

Akútna fulminantná dermatomyozitída s respiračnou insuficienciou, rhabdomyolýzou, myoglobínúriou a viacpočetnými autoimunitnými prejavmi – úspešná liečba dlhodobou kombinovanou imunoterapiou

Peter Špalek¹, Jozef Lukáč², Iveta Mečiarová³

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica, Bratislava – Ružinov

²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

³Alpha Medical Patológia, s.r.o., Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

Dermatomyozitída (DM) je autoimunitné ochorenie. Vo včasnej fáze DM sa aktivuje komplement a vedie k formácii a depozitom membránového útočného komplexu v endomyziálnych kapilárach s následnou deštrukciou kapilár, perivaskulárnym zápalom a perivaskulárnou atrofiou svalových vlákien. Vznik proximálnej a symetrickej svalovej slabosti a myalgií je pri DM typicky subakútny (týždne), ale môže vzniknúť akútne až hyperakútne (niekoľko dní). Postihnutie orofaryngeálneho, laryngeálneho a žuvacieho svalstva sa vyskytuje u cca 20% pacientov s DM. Charakteristické kožné lézie sa manifestujú paralelne so svalovými príznakmi, alebo predchádzajú vznik svalových príznakov. Typickým príznakom je heliotropný exantém očných viečok, často spojený s periorbitálnym opuchom. Makulárny erytém postihuje tvár, šiju, prednú stranu hrudníka a chrbát. Ulcerácie kože a podkožná kalcinóza sa vyskytujú pri juvenilnej DM, v dospelosti sú zriedkavé. Pri DM sa môžu manifestovať multisystémové postihnutia – pľúcna fibróza, kardiálne postihnutie, artritída, gastrointestinálne zápaly a nekrotizujúca vaskulitída. V dospelosti má asi 10% pacientov paraneoplastickú formu DM, preto je dôležité pátrať po nádorovom ochorení. Medzinárodne akceptované diagnostické kritériá podľa Bohana a Petera (klinické, laboratórne, EMG, histopatologické) sú veľmi praktické a senzitivne pri diagnostike DM. Prvotínovou liečbou pri DM sú kortikosteroidy. Liečbu začíname intravenóznym podávaním metylprednizolónu (1g/kg počas 3–5 dní) s prechodom na perorálny prednizón > 1 mg/kg v jednorazovej dávke ráno. U pacientov s ťažkými formami DM od úvodu ordinujeme kombinovanú imunosupresívnu liečbu (prednizón a azatioprin/iný imunosupresívny prípravok). U hyperakútnych rýchlo progredujúcich foriem DM so závažnou svalovou slabosťou, myalgiami a hroziacou rhabdomyolýzou je najlepšou voľbou hneď v úvode liečby ordinácia kúry intravenóznym imunoglobulínom 0,4 g/kg/deň počas 5 dní. IVIg má priaznivý efekt aj u foriem DM, ktoré sú refraktérne na kortikoterapiu a liečbu imunosupresívnymi prípravkami. V článku referujeme kazuistiku 52-ročného muža, u ktorého vznikla akútna fulminantná DM s respiračnou a bulbárnou insuficienciou, rhabdomyolýzou, myoglobínúriou, renálnym zlyhávaním a viacpočetnými autoimunitne podmienenými poruchami (polyartritída, zápal slizníc žalúdka a duodéna, anémia, kožné ulcerácie, subkutánná kalcinóza). Na docielenie zlepšenia klinického stavu, svalovej sily a systémových prejavov DM bola nutná dlhodobá kombinovaná imunoterapia – metylprednizolón i.v., prednizón, imunosupresívne prípravky (azatioprin, metotrexát), i.v. cyklofosfamid, opakované kúry intravenóznym imunoglobulínom. Vzhľadom na sklon k opakovaným recidívam je u pacienta nutná trvalá udržiavacia imunosupresívna liečba cyklosporínom (150 mg/deň), prednizónom (20 mg/deň) a intravenóznym imunoglobulínom v dávke 30 g v 1-mesačných intervaloch.

Kľúčové slová: dermatomyozitída, respiračná insuficiencia, rhabdomyolýza, myoglobínúria, zápal slizníc tráviaceho traktu, anémia, polyartritída, kombinovaná imunoterapia, trvalá udržiavacia imunosupresívna liečba

Severe acute dermatomyositis with respiratory muscle weakness, rhabdomyolysis, myoglobinuria and multiple autoimmune disorders: successful treatment with long-term combination immunotherapy

Dermatomyositis (DM) is an autoimmune disease. Complement activation occurs early in the disease, leading to the formation and deposition of membranolytic attack complex on the endomysial capillaries, followed by capillary destruction, perivascular inflammation, and perivascular atrophy. Onset of proximal and symmetrical muscle weakness and myalgias is typically subacute (over weeks), although it can develop abruptly (over few days). Involvement of oropharyngeal, laryngeal or masticatory muscles occurs in cca 20% DM patients. Characteristic skin rash usually accompanies or precedes the onset of muscle weakness. A heliotrope rash is the classic purplish discoloration of the eyelids, often associated with periorbital edema. A macular erythematous rash can affect the face, neck, anterior chest and upper back. Subcutaneous calcinosis and skin ulcerations often occur in juvenile DM but are uncommon in adult DM. Multisystem involvement may occur in DM – interstitial lung disease, cardiac, joint, gastrointestinal manifestations and necrotizing vasculitis. In up to 10% of adult DM patients, there may be an underlying malignancy, necessitating a thorough workup and careful monitoring, especially during the first 4 years from disease onset. Bohan's and Peter's clinical, biochemical (hyperCKemia), EMG and histopathological criteria are practical and sensitive for diagnosis of DM. Corticosteroids are the first-line treatment. We start the treatment with intravenous methylprednisolone (1g/day for 3-5 days) and then switch to the oral regimen with prednisone > 1mg/kg, as a single daily dose, taken in the morning.

In patients with severe disease we start with a combined immunosuppressive treatment (prednisone and azathioprine). From the onset is IVIg the best choice in very rapidly progressive cases with severe weakness, myalgias and evolving secondary rhabdomyolysis. The standard dose is 0,4 g/kg/day given for 5 days. IVIg has beneficial responses also in cases of DM refractory to corticosteroids and immunosuppressive agents. We report a 52-year-old male patient who developed severe acute dermatomyositis with respiratory and bulbar weakness, secondary rhabdomyolysis, myoglobinuria, renal failure and multiple autoimmune disorders (arthritis, skin ulcerations, severe gastrointestinal inflammation, anemia, subcutaneous calcinosis). Combined immunotherapy with i.v. methylprednisolone, prednisone, immunosuppressive agents (azathioprine, methotrexate), i.v. cyclophosphamide and repeated courses of IVIg have been needed to achieve an improvement in muscle strength, in activities of daily living, as well as the improvements in systemic manifestations. Long-lasting maintenance treatment with cyclosporine (150 mg daily), prednisone (20 mg daily) and IVIg (30 g in 1 month's intervals) is necessary because of repeated disease exacerbations.

Key words: dermatomyositis, respiratory muscle weakness, rhabdomyolysis, myoglobinuria, gastrointestinal inflammation, anaemia, arthritis, combined immunotherapy, long-lasting maintenance immunosuppressive treatment

Neurológia 2015; 10(2): 79-85

Úvod

Dermatomyozitída (DM) je autoimunitné ochorenie sprostredkované humorálnou imunitou namierenou proti endotelu endomyziálnych a kožných kapilár, fakultatívne aj proti endotelu drobných ciev v iných orgánoch. Cieľový antigén autoimunitných reakcií pri DM však nie je známy. Autoimunitný proces spôsobuje v postihnutých cievach okluzívnu vaskulitídu, okluzívnu kapilaritídu. Klinicky sa DM prejavuje svalovými príznakmi a kožnými príznakmi. Asi u 20% pacientov s DM sa vyskytujú rôzne orgánové lézie. V práci referujeme kazuistiku pacienta s akútnou fulminantnou formou DM, ktorá bola komplikovaná sekundárnou rhabdomyolýzou s respiračnou a bulbárnou insuficienciou, myoglobínúriou, akútnym renálnym zlyhávaním a ďalšími autoimunitnými orgánovými léziami (polyartritída, ulcerácie kože, subkutánná kalcinóza, zápal slizníc žalúdka a duodéna, recidivujúca anémia) a sekundárnymi infekciami. Závažnosť ochorenia s opakovanými recidívami si u nášho pacienta vyžaduje trvalú intenzívnu kombinovanú imunoterapiu, v ktorej významnú rolu zohráva dlhodobá udržiavacia liečba intravenóznym imunoglobulínom.

Kazuistika

U 52-ročného pacienta v novembri 2009 vznikli bolesti hrdla, subfebrílie, začervenania kože, generalizovaná svalová slabosť a bolesti svalov. Na tretí deň bol vyšetrený praktickým lekárom, ktorý pre vysoko zvýšené hladiny AST a ALT v sére predpokladal hepatitídu. Pacienta odoslal na infekčnú kliniku, kde stav hodnotili ako difúziu hepatopatiu bez zistenia infekčného agensu. Bol konzultovaný aj dermatológ, ktorý kožné zmeny hodnotil ako exacerbovanú seboroickú dermatitídu. Svalová slabosť, myalgie a kožné zmeny výrazne progredovali. Na 7. deň pacient už nebol schopný samostatnej chôdze. Bol vyšetrený neurológom, ktorý pre podozrenie na akútnu polyradikuloneuritídu Guillain-Barrého odporučil urgentný príjem do Centra pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, UN Bratislava – Ružinov. Pacienta sme hospitalizovali v ťažkom klinickom stave na JIS kliniky. Objektívne bola prítomná ťažká symetrická myogénna kvadruparéza až kvadruplégia s maximom postihnutia svalstva panvového a ramenného pletenca, proximálnych končatinových svalov, trupového a šijového svalstva. Prítomné

boli výrazné generalizované opuchy končatinového, trupového a šijového svalstva. Opuchnuté svalstvo bolo na pohmat výrazne citlivé, bolestivé. Pacient bol imobilný, neschopný chôdze, nedokázal sa postaviť, ani posadiť. Postihnuté bolo aj svalstvo hltana, pažeráka a laryngeálne svaly, pacient mal deglutinačné ťažkosti a dysfóniu. Šlachovo-okosticové reflexy boli symetricky nízke, neboli prítomné žiadne poruchy taktilnej citlivosti. Pacient mal výrazný heliotropný exantém – purpurové sfarbenie očných viečok (**obrázok 1**), výrazné erytémy na tvári, šiji, erytém na prednej stene hrudníka typu príznaku „V“ (**obrázok 2**), erytémy na chrbte a na stehnách. V oblasti erytémov na chrbte a na stehnách sa vytvorili kožné ulcerácie (**obrázok 3, 4**). V sére boli prítomné extrémne vysoké hladiny kreatínkinázy (CK) 912,5 ukat/l (norma do 3,0) a myoglobínu (> 3 000 ng/l; norma do 72 ng/l). Presné kvantitatívne určenie hladiny myoglobínu bolo nezistiteľné, resp. nezmerateľné. Vysoko zvýšené > 20 ukat/l boli aj sérové hladiny ALT (norma do 0,70) a AST (norma do 0,62). Hladiny hepar-špecifických markerov (Bi, GMT) boli v norme, čo je typické pri myogénnom pôvode elevácie AST a ALT. V sére boli vysoko pozitívne zápalové markery (CRP, RF, leukocytóza, FW).

Na základe klinických a laboratórnych diagnostických kritérií podľa *Bohana* a *Petera* sme stav diagnostikovali ako akútna fulminantná DM so sekundárnou rhabdomyolýzou a myoglobínúriou^(1,2). Diagnóza DM bola potvrdená histopatologickým

Obrázok 1. Heliotropný exantém



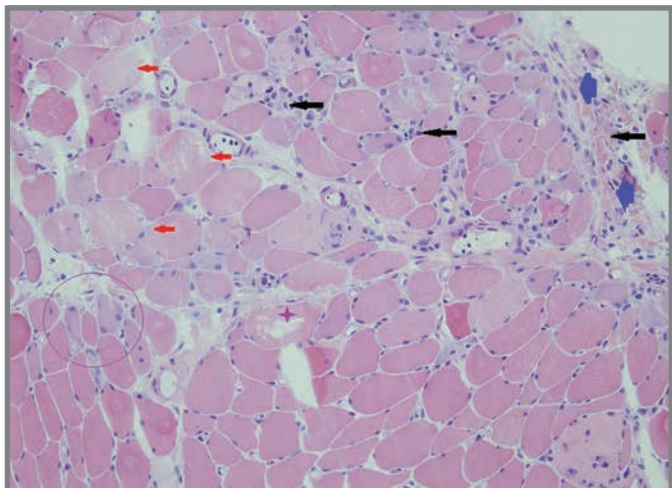
Obrázok 2. Erytém (príznak „V“) v dekolte na prednej strane hrudníka**Obrázok 3.** Erytém a kožné ulcerácie na chrbáte

a imunohistochemickým vyšetrením biptickej vzorky svalu (**obrázok 5, 6**). Ihlové EMG vyšetrenie sme vzhľadom na jasnú a definitívnu diagnózu DM nere realizovali.

Pacientovi sme v deň prijatia okamžite ordinovali i.v. bolusy metylprednizolónu 1 g/deň počas 5 dní, prednizón per os v dávke 1,5 mg/kg/deň a azatioprín per os v dávke 3 mg/kg/deň. Napriek tejto intenzívnej kombinovanej imunosupresívnej liečbe sa ťažký klinický stav zhoršoval. Zvýraznili sa ťažkosti s prehĺtaním, pacientovi sme museli zaviesť nazogastrickú sondu. V 7. deň liečby sme ordinovali terapiu intravenóznym imunoglobulínom 0,4 g/kg/deň v celkovej dávke 180 g/5 dní a pokračovali sme v kombinovanej imunosupresívnej liečbe (prednizón, azatioprín). Pre vývoj respiračnej insuficiencie vyžadujúcej podporné dýchanie sme pacienta museli preložiť na Klinikú intenzívnej medicíny a anestéziológie našej nemocnice. V dôsledku sekundárnej rhabdomyolýzy s myoglobínúriou sa vyvinula akútna renálna insuficiencia, ktoré vyžadovala dialýzu. Laboratórne boli prítomné hyperosmolalita, hyperkaliémia a myoglobínúria. Intenzivistická liečba bola zameraná na zvládnutie renálnych a metabolických dôsledkov rhabdomyolýzy, antibiotickou liečbou bola zvládnutá bronchopneumónia.

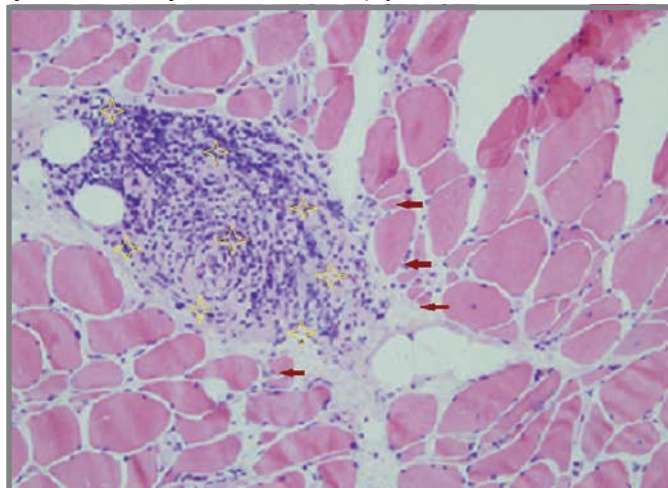
Po 3 týždňoch kombinovanej imunosupresívnej liečby a 6 dní po ukončení 5-dňovej kúry intravenóznym imunoglobulínom došlo k postupnému a výraznému poklesu svalových parametrov

Obrázok 5. H& E x 100. Dermatomyozitída – nepravidelnosti vo veľkosti vlákien, perifascikulárna atfia vlákien (modré šípky), nekrotický rozpad vlákien (červené šípky), endomyziálna zápalová celulizácia (čierne šípky), tzv. "moth-eaten" vlákna (červená značka)

**Obrázok 4.** Kožné ulcerácie na stehne

(CK, myoglobín), zápalových markerov (CRP, RF, FW). Následne sa začal zlepšovať klinický stav. Upravila sa respiračná insuficiencia, zlepšila sa deglutinácia (zrušená nazogastrická sonda), vymizli myalgie, ustúpili generalizované opuchy svalstva a kožné erytémy, hojili sa kožné ulcerácie. Pokračovali sme v kombinovanej imunosupresívnej liečbe (prednizón a azatioprín). Vo februári 2010 sa dosiahla laboratórna farmakologická remisia (hladiny

Obrázok 6. H& E x 100. Dermatomyozitída – nepravidelnosti vo veľkosti vlákien, veľmi výrazná perimyziálna zápalová celulizácia (žlté značky), perifascikulárna atfia vlákien (červené šípky)



CK, myoglobínu a zápalových markerov boli v norme). V klinickom obraze ostali trvalé reziduálne svalové príznaky. Hyperakútny myozitický proces spôsobil masívnu generalizovanú sekundárnu rhabdomyolýzu. Intenzívnou kombinovanou imunoterapiou sa autoimunitný zápalový proces vo svaloch podarilo zvládnuť, ale rhabdomyolýza spôsobila rozsiahly rozpad, nekrózu svalových vlákien. V rámci rekonvalescencie došlo len k čiastočnej regenerácii svalového tkaniva, značná časť poškodeného svalstva sa vyhojila fibrotickou prestavbou s prítomnosťou ohraňovaných zatvrdlín, v niektorých svaloch až so vznikom kontraktúr. V podkoží a v koži sa vytvorili kalcifikáty spôsobujúce retrakciu kože s obmedzením pohyblivosti (**obrázok 7**).

Koncom februára 2010 sa stav komplikoval mukopurulentnou bronchitídou, pneumóniou a uroinfektom, čo vyžadovalo intenzívnu antibiotickú liečbu. Počas antibiotickej liečby došlo ku vzniku leukopénie, preto sme z liečby vysadili azathioprin. Po úprave krvného obrazu bol do liečby pridaný metotrexát tbl. v dávke 10 mg raz týždenne. Napriek trvalej udržiavacej imunosupresívnej liečbe (prednizón, metotrexát) došlo v apríli 2010 k ťažkej recidíve ochorenia. Na podklade okluzívnej vaskulitídy, kapilaritídy vznikol ťažký difúzny zápal sliznic tráviaceho traktu, ktorý spôsobil recidivujúce straty krvi, anemizáciu a malnutríciu s kachektizáciou. Ťažký difúzny atrofický zápal žalúdka a duodéna na podklade vaskulopatie/vaskulitídy bol potvrdený gastrofibroskopicky (*doc. MUDr. T. Hlavatý, PhD.*). Recidivujúca anemizácia vyžadovala opakované podávanie transfúzií, resp. erytrocytarnej masy. Pacientovi sme ordinovali kúru intravenózneho imunoglobulínu v dávke 180 g počas 5 dní a pokračovali sme v tr-

Obrázok 7. Kalcifikácie kože a podkožia šíriace sa do axily s retrakciou kože



valej udržiavacej chronicko-intermitentnej liečbe intravenóznym imunoglobulínom v jednomesačných intervaloch v dávke 30 g. Pri tejto liečbe sa dosiahlo zlepšenie slizničného zápalu žalúdka a duodéna, zlepšili sa anémia a nutričný príjem, pacient pribral na hmotnosti 13 kg.

V auguste 2010 došlo k manifestácii bolestivého a obmedzujúceho polyartritického procesu s maximom postihnutia oboch ramenných kĺbov a drobných ručných kĺbov. Ďalšími prejavmi recidívy ochorenia bola exacerbácia zápalu žalúdka a duodéna so sekundárnou anemizáciou, vznik kožných ulcerácií a kalcinózy podkožia (**obrázok 8**). K recidíve autoimunitného zápalového procesu vo svaloch nedošlo. Sérové hladiny CK a myoglobínu boli a sú trvalo v norme. Klinický myologický obraz bol stacionárny s prítomnosťou trvalých reziduálnych príznakov, ktoré vznikli po rhabdomyolýze ako dôsledok väzivovej prestavby svalstva a tvorby kalcifikátov vo svalstve. Stav sme v auguste 2010 konzultovali s *doc. MUDr. J. Lukáčom, CSc.*, NÚRCH Piešťany, ktorý odporučil pulznú intravenóznú liečbu metylprednizolónom (500 mg) a cyklofosamidom (800 mg) v 4 týždňových intervaloch a neskôr v predĺžených 6 týždňových intervaloch. Táto liečba bola podaná 10-krát, nezaznamenali sme počas nej žiadne klinické a ani laboratorne vedľajšie nežiaduce prejavy. Paralelne s touto liečbou sme pokračovali v trvalej udržiavacej terapii intravenóznym imunoglobulínom (Flebogamma 30 g i.v.) v 4-týždňových intervaloch a v udržiavacej kortikoterapii (prednizón 20 mg/deň). Klinický stav sa zlepšil, pretrvávali len ľahšie kožné a artritické prejavy DM. Liečba i.v. pulzami cyklofosfamidu a metylprednizolónu bola ukončená v apríli 2011.

Od mája 2011 má pacient trvalo ordinovanú perorálnu imunosupresiu cyklosporínom v dávke 150 mg/deň. Odvtedy je pacient na trvalej udržiavacej kombinovanej imunoterapii cyklosporínom, prednizónom a i.v. imunoglobulínom. Napriek tomu mal pacient niekoľko ľahších recidív ochorenia – recidívy zápalu sliznic žalúdka a duodéna so sekundárnou anemizáciou, recidívy polyartritídy, kožných erytémov a drobných kožných ulcerácií, ktoré sa zvládli zvýšením dávky prednizónu a/alebo zvýšením udržiavacej dávky intravenózneho imunoglobulínu a skrátením intervalu medzi aplikáciami i.v. imunoglobulínu.

V úvode ochorenia v novembri 2009 bolo v popredí klinického obrazu ťažké hyperakútne autoimunitné myozitické postihnutie svalstva, ktoré pacienta vitálne ohrozovalo respiračnou

Obrázok 8. Exulcerovaná kalcinóza kože



a bulbárnou insuficienciou, sekundárnou rabdomyolýzou, myoglobínúriou, akútnym renálnym zlyhávaním a metabolickým rozvratom. Kombinovanou imunoterapiou vo vysokých dávkach (metylprednizolón i.v., prednizón, azatioprín, intravenózne imunoglobulín) a komplexnou intenzivistickou liečbou sa podarilo kritický stav pacienta zvládnuť.

Neskôr u pacienta opakovane vznikli recidívy kožných prejavov DM, recidívy artritídy, zápalu žalúdka a duodéna so sekundárnou anemizáciou. Stav si vyžadoval pulznú intravenóznou liečbu metylprednizolónom a cyklofosfamidom (10 kúr) a neskôr trvalú udržiavaciu imunoterapiu – cyklosporín 150 mg/deň, prednizón 20 mg/deň a intravenózne imunoglobulín 30 g v jednodesačných intervaloch.

Diskusia

Dermatomyozitída je **autoimunitné ochorenie sprostredkované humorálnou imunitou**, na rozdiel od polymyozitídy, ktorá je sprostredkovaná celulórnou imunitou⁽¹⁻⁴⁾. Autoimunitné humorálne mechanizmy pri DM sú namierené proti endotelu endomyziálnych kapilár, aj proti endotelu drobných ciev a kapilár v koži. V patogenéze sa uplatňujú B-lymfocyty, plazmatické bunky a CD4+ bunky. Cieľový antigén tejto humorálnej autoimunitnej reakcie nie je známy. Protilátky aktivujú komplementový systém, vedú k depozitám imunokomplexov („membránového útočného komplexu“) v kapilárach, drobných cievach a spôsobujú *okluzívnu kapilaritídu, vaskulitídu*^(2,3). V dôsledku hypoperfúzie a ischémie dochádza vo svaloch k perifascikulárnej atrofii svalových vlákien, čo je charakteristickým histopatologickým nálezom pri DM (**obrázok 5, 6**). Pri akútnej fulminantnej forme DM, ktorú mal aj náš pacient, dochádza k mnohopočetným mikroinfartom, k nekrotizácii svalových vlákien^(2,5,6). Pri polymyozitíde majú cievy, kapiláry normálnu štruktúru, čo polymyozitídu diferencielne diagnosticky odlišuje od patologických nálezov pri dermatomyozitíde (depozitá imunokomplexov, kapilárna trombóza, nekróza, redukcia kapilár). Nález perifascikulárnej atrofie svalových vlákien typický pre DM sa pri polymyozitíde nevyskytuje. Pri DM sú obligátne postihnuté aj drobné kožné cievy a kapiláry kože, čo spôsobuje zápalové kožné zmeny, ulcerácie kože a kalcinózu v podkoží.

Klinický obraz dermatomyozitídy je obligátne tvorený svalovými a kožnými príznakmi.

Svalové príznaky^(1-4,8):

- *Svalová slabosť* s akútnym, subakútnym alebo chronickým vývojom, postihuje typicky a symetricky pletencové svalstvo, proximálne svaly HK, DK a šijové svalstvo.
- *Myalgie* bývajú prítomné u akútnejších foriem DM. Pri hyperakútnych fulminantných formách sú myalgie veľmi intenzívne, prítomný býva generalizovaný opuch svalstva, ktoré je palpačne enormne citlivé.
- *Svalové atrofie* vznikajú pri dlhšom trvaní DM, ich príčinou môže byť aj nedostatočná alebo nesprávna imunopresívna liečba, resp. imunoterapia.

Kožné príznaky^(2,4,7,8):

Najčastejšie sa vyskytujú heliotropný exantém, periorbitálny edém, erytémy, Gottronove papuly, ulcerácie kože a zriedkavo subkutánna kalcinóza.

Pacienti s DM majú normálne výbavné šlachovo-okosticové reflexy a nie sú prítomné žiadne poruchy citlivosti.

Cca u 20% pacientov s DM sa vyskytujú rôzne orgánové lézie^(2-4,8,9):

- *Kardiálne* – perikarditída, myokarditída a kongestívne kardiálne zlyhávanie.
- *Plúcne* – intersticiálne pľúcne postihnutie (pľúcna fibróza). Cca 50% pacientov s pľúcnou fibrózou a DM má pozitívne protilátky proti histidyl transfer RNA syntetáze, tzv. anti-Jo-1.
- *Gastrointestinálne* – vaskulitídy, okluzívne vaskulopatie tráviaceho traktu môžu viesť k závažným komplikáciám – chronické slizničné zápaly, fokálne perforácie, život ohrozujúce krvácania.
- *Kĺbové* – artralgie s alebo bez súčasnej artritídy sú častým prejavom DM. Artritída je typicky symetrická a postihuje veľké aj malé kĺby.
- *Nekrotizujúca vaskulopatia* – okrem zmien na svaloch, koži a v tráviacom trakte môže spôsobovať postihnutie očí (sietnica, spojovka), obličiek a pľúc.
- *Renálne* – obličky môžu byť poškodené okluzívnou nekrotizujúcou vaskulitídou alebo myoglobínúriou, ktorá je dôsledkom sekundárnej rabdomyolýzy pri hyperakútnych formách DM. Myoglobínúria vedie k akútnej renálnej tubulárnej nekróze, pacienti sú ohrození na živote akútnym obličkovým zlyhaním a metabolickým rozvratom.

DM býva cca u 5-10% pacientov združená s iným autoimunitným ochorením^(2,3,8):

Najčastejšie býva DM asociovaná s autoimunitnou tyreoiditídou, psoriázou a reumatoidnou artritídou. Vzácné sa DM môže vyskytnúť v kombinácii so sklerodermiou a systémovým lupus erytematosus.

Paraneoplastická dermatomyozitída. Adultná forma DM je vo veku nad 40 rokov združená s vyšším výskytom malígneho nádorového ochorenia od 6% do 15%^(1,2,4). Najčastejšie ide o pľúcne karcinómy, karcinómy ovárií, hrubého čreva a non-Hodgkinov lymfóm. U všetkých pacientov s adultnou formou DM treba pátrať po onkologickom ochorení. V prípade negatívneho nálezu sa odporúča počas 4 rokov každoročne opakovať CT hrudníka, CT brucha a malej panvy, gynekologické a urologické vyšetrenia.

Laboratórne nálezy pri DM^(2-4,11,12):

- *Zvýšená hladina CK v sére – 5 až 400-násobne.* Najvyššie hladiny CK a myoglobínu majú hyperakútne formy DM, u ktorých vzniká sekundárna rabdomyolýza. Typicky sú zvýšené aj AST a ALT, hepar-špecifické markery bilirubín a GMT sú v norme.
- *Myositis-specific-antibodies (MSA).* Špecifita 3 najčastejších z nich anti-Jo-1, anti-Mi-2 a anti-SRP má vysokú špecifickosť (99%) pre dermatomyozitídu a polymyozitídu, ale ich senzitivita je len na úrovni 40%. Preto vyšetrenie MSA pre diagnostiku myozitíd nemá praktický význam.
- *Zápalové markery (CRP, RF, ↑ FW, leukocytóza)* bývajú prítomné pri akútnych formách DM.

Elektromyografické nálezy pri DM sú variabilné^(2,4,13). Pri akútnych formách DM sa ihlovým EMG vyšetrením zisťuje prítomnosť spontánnej aktivity a zvýšená inzerčná aktivita. Zmiešaný EMG nález aj s veľkými polyfázickými AP býva prejavom chronickej myozitického procesu. Typický „myogénny“ nález potenciálov nízkej amplitúdy a krátkeho trvania sa zisťuje zriedkavo.

Magnetická rezonancia. V posledných rokoch sa magnetická rezonancia stala prínosom v diagnostike DM a ďalších foriem

myozitidy^(8,14). V počiatočných štádiách DM sú prítomné signálové zmeny svedčiace o zápalovom myozitickom postihnutí svalov (**obrázok 9**). V chronických štádiách DM môže magnetická rezonancia odhaliť reziduálne svalové postihnutia – atrofie svalov, väzivovú prestavbu svalstva a kalcifikáty vo svaloch.

Diagnostika DM. Všeobecne sú akceptované medzinárodné diagnostické kritériá podľa Bohana a Petera⁽¹⁾:

1. **Klinické kritériá:** a. svalové, b. kožné, c. asociované.
2. **Zvýšená hladina CK v sere.**
3. **EMG nálezy.**
4. **Svalová biopsia.** Typické nálezy sú: depozitá komplementu, okluzívny zápal kapilár a drobných ciev, redukcia hustoty kapilár, perifascikulárna atrofia svalových vlákien a zápalový infiltrát tvorený B lymfocytmi, CD4+ lymfocytmi a makrofágmi (**obrázok 5, 6**).

Diagnóza DM je definitívna pri splnení všetkých 4 diagnostických kritérií. Diagnóza DM je definitívna aj pri splnení 3 diagnostických kritérií, ak sú prítomné kožné nálezy. Diagnóza DM je pravdepodobná, ak sú splnené 2 diagnostické kritériá a prítomné sú kožné nálezy.

Liečba dermatomyozitídy

- **Kortikoterapia** je liečbou prvej voľky^(2,4,8,15). Pri DM je vzhľadom na okluzívnu vaskulitídu najvhodnejšie začať liečbu intravenóznym podávaním metylprednizolónu v dávke 0,5–1 g/deň počas 3–5 dní v závislosti od závažnosti DM a od váhy pacienta^(2,3,15). Následne sa ordinuje perorálny prednizón v dávke 1–1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Ku klinickému zlepšeniu môže dôjsť už v prvom mesiaci liečby, ale u viacerých pacientov s DM dochádza k zlepšeniu až po viacerých týždňoch, ojedinele až mesiacoch. Pri nutnosti viacmesačného podávania vysokých dávok prednizónu je nutné prejsť na režim alternujúcich jednorazových dávok prednizónu, ktorý zabezpečuje jeho optimálny terapeutický efekt pri nízkom riziku vzniku vedľajších prejavov. Pokles hladiny kreatínkinázy (CK) v sére obvykle predchádza zlepšovaniu klinického stavu. Doba po-

Obrázok 9. Koronárne TIR rezy na oblasť stehien zobrazujú zápalový infiltrát v m. quadriceps l. sin. a obojstrannú miernu difúziu svalovú atrofiu



dávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá.

- **Imunosupresívne prípravky.** Azatioprin (Imuran) je indikovaný v dennej dávke 2–4 mg/kg/deň v kombinácii s prednizónom hneď od začiatku liečby, ak ide o akútnu formu DM alebo o DM asociovanú s iným autoimunitným ochorením^(2,15). Počas liečby prednizónom sa azatioprin v dennej dávke 2 mg/kg telesnej hmotnosti ordinuje pri formách DM rezistentných na liečbu prednizónom (ak pri liečbe prednizónom nenastane do 3 mesiacov klinické zlepšenie), alebo ak pri znižovaní udržiavacích dávok prednizónu dôjde k exacerbácii DM^(2,3,15). Pre nízky výskyt vedľajších účinkov je azatioprin výhodný najmä u pacientov, u ktorých je potrebná dlhodobá, prípadne trvalá udržiavacia imunosupresívna liečba. Reumatológovia preferujú v liečbe DM z imunosupresívnych prípravkov metotrexát, cyklosporín a cyklofosfamid.
- **Intravenózne imunoglobulín.** IVIg je indikovaný aj podľa našich skúseností, u pacientov s DM, ktorá je refraktérna na kombinovanú imunosupresívnu liečbu a hneď v úvode liečby u pacientov s hyperakútnymi (rhabdomyolytickými) formami DM⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Priaznivý efekt liečby intravenóznym imunoglobulínom je dokázaný pri akútnych formách DM s respiračným zlyhávaním, s poruchami prehĺtania, závažnými slizničnými zápalmi v tráviacom trakte, aj pri kožných ulceráciách a podkožnej kalcinóze⁽¹⁸⁻²¹⁾. IVIg sa podáva v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní alebo 2,0 g/kg/deň počas 2 dní.
- **Rituximab.** Ide o monoklónovú protilátku proti CD20 transmembránovému proteínu na povrchu B lymfocytov. Predbežné štúdie poukazujú na benefity rituximabu u viacerých autoimunitných ochorení, vrátane DM^(2,22).

U nášho pacienta sme na základe diagnostických kritérií podľa Petera a Bohana diagnostikovali akútnu fulminantnú formu DM. V úvode ochorenia v novembri 2009 bolo v popredí klinického obrazu ťažké hyperakútne autoimunitné myozitické postihnutie svalstva, ktoré pacienta vitálne ohrozovalo respiračnou a bulbárnou insuficienciou, sekundárnou rhabdomyolýzou, myoglobínúriou, akútnym renálnym zlyhávaním a metabolickým rozvratom. Kombinovanou imunoterapiou vo vysokých dávkach (metylprednizolón i.v., prednizón, azatioprin, intravenózne imunoglobulín) a komplexnou intenzivistickou liečbou sa podarilo kritický stav pacienta zvládnuť. Pri trvalej udržiavacej imunosupresívnej liečbe nedošlo ani k jednej recidíve myozitického procesu vo svaloch. Sérové hladiny CK a myoglobínu sú trvalo v norme. Klinicky sú však prítomné trvalé reziduálne svalové príznaky, ktoré vznikli po rhabdomyolýze ako dôsledok väzivovej prestavby svalstva a sekundárnej tvorby kalcifikátov.

U pacienta však opakovane vznikali recidívy kožných prejavov DM, recidívy polyartritídy, zápalu slizníc žalúdka a duodéna so sekundárnou anemizáciou. Stav si vyžadoval pulznú intravenóznú liečbu metylprednizolónom a cyklofosfamidom (10 kúr) a neskôr trvalú udržiavaciu imunoterapiu – cyklosporín 150 mg/deň, prednizón 20 mg/deň a intravenózne imunoglobulín 30 g v jednomesačných intervaloch.

Záver

Pred érou imunoterapie dosahovala úmrtnosť pacientov s DM 40%. V súčasnosti majú pacienti s DM pri včasnom určení správnej diagnózy a voľbe optimálneho terapeutického postupu priaznivú prognózu. Výnimku tvoria pacienti s paraneoplastickou DM,

u ktorých prognóza quo ad vitam závisí od liečiteľnosti nádorového ochorenia. S horšou prognózou DM sú spojené vysoký vek, hyperakútne formy DM, neskoré určenie správnej diagnózy, a najmä neskorá alebo nedostatočná liečba. Najlepšie výsledky sa dosahujú v špecializovaných neuromuskulárnych centrách. Pri najťažších hyperakútnych formách DM s respiračnou a bulbárnou insuficienciou, rabdomyolýzou a myoglobínúriou je od úvodu liečby indikovaná kombinovaná imunoterapia – i.v. bolusy metylprednizolónu, kombinovaná imunosupresívna liečba prednizónom a azatioprínom (prípadne iným imunosupresívnym prípravkom) a kúra intravenóznym imunoglobulínom. Súčasťou terapie je intenzivistická liečba, ošetrovateľská a rehabilitačná starostlivosť. U pacientov s recidivujúcou DM s viac orgánovými

prejavmi je indikovaná trvalá udržiavacia imunoterapia. U nášho pacienta je nutná trvalá udržiavacia perorálna imunosupresívna liečba cyklosporínom (150 mg/deň) a prednizónom (20 mg/deň) v kombinácii s intravenóznym imunoglobulínom (30 g) aplikovaným v jednodesačných intervaloch.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
- Špalek P. Dermatomyozitída – patogenéza, klinický obraz, diagnostické kritéria a liečba. *Neurológia* 2007; 2: 161-168.
- Dimachkie MM, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Sem Neurol* 2013; 32: 227-236.
- Špalek P. Zánětlivé myopatie – patogenéza, diagnostika a léčba. *Postgrad Med* 2008; 10: 926-936.
- Ondriaš F, Špalek P, Orság M. Neuromuskulárne ochorenia a bioptické vyšetrenie kostrového svalu. *Neurológia* 2009; 4: 35-39.
- Gultekin SH. The role of muscle biopsy in the diagnosis of inflammatory myopathy. In: *Inflammatory Myopathies*. Ed. J. Kagen. Humana Press, New York 2009: 95-110.
- Kagen M. Dermatological manifestations of dermatomyositis. In: *Inflammatory Myopathies*. Ed. J. Kagen. Humana Press, New York 2009: 223-230.
- Johnson EN, Arnold WD, Hebert D, et al. Disease course and therapeutic approach in dermatomyositis: A four-center retrospective study of 100 patients. *Neuromusc Disord* 2015; 25: 625-631.
- Tweezer-Zaks N, Ben-Horin S, Schiby G, et al. Severe gastrointestinal inflammation in adult dermatomyositis: characterization of novel clinical association. *Am J Med Sci* 2006; 332: 308-133.
- Baer AN, Wortman RL. The risk of malignancy in patients with dermatomyositis and polymyositis. In: *Inflammatory Myopathies*. Ed. J. Kagen. Humana Press, New York 2009: 307-318.
- Targoff IN. Serological findings. In: *Inflammatory Myopathies*. Ed. J. Kagen. Humana Press, New York 2009: 165-190.
- Špalek P. Diagnostika, liečba a dispenzarizácia pacientov s polymyozitídou a dermatomyozitídou. *Via pract* 2008; 5: 532-536.
- Carlson HL. Electromyography. In: *Inflammatory Myopathies*. Ed. J. Kagen. Humana Press, New York 2009: 111-126.
- Sofka CM. Magnetic resonance imaging of myopathies and myositis. In: *Inflammatory Myopathies*. Ed. J. Kagen. Humana Press, New York 2009: 127-146.
- Špalek P. Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach. *Neurol praxi* 2011; 12: 384-388.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe autoimunitných neurologických ochorení. *Neurol praxi* 2011; 12: 398-402.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe dermatomyozitídy. V: *Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov – príklady z praxe*. Ed. P. Pružinec. Bonus Bratislava 2011: 63-66.
- Wang DX, Shu XM, Tian XL, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 801-806.
- Iannone F, Giannini M, Lapadula G. Recovery of barium swallow radiographic abnormalities in a patient with dermatomyositis and severe dysphagia after high-dose intravenous immunoglobulins. *J Clin Rheumatol* 2015; 21: 227-228.
- Nozaki Y, Ikoma S, Funachi M, Kinoshita K. Respiratory muscle weakness with dermatomyositis during pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin therapy. *J Rheumatol* 2008; 35: 2289.
- Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin for treatment of dermatomyositis-associated dystrophic calcinosis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 174-176.
- Parziale N, Kovacs SC, Thomas CB, et al. Rituximab and mycophenolate combination therapy in refractory dermatomyositis with multiple autoimmune disorders. *J Clin Neuromusc Dis* 2011; 13: 63-67.