

DIAGNOSTIKA, LIEČBA A DISPENZARIZÁCIA PACIENTOV S POLYMYOZITÍDOU A DERMATOMYOZITÍDOU

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava – Ružinov

Polymyozitída (PM) a dermatomyozitída (DM) patria do skupiny imunogénnych idiopatických myozitíd. Tieto ochorenia sa líšia klinicky, a najmä patogeneticky a histopatologickými nálezmi. PM je T-bunkami sprostredkované ochorenie namierené proti svalovým vláknám. PM sa manifestuje po 20. roku života a častejšie postihuje ženy. Pri PM aj DM je predilekčne postihnuté proximálne svalstvo končatín, trupové a šijové svalstvo. DM je imunopatogeneticky spôsobená humorálne sprostredkovanou mikroangiopatiou. DM vzniká najčastejšie vo veku 5 – 15 rokov (juvenilná DM) a vo veku 45 – 65 rokov. Kožné zmeny obvykle sprevádzajú alebo predchádzajú manifestáciu svalovej slabosti. Dospelí pacienti s DM majú zvýšený výskyt malígnych nádorových ochorení. V diagnostike PM a DM sa osvedčili klinické, laboratórne, EMG a histopatologické kritériá podľa Bohana a Petera. PM a DM reagujú veľmi dobre na kortikoidy (prednizón je liekom voľby) a na imunosupresívne preparáty (azatioprin, cyklofosfamid, atď.). Pri PM a DM, ktoré sú rezistentné na kortikoidy a imunosupresíva, bývajú účinné IVIg, prípadne rituximab, a pri DM aj plazmaferéza. Väčšina pacientov s PM a DM vyžaduje dlhodobú imunosupresívnu liečbu a dlhodobú dispenzarizáciu, ktorá vyžaduje spoluprácu neurológa a praktického lekára. V článku je uvedený prehľad o patogenéze, histopatológii, klinickom obraze, diagnostike, liečbe a prognóze PM a DM.

Kľúčové slová: polymyozitída, dermatomyozitída, patogenéza, klinický obraz, diagnostika, liečba, prognóza, dispenzarizácia.

DIAGNOSIS, TREATMENT AND LONG-TERM FOLLOW UP IN PATIENTS WITH POLYMYOSITIS AND DERMATOMYOSITIS

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are two major categories of idiopathic inflammatory myopathies. These disorders are clinically, histologically, and pathogenetically distinct. PM is T-cell-mediated disorder directed against muscle fibers. PM generally presents in patients over the age of 20 years and is more prevalent in females. Proximal limb muscles, trunk and neck muscles are primarily affected in PM and also DM. Immunopathogenetically is DM a humorally mediated microangiopathy. Most childhood cases manifest between 5 and 15 years (juvenile DM) and most adult cases present between 45-65 years of age. Characteristic rash usually accompanies or precedes the onset of muscle weakness. An increased incidence of underlying malignancy (10-40%) occurs in adult DM. Bohan's and Peter's clinical, biochemical, EMG and histopathological criteria are practical and sensitive for diagnosis of PM and DM. PM and DM are usually responsive to corticosteroids (prednisone is the treatment of choice) and to immunosuppressive agents (azathioprine, cyclophosphamide, etc). In cases of PM and DM refractory to corticosteroids and immunosuppressive agents have IVIg and rituximab, and in DM also plasmapheresis, beneficial responses. Most PM and DM patients require long-term immunosuppressive therapy and long-term follow up. This review covers the histopathology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of PM and DM.

Key words: dermatomyositis, polymyositis, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment, prognosis, long-term follow up.

Via pract., 2008, roč. 5 (12): 532–536

Úvod

Polymyozitída (PM) a dermatomyozitída (DM) patria do skupiny *imunogénnych (autoimunitne podmiernených) idiopatických myozitíd*. Manifestujú sa ako samostatné formy, v kombinácii s inými autoimunitnými ochoreniami alebo v kombinácii s malígnymi nádorovými ochoreniami (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Skutočná incidencia PM a DM nie je známa, pre obe ochorenia sa odhaduje na 7/1 000 000/ročne (1, 4, 5). Včasné určenie správnej diagnózy PM a DM je veľmi dôležité, lebo predstavujú v dospelosti, ale aj u detí, najväčšiu skupinu získaných myopatií, ktoré sú potenciálne dobre liečiteľné. (1, 4, 5). Práve včasné stanovenie diagnózy PM a voľba adekvátneho, optimálneho terapeutického postupu sú rozhodujúcimi faktormi, ktoré ovplyvňujú prognózu pacientov s PM a DM. Pri neskorom určení diagnózy PM a DM a v dôsledku toho aj pri oneskorenej liečbe je nádej na úplné vyliečenie alebo podstatné zlepšenie klinického stavu (kortikoterapia, imunosupresívne farmaká, intravenózne imunoglobulín, plazmaferéza) podstatne menšia ako v iných štádiách.

S pacientmi v iných štádiách PM alebo DM sa obvykle ako prví stretávajú vo svojich ambulanciách *praktickí lekári*, ktorí ich prostredníctvom rájónnych neurológov, a niekedy aj priamo, odosielajú do Centra pre neuromuskulárne ochorenia, FNsP Bratislava – Ružinov. Cieľom práce je podať stručný prehľad súčasných poznatkov o patogenéze, klinickej symptomatológii, diagnostike, liečbe a prognóze PM a DM. Súčasne však aj poukázať na nutnosť dlhohodovej kortikoterapie a imunosupresívnej liečby, u väčšiny pacientov s pravidelným sledovaním účinnosti liečby a monitorovaním jej nežiaducich vedľajších prejavov, čo si vyžaduje *dispenzárnú starostlivosť zabezpečovanú v spolupráci neurológa a praktického lekára*.

Polymyozitída

Patogenéza

PM je *autoimunitné ochorenie sprostredkované celulárnou imunitou*. Rozhodujúcu úlohu pri

PM majú CD8+ cytotoxické T-lymfocyty, ktoré infiltrujú svalové vlákna a spôsobujú ich nekrozu (1, 2, 3, 4, 5, 6). Cieľový antigén tejto humorálnej autoimunitnej reakcie nie je známy. Rovnako nie je známy ani jej spúšťajúci mechanizmus.

Histopatologický nález

Pri PM sú dominujúcimi histologickými nálezmi (1, 3, 4, 5, 6) endomyziálne T-CD8+ lymfocytárne infiltráty okolo svalových vlákien a s inváziou do nich, variabilita veľkosti priemeru svalových vlákien, disperzné nekrotické a regenerujúce svalové vlákna, zrnčenie interstícia – endomýzia aj perimýzia.

Klinický obraz

Svalové príznaky

PM sa manifestuje po 20. roku života, častejšie postihuje ženy ako mužov (1, 2, 3, 4, 5, 6). Vznik PM v detskom veku je extrémne vzácny. PM sa manifestuje symetrickou slabosťou flexorov šije a symetrickou slabosťou svalstva ramenného

a panvového pletenca. V dôsledku svalovej slabosti pacienti nie sú schopní zdvihnúť horné končatiny nad hlavu, majú ťažkosti pri chôdzi, najmä po schodoch a do kopca, nedokážu vstať z podrepu. Distálne svaly sú len niekedy postihnuté, a vždy menej výrazne ako proximálne svaly. Vývoj svalovej slabosti je pozvoľný, v trvaní niekoľkých týždňov (subakútna forma) až mesiacov – (chronická forma). Akútna forma PM je zriedkavá. Myalgie sú relatívne časté, viac sú vyjadrené pri rýchlejšej progresii. Asi jedna tretina pacientov má dysfágiu, ktorá je dôsledkom postihnutia orofaryngeálneho a ezofageálneho svalstva. Šlachovo-okosticové reflexy možno vyvolať. Dotyková citlivosť a aj ostatné modalities citlivosti sú intaktné. Svalstvo býva asi u polovice pacientov citlivé na pohmat. Hypotrofia/atrofie svalov v prvých týždňoch (akútna, subakútna forma), mesiacoch (chronická forma) trvania PM nie sú prítomné.

Asociované mimosvalové príznaky (1, 6, 15, 16)

Srdcové: Kardiálne ochorenia sú pri PM zriedkavé, môže ísť o perikarditídu, myokarditídu a kongestívne kardiálne zlyhávanie. Pomerne často sa však vyskytujú EKG abnormality, vrátane kondukčných porúch a arytmií.

Pľúcne: Intersticiálne pľúcne postihnutie (pľúcna fibróza) – sa vyskytuje asi u 10 % pacientov s PM. Jej symptómy (dyspnoe, neproduktívny kašeľ) môžu predchádzať manifestáciu svalovej slabosti.

PM združená s iným autoimunitným ochorením alebo kolagenózou

Zisťuje sa asi u 10 % pacientov (1, 6, 7, 15). Najčastejšie asociované autoimunitné ochorenia s PM sú autoimunitná tyreoiditída, psoriáza a myasténia gravis. PM sa niekedy vyskytuje v asociácii s kolagenózami – reumatoidná artritída, sklerodermia, Sjögrenov syndróm, systémový lupus erythematosus.

PM a malígne nádorové ochorenia

Paraneoplastická PM sa vyskytuje pri malígnych tymómoch (6, 7). Po myasténii gravis predstavuje PM druhé najčastejšie paraneoplastické autoimunitné neurologické ochorenie, ktoré sa manifestuje v asociácii s tymómami predného mediastína.

Laboratórne nálezy

Zvýšená hladina sérovej kreatínkinázy (CK) – býva pri PM i DM 5 až 50-násobne zvýšená (3, 5, 6). Nekróza svalových vlákien vedie v sére k zvýšeniu kreatínkinázy, aldolázy, myoglobínu, laktátdehydrogenázy, aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT). Sérová CK (izoenzym MM) je najcitlivejší a špecifický marker svalového poškodenia (1, 3, 4, 5, 6, 9). CK sa nachádza voľne v sarkoplazme svalového vlákna a má nízku molekulovú váhu. Preto už pri ľahkom zápalovom poškodení svalových vlákien dochádza k vzostupu CK v sére. Hladina sérovej CK nekoreluje so stupňom svalovej slabosti. So vzostupom sérovej CK dochádza v sére aj k vzostupu AST a ALT, čo môže viesť a v praxi u viacerých pacientov aj viedlo, k mylnému podozreniu na ochorenie pečene. Diagnosticky je významné, že pri PM a DM je hepatálne špecifický enzým GMT normálny; v norme je aj hladina bilirubínu.

Myositis-súvisiace autoprotilátky (myositis-specific antibodies, MSA) sú asociované so špecifickým HLA haplotypom, každý pacient môže mať len jeden typ MSA (4, 5, 6). K MSA patria cytoplazmatické protilátky proti translačným proteínom (napr. rôzne tRNA syntetázy) a protilátky proti Mi-2 a Mas antigénom (1, 5, 6). Z antisyntetáz sa najčastejšie vyskytujú anti-Jo-1 protilátky, ktoré sú asociované s pľúcnou fibrózou a artritídou a bývajú prítomné u 15 % pacientov s idiopatickými myozitidami.

Elektromyografia: zvýšená inzerčná a spontánna aktivita s fibrilačnými potenciálmi, pozitívne ostré vlny, a niekedy pseudomyotonické výboje a komplexné repetitívne výboje; akčné potenciály motorických jednotiek krátko trvania, nízkej amplitúdy a polyfázického charakteru; rýchly nábor akčných potenciálov motorických jednotiek pri voľuntárnej kontrakcii.

Magnetická rezonancia zisťuje signálové abnormality v postihnutých svaloch v dôsledku zápalu, edému, atrofie svalov alebo v dôsledku väzivovej prestavby (1, 3, 5, 6).

Diagnostika PM Medzinárodne sú akceptované pre určenie diagnózy PM kritériá podľa Bohana a Petera (8):

Diagnostika PM

Medzinárodne sú akceptované pre určenie diagnózy PM kritériá podľa Bohana a Petera (8):

- klinické kritériá (pozri kapitola Klinický obraz – svalové príznaky);
- zvýšená aktivita sérovej kreatínkinázy;
- EMG nález;
- svalová biopsia – histopatologický nález.

Diagnóza PM je definitívna pri splnení všetkých 4 diagnostických kritérií. Pri splnení 3 diagnostických kritérií je diagnóza PM pravdepodobná. Obvykle ide o pacientov, ktorí spĺňajú klinické, biochemické (CK) a elektromyografické kritériá diagnózy PM, ale v histopatologickom obraze chýba zápalový infiltrát. Najčastejšou príčinou, prečo sa nezachytí zápalový nález v biopstickej vzorke, je fokálna disperznosť myozitického procesu (1, 5, 6, 8). Pri nízkej incidencii PM a DM je potrebné, aby sa ich zložitej problematike diagnostiky a liečby venovali špecializované centrá.

Liečba PM

Kortikoidy

Prednizón – je liekom voľby pre všetky formy PM (1, 2, 3, 4, 5, 6, 14). Iniciálna terapeutická dávka je 1 – 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Vysoké dávky prednizónu významne zlepšujú svalovú silu a svalové funkcie. So zlepšovaním svalovej sily dochádza u pacientov s DM k postupnému poklesu hladiny sérovej CK (1, 4, 5, 6, 14). Pokles sérovej CK môže predchádzať zlepšovaniu svalovej sily (4, 6). Ku klinickému zlepšeniu môže dôjsť už v prvom mesiaci liečby, ale u viacerých pacientov dochádza k zlepšeniu až po 3 – 6 mesiacoch liečby prednizónom. Preto pri nutnosti viacmesačného podávania vysokých dávok prednizónu je potrebné prejsť na režim alternujúcich jednorazových dávok prednizónu (4, 5, 6, 14). Táto schéma podávania prednizónu zabezpečuje jeho optimálny terapeutický efekt pri nízkom riziku vedľajších prejavov. Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizónu je na prvom mieste stálosť optimálneho klinického zlepšenia PM a potom stálosť hladiny CK v sére (1, 4, 5, 6, 14). Pre hodnotenie efektu liečby je veľmi dôležité testovanie svalovej sily – svalový test (3, 5). Najčastejšie príčiny zlyhania kortikoterapie, pri DM a PM sú (3, 5, 6): nedostatočná úvodná dávka prednizónu, nedostatočné trvanie kortikoterapie predčasné začiatok znižovania dávky prednizónu, rýchla redukcia dávok prednizónu.

Vedľajšie prejavy kortikoterapie. Najčastejšiejšími prejavmi kortikoterapie sú cushingoidná facies a nadváha, ktoré pri znižovaní a najmä po vysadení prednizónu ustúpia. Z ostatných prejavov sa vyskytujú steroidný diabetes, akcelerácia katarakty, glaukóm, osteoporóza (1, 3, 5, 6, 14). Pre riziko vedľajších prejavov pri dlhodobej kortikoterapii je vhodná strava s nízkym obsahom sodíka a glycidov, vyšším príjmom bielkovín. Profylakticky sa podávajú antacidá, blokátory H₂ receptorov alebo inhibítory protónovej pumpy, preparáty kalcia a vitamín D, podľa potreby sa substituujú draslík. Pri dlhodobom užívaní prednizónu sa môže, našťastie len zriedkavo, vyskytnúť steroidná myopatia.

Imunosupresívne preparáty

Azatioprin (Imuran) je najčastejšie používaný v liečbe PM aj DM (1, 3, 4, 5, 6). Imunosupresívny účinok azatioprinu je dôsledkom jeho interferencie s metabolizmom nukleových kyselín počas proliferácie T- buniek po antigénnej stimulácii. Výsledkom je imunosupresia humorálnych aj celulárne sprostredkovaných imunitných reakcií. Azatioprin je indikovaný v dávke 2 – 4 mg/kg telesnej hmotnosti denne, v kombinácii s pred-

nizónom 1,5 mg/kg telesnej váhy denne, a to hneď od začiatku liečby, ak ide akútne formy PM alebo o PM asociovanú s iným autoimunitným ochorením, kolagenózou, pľúcnou fibrózou. Počas liečby prednizónom sa azatioprin ordinuje v dávke 1 – 2 mg/kg telesnej hmotnosti u foriem PM, ktoré sú refraktérne na liečbu prednizónom (ak pri liečbe prednizónom nenastane do 3 mesiacov klinické zlepšenie stavu), a vtedy, keď pri znižovaní udržiavacích dávok prednizónu dôjde k exacerbácii PM.

Azatioprin samotný v dávke 2 – 4 mg/kg telesnej váhy denne sa indikuje u pacientov s PM, ktorí majú závažné kontraindikácie k liečbe prednizónom alebo závažné vedľajšie prejavy kortikoterapie. V tejto indikácii je určitou nevýhodou azatioprinu jeho neskorý terapeutický nástup, ktorý sa môže prejaviť až po 3 – 6 mesiacoch liečby (1, 3). U týchto pacientov je obvykle potrebné kombinovať samotnú liečbu azatiopriном s intravenóznym podávaním imunoglobulínu alebo s plazmaferézou (1, 3, 11).

Pri súčasnom podávaní azatioprinu s prednizónom ide o efektívne kombinovanie ich imunosupresívnych účinkov (1, 3, 6). Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprin je výhodný u tých pacientov s PM (alebo DM), ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú udržiavacu imunosupresívnu liečbu. Azatioprin má totiž aj pri dlhodobom podávaní oveľa nižší výskyt vedľajších príznakov (leukopénia, trombocytopénia, hepatotoxicita, intrahepatálna cholestáza) ako prednizón. Udržiavacia imunosupresívna dávka azatioprinu je 1 – 2 mg/kg telesnej hmotnosti a pacientami je aj dlhé roky veľmi dobre tolerovaná. Mutagénny účinok azatioprinu je pri dlhoročnej liečbe zanedbateľný a nie je spojený s vyšším výskytom malígnych ochorení.

PM býva len zriedkavo refraktérna na kombinovanú imunosupresívnu liečbu prednizónom a azatiopriном. U týchto pacientov býva účinný intravenózný imunoglobulín (1, 3, 4, 6).

Cyclofosamid (Endoxan). Má dobré imunosupresívne účinky, ale pomerne časté a závažné nežiaduce účinky (hemoragická cystitída, alopecia, útlm kostnej drene, teratogénny a mutagénny účinok).

Metotrexát je často používaný reumatológmi v liečbe DM aj PM, indikuje sa aj u pľúcnnej fibrózy (2). Podáva sa aj intravenózne. Neboli s ním však realizované kontrolované štúdie.

Cyklosporín v kombinácii s prednizónom má dobrý terapeutický efekt, má však nežiaduce vedľajšie prejavy (1, 4, 5, 6).

Mykofenolát mofetil (CellCept) sa javí ako perspektívny liek, zatiaľ sú s ním malé skúsenosti (1, 3).

Plazmaferéza je pri PM neúčinná (1, 4, 5, 14).

Intravenózný imunoglobulín (IVIg). V niekoľkých randomizovaných, placebo kontrolovaných

štúdiách bol dokázaný priaznivý terapeutický efekt IVIg na formy PM refraktérne na kombinovanú imunosupresívnu liečbu (1, 4, 5, 6, 14). U týchto pacientov je vždy nutná dlhodobá, resp. trvalá udržiavacia imunosupresívna liečba.

Prognóza PM

Pred érou kortikoterapie, imunosupresívnej liečby a IVIg dosahovala úmrtnosť pacientov s PM 30 – 40 %. V súčasnosti majú pacienti s PM pri včasnom určení správnej diagnózy a optimálnom terapeutickom postupe veľmi priaznivú prognózu. S horšou prognózou PM, ale aj DM, sú spojené vysoký vek, pridružená pľúcna fibróza alebo pridružené kardiálne ochorenie, neskoré určenie správnej diagnózy a najmä neadekvátna liečba, napr. nedostatočná kortikoterapia, imunosupresia, rýchle vysadzovanie prednizónu, azatioprinu; atď. (1, 4, 5, 14).

Dermatomyozitída

Patogenéza

Dermatomyozitída je **autoimunitné ochorenie sprostredkované humorálnou imunitou** (1, 2, 3, 4, 5, 6). Autoimunitné humorálne mechanizmy sú pri DM namierené proti endotelu endomyziálnych kapilár, niekedy aj proti endotelu iných drobných ciev, a v konečnom dôsledku spôsobujú mikroangiopatiu. Protilátky aktivujú komplementový systém, vedú k depozitám imunokomplexov v kapilárach a drobných cievach, resp. spôsobujú okluzívnu kapilaritídu, vaskulitídu (1, 4, 5, 17). Autoimunitný proces spôsobuje edém endotelálnych buniek, kapilárnu trombózu a nekrózu. V dôsledku hypoperfúzie a ischémie dochádza k perifascikulárnej atrofii svalových vlákien, príležitostne až k mikroinfarctom svalových vlákien. V patogenéze sa uplatňujú B-lymfocyty, plazmatické bunky a CD4+ bunky. Neskôr do okolia postihnutých svalových vlákien prestupujú aj makrofágy. Cieľový antigén tejto humorálnej autoimunitnej reakcie nie je známy.

Histopatologický náález

Pre DM je typická multifokálnosť patologického procesu, pričom frekvencia a závažnosť histopatologických abnormít je vo svalových vzorkách značne variabilná (1, 3, 4, 5, 6).

Klinický obraz

Svalové príznaky

DM sa môže manifestovať v ktoromkoľvek veku života, má však 2 vekové vrcholy výskytu (1, 4, 5, 17). Na rozdiel od PM, ktorá sa vyskytuje u detí extrémne vzácnne, má DM prvý vrchol svojho výskytu vo veku 5 až 15 rokov – **juvenilná forma DM**.

Druhý vrchol výskytu DM je vo veku od 45 do 65 rokov – **adultná forma DM**. DM postihuje častejšie ženy ako mužov.

DM sa, podobne ako PM, manifestuje symetrickou slabosťou flexorov šije, symetrickou slabosťou pectorálneho svalstva, svalov ramenného a panvového pletenca (1, 2, 3, 5, 6). Tieto svaly sú postihnuté ako prvé a v najväčšej intenzite. Pacienti sa sťažujú na neschopnosť zdvihnúť ruky nad hlavu, majú ťažkosti alebo nedokážu vstať zo sedu a chodiť po schodoch. Distálne svaly končatín sú postihnuté zriedkavo a vždy menej výrazne ako proximálne svaly. Vývoj svalovej slabosti je najčastejšie subakútny, niekedy akútny alebo chronický (3, 4, 5, 17). Myalgie sú relatívne časté, viac sú vyjadrené pri rýchlejšej progresii DM. Hyperakútna fulminantná rhabdomyolytická forma predstavuje najzávažnejšiu formu DM, jej výskyt je našťastie vzácny. Dochádza pri nej k rozsiahlej nekróze svalových vlákien, k výraznej myoglobínémii. Klinický stav sa môže komplikovať myoglobínúriou, pacient je vitálne ohrozený rizikom akútneho renálneho zlyhania a metabolickým rozvratom.

Jedna tretina pacientov s DM má dysfágiu, ktorá je dôsledkom postihnutia orofaryngeálneho a ezofageálneho svalstva (1, 3, 4, 5, 17). Pri jeho výraznejšom postihnutí sú pacienti ohrození možnosťou vzniku respiračnej pneumónie. Mimické, žuvacie svalstvo a svaly jazyka bývajú postihnuté len výnimočne.

Objektívny neurologický náález (17): šľachovo-okosticové reflexy možno vyvolať, všetky modality citlivosti sú intaktné, svalstvo býva asi u polovice pacientov citlivé na pohmat, trofické zmeny svalov v prvých týždňoch a mesiacoch trvania DM nie sú prítomné.

Kožné príznaky

DM je obvykle sprevádzaná charakteristickým kožným exantémom, ktorý sprevádza alebo predchádza vznik svalových príznakov (1, 2, 3, 5, 17, 18). Typické kožné zmeny, ktoré uľahčujú diagnostiku DM, sú **heliotropný exantém** (purpurové sfarbenie očných viečok, často združené s periorbitálnym edémom) a **Gotttronove papuly** (vyvýšené papulárne, erytematózne, šupinovité lézie nad členkami). Z ďalších kožných prejavov sa môžu vyskytovať: **príznak V** (plochý, na slnko citlivý erytém na tvári, šíji a prednej stene hrudníka v tvare V), **šalový príznak** (plochý erytém na ramenách a hornej časti chrbta), **príznak puzdra na pištoľ** (plochý erytém na bedrách), **Gotttronov príznak** (plochý erytém nad extenzormi v oblasti lakťov, kolien a členkov).

Niektorí pacienti s DM majú v lôžkach nechťov dilatované kapilárne kľučky, ktoré sú niekedy trombotizované alebo spojené s hemoragiami (4, 17).

Kalcinóza podkožia a kože sa vyskytuje sa u 30 – 70 % detí s juvenilnou DM, u dospelých je výnimočná (4, 5, 17). Kalcinóza vzniká na miestach vystavených tlaku – lakte, kolená, členky. Kalcifikáty môžu spôsobovať závažné deformity. Exulcerované kalcifikáty sa môžu ľahko infikovať. Na obrázkoch 3 a 4 sú charakteristické kožné zmeny pri DM.

Klasifikácia dermatomyozitíd podľa charakteru manifestácie svalových a kožných príznakov (17, 18): klasická DM – s typickými, vyššie uvedenými svalovými a kožnými príznakmi; **DM sine myositis** – hypomyopická DM, amyopická DM; **DM sine dermatitis** – kožné postihnutie je minimálne alebo subklinické, manifestná je len myozitída. V týchto prípadoch ochorenie imponuje ako polymyozitída, ide však o DM, čo potvrdí typický histopatologický nález (5, 17, 18).

Hypomyopická DM – prítomnosť kožných DM zmien v trvaní 6 mesiacov a dlhšie u jedincov, ktorí nemajú žiadne príznaky svalovej slabosti, ale pri paraklinických laboratórnych vyšetreniach majú určité prejavy svalového postihnutia, resp. zápalu (sérová kreatínkináza, elektromyogram, svalová biopsia, magnetická rezonancia) (18).

Amyopická DM – prítomnosť kožných DM zmien v trvaní 6 mesiacov a dlhšie u pacientov, ktorí nemajú žiadne príznaky svalovej slabosti, majú normálnu hladinu sérovej kreatínkinázy a nemajú prítomné ani laboratórne príznaky myozitídy (17, 18).

Asi u 10 % pacientov s hypo- alebo amyopickou DM dôjde niekoľko mesiacov až rokov po vzniku kožných príznakov aj ku klinickým prejavom myozitídy (18). U ďalších 10 % pacientov do 6 mesiacov od vzniku kožných zmien dochádza k manifestácii potenciálne fatálnej pľúcnej fibrózy (*interstitial lung disease*) bez akýchkoľvek príznakov myozitického postihnutia (18). Pre tento subfenotyp DM Gerami a spol. (2006) navrhli termín „pre-myopická dermatomyozitída“ a zdôraznili nutnosť jej včasnej diagnostiky a energického, život zachraňujúceho terapeutického manažmentu (18).

Asociované mimosvalové príznaky

Srdcové (1, 4, 5, 17): zriedkavo môže ísť o perikarditídu, myokarditídu a kongestívne kardiálne zlyhávanie. Pomerne často sa vyskytujú EKG abnormality, vrátane kondukčných porúch a arytmií, komorové a septálne kinetické abnormality.

Pľúčne (1, 4, 5, 17): Pľúcna fibróza (intersticiálne pľúcne postihnutie) sa vyskytuje asi u 10 % pacientov s adultnou DM, môže sa vyskytovať aj u juvenilnej formy DM. Symptómy pľúcnej fibrózy (dyspnoe, neproduktívny kašeľ) sa môžu vyvíjať postupne alebo vzniknúť náhle a často predchádzajú manifestáciu svalovej slabosti – pozri pre-myopická dermatomyozitída (18). Klinický obraz pľúcnej

fibrózy je pri DM podstatne závažnejší ako pri polymyozitíde. Asi 50 % pacientov s pľúcnou fibrózou a DM má pozitívne protilátky proti histidyl transfer RNA syntetáze, tzv. anti-Jo-1 (5, 17).

Gastrointestinálne (1, 3, 5, 17): Zápal priečne pruhovaného svalstva a hladkého svalstva pažeráka a hltanu môže viesť k dysfágii a oneskorenému vyprázdňovaniu žalúdka. Vaskulitídy, okluzívne vaskulopatie tráviaceho traktu sa vyskytujú hlavne u juvenilnej formy DM a môžu spôsobovať slizničné lézie, perforácie a život ohrozujúce krvácania.

Kĺbové (1, 3, 5, 17): Artralgie s alebo bez súčasnej artritídy sú častým prejavom DM. Artritída je typicky symetrická a postihuje veľké aj malé kĺby. U juvenilnej DM, menej často u adultnej DM, dochádza k úľave artralgií a myalgii, ak sú končatiny flektované. U detí to vedie k vývoju flekčných kontraktúr nad veľkými kĺbmi. Kontraktúra spôsobujúca plantárnu flexiu v členku spôsobuje chôdzu po špičkách a patrí k pomerne včasným príznakom DM u detí.

Nekrotizujúca vaskulopatia (1, 4, 5, 17): Okrem zmien na svaloch, koži a tráviacom trakte môže spôsobovať postihnutie očí (sietnica, spojivka), obličiek a pľúc.

Obličky (1, 4, 5, 17): Môžu byť poškodené okluzívnou nekrotizujúcou vaskulitídou alebo masívnou nekrozou svalového tkaniva pri akútnych a fulminantných formách DM. V týchto prípadoch vedie excesívna myoglobínémia k myoglobínúrii a akútnej renálnej tubulárnej nekróze. Pacienti sú v tomto stave ohrození na živote akútnym obličkovým zlyhaním a metabolickým rozvratom.

DM združená s iným autoimunitným ochorením alebo kolagenózou

Zisťuje sa asi u 10 % pacientov (1, 4, 5, 17). Najčastejšie sú asociované autoimunitná tyreoiditída, psoriáza a reumatoidná artritída. Zriedka sa DM môže vyskytnúť v kombinácii so sklerodermiou a systémovým lupus erythematosus. Myozitídy boli popísané aj v asociácii so zmiešanou (overlap) kolagenózou. Táto má klinické prejavy sklerodermie, SLE, reumatoidnej artritídy a súčasnej DM, len vzácné ide o PM (4, 5, 17).

DM a malígne nádorové ochorenia

Vo veku nad 40 rokov sa zistil zvýšený výskyt malígneho nádorového ochorenia v rozpätí od 6 % do 45 % (3, 4, 5, 17, 19). Deti s juvenilnou DM nemajú vyšší výskyt malignít. Pri DM ide najčastejšie o karcinómy ovárií, pľúc, čriev, pankreasu a non-Hodgkinov lymfóm. Vo väčšine prípadov sa malígne nádory manifestujú v priebehu prvých dvoch rokov po vzniku DM. U žien s DM sú potrebné pravidelné vyšetrenia prsníkov a malej panvy, u mužov vyšetrenia testes a prostaty. Rovnako sú indikované pravidelné

kontroly hrudníka a brušnej dutiny počítačovou tomografiou, a tiež kolonoskopie.

Laboratórne nálezy

Zvýšená hladina sérovej kreatínkinázy (CK), a ďalších svalových enzýmov: pozri PM.

Myositis-špecifické autoprotilátky (myositis-specific autoantibodies – MSA): pozri PM.

Elektromyografia: zisťujú sa podobné nálezy ako pri PM.

Magnetická rezonancia: na základe priečných rezov šijových, trupových a končatinových svalov môže poskytnúť informáciu o charaktere svalového postihnutia (5, 17). MR zisťuje v postihnutých svaloch abnormálne signálové zmeny v dôsledku zápalu, edému alebo v dôsledku väzivovej prestavby.

Diagnostika

Bohan a Peter v r. 1975 vypracovali diagnostické kritériá aj pre dermatomyozitídu (8):

- **klinické kritériá**, svalové príznaky (symetrická slabosť proximálneho svalstva, atď., postupný vývoj v trvaní týždňov až mesiacov), kožné príznaky (heliotropný exantém, periorbitálny edém, Gottronove papuly, atď.);
- **zvýšená aktivita sérovej kreatínkinázy;**
- **EMG nálezy;**
- **svalová biopsia** (perifascikulárna atrofia svalových vlákien, okluzívny zápal kapilár a drobných ciev, redukcia hustoty kapilár, infiltráty B- a CD4+ lymfocytov).

Diagnóza DM je definitívna pri splnení všetkých 4 diagnostických kritérií. Diagnóza DM je definitívna aj pri splnení 3 diagnostických kritérií, a ak sú prítomné kožné nálezy. Ak sú prítomné dve diagnostické kritériá a kožné nálezy, je diagnóza DM pravdepodobná. Obvykle ide o pacientov, ktorí spĺňajú klinické a laboratórne alebo elektromyografické kritériá diagnózy DM, ale v histopatologickom obraze chýbajú príznaky zápalu. Najčastejšou príčinou prečo sa nezachytí zápalový nález v biopstickej vzorke, je fokálna disperznosť myozitického procesu (8, 9, 10, 13, 17).

Liečba

Hoci v posledných rokoch sa dosiahli významné pokroky v objasňovaní idiopatických myozitíd, ich liečba zostáva prevažne empirická, neselektívna – postihujúca veľa častí imunitného systému a aj iných orgánov, čo sa prejavuje viacerými nežiadúcimi účinkami (1, 3, 4, 5, 17). Hlavným cieľom liečby je zlepšovanie svalovej sily, čo možno počas liečby najlepšie dokumentovať svalovým testom (5, 17).

Kortikoidy

Prednizón – je liekom voľby pre všetky formy DM. Pre okluzívnu kapilaritídu/vaskulitídu

je optimálne u všetkých foriem DM začať liečbu **s intravenóznym podávaním metylprednizolónu** v bolusoch 0,5 g denne po dobu 5 dní, alebo 1 g denne po dobu 3 dní (1, 3, 5, 17). Vzápätí sa podáva prednizón per orálne v iniciálnej terapeutickej dávke 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne. U detí s juvenilnou DM sa odporúčajú vyššie dávky 1,5 – 2 mg/kg telesnej hmotnosti denne (5, 17). Vysoké dávky prednizónu významne zlepšujú svalovú silu a svalové funkcie, upravujú kožné nálezy a redukovávajú morbiditu. So zlepšovaním svalovej sily dochádza u pacientov s DM k postupnému poklesu hladiny sérovej CK (5, 17). Ku klinickému zlepšeniu môže dôjsť už v prvom mesiaci liečby, ale u viacerých pacientov dochádza k zlepšeniu až po 2 – 6 mesiacoch liečby prednizónom. Preto je pri nutnosti viacmesačného podávania vysokých dávok prednizónu potrebné prejsť na režim alternujúcich jednorazových dávok prednizónu (17). Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizónu je na prvom mieste stálosť optimálneho klinického zlepšenia DM a stálosť hladiny CK v sére. Pre hodnotenie efektu liečby je veľmi dôležité testovanie svalovej sily diagnostických svalový test. Najčastejšie príčiny zlyhania kortikoterapie pri DM sú rovnaké ako pri PM. Vedľajšie prejavy kortikoterapie sú pri DM rovnaké ako pri PM, rovnaké sú aj profylaktické opatrenia (antacidá, blokátory H₂ receptorov alebo inhibitory protónovej pumpy, preparáty kalcia a vitamín D, substitúcia draslíka).

Imunosupresívne preparáty

Azatioprin (Imuran) je indikovaný v dávke 2 – 4 mg/kg telesnej hmotnosti denne v kombinácii s prednizónom 1,5 mg/kg telesnej váhy denne, a to hneď od začiatku liečby, ak ide o akútne formy DM, a ak je DM asociovaná s iným autoimunitným ochorením, kolagenózou, pľúcnou fibrózou.

Počas liečby prednizónom sa azatioprin v dávke 1 – 2 mg/kg telesnej hmotnosti ordinuje u foriem DM refraktérnych na liečbu prednizónom (ak pri liečbe prednizónom nenastane do 3 mesiacov klinické zlepšenie stavu) a vtedy, ak pri znižovaní udržiavacích dávok prednizónu dôjde k exacerbácii DM.

Azatioprin samotný v dávke 2 – 4 mg/kg telesnej váhy denne sa indikuje u pacientov s DM, ktorí majú závažné kontraindikácie k liečbe prednizónom alebo závažné vedľajšie prejavy kortikoterapie. Určitou nevýhodou azatioprinu je neskorý terapeutický nástup, ktorý sa môže prejavovať až po 3 – 6 mesiacoch liečby (1, 3). U týchto pacientov je obvykle potrebné kombinovať samotnú liečbu azatioprinom s intravenóznym podávaním imunoglobulínu alebo s plazmaferézou (1, 5, 15, 16, 17).

Pri súčasnom podávaní azatioprinu s prednizónom ide o efektívne kombinovanie ich imunosupresívnych účinkov (1, 4, 5, 17). Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprin je výhodný u tých pacientov s DM (alebo PM), ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu. DM býva len zriedkavo refraktérna na kombinovanú imunosupresívnu liečbu prednizónom a azatioprinom. U týchto pacientov býva účinný intravenóznym imunoglobulín (1, 4, 5, 16, 17).

Pre cyclofosfamid, metotrexát, cyklosporín, mykofenolát mofetil platia rovnaké charakteristiky ako pri liečbe PM.

Plazmaferéza. Na rozdiel od PM je plazmaferéza pri DM účinná a môže byť prospešná najmä u refraktérnych foriem DM na kombinovanú imunosupresívnu liečbu (15, 17).

Intravenóznym imunoglobulín (IVIg) má dokázateľne (randomizované kontrolované štúdie s placebom) priaznivý terapeutický efekt na formy DM, ktoré sú refraktérne na kombinovanú imunosupresívnu liečbu (5, 16).

Rituximab je monoklónná protilátka proti povrchovému znaku CD 20 T-lymfocytov a môže byť účinná v liečbe DM aj PM. Kazuisticky sú popísané zlepšenia pri liečbe rituximabom u pacientov s ťažkými formami DM, ktoré boli rezistentné na klasickú imunosupresívnu liečbu (20).

Podporná liečba

Rehabilitácia, cvičenie. Telesné cvičenia proti odporu majú dokázateľne priaznivý efekt na svalové funkcie u pacientov s rôznymi neuromuskulárnymi ochoreniami. Pri idiopatických myozitidách (DM, PM, aj IBM) sa aktívne rezistívne cvičenia považovali za potenciálne škodlivé. Výsledky niekoľkých štúdií poukazujú, že pacienti so stabilizovanou formou DM, PM aj IBM z programu pravidelného rehabilitačného cvičenia profitujú (17).

Liečba subkutánných kalcifikácií u juvenilnej DM. Farmakologicky sa v liečbe kalcifikátov používajú antagonisti kalcia, niekedy je ich nutné ošetrovať chirurgicky (4, 5, 17).

Ochrana pred slnečným žiarením. Kožné zmeny sú pri DM, najmä u juvenilnej formy, senzitivné na slnečné svetlo, pred ktorým sa pacienti musia chrániť (4, 5, 17, 18).

Prognóza

Pred érou kortikoterapie, imunosupresívnej liečby a IVIg dosahovala úmrtnosť pacientov s DM 30 – 40 %. V súčasnosti majú pacienti s DM pri včasnom určení správnej diagnózy a voľbe optimálneho terapeutického postupu veľmi priaznivú prognózu. Výnimku tvoria len pacienti s paraneoplastickými formami DM. V týchto prípadoch prognóza *quo ad vitam* závisí od liečiteľnos-

ti nádorového ochorenia, pričom vlastná DM reaguje veľmi dobre na rôzne formy imunoterapie. Dospelí pacienti s DM a pľúcnou fibrózou, a tiež deti s juvenilnou DM a podkožnou kalcinózou môžu mať trvalé reziduálne príznaky (4, 5, 17). Vysoký vek a najmä neskoré určenie správnej diagnózy a neskorá liečba sú spojené s horšou prognózou DM (4, 5, 14, 17). Budúcnosť liečby DM, PM aj IBM je v kombinácii molekulárnej antigénovo-špecifickej imunoterapie a terapeutického ovplyvňovania transkripčných signálov, ktoré posilňujú svalové vlákna, podporujú ich regeneráciu a bránia alebo zastavujú formáciu fibrózy.

Záver

PM je autoimunitné svalové ochorenie, spôsobené celulóznymi imunitnými mechanizmami, DM je autoimunitné svalové a kožné ochorenie, podmienené humorálnymi imunitnými mechanizmami. U PM a DM sa môžu fakultatívne vyskytovať aj iné orgánové postihnutia, najčastejšie ide o pľúcnu fibrózu a asociáciu s ďalším autoimunitným ochorením. Na PM a DM je nutné myslieť u jedincov so subakútnym a chronickým, zriedka aj akútnym vývojom svalovej slabosti, ktorá predilektne a symetricky postihuje proximálne končatinové svalstvo, trupové a šijové svalstvo. U týchto pacientov sa vždy musí vyšetriť hladina kreatinkínázy v sére, ktorá je pri PM a DM obligátne zvýšená.

Pacientov s podozrením na PM a DM je potrebné odoslať na **diagnostické doriešenie** (EMG vyšetrenia, svalová biopsia, vyšetrenie autoprotilátok) do **Centra pre neuromuskulárne ochorenia, FNsP Bratislava – Ružinov**. Po potvrdení diagnózy je prednizón liekom prvej voľby pre PM aj DM. U mnohých pacientov je indikovaná kombinovaná imunosupresia – prednizón najčastejšie v kombinácii s azatioprinom (Imuran).

V Centre pre neuromuskulárne ochorenia sledujeme 122 pacientov s PM a DM. U väčšiny z nich je nutná **dlhoročná imunosupresívna liečba a dispenzarizácia**. Potrebné je pravidelné sledovanie účinnosti liečby – klinické príznaky, svalový test, hladina CK v sére. Zhruba 30 % pacientov má pri znižovaní, prípadne po vysadení imunosupresívnej liečby opakované exacerbácie PM alebo DM. Ďalej je nutné monitorovanie vedľajších nežiaducich účinkov imunosupresívnej liečby, čo vyžaduje **spoluprácu neurológa s praktickým lekárom**.



doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra u autora