

Diagnostyka i leczenie miopatii zapalnych

Barbara Ryniewicz

Klinika Neurologiczna Akademii Medycznej w Warszawie

STRESZCZENIE

Do miopatii zapalnych, stanowiących grupę chorób o podłożu autoimmunologicznym, należą: zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe oraz wtórne zapalenie mięśni. Mogą one występować jako postaci izolowane lub współistnieć z układowymi chorobami tkanki łącznej, z innymi procesami immunologicznymi lub z procesem nowotworowym. W patogenezie tych chorób uczestniczą mechanizmy komórkowe albo humoralne, wśród których ostatnio podkreśla się rolę antygeny MHC-1 (*major histocompatibility complex-1*). Podstawowe kryteria diagnostyczne obejmują: symetryczne osłabienie mięśni z przewagą w grupach ksobnych, charakterystyczne zmiany w badaniu elektromiograficznym (uszkodzenie miogenne z obecnością potencjałów denerwacyjnych), podwyższone stężenie enzymów mięśniowych oraz obecność zmian zapalnych w biopsji mięśnia. Stosowane leczenie to przede wszystkim kortykosteroidoterapia, niekiedy w terapii skojarzonej z innymi lekami immunosupresyjnymi. Powoduje to wyleczenie lub poprawę stanu chorego z zapaleniem skórno-mięśniowym i wielomięśniowym, natomiast jest nieefektywne we wtórnym zapaleniu mięśni.

Słowa kluczowe: miopatie zapalne, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, wtórne zapalenie mięśni, leczenie

Wstęp

Miopatie zapalne stanowią heterogenną grupę nabytych chorób o podłożu autoimmunologicznym, na ogół o nieustalonej etiologii. Częstość mio-

patii zapalnych ocenia się na 2,18–7,7 na milion osób [1]. Pod względem klinicznym charakteryzuje je osłabienie mięśni, a pod względem patologicznym — obecność nacieków zapalnych i martwicy włókien mięśniowych. Rozróżnia się trzy zasadnicze podgrupy miopatii zapalnych: zapalenie skórno-mięśniowe (dm, *dermatomyositis*), zapalenie wielomięśniowe (pm, *polymyositis*) i wtórne zapalenie mięśni (IBM, *inclusion body myositis*).

Poza miopatiami idiopatycznymi proces zapalny w mięśniu może być wywołany (rzadko) przez infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze czy pasożytnicze, a także być elementem obrazu chorób układowych, takich jak amyloidoza albo sarkoidoza. Może też towarzyszyć procesowi nowotworowemu.

Ziarniniakowe zapalenie mięśni w przebiegu sarkoidozy charakteryzuje się symetrycznym osłabieniem i zanikiem mięśni kończyn, tułowia i karku. Jest to uogólniony proces chorobowy z obecnością nacieków w różnych tkankach. W mięśniu stwierdza się nacieki guzkowe lub rozlane, składające się z limfocytów, komórek nabłonkowatych i komórek olbrzymich Langhansa.

Inne, rzadziej spotykane, procesy zapalne dotyczące mięśni, to na przykład makrofagowe zapalenie mięśni i powięzi związane ze szczepionkami zawierającymi aluminium (np. *hepatitis*, tężec) oraz zespół eozynofilia-mialgia, w którym stwierdza się nacieki zapalne składające się z limfocytów i komórek kwasochłonnych wokół naczyń, zakończeń nerwowych i w *perimysium*. Należy wspomnieć o zespole *graft versus host disease* — reakcji typu komórkowego występującej 7–24 miesięcy po przesz-

Adres do korespondencji: dr med. Barbara Ryniewicz
Klinika Neurologiczna Akademii Medycznej
ul. Banacha 1a, 02-09 Warszawa
tel.: 0 22 599 29 85
e-mail: emg@spsc.kamwaw.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 3, 158–164
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
Copyright © 2006 Via Medica

czepie szpiku. Charakteryzuje się on osłabieniem mięśni ksobnych, bólem mięśni, niekiedy obecnością objawów skórnych, uszkodzenia wątroby, objawów miastenicznych czy neuropatii. Stężenie kreatynofosfokinazy (CK, *creatine kinase*) jest znacznie podwyższone. Wśród ogniskowych miopatii zapalnych występuje zapalenie mięśni oczodołu czy gałkoruchowych — to ostatnie najczęściej dotyczy mięśnia prostego przyśrodkowego, rzadziej prostego górnego czy prostego bocznego.

Podstawowe kryteria diagnostyczne, opracowane przez Bohana i Petera w 1975 roku [2], obejmują:

- symetryczne osłabienie mięśni z przewagą w grupach ksobnych;
- charakterystyczne zmiany w badaniu elektromiograficznym (EMG):
 - obecność krótkich, polifazowych potencjałów o niskiej amplitudzie;
 - obecność fibrylacji i czasem dodatnich fal wolnych;
 - niekiedy wyładowania rzekomomiotoniczne;
- podwyższone stężenie enzymów mięśniowych (CK, aldolazy, transaminaz);
- obecność zmian zapalnych w biopsji mięśnia:
 - martwica włókien;
 - zmiany zwyrodnieniowe i objawy regeneracji włókien, różna średnica włókien;
 - obecność nacieków komórek jednojądrzastych okołonaczyniowo lub śródmięższowo.

Kryteria Bohana i Petera uważa się jednak za niewystarczające, dlatego wciąż są poszukiwane w miarę swoiste wskaźniki immunologiczne. Do tak zwanych swoistych przeciwciał dla miopatii zapalnych należą przeciwciała przeciwko rybonukleoproteinom (aminoacylo-tRNA syntetazom) — najczęściej Jo1 (przeciwko syntetazie histydylo-tRNA), stwierdzane w około 20% przypadków zapalenia wielomięśniowego. Nie są one jednak ani patognomoniczne, ani swoiste tkankowo. We włóknach przylegających do komórek T występuje antygen MHC (*major histocompatibility complex*) klasy 1, który nie występuje w prawidłowych włóknach. Dzięki temu wprowadzono ostatnio nowe kryterium diagnostyczne w postaci wskaźnika immunologicznego — kompleks MHC/CD8. Pozwala on odróżnić swoiste antygenowo komórki immunologiczne w zapaleniu mięśni od niecharakterystycznego, wtórnego odczynu zapalnego, stwierdzanego w innych chorobach mięśni, na przykład dystrofii Duchenne'a, Beckera, dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej czy dysferlinopatiach. Duża swoistość ekspresji komplek-

su w zapaleniu wielomięśniowym (> 95%) powoduje, że uznano go za kluczowe kryterium diagnostyczne [3–5].

Zapalenie skórno-mięśniowe

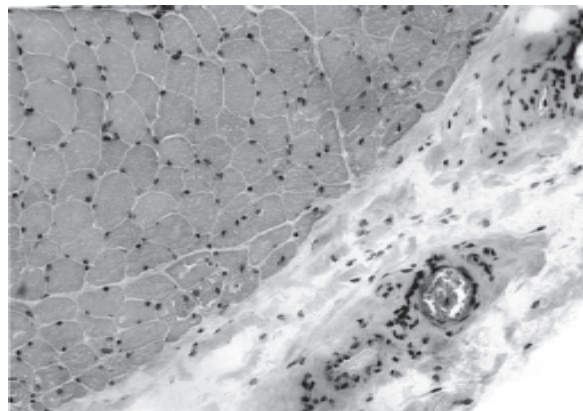
Zapalenie skórno-mięśniowe to miopatia o podłożu autoimmunologicznym, u której podstaw leżą mechanizmy humoralne, a zwłaszcza aktywacja dopełniacza, powodujące zmiany o charakterze *vasculitis*. Aktywacja dopełniacza prowadzi do tworzenia się i odkładania kompleksu atakującego błonę mikronaczyń, co z kolei prowadzi do lizy komórek śródbłonna, martwicy naczyń włosowatych, niedokrwienia, mikrozawałów, zapalenia i w końcu do zaniku włókien mięśniowych na obwodzie pęczka. Najwcześniejsze zmiany immunopatologiczne, poprzedzające zapalenie czy zmiany strukturalne, to aktywacja dopełniacza i odkładanie się kompleksu atakującego błonę mikronaczyń — C3b, C4b i C5b-9 (kompleks atakujący błonę [MAC, *membrane attack complex*]). Nie wiadomo, co jest czynnikiem aktywującym dopełniacz. Nacieki zapalne obecne w *perimysium* i okołonaczyniowo zawierają limfocyty B, CD4+ oraz komórki plazmocytoidalno-dendrytyczne. Te ostatnie mogą być głównym źródłem sekrecji interferonu α . Aktywacja dopełniacza zaburza regulację cytokin, chemokin i molekuł adhezyjnych, co z kolei ułatwia transmigrację komórek T i B. Wykazano depresję cytokin, takich jak interleukina α i β , interferon γ , limfotoksyna i czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) w komórkach jednojądrzastych włókien mięśniowych we wszystkich miopatiach zapalnych. Może to mieć implikacje terapeutyczne [6].

W około 20% przypadków zapalenia skórno-mięśniowego stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych Mi2, jednak są one wskaźnikiem tego zapalenia tylko w części przypadków. U około 40% pacjentów stwierdza się nieswoiste przeciwciała przeciwjądrowe.

W zapaleniu skórno-mięśniowym obserwuje się dwa szczyty zachorowań: 5.–14. rok życia (postać dziecięca) i około 40. roku życia. W postaci dziecięcej częściej niż u dorosłych następuje zanik mięśni i przykurcze, rozwój wapnicy, rzadziej obecne są przeciwciała. W postaci dorosłych, zwłaszcza po 50. roku życia, w znacznej części przypadków (ok. połowie) stwierdza się współistnienie nowotworów. Są to najczęściej nowotwory jajnika, trzustki, płuc, żołądka, jelita grubego oraz ziarnica.



Rycina 1. Zapalenie skórno-mięśniowe — zmiany skórne nad drobnymi stawami dłoni (objaw Gottrona); materiał Kliniki Neurologii AM w Warszawie



Rycina 2. Zapalenie skórno-mięśniowe — obraz morfologiczny wycinka mięśniowego: zanik włókien na obwodzie pęczka, naciek zapalny w tkance łącznej międzypęczkowej, okołonaczyniowo; materiał Kliniki Neurologii AM w Warszawie

Podstawowe objawy kliniczne to:

- zmiany skórne (rumień heliotropowy lub rumień o charakterystycznym umiejscowieniu wokół nosa, nad drobnymi stawami dłoni i wokół paznokci — objaw Gottrona, na powierzchniach wyprostnych stawów; ryc. 1);
- objawy mięśniowe — zaczynające się podostro postępujące, symetryczne osłabienie mięśni ksoonych kończyn górnych i dolnych; chorzy mają trudności z wstawaniem z krzesła, chodzeniem po schodach; osłabienie obejmuje często mięśnie zginacze karku, a mięśnie odsiebne mogą być dotknięte u 1/3 chorych; bóle mięśni i uczucie sztywności może występować u ponad 70% chorych, zwłaszcza dorosłych; dysfagię stwierdza się zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku; w przebiegu choroby może dojść do zaniku mięśni; odruchy fizjologiczne są zwykle zachowane, czasem jednak w ciężkich przypadkach mogą być nieobecne; charakterystyczne jest wczesne występowanie przykurczów w stawach łokciowych, biodrowych, skokowych czy kolanowych;
- objawy pozamięśniowe — bóle i obrzęki stawów, owrzodzenia i perforacje w obrębie przewodu pokarmowego, czasem zajęcie serca (tachykardia, zaburzenia rytmu, zapalenie mięśnia sercowego), bardzo rzadko zmiany śródmiąższowe w płucach;
- wapnica — odkładanie się złogów w tkance podskórnej, powięziach i ścięgnach w 30–70% przypadków dziecięcych, u dorosłych bardzo rzadko.

Podstawą rozpoznania jest charakterystyczny obraz kliniczny, co w przypadku połączenia typowych

zmian skórnych i miopatii nie nastręcza trudności. Odchylenia w badaniach dodatkowych nie są swoiste. Stwierdza się podwyższoną aktywność CK i innych enzymów mięśniowych, jednak często, zwłaszcza w postaci dziecięcej, ich stężenie pozostaje prawidłowe. W biopsji mięśnia charakterystyczne są zanik włókien na obwodzie pęczka, martwica, włóknienie i regeneracja oraz obecność nacieków wokół naczyń (ryc. 2), składających się głównie z limfocytów B z niewielką domieszką limfocytów CD4. Jednak w około 25% biopsji mogą one nie występować.

Zapalenie wielomięśniowe

Zapalenie wielomięśniowe jest schorzeniem autoimmunologicznym związanym z odpornością typu komórkowego, w którym nieznany jest antygen ani dokładny mechanizm immunologiczny. Działanie cytotoksyczne, powodujące uszkodzenie włókien mięśniowych, jest wywoływane przez komórki T CD8, które otaczają i atakują włókna mięśniowe, gdzie występuje antygen głównego kompleksu zgodności tkankowej klasy 1 (MHC-1, *major histocompatibility complex*). W warunkach prawidłowych antygen ten we włóknach mięśniowych nie występuje. Głównym czynnikiem wywołującym ekspresję MHC-1 mogą być cytokiny. Kompleks MHC-1/CD prowadzi do lizy komórek mięśniowych.

Objawy kliniczne

Uważa się, że pierwsze objawy występują najczęściej po 35. roku życia, choć znane są przypadki w wieku dziecięcym i młodzieżowym. Początek może być powolny. Objawy osiowe to osłabienie

mięśni kończyn z przewagą mięśni ksobnych, któremu mogą towarzyszyć dysfagia, osłabienie mięśni szyi. Czasem występują bóle mięśni, bóle stawów, rzadko objawy ze strony serca (zaburzenia rytmu, zastoinowa niewydolność serca). W przebiegu choroby obserwuje się remisje i nawroty. W przebiegu powoli postępującym niekiedy konieczne jest różnicowanie z postępującą dystrofią mięśniową.

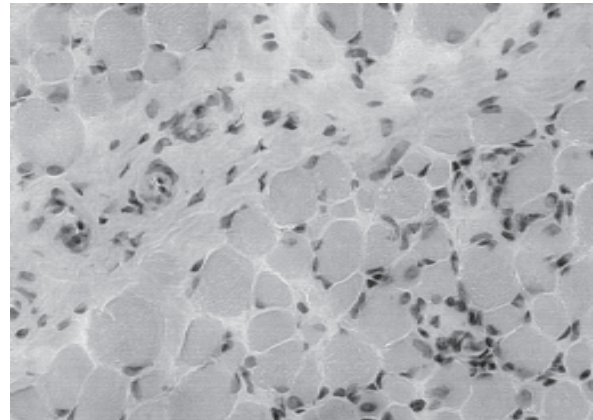
W przypadkach, w których stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko syntetazom, obserwuje się wiele objawów składających się na tak zwany zespół antysyntetazowy. Jego zasadnicze cechy to:

- włóknienie płuc w około 50–70% przypadków;
- objaw Raynauda w powyżej 60% przypadków;
- artralgia lub zapalenie stawów, często gorączka;
- ręka mechanika (zgrubienie, pękanie, przebarwienia skóry).

Zapalenie wielomięśniowe często jest objawem kolagenozy lub współistnieje z kolagenozami, takimi jak toczeń, twardzina układowa, mieszana choroba tkanki łącznej (tzw. zespoły nakładania — *overlap syndromes*). To współistnienie 9 razy częściej zdarza się u kobiet w wieku około 35. roku życia niż u mężczyzn; częściej w tych przypadkach występują nasilone bóle mięśni i stawów przy współistnieniu kolagenozy. W twardzinie (*scleroderma*) najczęstszym objawem jest męczliwość, choć obiektywne osłabienie stwierdza się w około 30% przypadków, głównie w mięśniach ksobnych. Objawy zapalenia wielomięśniowego stwierdza się u 4–16% chorych z toczeniem układowym. W mieszanej chorobie tkanki łącznej obserwowano różne nasilenie objawów: od dyskretnych do bardziej nasilonych.

Podobnie jak zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, zwłaszcza u osób powyżej 50. roku życia, często współistnieje z procesami nowotworowymi. Są to najczęściej ziarnica oraz nowotwory płuc i pęcherza moczowego.

Należy wspomnieć o niebezpieczeństwie wystąpienia objawów miopatii zapalnych wywołanych przez przyjmowane leki. Należy do nich penicylamina, która powoduje osłabienie mięśni ksobnych, mialgię, z wysokim stężeniem CK. Objawy tocznia z zapaleniem mięśni obserwowano po prokainamidzie, hydralazynie. Możliwy jest związek między występowaniem miopatii zapalnej a stosowaniem: penicyliny, sulfonamidów, lewodopy, cymetydyny, fenytoiny, propyltiouracylu. Opisano pojedyncze przypadki dotyczące przyjmowania simvastatyny, interferonu.



Rycina 3. Zapalenie wielomięśniowe — naciek rozproszony wśród włókien mięśniowych; materiał Kliniki Neurologii AM w Warszawie

W badaniach dodatkowych w zapaleniu wielomięśniowym stwierdza się podwyższone stężenia CK i transaminaz — niekiedy dość znaczne — oraz biochemiczne wskaźniki zapalenia. W biopsji mięśnia stwierdza się nacieki zapalne w *endomysium* (ryc. 3), martwicę włókien mięśniowych, wodniczki autofagalne, objawy regeneracji i włóknienie. Nie stwierdza się zmian w naczyniach.

Rozpoznanie zapalenia wielomięśniowego może być niekiedy trudne, zwłaszcza w różnicowaniu z innymi chorobami mięśni, takimi jak dystrofia mięśniowa (szczególnie postać obręczowo-kończynowa) czy miopatie metaboliczne. W różnicowaniu pomocna jest ocena postępu choroby oraz remisji w przebiegu leczenia.

Badanie elektromiograficzne, które można powtarzać, ma duże znaczenie w diagnostyce zapalenia skórno-mięśniowego i wielomięśniowego. Jego celem jest potwierdzenie uszkodzenia mięśni o charakterze pierwotnie mięśniowym, ustalenie ewentualnej dystrybucji zmian oraz śledzenie dynamiki procesu chorobowego. Ponieważ zmiany w badaniu EMG wiążą się z obrazem morfologicznym mięśnia, dlatego zaleca się wybór mięśnia do biopsji po badaniu elektromiograficznym (ale nie tego, który badano elektrodą igłową).

W 1953 roku Lambert i wsp. [7] opisali charakterystyczną triadę zmian w miopatiach zapalnych u 80 chorych:

- obecność licznych potencjałów wkłucia, czasem obecność wyładowań rzekomiotonicznych;
- obecność fibrylacji i dodatnich fal ostrych;
- obecność krótkich, niskich potencjałów z bogatym zapisem wysiłkowym.

Powyższe zmiany opisywali potem także inni autorzy [8]. Należy pamiętać, że we wczesnym okre-

sie choroby zmiany są dyskretne i można je stwierdzić nie we wszystkich mięśniach.

Skrócenie czasu trwania potencjałów, które jest czułym wskaźnikiem procesu miogennego, może osiągać wartości 35% normy [9]. Proces zapalny, martwica odcinkowa włókien mięśniowych, rozszczepienia włókien (*splitting*) oraz proces regeneracji mogą powodować oddzielenie części włókna mięśniowego od płytki nerwowo-mięśniowej, co wywołuje „czynnościowe odnerwienie” i jest przyczyną występowania fibrylacji i dodatnich fal ostrych. Obecność czynności spontanicznej ocenia się na około 50–100% przypadków i zależy od liczby badanych mięśni. Na przykład, badając 8 mięśni, w tym mięśnie przykręgosłupowe, Streib [10] stwierdził występowanie potencjałów odnerwienia u wszystkich chorych.

Nieprawidłowości w zakresie parametrów potencjałów jednostki ruchowej zależą od stadium choroby. We wczesnym okresie 10% chorych może nie wykazywać żadnych zmian. W fazie przewlekłej jednostka ruchowa zmienia się wskutek rozszczepienia i odcinkowego zwyrodnienia włókien mięśniowych oraz reinnervacji włókien regenerujących, co prowadzi do normalizacji parametrów potencjałów, a nawet obecności potencjałów dłuższych, o podwyższonej amplitudzie.

Wtrętowe zapalenie mięśni

Wtrętowe zapalenie mięśni to szczególna postać zapalenia mięśni, występująca najczęściej po 50. roku życia. Uważa się, że przypadki IBM stanowią 15–28% wszystkich miopatii zapalnych, a w starszym wieku są najczęstsze. Mechanizm immunopatologiczny jest taki jak w zapaleniu wielomięśniowym — uszkodzenie włókien mięśniowych w wyniku cytotoksycznego działania komórek CD8+, które otaczają i atakują włókna mięśniowe z antygenem MHC-1. Ponadto w IBM dochodzi do tworzenia wodniczek i kumulacji wtrętów w cytoplazmie, które reagują immunologicznie z białkami amyloidu [11].

Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety. Przebieg choroby jest przewlekły, postępujący; prowadzi ona do znacznego upośledzenia ruchowego. Osłabienie i zanik dotyczą mięśni odsiebnych i ksobnych (zginacze grzbietowe stóp, mięśnie przedramion, mięsień czworogłowy uda). W ciężkich przypadkach występuje dysfagia (wg niektórych autorów u 40–80% chorych) spowodowana zaburzeniem funkcji górnej części przełyku, pogarszająca rokowanie. Mogą być obecne zaburzenia rytmu serca. Stężenie CK czy wskaźników zapal-

nych pozostaje w normie lub jest nieznacznie podwyższone.

Poza przypadkami sporadycznymi opisano formy rodzinne niewykazujące cech zapalenia mięśni. Dziedziczą się one autosomalnie recesywnie lub dominująco. Początek choroby w tych przypadkach to zwykle 2., 3. dekada — jest to osłabienie mięśni odsiebnych lub ksobnych, zwykle z zaoszczędzeniem mięśnia czworogłowego uda. Niektóre z genów odpowiedzialnych w tych przypadkach zostały zmapowane na chromosomie 9p1 [12].

Odchylenia w badaniu elektromiograficznym są podobne do stwierdzanych w innych miopatiach zapalnych. Są to: czynność spoczynkowa w postaci wzmożonej czynności wkłucia, obecność fibrylacji, występowanie dodatnich fal ostrych — u 93–100% chorych, obecność potencjałów o krótkim czasie trwania, niskiej amplitudzie, zwiększonej polifazji oraz obecność pewnej liczby potencjałów o wysokiej amplitudzie i wydłużonym czasie trwania. Niewielkie zmiany sugerujące neuropatię opisywano u 10–33% chorych, z czego wynika sugestia występowania komponentu neurogennego, zwłaszcza wobec predylekcji do zajęcia mięśni odsiebnych. Jednak analiza zapisu przy użyciu wielu metod — jakościowego EMG, *macro* EMG, wskaźnika gęstości, EMG pojedynczego włókna (SFEMG, *single fiber electromyography*) pozwoliła wykluczyć komponent neurogeny [13].

Podstawą rozpoznania IBM jest obraz morfologiczny mięśnia. W mikroskopie świetlnym stwierdza się obecność włókien zanikłych, wielokątnych, nacieki zapalne, wodniczki z zasadochłonnymi ziarnistościami, kwasochłonne wtręty w cytoplazmie. Aby postawić diagnozę, konieczne jest stwierdzenie w mięśniu nacieków zapalnych, wodniczek, złogów amyloidu, wtrętów tubulofilamentarnych. Struktury białkowe wtrętów wykazują podobieństwo do β -amyloidu, białek prionowych, apolipoproteiny E i białka *tau*.

Leczenie miopatii zapalnych

Podstawą leczenia miopatii zapalnych jest konwencjonalne, nieswoiste leczenie immunosupresyjne, z zastosowaniem kortykosteroidów, azatiopryny, metotreksatu, cyklofosfamidu oraz mykofenolatu mofetilu [14–16]. Lekiem pierwszego rzutu jest prednizon. Zaleca się rozpoczęcie od dawki przynajmniej 1 mg/kg lub 60–80 mg prednizonu w jednorazowej dawce podawanej rano po śniadaniu, przez 3–4 tygodnie. W ciężkich przypadkach opcją jest rozpoczęcie leczenia od dożylnych wlewów metylprednizolonu 1 g na dobę przez 3–5 dni i kon-

tynuacja leczenia doustnym prednizonem. Po około miesiącu zaleca się powolną zmianę na dawkę 60–80 mg co drugi dzień, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki, w zależności od poprawy, o 5–10 mg co 3–4 tygodnie, do dawki podtrzymującej 10–25 mg co drugi dzień. Brak wyraźnej poprawy po około 14 tygodniach sugeruje potrzebę dołączenia drugiego leku immunosupresyjnego. Aby zminimalizować działania niepożądane kortykoterapii, zaleca się dietę niskosolną, niskowęglowodanową, bogatobiałkową. Konieczne jest zastosowanie leków osłaniających błonę śluzową przewodu pokarmowego, najlepiej zawierających wapń. W celu zapobiegania osteoporozie można zalecić suplementację wapnia (1g/d.) i witaminę D (50 000 j. tygodniowo), a u starszych kobiet — preparat alendronianu sodu.

Azatioprynę stosuje się w dawce 1,5–2 mg/kg, ale czasem konieczne jest zwiększenie dawki do 3 mg/kg. Należy pamiętać, że efekt tego leczenia obserwuje się zwykle po 6 miesiącach. Działania niepożądane to trombocytopenia, leukopenia, anemia, uszkodzenie wątroby.

Metotreksat stosuje się zwykle w dawce początkowej 7,5 mg tygodniowo przez 3 tygodnie, zwiększając o 2,5 mg tygodniowo do 25 mg tygodniowo. Wskazana jest suplementacja kwasu foliowego. Objawem niepożądanym mogą być zmiany śródmiąższowe w płucach.

Mykofenolat mofetilu blokujący syntezę puryn i działający na limfocyty B i T można stosować w dawce do 2 mg na dobę, poprawę obserwuje się po 3 miesiącach. W Polsce jest on obecnie niedostępny.

Cyklofosfamid można stosować dożylnie w dawce 0,7–1 mg/m² miesięcznie. Należy pamiętać o odpowiednim nawodnieniu w przeddzień wlewu i lekach przeciwwymiotnych.

Cyklosporynę stosuje się w dawce 150 mg 2 razy na dobę (nie więcej niż 5 mg/kg/d.), monitorując jej stężenie w surowicy. Należy kontrolować czynność nerek i unikać stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Nie udowodniono działania tego leku w dm i pm w próbach kontrolowanych.

Spośród leków drugiego rzutu stosuje się immunoglobuliny, zwłaszcza w przypadkach opornych na kortykosteroidy. W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano znaczną poprawę siły mięśni po wlewach 2 g/kg przez 2 dni. Zaleca się powtarzanie wlewów co 6–12 tygodni. Czasem po ich zastosowaniu obserwuje się korzystne działanie prednizonu w przypadkach uprzednio opornych.

Najnowsza swoista immunoterapia zalecana u lekoopornych chorych obejmuje kilka nowych propozycji: rituksymab — przeciwciało monoklonalne przeciwko komórkom CD20+B, powodujące zmniejszenie liczby komórek B na przynajmniej 6 miesięcy; takrolimus — strukturalnie odmienny od cyklosporyny, selektywnie hamujący transkrypcję cytokin, a szczególnie interleukiny-2; sirolimus (uprzednio znany jako rapamycyna) hamujący proliferację komórek T i B i produkcję cytokin, szczególnie interleukiny 2.

Wtrętowe zapalenie mięśni określa się niekiedy jako „miopatię zapalną oporną na leczenie”. Większość chorych nie odpowiada na leczenie kortykosteroidami. W kontrolowanej próbie z zastosowaniem metotreksatu wykazano jego działanie nie lepsze od placebo. Nieefektywne są także azatiopryna, cyklosporyna czy radioterapia. Pewne korzyści, szczególnie u chorych z dysfagią, może spowodować leczenie immunoglobulinami [17].

Dalakas [17] podaje chorym koenzym Q10 i witaminę E (twierdząc jednak, że nie ma żadnych dowodów na korzyści z tego leczenia), radzi stosować systematyczne, niemęczące ćwiczenia, a ponadto sugeruje podawanie małych dawek prednizonu z mykofenolatem (niepoparte badaniami) oraz zastosowanie dożylnych immunoglobulin w dysfagii.

Podsumowanie

Podsumowując praktyczne wskazania terapeutyczne w miopatiach zapalnych, uważa się, że najlepsze efekty leczenia można osiągnąć w zapaleniu skórno-mięśniowym, gorsze — w zapaleniu wielomięśniowym (pełne wyleczenie można osiągnąć w ok. 70% przypadków, u pozostałych 30% pozostaje różnego stopnia osłabienie mięśni). Niepowodzenie lecznicze może czasem wynikać ze zbyt małej dawki początkowej i zbyt szybkiego odstawienia leków. Unieruchomienie dotyczy w większości chorych z IBM.

Ponieważ większość chorych z dm i pm odpowiada na leczenie prednizonem, to brak poprawy każe myśleć o rewizji rozpoznania w kierunku IBM. Chorzy ze zwłóknieniem płuc, u których śmiertelność jest wysoka, wymagają bardziej intensywnego leczenia. W przypadkach z nowotworami pierwszeństwo ma terapia nowotworu.

Próby leczenia wapnicy dwufosforanami probenecidem czy warfaryną są nieefektywne.

Bardzo ważne jest wczesne rozpoczęcie rehabilitacji zapobiegającej przykurczom i następnie zanikowi mięśni.

PIŚMIENNICTWO

1. Oddis C.V., Conte C.G., Steen V.D. i wsp. Incidence of polymyositis — dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County PA 1963–1982. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 1329–1334.
2. Bohan A., Peter J. Polymyositis and dermatomyositis (część 1 i 2). *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 344–347, 403–407.
3. Rosenberg N.L. Polymyositis and dermatomyositis, myositis-myalgia and inclusion body myositis. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 1991; 4: 693–698.
4. Dalakas M.C. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 561–567.
5. Mastaglia F.L., Garlepp M.J., Phillips B.A. i wsp. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 2003; 27: 407–425.
6. Dalakas M.C. Inflammatory myopathies. Recent advances in pathogenesis and therapy. W: R. Pourmand, Y. Harati (red.). *Neuromuscular disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: 253–271.
7. Lambert E.H., Sayre G.P., Eaton L.M. Electrical activity of muscle in polymyositis. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1954; 79: 64–69.
8. Trojaborg W. Quantitative electromyography in polymyositis: a reappraisal. *Muscle Nerve* 1990; 13: 964–991.
9. Buchthal F., Pinelli P. Muscle action potentials in polymyositis. *Neurology* 1953; 3: 424–436.
10. Streib E.W., Wilbourn A.J., Mitsumoto H. Spontaneous electrical muscle fiber activity in polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1979; 2: 14–18.
11. Askanas V., Engel W.K. Sporadic inclusion body myositis and hereditary inclusion body myopathies: current concepts and pathogenesis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10: 530–542.
12. Mitrani-Rosenbaum S., Argov Z., Blumenfeld A. i wsp. Hereditary inclusion body myopathy maps to chromosome 9p1. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5: 159–163.
13. Barkhaus P.E., Periquet M.J., Nandedkar S.D. Quantitative electrophysiologic studies in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 1999; 22: 480–487.
14. Dalakas M.C. Therapeutic targets in patients with inflammatory myopathies: Present approaches and look to the future. *Neuromuscular Disorders* 2006; 16: 223–236.
15. Mastaglia F.L., Phillips B.A., Zilko P. Treatment of inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 1997; 20: 651–664.
16. Mastaglia F.L. Treatment of autoimmune inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Neurol.* 2000; 13: 507–509.
17. Dalakas M.C., Sornes B., Dambrosia J. i wsp. Treatment of inclusion body myositis with IVIG: a double-blind, placebo-control study. *Neurology* 1997; 48: 712–716.