

Karolina Bucka-Gierczak, Weronika Kleczyńska-Szpakiewicz, Jacek Olas

Oddział Reumatologii MCRiIR Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie

Zapalenie skórno-mięśniowe odporne na steroidy skutecznie leczone dożylnym preparatem immunoglobulin

Steroid resistant dermatomyositis treated effectively with intravenous immunoglobulin

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek 58-letniej kobiety z zapaleniem skórno-mięśniowym, u której pomimo zastosowania standardowego leczenia glikokortykosteroidami nie osiągnięto poprawy klinicznej. Wprowadzenie

do terapii preparatu immunoglobulin doprowadziło do znacznego zwiększenia siły mięśniowej, ustąpienia zmian skórnych i normalizacji parametrów laboratoryjnych.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 4: 209–213

Słowa kluczowe: zapalenie skórno-mięśniowe; mioпатия zapalna; immunoglobuliny

WSTĘP

Zapalenie skórno-mięśniowe (DM, *dermatomyositis*) jest rzadką układową chorobą tkanki łącznej, zaliczaną do idiopatycznych miopatii zapalnych, z towarzyszącym zajęciem skóry. W przebiegu choroby dochodzi do symetrycznego osłabienia siły mięśniowej — głównie mięśni proksymalnych kończyn oraz objawów z poza układu mięśniowego, w tym objawów uszkodzenia narządów wewnętrznych. Choroba wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powstania nowotworów: raka szyjki macicy, jajnika, płuc, pęcherza moczowego, żołądka i trzustki. Opcje terapeutyczne obejmują stosowanie glikokortykosteroidów (GKS), leków immunosupresyjnych (metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetilu), immunoglobulin (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) i rituksymabu (RTX, *rituximab*).

OPIS PRZYPADKU

Pacjentkę w wieku 58 lat przyjęto na oddział reumatologiczny z powodu gwałtownie postępującego od około miesiąca uogólnionego osłabienia siły mięśniowej, zaburzeń połykania, bólu w jamie brzusznej po stronie lewej, dolegliwości bólowych mięśni i stawów, duszności wysiłkowej, bólów głowy, chromania żuchwy. W wywiadzie chorobowym kamica pęcherzyka żółciowego, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia. W terapii stosowano atorwastatynę i walsartan. Trzy miesiące wcześniej na skórze twarzy, szyi i klatki piersiowej pojawiły się bolesne i swędzące zmiany o charakterze rumienia. Jako czynnik wyzwalający zidentyfikowano ekspozycję na światło słoneczne. Ambulatoryjnie zainicjowano leczenie preparatem antyhistaminowym, bez poprawy. Po konsultacji reumatologicznej wysunięto podejrzenie zapalenia skórno-mięśniowego, do

Adres do korespondencji:
lek. Karolina Bucka-Gierczak
Oddział Reumatologii MCRiIR
Szpitala Specjalistycznego
im. J. Dietla
ul. Focha 33
30–119 Kraków
e-mail: kbucka@interia.pl

farmakoterapii dołączono metyloprednizolon doustnie w dawce 16 mg dziennie oraz niesteroidowy lek przeciwzapalny (meloksykam 15 mg dziennie), pacjentkę skierowano na oddział reumatologiczny.

Przy przyjęciu na oddział pacjentka leżąca, wymagała stałej opieki osób drugich. W badaniu fizykalnym stwierdzono uogólnione osłabienie siły mięśniowej z przewagą mięśni proksymalnych, opadanie głowy, zmiany skórne (rumień heliotropowy, objaw szala, rumień dekoltu), tachykardię 120/min, umiarkowanie podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi (155/85 mm Hg), bolesność uciskową brzucha i stawów barkowych. Nad polami płucnymi bez patologicznych zmian osłuchowych. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych stwierdzono umiarkowanie podwyższoną aktywność kinazy kreatyninowej (CK 826,7 IU/l przy normie: < 171), transaminaz (ALAT 69,2 IU/l przy normie: < 30, ASPAT 91 IU/l przy normie: < 35), dehydrogenazy mleczanowej (LDH 317 IU/l przy normie: < 247), ferrytyny (544 ug/l przy normie: 10–200), nieznacznie podwyższone stężenie białka C reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) (24 mg/l przy normie: < 10), OB (17 mm/h), hipokaliemię (3,7 mmol/l przy normie: 3,9–5,5) oraz leukocyturę. Nieobecny czynnik reumatoidalny (RF, *rheumatoid factor*) i przeciwciała antyCCP. W panelu przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*) wysokie miano (1:10240) przeciwciał o typie świecenia homogennym i ziarnistym oraz cytoplazmatycznym (1:640), zidentyfikowanych jako Ro-52 (+++). W panelu przeciwciał swoistych dla miopatii zapalnych wykazano obecność przeciwciał dla TIF1gamma (+++). Nie stwierdzono obecności przeciwciał ANCA. Składowe dopełniacza C3, C4 w normie. Testy serologiczne w kierunku *Borelia burgdorferi* (ELISA, Western Blot) ujemne. W badaniach wirusologicznych: HbsAg, anty-HCV ujemne, przeciwciała IgM CMV wątpliwe, IgG CMV wysoko dodatnie, IgM EBV ujemne, IgG EBV dodatnie. Posiew moczu oraz wymazy w kierunku uropatogenów ujemne. Wybrane markery nowotworowe (CEA, Ca 19,9, Ca 125, beta HCG) mieściły się w zakresie wartości referencyjnych. Diagnostykę poszerzono o badanie EMG mięśnia naramiennego — wykazując zaburzenia odpowiadające miogennemu uszkodzeniu mięśni, echokardiografię — uwidaczniając nieistotną hemodynamicznie niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych, USG i CT jamy brzusznej

— powiększenie wątroby, kamica pęcherzyka żółciowego. W wykonanym EKG przy przyjęciu — tachykardia zatokowa, RTG klatki piersiowej — bez zmian, gastroskopia bez istotnej patologii. Badanie USG tętnic zewnątrzczaszkowych nie wykazało cech typowych dla GCA, ale podczas badania zwrócono uwagę na echogram ślinianek występujący w zespole Sjögrena. Pobrano wycinek skórno-mięśniowy, niestety wynik histopatologii okazał się niereprezentatywny.

Na podstawie kryteriów diagnostycznych Bohana i Petera z 1975 [1] oraz nowych kryteriów klasyfikacyjnych miopatii zapalnych *European League Against Rheumatism* (EULAR) i *American College of Rheumatology* (ACR) z 2017 [2] potwierdzono rozpoznanie zapalenia skórno-mięśniowego. Do leczenia włączono metyloprednizolon doustnie w łącznej dawce 1250 mg, kontynuując steroidoterapię doustnym preparatem w dawce 1 mg/kg mc. (w przeliczeniu na prednizon). Uzyskano zmniejszenie nasilenia zmian skórnych, jednocześnie nie obserwując poprawy siły mięśniowej. W kontrolnych badaniach odnotowano zmniejszenie aktywności CK do 373 IU/l, normalizację stężenia CRP, narastającą aktywność LDH (384 IU/l), transaminaz (ALAT 312 IU/l oraz ASPAT 159 IU/l) i znacznie podwyższone stężenia gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP 743 IU/l przy normie: < 55) oraz niewielką anemizację. Zdecydowano o włączeniu do leczenia immunoglobulin doustnie (IVIG) w dawce łącznej 1 g/kg mc., kontynuując terapię metyloprednizolonem doustnie w dotychczasowej dawce. W leczeniu adiuwantowym stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową heparyną drobnocząsteczkową, lek hepatoprotekcyjny oraz suplementację wapnia i witaminy D. Po 3 tygodniach hospitalizacji pacjentkę w stanie stabilnym wypisano do domu. Ustalono termin kolejnego przyjęcia na oddział, celem rewaluacji klinicznej, kontynuacji leczenia i uzupełniania diagnostyki obrazowej.

Po upływie 4 tygodni w ocenie klinicznej odnotowano znaczną poprawę siły mięśniowej w zakresie kończyn górnych i dolnych, chora chodziła samodzielnie, utrzymywała się niewielkie osłabienie mięśni karku i obręczy barkowej. Ponadto, znaczną regresję zmian skórnych, bez duszności wysiłkowej i zaburzeń połykania, cechy infekcji GDO. Obecne objawy niepożądane steroidoterapii (twarzushingoidalna, skóra pergaminowa). U chorej wykonano ambulatoryjnie kolonoskopię, w której nie stwierdzono istotnej patologii.

Badania laboratoryjne wykazały nieznacznie podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (CRP 14 mg/l, OB 24 mm/h), CK i transaminazy w granicach normy oraz zmniejszenie stężenia GGTP (242 IU/l). Uzupełniono badania diagnostyczne o spirometrię i tomografię komputerową klatki piersiowej (HRCT, *high-resolution computed tomography*). Nie stwierdzono zaburzeń wentylacji ani cech choroby śródmiąższowej płuc. Kontynuowano terapię dożylnym preparatem immunoglobulin w łącznej dawce 1 g/kg mc. oraz włączono do leczenia azatiopryną początkowo w dawce dziennej 50 mg, stopniowo zmniejszono dzienną dawkę metyloprednizolonu do 0,6 mg/kg mc. (w przeliczeniu na prednizon). Z uwagi na dobry stan chorej zalecono dalsze leczenie w trybie ambulatoryjnym. Aktualnie po roku od wdrożenia leczenia chora pozostaje w remisji, udało się odstawić steroid, utrzymano azatioprynę w dawce 100 mg/dobę. W tym czasie chora przeszła także zabieg cholecystektomii bez powikłań.

DYSKUSJA

Zapalenie skórno-mięśniowe jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu klinicznym. Typowe jest występowanie zmian skórnych (rumień heliotropowy powiek, rumień szyi i dekoltu, objaw/grudki Gottrona) i osłabienia siły mięśni proksymalnych kończyn górnych i dolnych oraz mięśni szyi i karku. Osłabieniu i męczliwości mięśni mogą towarzyszyć dolegliwości bólowe. Ponieważ procesem zapalnym objęte są mięśnie poprzecznie prążkowane, może dochodzić do zajęcia mięśni przełyku, mięśnia sercowego i mięśni oddechowych, co prowadzi do zaburzeń połykania, tachykardii — tak jak u prezentowanej pacjentki. Ponadto, może wystąpić niewydolność oddechowa i niewydolność serca. Rumieniowi często towarzyszy świąd skóry i nadwrażliwość na światło słoneczne. Gdy objawy skórne i mięśniowe występują jednocześnie, wówczas postawienie rozpoznania nie przysparza większych trudności. Zdarzają się także przypadki występowania typowych dla zapalenia skórno-mięśniowego zmian skórnych, bez klinicznych oraz laboratoryjnych wykładników zapalenia mięśni tak zwanego „*dermatomyositis sine myositis*”, czyli amiopatycznej postaci DM (ADM, *amyopathic dermatomyositis*) [3] lub też manifestacja skórna choroby może wyprzedzać kliniczne cechy zapalenia mięśni. Mówi się wówczas o klinicznie amiopatycznej postaci zapalenia

skórno-mięśniowego (CADM, *clinically amyopathic dermatomyositis*), która z czasem ewoluje do klasycznego DM [4].

Wykładnikiem laboratoryjnym choroby jest wzrost aktywności enzymów mięśniowych, takich jak: kinaza kreatyninowa, aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa, aldolaza i dehydrogenaza mleczanowa. Czułym wskaźnikiem uszkodzenia mięśni jest także mioglobina, białko zawarte w mięśniach szkieletowych i w mięśniu sercowym. W przedstawionym przypadku nie oznaczano aldolazy i mioglobiny, natomiast pozostałe parametry były podwyższone, choć ich stężenie nie do końca korelowało z ciężkim stanem klinicznym chorej, podobnie jak nieznacznie podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (OB i CRP).

Autoprzeciwciała w DM występują u większości chorych, a ich typ często warunkuje przebieg choroby. Można je podzielić na dwie grupy: przeciwciała swoiste dla zapalenia mięśni (m.in. anty-Jo1, anty-PL7, anty-Mi2, anty-SRP, anty-TIF1gamma, anty-MDA5) oraz przeciwciała towarzyszące zapaleniu mięśni (m.in. anty-SSA/Ro, anty-SSB/lα, anty-Ro52, anty-PM-Scl), które mogą występować w innych układowych chorobach tkanki łącznej, oraz w zespołach nakładania. W opisywanym przypadku stwierdzono obecność przeciwciał z obu grup: anty-Ro-52 oraz anty-TIF1gamma. Występowanie tych ostatnich jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej u chorych na DM, podobnie jak starszy wiek, szybki początek objawów i ich znaczne nasilenie, dysfagia, objaw szala (które również obserwowano u opisywanej chorej) oraz płęć męska [5]. W związku z powyższym wykonano u chorej szeroki panel badań, w tym markery nowotworowe, tomografię komputerową jamy brzusznej, HRCT, badanie endoskopowe przewodu pokarmowego oraz zalecono systematyczną kontrolę ginekologiczną i usunięcie pęcherzyka żółciowego. Zaplanowano także poszerzenie diagnostyki w kierunku zespołu Sjögrena.

W diagnostyce istotne jest badanie EMG, w którym stwierdza się cechy miogenego uszkodzenia mięśni. Złotym standardem w przypadkach wątpliwych pozostaje biopsja mięśnia, choć wynik często jest niereprezentatywny.

W terapii DM pierwszą linią leczenia pozostają duże dawki steroidów (0,75–1,5 mg/kg mc.), a w razie ich nieskuteczności w monoterapii dołącza się leki immunosupresyjne, najczęściej metotreksat, azatioprynę, mykofenol

lan mofetylu, cyklosporynę A. Coraz częściej leki te są stosowane jako tak zwane „leczenie oszczędzające steroidy”, zwłaszcza u chorych, u których wystąpiły objawy niepożądane steroidoterapii. W najcięższych postaciach choroby szczególnie z zajęciem narządowym oraz w przypadku oporności na leczenie stosowane są takie leki, jak cyclofosfamid, leki biologiczne w tym RTX i inhibitory TNF oraz IVIG [4].

W opisywanym przypadku po wstępnym leczeniu glikokortykosteroidami w wysokich dużych dawkach, które okazało się niezadowalające, z uwagi na ciężki przebieg choroby i podejrzenie uszkodzenia wątroby zdecydowano o dołączeniu do leczenia dożylnych immunoglobulin. Zastosowanie IVIG w dawce 1 g/kg mc. doprowadziło do istotnej poprawy siły mięśniowej, sprawności ogólnej i usamodzielnienia się pacjentki. Poprawie klinicznej towarzyszyła normalizacja nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych stwierdzanych przed zainicjowaniem leczenia. Podkreślenia wymaga fakt, że strategia leczenia oparta na immunoglobulinach pozwala nie tylko na poprawę stanu klinicznego, ale także na zmniejszenie zapotrzebowania na GKS i w konsekwencji zmniejszenie ryzyka ich działań niepożądanych, w tym ryzyka infekcji, retencji płynów i rozwoju osteoporozy. Te ostatnie powikłania znacznie pogarszają rokowanie u pacjentów w starszym wieku i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Mechanizm działania immunoglobulin pozostaje nadal przedmiotem badań. Przyjmuje się, że ich działanie jest raczej immunomodulujące, aniżeli immunosupresyjne [6]. Badania kontrolowane placebo [7, 8] i badania prospektywne [9, 10] wykazały skuteczność IVIG u pacjentów leczonych z powodu DM. Preparaty IVIG wykazały także skuteczność w odniesieniu do leczenia zmian skórnych [11], płucnych [12] i zaburzeń połykania związanych z DM [13]. Immunoglobuliny okazały się także efektywne w leczeniu pacjentów z amiopatyczną postacią DM, odpornej na standardowe leczenie [3].

W odniesieniu do preparatów dożylnych przyjęto, że dawki 2 g/kg mc./miesiąc, podawane przez 3–5 dni (co 4 tyg.), wykazują się umiarkowaną skutecznością i bezpieczeństwem. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były bóle głowy, dreszcze i bóle mięśniowe. Uważa się, że w odniesieniu do pacjentów zagrożonych nawracającymi infekcjami i rozwojem procesu nowotworowego są znacznie bezpieczniejsze od innych opcji terapeutycznych i stosowania immunosupresantów. Wysokie koszty leczenia i pojawianie się na rynku preparatów podskórnych (SCIG) i podskórnych preparatów złożonych zawierających dodatkowo rekombinowaną ludzką hyaluronidazę (fSCIG) oraz ograniczona liczba badań kontrolowanych placebo stawiają pytanie, jaka grupa pacjentów i przy zastosowaniu jakiej formy IG osiągnie największe korzyści zdrowotne. W przedstawionym przypadku dołączenie preparatu immunoglobulin w dawce o połowę mniejszej (1 g/kg mc.) do wstępnej terapii steroidem przez dwa kolejne miesiące doprowadziło do uzyskania znacznej poprawy klinicznej i pozwoliło na istotne zmniejszenie dawki GKS, natomiast kontynuacja leczenia azatiopryną skutkowała uzyskaniem remisji u opisanego chorego.

PODSUMOWANIE

Zapalenie skórno-mięśniowe jest chorobą o różnym przebiegu klinicznym, jak również zmiennym panelem badań laboratoryjnych i obrazowych. Znajomość kryteriów diagnostycznych i standardów postępowania farmakologicznego daje szansę szybkiego ustalenia rozpoznania i wdrożenia właściwego leczenia z modyfikacją postępowania, w zależności od stanu klinicznego. W przypadkach o ciężkim przebiegu, opornych na leczenie, szczególnie w sytuacji zagrożenia życia, wybranie ścieżki z użyciem IVIG na wczesnym etapie leczenia może uratować życie pacjentowi i ograniczyć skutki długotrwałej steroidoterapii, zwłaszcza gdy włączenie immunosupresji standardowej jest ograniczone.

ABSTRACT

This paper presents the case of a 58-year-old patient with dermatomyositis, in whom clinical improvement was not achieved despite conventional treatment with glucocorticoids. Introducing therapy with

immunoglobulins lead to significant improvement in muscle strength, resolution of skin lesions and normalization of laboratory parameters.

Forum Reumatol. 2019, tom 5, nr 4: 209–213

Key words: dermatomyositis; inflammatory myopathy; immunoglobulins

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292(7): 344–347, doi: [10.1056/NEJM197502132920706](https://doi.org/10.1056/NEJM197502132920706), indexed in Pubmed: [1090839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1090839/).
2. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euro-myositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(12): 1955–1964, doi: [10.1136/annrheumdis-2017-211468](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468), indexed in Pubmed: [29079590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079590/).
3. Cafardi JM, Sami N. Intravenous Immune Globulin in Amyopathic Dermatomyositis - Report of Two Cases and Review of the Literature. *Open Rheumatol J.* 2015; 9: 77–81, doi: [10.2174/1874312901409010077](https://doi.org/10.2174/1874312901409010077), indexed in Pubmed: [26668670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26668670/).
4. Okogbaa J, Batiste L. Dermatomyositis: An Acute Flare and Current Treatments. *Clin Med Insights Case Rep.* 2019; 12: 1179547619855370, doi: [10.1177/1179547619855370](https://doi.org/10.1177/1179547619855370), indexed in Pubmed: [31244526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244526/).
5. Świerkot J, Lewandowicz-Uszyńska A, Bogunia-Kubik K. Paraneoplastic syndromes and rheumatic diseases. *Po-stępki Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2014; 68: 944–954, doi: [10.5604/17322693.1111924](https://doi.org/10.5604/17322693.1111924).
6. Oddis CV. Update on the pharmacological treatment of adult myositis. *J Intern Med.* 2016; 280(1): 63–74, doi: [10.1111/joim.12511](https://doi.org/10.1111/joim.12511), indexed in Pubmed: [27098592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098592/).
7. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993; 329(27): 1993–2000, doi: [10.1056/NEJM199312303292704](https://doi.org/10.1056/NEJM199312303292704), indexed in Pubmed: [8247075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8247075/).
8. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. GB-0998 Study Group. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2012; 22(3): 382–393, doi: [10.1007/s10165-011-0534-4](https://doi.org/10.1007/s10165-011-0534-4), indexed in Pubmed: [21971943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21971943/).
9. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(2): 467–474, doi: [10.1002/art.10053](https://doi.org/10.1002/art.10053), indexed in Pubmed: [11840450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11840450/).
10. Saito E, Koike T, Hashimoto H, et al. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2008; 18(1): 34–44, doi: [10.1007/s10165-007-0013-0](https://doi.org/10.1007/s10165-007-0013-0), indexed in Pubmed: [18217197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18217197/).
11. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis: an updated review of treatment options and internal associations. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14(4): 291–313, doi: [10.1007/s40257-013-0028-6](https://doi.org/10.1007/s40257-013-0028-6), indexed in Pubmed: [23754636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23754636/).
12. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011; 139(2): 441–443, doi: [10.1378/chest.10-0360](https://doi.org/10.1378/chest.10-0360), indexed in Pubmed: [21285059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21285059/).
13. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62(12): 1748–1755, doi: [10.1002/acr.20325](https://doi.org/10.1002/acr.20325), indexed in Pubmed: [20722047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20722047/).