kaki dirasakan menyusul sejak kurang lebih 1 bulan yang lalu. Kaki terasa berat saat diangkat, sehingga penderita sulit untuk berjalan. Enam bulan yang lalu penderita pernah tiba-tiba jatuh terduduk. Dua minggu sebelum masuk rumah sakit (MRS) penderita kembali terjatuh karena lemas dan 4 hari sebelum MRS penderita terjatuh kembali saat berjalan. Penderita juga mengeluh kesulitan untuk berdiri dari posisi duduk atau berbaring.

Pemeriksaan neurologik pada umumnya dalam batas normal, kecuali pada pemeriksaan motorik dan refleks fisiologis. Pemeriksaan motorik didapatkan : tenaga untuk ekstremitas atas terjadi paresis muskulus *deltoid grade 2*, paresis muskulus *trisep grade 3*, paresis muskulus *bisep grade 4*. Pada ekstremitas bawah paresis *illeopsoas grade 2*, paresis

muskulus *hamstring grade 3*, paresis muskulus *quadriceps grade 4*, paresis muskulus *gastrocnemius grade 5*. Refleks patella menurun. Pemeriksaan sensorik permukaan dan dalam pada ekstremitas atas dan bawah dalam batas normal. Fungsi luhur sesuai dengan tingkat pendidikan. Nyeri tekan saraf negatif, tanda *lasique* negatif, tanda *lhermitte* negatif. Dari hasil pemeriksaan fisik maka ditetapkan diagnosis topisnya adalah muskuloskeletal dengan diagnosis kerja observasi tetraparesis tipe *lower motor neuron et causa* diduga *polimiyopathies*.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan foto torak lumbal, dengan hasil mengesankan suatu *paralumbal muscle spasme* dan *spondylosis thoracalis*. Foto servikal mengesankan (1) *spondyloarthrosis C2-7* dan *spondylo uncocervicalis C3-7* dekstra yang menyebabkan penyempitan foramen intervertebralis C3-4,4-5,5-6,6-7 dekstra, (2) *spondyloarthrosis C2-7* dan *spondylo uncocervicalis C2-7* sinistra yang menyebabkan penyempitan foramen intervertebralis C3-4,4-5,5-6,6-7 sinistra, (3) paraservikal *muscle spasme*.

Pemeriksaan kadar *enzyme CK* menunjukkan peningkatan

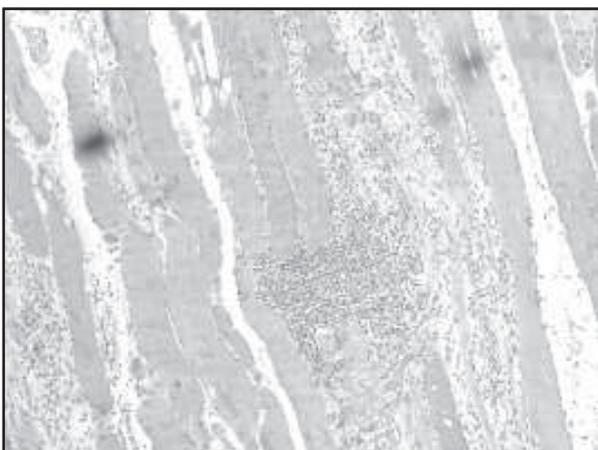
yaitu: 13.920 mg/ dL. Pemeriksaan elektromiografi menunjukkan kesan lesi miopati. Akhirnya pasien dikonsulkan ke bagian bedah ortopedi untuk dilakukan biopsi pada otot *gastrocnemius* dekstra dan sinistra. Spesimen dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi.

Pada pemeriksaan makroskopis, diterima dua buah sediaan terdiri dari tiga potong jaringan, masing-masing berukuran 2x1x0,4 cm, 1x0,5x0,3 cm dan 2x1x0,5 cm, berwarna kecoklatan, konsistensi kenyal.

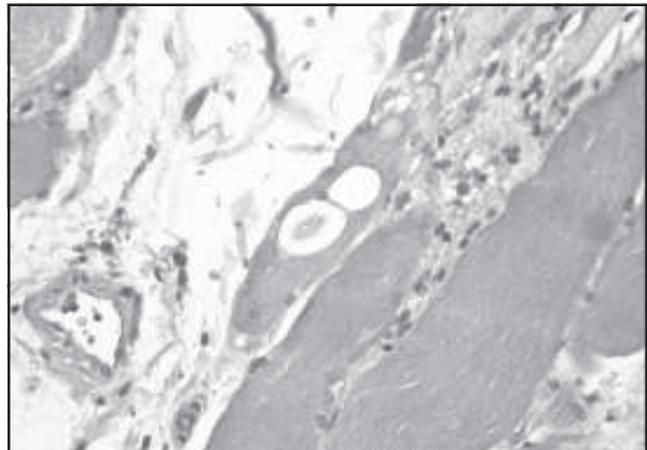
Pada pemeriksaan mikroskopis didapatkan serat-serat otot skeletal yang diinfiltrasi oleh sel-sel limfosit pada ruang endomisial dan di sekitar otot dengan fokus-fokus inklusi (*rimmed vacuole*) di dalam myosit. Tampak pula beberapa serat otot yang mengalami atrofi, nekrosis dan fibrosis (**Gambar 1-8**). Berdasarkan gambaran histomorfologi, kasus ini disimpulkan sebagai IBM.

DISKUSI

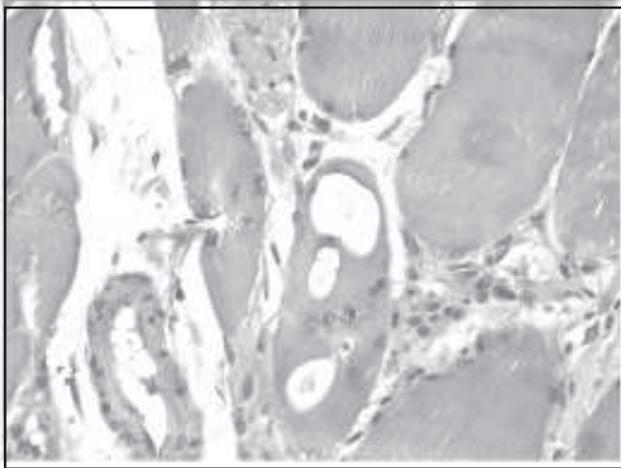
Inflammatory myopathies adalah suatu kelainan otot heterogen yang didapat, dengan gambaran klinis berupa kelemahan otot bagian proksimal



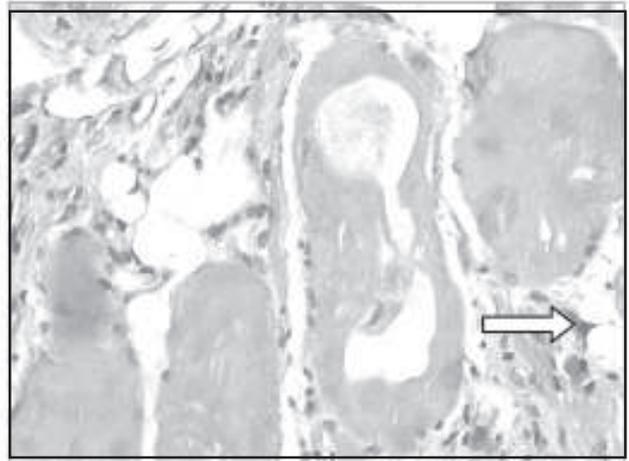
Gb. 1. Tampak serat-serat otot skeletal yang diinfiltrasi oleh sel-sel radang limfosit.



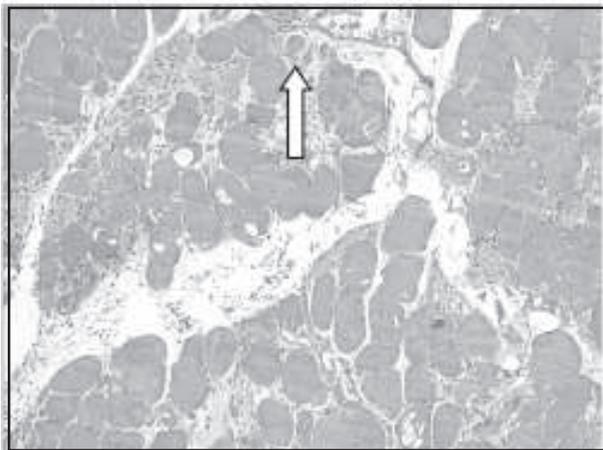
Gb. 2. Tampak inklusi (*rimmed vacuole*) didalam serat otot skeletal dengan bahan amorf eosinofilik di dalam lumennya.



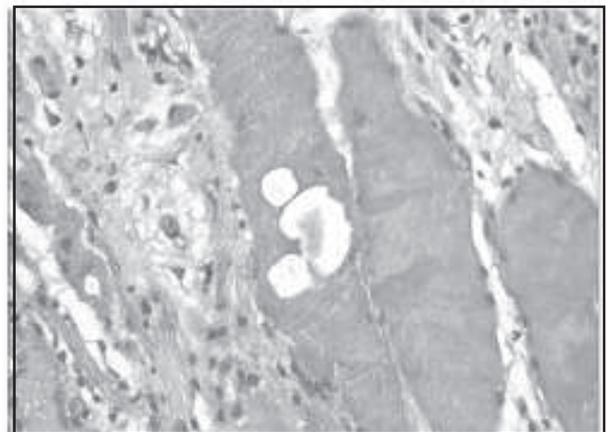
Gb. 3. Inklusi di dalam myosit.



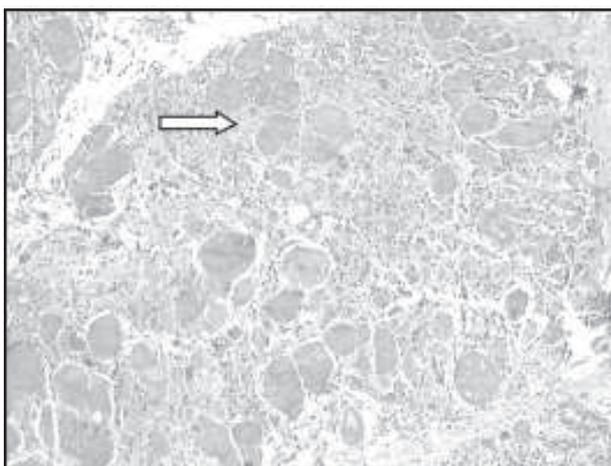
Gb. 4. Inklusi di dalam myosit dengan bahan amorf eosinofilik di dalamnya. Tampak pula sel otot yang regenerasi.



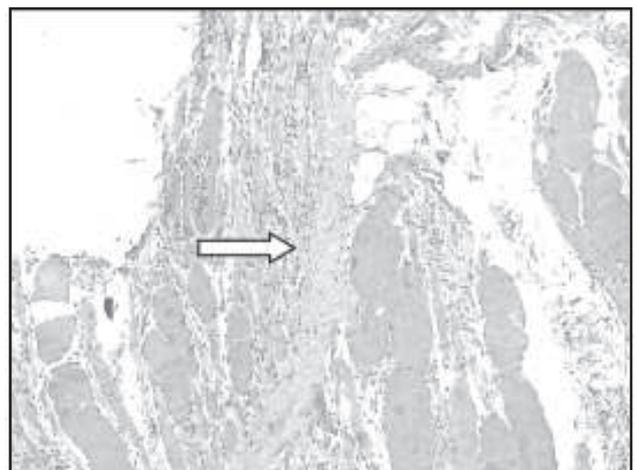
Gb. 5. Infiltrasi sel-sel limfosit, beberapa fokus inklusi di dalam myosit, beberapa otot yang atrofi dan nekrosis.



Gb.6. Inklusi di dalam myosit dengan bahan amorf eosinofilik di dalamnya.



Gb. 7. Beberapa serat otot yang nekrosis dan atrofi (tanda panah).



Gb. 8. Serat otot yang nekrosis, infiltrasi sel-sel limfosit ke dalam serat otot dan di sekitarnya. Tampak pula fokus fibrosis(tanda panah).

yang simetris, kadar serum *enzyme* otot yang meningkat, dan peradangan non supuratif dari otot skeletal.¹ Kelainan IM dikelompokkan menjadi 3 yaitu: PM, DM, dan IBM.¹⁻⁴ Karakteristik histomorfologi yang terlihat pada IM adalah (1) terdapat sel-sel inflamasi, (2) nekrosis dan fagosit serat-serat otot, (3) terdapat serat otot yang mengalami degenerasi dan atrofi, (4) fibrosis.¹

Inclusion body myositis adalah penyakit inflamasi otot yang progresif dengan penyebab yang tidak diketahui dan tidak responsif terhadap terapi apapun.⁵ Prevalensinya berbeda-beda pada tiap negara dan kelompok etnik. Menurut Bernhardt dkk⁵ prevalensinya adalah 5-10 orang per satu juta. Berdasarkan survei pada tahun 2000 di Australia Barat, prevalensinya sekitar 9,3 sampai 35,5 per satu juta orang.⁶ *Inclusion body myositis* biasanya lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan dengan pria pada usia di atas 50 tahun.^{2,4,5} Insiden PM dan DM pertahunnya sekitar 2-10 kasus baru per satu juta orang. Polymiosistis terjadi rata-rata pada usia 45 tahun, dan pada DM puncak insidennya terjadi pada usia 10 tahun dan 40 tahun. Kejadian PM maupun DM dua kali lebih sering terjadi pada wanita daripada pria.⁷ Pada kasus ini penderita adalah seorang wanita berusia 45 tahun.

Semua IM memiliki manifestasi klinis berupa kelemahan otot proksimal dan simetris yang membahayakan, yang secara perlahan-lahan meningkat dari minggu sampai beberapa bulan. Penderita kesulitan dalam melakukan aktifitas yang simpel yang membutuhkan penggunaan otot-otot bagian proksimal seperti mengangkat sesuatu, menyisir rambut, menaiki tangga. Namun beberapa pasien dengan IBM juga memiliki kelemahan otot bagian distal dari anggota badan¹ dengan keterlibatan yang asimetris.^{1,7}

Kelemahan otot bagian distal ini bisa sama atau melebihi otot bagian proksimal.¹ *Inclusion body myositis* biasanya menyerang otot *quadriceps femoris*, otot *fleksor* lengan bawah, *ankle dorsofleksor* dan otot-otot menelan.⁵ Akibat yang ditimbulkan oleh kelemahan otot *quadriceps* yaitu kesulitan bangkit dari kursi yang rendah, atau dari posisi jongkok atau berlutut ke posisi berdiri, menaiki atau menuruni tangga, dan sering terjatuh. Gejala lain yaitu kesulitan mencengkeram, tidak bisa menyemprotkan parfum oleh karena kelemahan otot-otot flektor jari-jari. Keluhan mialgia jarang, namun beberapa pasien IBM mengeluh nyeri pada paha dan lutut.⁶

Pada kasus ini keluhan utama pasien adalah lemah pada kedua tangan dan kaki sesuai seperti gejala-gejala IBM. Pemeriksaan fisik kekuatan otot pada kasus ini, didapatkan paresis muskulus *deltoid grade 2*, muskulus *trisep grade 3*, muskulus *bisep grade 4* demikian juga dengan kekuatan otot *illeopsoas grade 2*, muskulus *hamstring grade 3*, muskulus *quadriceps grade 4*, muskulus *gastrocnemius grade 5*.

Dermatomiositis dibedakan dengan miopati yang lain berdasarkan adanya karakteristik *heliotrope rash*, yaitu warna keunguan pada bagian atas mata disertai udem periorbital. *Shawl sign* yaitu makula eritema dengan distribusi V pada dada dan melewati bahu posterior. *Gottron papules* yaitu lesi non-pruritik yang ditandai dengan meningginya *rash violaceous* yang ditemukan pada bagian atas dari *dorsum metacarpophalangeal*, sendi proksimal *interphalangeal*, dan sendi distal *interphalangeal* yang merupakan gambaran patognomonik untuk DM.^{3,4, 7} *Calcinosis cutis* yaitu adanya kalsifikasi distrofik pada jaringan lunak dan otot yang bisa menimbulkan ulserasi pada kulit, infeksi sekunder, dan kontraktur

persedian.^{4,7}

Pada sebagian besar kasus, penyebab IM masih belum diketahui dengan jelas, untuk beberapa alasan sistem imun tubuh berbalik melawan otot itu sendiri dan merusak jaringan otot dengan respon autoimun.³ Patogenesis PM dan IBM pada dasarnya adalah sama. Pada PM dan IBM terdapat antigen langsung dan sitotoksitas MHC I yang terbatas yang dimendiasi oleh sel T CD8+ sitotoksik yang didukung oleh: (1) *cell lines* yang berasal dari biopsi otot memakai sitotoksitas sehingga *autologous* dengan *myotubes*, (2) sel CD 8+ mengirim *spike-like processes* ke dalam serat otot yang tidak nekrosis dan melewati lamina basalis, (3) sel T CD8+ *autoinvasive* mengandung perforin dan granula *granzym* yang langsung menuju ke permukaan serat dan kemudian menginduksi kematian sel melalui proses nekrosis tetapi bukan apoptosis, (4) terdapat ekspansi klonal dari sel T dengan famili gen TCR tertentu yang penggunaannya terbatas, menunjukkan respon sel T yang dipicu antigen, (5) sel T klonal yang meluas menginvasi serat otot yang mengekspresikan antigen MHC kelas I, yang merupakan prasyarat untuk dikenalnya antigen oleh sel CD8+, (6) serat otot mengekspresikan molekul *costimulatory* BBI, membuat kontak antar sel dengan CTLA-4 nya dan ligan CD28 pada *autoinvasive* sel T CD8+ dan berlaku seperti *antigen presenting cells* (APC).²

Patogenesis DM ditandai oleh: (1) deposisi kompleks imun IgG, IgM, dan komponen *complement*, termasuk *membrane attack complement C5b-9* pada dinding kapiler dan pembuluh darah lainnya; (2) mikroangiopati dengan hilangnya kapiler; (3) tanda-tanda jejas dan atrofi serat otot; (4) infiltrat perivaskular berupa sel B dan sel T dengan predomanan fenotip CD4+ *helper*.¹

Gambaran histomorfologi IBM yaitu terdapat infiltrat sel-sel inflamasi limfosit CD8+ yang ditemukan pada *endomysium* dan sel limfoid lainnya yang mengelilingi dan menginvasi serat otot yang sehat. Serat otot yang nekrotik dan regenerasi tersebar pada fasikulus. Tampak *rimmed vacuole* di dalam miosit dan terlihat menyolok dengan granula basofilik pada bagian tepinya. *Inclusion* tersebut mengandung deposit α -*amyloid* yang tercat positif dengan *Congo red* atau *crystal-violet*.^{1,3,6} Pada PM infiltrat sel-sel inflamasi sama seperti IBM, namun tidak terdapat *inclusion* pada miosit. Dermatomiostitis memiliki gambaran yang berbeda yaitu infiltrat inflamasi berlokasi dominan di sekitar pembuluh darah dan jaringan penghubung *perimysial*.^{1,3} Biasanya serat otot yang atrofi prominent pada bagian tepi fasikulus dan disebut perifasikular atrofi.³ Infiltrat inflamasi terdiri dari sel B dan sel T dengan rasio yang tinggi antara sel T CD4+ (*helper*) dan sel T CD8+ (*cytotoxic/suppressor*). Kompleks imun pada dinding pembuluh darah berhubungan dengan mikroangiopati. Pembuluh darah di dalam otot menunjukkan hiperplasia endotel, trombi fibrin, dan obliterasi kapiler.¹ Pada kasus ini, pemeriksaan histopatologi biopsi otot dengan pengecatan H&E menunjukkan gambaran yang khas untuk IBM.

Diagnosis IBM berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan serum CK, elektromiografi, dan biopsi otot. Pemeriksaan kadar serum CK biasanya meningkat sedang pada beberapa kasus (biasanya kurang dari sepuluh kali di atas rentang batas normal), atau hanya meningkat ringan dan tidak berguna untuk temuan diagnosis.⁶ Menurut Rendt⁷, dikatakan bahwa peningkatan serum CK pada IBM tidak terlalu menyolok, seringkali meningkat hanya 600 sampai 800 mg/dL; dan

20%-30% pasien dengan IBM memiliki kadar CK normal. Pada PM dan DM meskipun pemeriksaan serum CK tidak spesifik, terdapat peningkatan yang dramatik yaitu sekitar 1000 sampai 10.000 mg/dL meskipun pada awalnya hanya terdapat peningkatan ringan. Pada kasus ini hasil pemeriksaan enzim CK pasien yaitu 13.920 mg/dL.

Manifestasi eksramuskular pada IM bisa melibatkan multi organ seperti jantung (aritmia, gagal jantung kongestif, miokarditis), paru (*fibrosing alveolitis*, aspirasi, *interstitial lung disease*), *gastrointestinal tract* (disfagia, *intestinal vasculitis*), persedian (artralgia, *non-deforming symmetrical arthritis*).⁸ Pada kasus ini dari hasil pemeriksaan klinis, EKG, foto rontgen awalnya tidak terlihat kelainan. Namun seminggu setelah pulang dari rumah sakit, penderita datang lagi dengan keluhan sesak yang semakin lama semakin parah yang diduga karena miositis pada otot-otot dada, sehingga akhirnya pasien meninggal.

Diagnosis banding dari IM cukup luas dan meliputi kondisi yang memiliki gejala mialgia, kelemahan otot, peningkatan serum CK, atau kombinasi dari gejala-gejala ini, dan mungkin tidak berhubungan dengan infiltrasi sel-sel inflamasi pada biopsi otot. Beberapa diagnosis banding IM meliputi beberapa obat dan toksin yang menginduksi metabolik miopati, dengan kelemahan, peningkatan serum CK dan mialgia. Diagnosis banding lainnya yang perlu dipertimbangan yaitu infeksi, endokrinopati, *neurological illness*, *metabolic myopathy*, *fibromyalgia*, *polymyalgia rheumatic*, *sarcoidosis*, dan *paraneoplastic phenomena*.⁷

Berdasarkan pengalaman menunjukkan bahwa pasien dengan IBM tidak memperlihatkan respon yang baik terhadap obat-obatan yang tersedia

seperti anti-inflamasi, *immunosuppressant*, dan *immunomodulatory*,^{4,6,9} sehingga tidak bisa disembuhkan dengan terapi medis apapun.⁷ Polymiositis dan DM responsif terhadap terapi *prednisone*, *methotrexate* atau *azathioprine*, dan *intravenous immunoglobulin*.⁷ Pada pasien ini sudah diterapi dengan methylprednisolon 3x32mg dan mecobalmin 1x1ampul, namun tidak memberikan respon terapi yang baik.

Prognosis pasien PM dan DM yang diterapi adalah baik, *5 year survival rate*-nya (5ysr) mencapai 80%, sedangkan IBM diperkirakan dapat menimbulkan kecacatan.² Sebagian besar pasien membutuhkan alat bantu seperti tongkat untuk berjalan, maupun kursi roda.^{2,6} Namun IM yang terjadi pada usia lebih tua dengan keterlibatan organ paru, jantung, esofagus disertai dengan adanya penyakit keganasan yang mendasari, berkaitan dengan prognosis yang buruk.⁴

Untuk dapat lebih memastikan diagnosis perlu dilakukan pemeriksaan histokimia dengan pengecatan *Engel-gomori trichrome*, *Congo red* atau *Crystal-violet* serta pemeriksaan immunohistokimia MHC-I dan CD 8.^{1,3,8}

RINGKASAN

Telah dilaporkan sebuah kasus IBM yang didiagnosis berdasarkan gambaran histopatologi dengan pewarnaan H&E pada seorang wanita usia 46 tahun. Pasien ini tidak menunjukkan respon yang baik terhadap terapi yang telah diberikan yaitu methylprednisolon oral 3x32mg dan mecobalmin 1x500ig intravena.

Pada evaluasi yang telah dilakukan pasien mengalami sesak yang semakin lama semakin parah yang diduga karena miositis pada otot-otot dada sehingga pasien tidak bisa diselamatkan dan akhirnya meninggal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kenyon LC, Curtis MT. Skeletal muscle. Dalam: Rubin E, Strayer DS, penyunting. Rubin's Pathology. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippicott-Raven; 2008. h. 1161-3.
2. Dalakas MC. Progress in inflammatory myopathies: good but not good enough. *Journal of neurology neurosurgery and psychiatry*. 2001;70:569-73.
3. Anthony DC, Frosch MP, Girolami UD. Peripheral nerve and skeletal muscle. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, penyunting. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. h.1273-5.
4. Behan WMH, Sturrock RD. Topical Review: Idiopathic inflammatory myopathies. *IRC*. 2004;2:1-7.
5. Bernhardt KA, Oh TH, Kaufman KR. Gait pattern of patients with inclusion body myositis. *Gait and posture (GAIPOS)*. 2011;3181:1-5.
6. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current phatogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *The lancet neurology*. 2007;6:620-31.
7. Rendt K. Inflammatory myopathies: narrowing the differential diagnosis. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2001;68(6):505-19.
8. Christopher-Stine L, Plotz PH. Adult inflammatory myopathies. *Best practice & research clinical rheumatology*. 2004;18(3):331-44.
9. Park SH, Park HR. A case report: Inclusion body myositis. *Journal of korean medical science*. 1996;11(4):358-62.