

Akútna polymyozitída – príčina febrilného stavu u 74-ročného muža

MUDr. Peter Kružliak, MUDr. Marta Chamulová, MUDr. Katarína Žuchová

Interné oddelenie, Nemocnica Zvolen, a.s.

Polymyozitída a dermatomyozitída patria do skupiny imunogénnych (autoimunitne podmienených) idiopatických myozitíd. Manifestujú sa ako samostatné formy, v kombinácii s inými autoimunitnými ochoreniami alebo v kombinácii s malígnymi nádorovými ochoreniami. Včasné určenie správnej diagnózy je pri týchto ochoreniach veľmi dôležité, lebo predstavujú v dospelosti, ale aj u detí, najväčšiu skupinu získaných myopatií, ktoré sú potenciálne dobre liečiteľné. Práve včasné stanovenie diagnózy polymyozitídy a voľba adekvátneho, optimálneho terapeutického postupu sú rozhodujúcimi faktormi, ktoré ovplyvňujú prognózu ochorenia. Autori popisujú klinickú kazuistiku geriatrického pacienta s akútnym, febrilným priebehom primárnej polymyozitídy.

Kľúčové slová: polymyozitída, diagnostika, terapia.

Acute polymyositis – a cause of febrile condition in a 74-year-old man

Polymyositis and dermatomyositis fall into the group of immunogenic (autoimmune-induced) idiopathic myositides. They occur as independent forms, in combination with other autoimmune diseases or in combination with malignant diseases. To early establish the correct diagnosis is of major importance in these conditions because, in adults as well as in children, they represent the largest group of acquired myopathies that are potentially well treatable. Early diagnosis of polymyositis and the choice of adequate, optimal therapeutic approach are the decisive factors that affect the prognosis of the condition. The authors describe a clinical case report of a geriatric patient with an acute, febrile course of primary polymyositis.

Key words: polymyositis, diagnosis, treatment.

Interní Med. 2011; 13(9): 350–352

Úvod (1, 2, 3, 4)

Myopatie predstavujú heterológnu skupinu chorôb zápalovej a nezápalovej etiológie. Zápalové myopatie môžu byť primárne – idiopatické alebo sekundárne – vyvolané rôznymi etiologickými faktormi. V patogenéze idiopatických zápalových myopatií (IZM) sa uplatňujú autoimunitné mechanizmy. V klinickom obraze sa vyskytuje postihnutie vnútorných orgánov a zisťujú sa rôzne druhy autoprotilátok. Hlavnými predstaviteľmi IZM sú dermatomyozitída (DM) a polymyozitída (PM). Pre IZM je charakteristická symetrická – prevažne proximálna svalová slabosť, myopatický elektromyografický nálež, charakteristický histologický obraz a zvýšenie tzv. „svalových enzýmov“. Pri DM sú okrem svalového syndrómu prítomné aj typické kožné zmeny v tvári, na končatinách i trupe. Dokázaná je aj asociácia DM a PM s nádorovými chorobami – najmä u starších pacientov. V klinickom obraze dominuje symetrická slabosť flexorov šije a symetrická slabosť ramenného a panvového pletenca. Vyvoj svalovej slabosti je pozvoľný, v trvaní niekoľkých týždňov (subakutná forma) až mesiacov (chronická forma). Akutná forma PM s febrilitami a rýchlou progresiou svalovej symetrickej svalovej slabosti je veľmi zriedkava.

Kazuistika

Osobná anamnéza: Pacient, 74 let, schizofrénia v dispenzári psychiatra, st.p. hemoragickej CMP v hypotalame vľavo s frustnou pravostranou hemiparézou a parézou n. facialis l. dx., chronická ischemická choroba srdca, arteriálna hypertenzia 2. st., benígna hyperbilirubinémia – Gilbertova choroba.

Lieková anamnéza: Prestarium A 5 mg tbl. 1–0–0, Digoxin 0,125 mg tbl. 1–0–0, Coronal 5 mg tbl. 1–0–0, Furon 40 mg tbl. 1–0–0, Zoleptil tbl. 0–0–1.

Rodinná anamnéza: otec umrel na srdcový infarkt.

Alergická anamnéza: negatívna.

Sociálno-pracovná anamnéza: invalidný dôchodca, slobodný.

Pacient bol prijatý na naše pracovisko na doporučenie ambulantného internistu pre niekoľko dní pretrvávajúci febrilný stav. Pri prijíme udával, že asi týždeň má horúčky do 39,5 °C, pociťuje výraznú svalovú slabosť a únavu, veľké problémy mu robí chôdza do schodov, ťažko sa mu vykračuje, má pocit „ťažkej hlavy“. Bolí ho krčné a šijové svalstvo, keď si ľahne, tak to ustúpi. Nekašle, nič nevykašľava, hlieny mu nezatekajú, hrdlo ho nebolí. Nauzeu nemal, nezvracal, bolesti brucha neguje, neprehnalo ho, stolica

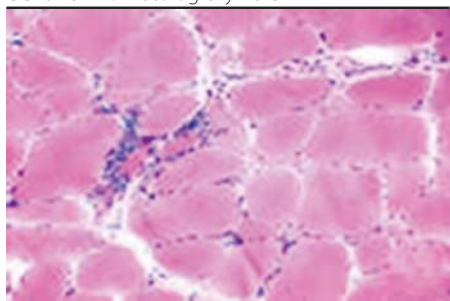
je pravidelná, formovaná, bez prímiesy krvi. Bez dysurických ťažkostí, moč číry, nezapácha, nezakalený, bez prímiesy krvi. Bolesti na hrudníku neguje, dobre sa mu dýcha, dušný nebýva. Iné ťažkosti t. č. neudáva.

Objektívny nálež: pri vedomí, orientovaný, poloha semikativná, koža bez ikteru a cyanózy, kľudové eupnoe. Hlava mezocefalická, výstupy n. V nebolestivé, inervácia n. VII správna. Jazyk plazí v strednej čiare, suchý, bez povlaku. Šija neoponuje, štítna žľaza a krčné lymfatické uzliny nehmateľné, náplň jugulárnych žíl nezvýšená. Hrudník klenutý, bez deformít, akcia srdca pravidelná, f. 84/min., ozvy ohraničené, bez šelestov, dýchanie vezikulárne, bez vedľajších fenoménov. Brucho palpačne priehmatné, nebolestivé, bez hmatnej rezistencie a peritoneálneho dráždenia, Dolné končatiny bez edémov, lýtka palpačne voľné, Homans bilaterálne negatívny.

U pacienta bolo realizované CT mozgu bez nálezu akútnych ischemických zmien, známok hemorágie a infiltratívneho procesu. V laboratórnom obraze dominovala elevácia zápalových parametrov (FW 74/96, Le 14,7 × 10⁹, CRP 233), ale bez elevácie hladiny prokalcitonínu, mineralogram a hepatálny súbor boli v referenčnom rozmedzí, bez retencie dusíkatých látok, bola prítomná výrazná elevácia sérovej koncentrá-

cie kreatinkinázy (CK 84,33 mmol/l). V rámci diferenciálnej diagnostiky vylučujeme kardiálnu etiológiu elevácie CK – EKG nález opakovane so sinusovým rytmom, bez vývoja akútnych ložiskových ischemických zmien a porúch rytmu, pri negatívnej dynamike kardiošpecifickej formy CK. Echokardiografický obraz bol bez známkov vegetácií na chlopňovom aparáte, chlopne suficientné, perikard bez výpotku, ejekčná frakcia ľavej komory bola 55 %. Mikrobiologické vyšetrenia sterov z hrdla, nosa, ako aj moču a stolice boli opakovane s negatívnym nálezom, bez záchytu mikrobiálneho etiologického pôvodcu. Na základe pretrvávajúcej elevácie CK, v kontexte s klinickým obrazom, predpokladáme u pacienta veľmi signifikantne polymyozitídu. Indikovali sme neurologické vyšetrenie s následnou elektromyografiou, ktorá ukázala polyfázické úzke a nízke potenciály motorických jednotiek so zvýšenou inzerčnou aktivitou s opakovanými vysokofrekvenčnými výbojmi. Laboratórne bola prítomná vysoko signifikantná pozitivita autoprotilátok proti nukleárnym antigénom a anti-Mi2 protilátky. Zrealizovali sme biopsiu svalu po označení miesta pre biopsiu pri EMG vyšetrení. V histologickom náleze boli prítomné difúzne degeneratívne zmeny myofibril striedajúce sa s reparačnými pochodmi s lymfocytárnou a plazmocytárnou infiltráciou (obrázok 1). Imunohistochemickými vyšetreniami bol dokázaný desmín v priečnom pruhovaní, myogenín v jadrách vlákien, CD3+ v T-lymfocytoch, CD20+ v B-lymfocytoch, CD68+ v histiocytoch a CD117+ v mastocytoch. Na základe histologického a imunohistochemického nálezu sme definitívne potvrdili diagnózu polymyozitídy. U pacienta bola indikovaná kortikoterapia, spočiatku prvé 2 dni parenterálne v pulznej forme, následne s prechodom na perorálny prednison (1 mg/kg/deň) v kombinácii s azathioprinom (1,5 mg/kg/deň). Na uvedenej terapii došlo počas hospitalizácie veľmi rýchlo k stabilizácii a zlepšeniu klinického stavu s regresiou febrilit, svalovej myalgie, slabosti a poklesom sérovej koncentrácie CK. Pacient bol po dimisii zaradený do reumatologického dispenzára.

Obrázok 1. Histologický nález



Polymyozitída

Epidemiológia, etiopatogenéza a klinický obraz (1, 2, 3, 4, 5, 7, 9)

Polymyozitída (PM) je **autoimunitné ochorenie sprostredkované celulárnou imunitou**.

Skutočná incidencia PM nie je známa, odhaduje sa na 7:1 000 000/ročne. Incidencia stúpa s vekom, pričom maxima dosahuje v 4.-6. decénii života. Ženy sú postihnuté 2,5-krát častejšie ako muži. Etiopatogenéza polymyozitídy nie je dostatočne objasnená. Predpokladá sa, že u geneticky predisponovaných osôb môžu niektoré exogénne faktory (infekcie, lieky, toxíny) spustiť autoimunitnú reakciu a vyvolať poškodenie svalov. Pre genetickú predispozíciu svedčia opísané prípady výskytu PM u monozygotných dvojčiat a prvostupňových príbuzných pacientov s PM, ako aj asociácia s HLA DR3 a DRw52. Familiárny výskyt PM je však zriedkavý. Rozhodujúcu úlohu v etiopatogenéze PM majú CD8+ cytotoxické T-lymfocyty, ktoré infiltrujú svalové vlákna. Dominujúcimi histologickými nálezmi sú endomyziálne T-CD8+ lymfocytárne infiltráty okolo svalových vlákien a s inváziou do nich, variabilita veľkosti priemeru svalových vlákien, disperzné nekrotické a regenerujúce svalové vlákna, zmníženie interstícia – endomyzia aj perimyzia. 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 s rýchlou progresiou a febrilitami 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. 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. Intersticiálne pľúcne postihnutie (pľúcna fibróza) – sa vyskytuje asi u 10 % pacientov s PM. Jej symptómy (dyspnoe, neproduktívny kašeľ) môžu predchádzať manifestáciu svalovej slabosti. Asi 10 % prípadov PM je asociovaných so zápalovými ochoreniami spojiva, najčastejšie ide o systémový lupus erytematoses, Sjögrenov syndróm či reumatoidnú

artritídu. Častá je i asociácia s iným autoimunitným ochorením, ako je Crohnova choroba, vaskulitída, sarkoidóza, primárna biliárna cirhóza, celiakia dospelých, Bechterevova choroba, Behcetova choroba, myasthenia gravis, dermatitis herpetiformis, psoriasis, Hashimotova tyreoiditída, monoklonálne gamapatie, hypereozinofilný syndróm, autoimunitná trombocytopenia. Paraneoplastická PM sa vyskytuje najčastejšie pri malígnych tymómoch, ale známa je aj asociácia s karcinómom močového mechúra a lymfómami (6, 7). Po myastenii gravis predstavuje PM druhé najčastejšie paraneoplastické autoimunitné neurologické ochorenie, ktoré sa manifestuje v asociácii s tymómami predného mediastína. Môže sa vyskytnúť aj v asociácii s inými nádorovými ochoreniami, ako napríklad bronchogénny karcinóm, karcinóm pankreasu, karcinóm žauďka, kolorektálny karcinóm, hepatocelulárny karcinóm a ďalšie.

Laboratórne nálezy (6, 7, 9, 10)

Zvýšená hladina sérovej kreatinkinázy (CK) býva pri PM 5 až 50-násobne zvýšená (3, 5, 6). Nekróza svalových vlákien vedie v sére k zvýšeniu kreatinkinázy, aldolázy, myoglobínu, laktatdehydrogenázy, 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 hmotnosť. 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 v praxi k mylnému podozreniu na ochorenie pečene. Diagnosticky je významné, že pri PM je hepatálne špecifický enzým GMT normálny, v norme je aj hladina bilirubínu. **Myositis-spezifické auto-protilátky (myositis-specific antibodies, MSA)** sú asociované so špecifickým HLA haplotypom, každý pacient môže mať len jeden typ MSA. K MSA patria cytoplazmatické protilátky proti translačným proteínom (napr. rôzne tRNA syntetázy) a protilátky proti Mi-2 a Mas antigénom. 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 myozitídami.

Pomocné vyšetrenia (4, 6, 7, 8, 10)

Elektromyografia je pomerne senzitívne, ale nie príliš špecifické vyšetrenie. Pre myozitídu v EMG náleze svedčia:

- polyfázické, úzke a nízke potenciály motorických jednotiek
- zvýšená inzerčná aktivita, fibrilačné potenciály a pozitívne ostré vlny
- bizarné vysokofrekvenčné opakované výboje

EMG sa môže využiť na hodnotenie aktivity a výberu miesta biopsie.

Biopsia svalového tkaniva by sa mala vykonať vždy pri podozrení na PM. Zápalový proces v svalovom tkanive je často nerovnomerne rozdelený, preto ani negatívny histologický nález jednoznačne nevylučuje PM. Výpovednú hodnotu biopsie zlepšuje výber miesta biopsie pomocou magnetickej rezonancie alebo EMG. Typickým histologickým nálezom je zápalová infiltrácia, ktorá sa skladá z lymfocytov, makrofágov, plazmatických buniek a tiež eozinofilov a polymorfonukleárov. Často sa nájde degenerácia a fibrinoidná nekróza myofibril, fagocytóza nekrotických ložísk a súčasne známky regenerácie. V pokročilých fázach sú známky fibrózy a tuková náhrada svalového tkaniva a atrofie.

Nukleárnou magnetickou rezonanciou možno zistiť rozsah a závažnosť postihnutia svalstva a tiež dynamiku svalového poškodenia.

Diagnostika PM (6, 7, 8, 10)

Medzinárodne sú akceptované pre určenie diagnózy PM kritéria podľa Bohana a Petera:

- klinické kritéria (svalová slabosť svalov ramenného a panvového pletenca, myalgie)
- zvýšená aktivita sérovej kreatinkinázy
- typický 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 kritéria diagnózy PM, ale v histopatologickom obraze chýba zápalový infiltrát. Najčastejšou príčinou, prečo sa nezachytí zápalový nález v biopтической vzorke, je fokálna disperznosť myozitického procesu.

Terapia PM (1, 4, 6, 7, 9, 10)

Prednizón je liekom voľby pre všetky formy PM. 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 PM k postupnému poklesu hladiny sérovej CK. Pokles sérovej CK môže predchádzať zlepšovaniu svalovej sily. Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá.

Azatioprin (Imuran) je najčastejšie používané imunosupresívum v liečbe PM. Imunosupresívny účinok azatioprinu je dôsledkom jeho interferencie s metabolizmom nukleových kyselín počas proliferácie T- buniek po antigénnej stimulácii. Výsledkom je imunosupresia humorálnych aj celulórne sprostredkovaných imunitných reakcií. Azatioprin je indikovaný v dávke 2–4 mg/kg telesnej hmotnosti denne, resp. v kombinácii s prednizónom 1,5 mg/kg telesnej vahy denne, a to hneď od začiatku liečby, ak ide o akútne formy PM alebo o PM asociovanú s iným autoimunitným ochorením, kolagenózou a 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.

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

Cyklosporín v kombinácii s prednizónom má dobrý terapeutický efekt, ale častejšie nežiaduce vedľajšie prejavy.

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

Metotrexát bol v minulosti imunosupresívom prvej voľby v liečbe PM, v súčasnosti sa už považuje za obsolentný, avšak stále má ešte svoje miesto v prípadoch, kedy je azatioprin z rôznych dôvodov kontraindikovaný, resp. pacientmi zle tolerovaný.

Záver

Polymyozitída je autoimunitné ochorenie svalov dospelého veku s vrcholom výskytu v 4.–5. decéniu. Charakterizovaná je svalovou slabosťou svalových skupín pletencov horných a dolných končatín, myalgiami, s typickým subakútnym až chronickým priebehom. Niekedy môže prebiehať aj akútne pod klinickým obrazom febrilného stavu. Cieľom tejto kazuistiky je poukázať na to, že polymyozitída je nie len ochorením stredného veku, ale môže sa vyskytovať aj u geriatrických pacientov a vzácne prebiehať aj pod obrazom akútneho febrilného stavu, čo by mohlo spôsobovať aj diagnostické problémy, ak by sme na toto ochorenie nemysleli.

Literatúra

1. Amato AA, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 1997; 15: 615–648.
2. Arnett FC. HLA genes and predisposition to rheumatic diseases. *Hosp Pract (Off)* 1986; 21: 89–100.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344–347, 403–407.
4. Ambler Z. Zánětlivé myopatie. In: *Neurologie* 2003, Praha: Triton, 113–120.
5. Urbano-Marquez A, Casademont J, Grau JM. Polymyositis/dermatomyositis: the current position. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 191–195.
6. Henriksson KG, Lindvall B. Polymyositis and dermatomyositis 1990 – diagnosis, treatment and prognosis. *Prog Neurol* 1990; 35: 181–193.
7. Oddis CH, Medsger TA Jr. Clinical features, classification and epidemiology of inflammatory muscle disease. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. *Rheumatology*, Elsevier, London 2008.
8. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, et al. Classification Criteria for Polymyositis and Dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995; 22: 4.
9. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1487–1498.
10. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheumatol Dis Clin North Am* 2002; 28: 979–1001.

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2011

MUDr. Peter Kružliak

Interné oddelenie,
Nemocnica Zvolen, a.s.
Kuzmányho nábrežie 28, 960 01 Zvolen
peter-kruzliak@post.sk
