

## OPIS PRZYPADKU

# Sekwencyjne pojawianie się objawów zapalenia wielomięśniowego, toczenia rumieniowatego układowego i zespołu antyfosfolipidowego

Anna Zubrzycka-Sienkiewicz<sup>1</sup>, Teresa Wagner<sup>2</sup>, Jakub Ząbek<sup>3</sup>, Agnieszka Palacz<sup>3</sup>

1 Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. Eleonory Reicher, Warszawa

2 Zakład Patologii, Instytut Reumatologii im. Eleonory Reicher, Warszawa

3 Zakład Serologii i Immunologii, Instytut Reumatologii im. Eleonory Reicher, Warszawa

### SŁOWA KLUCZOWE

kinaza kreatynowa, przeciwciała przeciwjądrowe, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe

### STRESZCZENIE

Zapalenia wielomięśniowe (*polymyositis* – PM) i skórno-wielomięśniowe (*dermatomyositis* – DM) są rzadkimi chorobami tkanki łącznej, które tylko w wyjątkowych przypadkach dotyczą białych mężczyzn. Przedstawiamy przypadek 55-letniego otyłego mężczyzny, u którego początkowo przez 2 lata nie stwierdzano objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, a jedynie zapalenie błon surowiczych (zapalenie opłucnej, osierdzia), napadowe migotanie przedsionków oraz objawy ogólne, takie jak męczliwość i stany gorączkowe. Dopiero wystąpienie beznadżerkowego zapalenia stawów ukierunkowało diagnostykę na choroby tkanki łącznej. Poprzednio przeprowadzana diagnostyka polegała na wykluczaniu choroby nowotworowej oraz infekcji bakteryjnych i wirusowych. Stwierdzenie przeciwciał przeciwjądrowych w dużym mianie bez charakterystycznych, swoistych dla poszczególnych jednostek chorobowych, przeciwciał przeciwjądrowych pozwalało jedynie na ustalenie rozpoznania nieodróżnianej choroby tkanki łącznej. Mimo leczenia glikokortykosteroidami po 6 miesiącach pojawiły się objawy PM potwierdzone oznaczeniem aktywności enzymów mięśniowych i badaniem histopatologicznym mięśni. Nie wykryto jednak swoistych przeciwciał przeciwjądrowych. Leczenie cyklofosfamidem i pulsami glikokortykosteroidów nie zapobiegło rozwojowi zespołu antyfosfolipidowego u osoby z PM i śródmiąższowym włóknieniem płuc.

Nakładanie się chorób z kręgu tkanki łącznej jest zjawiskiem znanym, ale przy tak burzliwych i bogatych objawach klinicznych brak swoistych przeciwciał należy do wyjątków.

**WPROWADZENIE** Zapalenie wielomięśniowe (*polymyositis* – PM) oraz zapalenie skórno-wielomięśniowe (*dermatomyositis* – DM) należą do bardzo rzadko występujących chorób tkanki łącznej. Stwierdza się je z częstością 1–10 przypadków na milion osób, 3 razy rzadziej u mężczyzn niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 5.–6. dekadę życia. U osób >40. roku życia DM (rzadziej PM) często towarzyszy chorobie rozrostowej. Można je wówczas uznać za zespoły paranowotworowe. W Europie zapadalność na toczeń rumieniowaty układowy (*lupus erythematosus systemicus* – SLE) wynosi 3,3–4,8 przypadków na 100 000 osób;<sup>1</sup> dotyczy głównie kobiet w wieku rozrodczym (stosunek kobiet do mężczyzn 6–10:1).

**OPIS PRZYPADKU** 55-letni rzeźbiarz, otyły (BMI >45 kg/m<sup>2</sup>), został skierowany w lutym 2006 roku do Instytutu Reumatologii im. Eleonory Reicher w Warszawie z powodu utrzymujących się od kilku tygodni stanów gorączkowych do 38,5°C, bólów i niewielkich obrzęków stawów rąk, stóp i stawów kolanowych oraz męczliwości. Od około 2 lat poprzedzających przyjęcie do instytutu następowało stopniowe pogorszenie stanu zdrowia. Chory był w tym okresie 4-krotnie hospitalizowany na oddziale internistycznym i kardiologicznym z powodu napadów migotania przedsionków (przywracano rytm zatokowy kardiowersją elektryczną i farmakologicznie). Rozpoznano u niego również nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową oraz rozpoczynającą się

#### Adres do korespondencji:

dr med. Anna Zubrzycka-Sienkiewicz,  
Klinika Reumatologii,  
Instytut Reumatologii  
im. Eleonory Reicher,  
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa,  
tel.: 022-844-87-57,  
fax: 022-646-78-98,  
e-mail: annazub1@wp.pl  
Pol Arch Med. Wewn. 2008;  
118 (Suppl): 80-84  
Copyright by Medycyna Praktyczna,  
Kraków 2008

niewydolność serca (echokardiografia serca nie wskazywała na istnienie wady zastawkowej, a jedynie na niewielki przerost lewej komory serca). W tym czasie u chorego 2-krotnie stwierdzano płyn w jamach opłucnowych, co – jak wynikało z dostarczonych kart informacyjnych – uznawano za skutek niewydolności krążenia (badania pobranego płynu opłucnowego nie wykazały cech zakażenia bakteryjnego). Z powodu wspomnianych chorób leczono go preparatami naparstnicy (metylodigoksyna), propafenonem w dawce  $3 \times 150$  mg, enarenalem oraz kardioprotekcyjną dawką kwasu acetylosalicylowego (chory nie otrzymywał acenokumarolu). Jeden raz został wypisany z oddziału internistycznego z rozpoznaniem wirusowego zapalenia osierdza. Chory nie zgłaszał występowania innych dolegliwości. Chory od 7 lat nie pali, wcześniej przez 25 lat palił około 30 papierosów dziennie.

W chwili przyjęcia do Instytutu Reumatologii chory skarżył się na bóle stawowe, męczliwość, stany podgorączkowe i gorączkowe bez cech suchości. Nie odczuwał sztywności porannej. Nie zgłaszał innych dolegliwości. W badaniu stwierdzano niewielki obrzęk stawów nadgarstkowych i skokowych, otyłość i duszność wysiłkową (liczba oddechów 24/min), kliniczne cechy płynu w lewej jamie opłucnowej potwierdzone w badaniu USG klatki piersiowej, przyspieszenie miarowej czynności serca do 100/min oraz ściszenie tonów serca bez dodatkowych tonów czy szmerów. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono innych odchyleń, a zwłaszcza wykwitów na skórze i śluzówkach ani powiększenia obwodowych węzłów chłonnych. Ciśnienie krwi 160/90 mm Hg wskazywało na niedostateczną kontrolę ciśnienia tętniczego.

Badania dodatkowe: OB – 56 mm/h, stężenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) – 161 mg/dl, morfologia krwi prawidłowa. Wyniki badań biochemicznych, w tym aktywności kinazy kreatynowej (*creatinophosphokinase* – CPK), aminotransferazy asparaginowej, aminotransferazy alaninowej, stężenia cholesterolu, mocznika i kreatyniny, prawidłowe. Stwierdzano jedynie zwiększone stężenie triglicerydów – 307 mg/dl. Badanie ogólne moczu – norma. Badania immunologiczne: czynnik reumatoidalny ujemny, przeciwciała antybakteryjne (w tym przeciw *Borrelia burgdorferii*) ujemne. Nie stwierdzono antygeny HBsB ani przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C. Wykryto przeciwciała przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies* – ANA) w mianie 1/2560 o typie świecenia homogenno-plamistym. Badania w kierunku selektywnych przeciwciał nie wykryły w badanej surowicy przeciwciał anty-RNP, Sm, SSA, SSB, Scl-70, Jo-1, CENP-B, PCMA, Histon, Rib, P-prot. Wątpliwa była obecność przeciwciał przeciwko natywnemu DNA. Nie stwierdzono przeciwciał p-ANCA ani antyfosfolipidowych. Wyniki oznaczeń frakcji dopełniacza C3 i C4 utrzymywały się w normie. Nie stwierdzano kompleksów immunologicznych. Pobrano wycinek skóry na badanie *lupus band test* – wynik był ujemny.

RTG klatki piersiowej nie wykazało cech zapalenia płuc; w tomografii komputerowej obraz płuc był prawidłowy.

U chorego rozpoznano nieodróżnicowaną chorobę tkanki łącznej. Podjęto obserwację w kierunku SLE. Chory nie spełniał kryteriów tocznia układowego, jednak zapalenie wysiękowe opłucnej, zapalenie stawów i duże miano przeciwciał przeciwjądrowych narzucało taki kierunek diagnostyczny. Choremu podano metyloprednizolon w dawce 60 mg/24 h, którą następnie w ciągu 6 tygodni zmniejszono do 16 mg/24 h, uzyskując znaczącą poprawę, i zmieniono leki przeciwnadciśnieniowe na trandolapryl i amlodypinę, uzyskując dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego. Ze względu na zwiększone stężenie triglicerydów zastosowano fenofibrat. Pozostałe leki kardjologiczne utrzymano w niezmięnionej dawce.

Po wypisaniu w marcu 2006 roku chory przez 4 miesiące czuł się dobrze. W lipcu 2006 roku samodzielnie zmniejszył dawkę metyloprednizolonu do 12 mg/24 h. W sierpniu został przyjęty do Instytutu Reumatologii w trybie pilnym z powodu rumieniowo-grudkowych wykwitów na odsłoniętych częściach skóry (bez heliotropowego zabarwienia powiek), „motyla” na twarzy, znacznego stopnia osłabienia mięśni obręczy barkowej i biodrowej oraz bardzo silnych bólów mięśniowych, odczuwanych również w trakcie spoczynku. W badaniu nie stwierdzono objawu ani grudek Gottrona. Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: morfologia krwi – norma, OB – 11 mm/h, stężenie CRP – norma, CPK – 1349 IU (norma 55–170 U/l) zwiększona aktywność ALT – 94 IU (norma 11–66 IU) i AST – 93 IU (norma 15–46 IU), dehydrogenaza mleczanowa – 789 U/l (norma 313–618 U/l) przy prawidłowych innych parametrach biochemicznych ( $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza, fosfataza alkaliczna, bilirubina) i morfologii krwi oraz prawidłowym wyniku badania moczu (również dobowym). PPJ w mianie 1:320, typ świecenia homogenno-jądrowy. Nie wykryto przeciwciał anty-RNP, Sm, SSA, SSB, Scl-70, Jo-1, CENP-B, PCMA, Histon, Rib ani P-prot. Przeciwciała przeciwko natywnemu DNA – wynik dodatni, antykoagulant toczniowy – 0,95 (ujemny). Pobrano wycinek skórno-mięśniowy. Wyniki badań bioptycznych były następujące:

- 1 skóra – dyskretne okołonaczyniowe nacieki zapalne z komórek limfoidalnych
- 2 mięsień – w obrazie mikroskopowym dominują cechy uszkodzenia włókien mięśniowych (zwyrodnienie wodniczkowe, ogniskowa mioliza, martwica pojedynczych włókien z fagocytozą, zaniki); cechy regeneracji; nacieki zapalne widoczne jedynie wokół naczyń krwionośnych, dość skąpe, z komórek limfoidalnych.

Zdiagnozowano miopatię zapalną. W czasie hospitalizacji przeprowadzono diagnostykę mającą na celu wykluczenie choroby rozrostowej. Rozpoznano zespół nakładania z cechami SLE i zapalenia wielomięśniowego. Poprawę uzyskano, podając puls z metyloprednizolonu w dawce  $3 \times 1000$  mg

i metotreksat w dawce 30 mg/tydz. w skojarzeniu z 30 mg metyloprednizolonu. Nastąpiła normalizacja CPK i aktywności aminotransferaz.

Chory po 4 miesiącach został ponownie przyjęty do Instytutu. Zmniejszanie dawki metyloprednizolonu poniżej 30 mg/24 h spowodowało nawrót dolegliwości pod postacią bólów mięśniowych, męczliwości oraz stanów podgorączkowych i gorączkowych.

Wysokorozdzielcza tomografia komputerowa wykazała rozpoczynające się włóknienie płuc, w echokardiografii serca jedynie poszerzenie lewej komory i przedsionka, graniczny przerost lewej komory, osierdzie prawidłowe. W trakcie hospitalizacji wystąpiło zapalenie zakrzepowe żył lewego podudzia. Pojawiły się również przeciwciała antyfosfolipidowe (>4 odchyłeń standardowych) w klasie IgG i IgM oraz śladowe ilości krioglobuliny.

Ze względu na włóknienie płuc i niepełny efekt terapeutyczny odstawiono metotreksat i rozpoczęto leczenie cyklofosfamidem. Podjęto również leczenie acenokumarolem (wskazaniem było stwierdzenie przeciwciał antyfosfolipidowych u osoby z napadowym migotaniem przedsionków i zapaleniem zakrzepowym żył). U chorego nie wykryto ponownie obecności przeciwciał przeciwko natywnemu DNA ani przeciwciał p-ANCA.

Kontynuowano leczenie cyklofosfamidem w dawce 1 g/mies. i.v. oraz metyloprednizolonem. W 2007 roku chory otrzymał w sumie 6,5 g cyklofosfamidu (próba zastosowania azatiopryny po sumarycznej dawce 3 g cyklofosfamidu się nie powiodła). Aktualnie przyjmuje 14 mg/24 h metyloprednizolonu. Pracuje zawodowo.

Zwraca uwagę fakt, że u chorego nigdy nie stwierdzono leukopenii, małopłytkowości ani zaburzeń stężenia immunoglobulin. Przez cały okres choroby nie stwierdzano – nawet w okresie zaostrzeń – zajęcia nerek (nie pojawiał się białkomocz, wałeczki, leukocyturia, erytrocyturia, klirens kreatyniny był zawsze prawidłowy). Nie stwierdzono zmniejszonego stężenia dopełniacza ani obecności kompleksów immunologicznych w skórze niezmienionej.

**OMÓWIENIE** W omawianym przypadku zwraca uwagę sekwencyjne pojawienie się zarówno objawów klinicznych, jak i immunologicznych chorób tkanki łącznej u chorego już leczonego glikokortykosteroidami.

Zarówno w przebiegu PM oraz DM, jak i SLE proces zapalny może objąć serce, co ujawnia się zapaleniem osierdza, zmianami w obrazie EKG i zaburzeniami przewodnictwa. Na każdym etapie choroby może dojść do niewydolności krążenia. U chorego najpierw doszło do zapalenia osierdza i opłucnej, dopiero potem pojawiło się zapalenie stawów, a następnie zapalenie mięśni i zmiany skórne. Początkowo obraz kliniczny mógł wskazywać na SLE (zapalenie stawów, opłucnej, osierdza, obecność przeciwciał przeciwjądrowych w dużym mianie), jednakże brak wymaganych kryteriów klinicznych i immunologicznych dla

SLE przesądził o rozpoznaniu niezróżnicowanej choroby tkanki łącznej. W początkowym długim okresie (2 lata), kiedy pojawiały się objawy kliniczne, ale nie wdrażano odpowiedniego leczenia z powodu braku właściwego rozpoznania, nie wykrywano również przeciwciał charakterystycznych dla żadnej choroby tkanki łącznej. Z drugiej strony gwałtowne zaostrzenie i pojawienie się charakterystycznych dla PM i SLE objawów klinicznych („motyl”, obecność przeciwciał przeciwko n-DNA) w trakcie leczenia glikokortykosteroidami, a następnie kiedy chory był leczony metotreksatem i glikokortykosteroidami śródmiąższowego włóknienia płuc, świadczy o znacznej aktywności procesu zapalnego i oporności na standardowe leczenie.<sup>2</sup> Również leczenie cyklofosfamidem i pulsami metyloprednizolonu nie uchroniło chorego przed pojawieniem się zespołu antyfosfolipidowego.

Badania immunologiczne nie ułatwiały diagnozy, zwłaszcza w początkowej fazie choroby, ponieważ poza wykryciem przeciwciał przeciwjądrowych w dużym mianie (1:2560) o typie homogenno-plamistym nie udało się ustalić swoistości przeciwciał mogących wcześniej nasunąć właściwe rozpoznanie. Absorpcja preparatami RTE (*rabbit thymus extract*) i BSE (*bovine spleen extract*) nie powodowała zmiany typu ANA (jak czasami w innych trudnych diagnostycznie surowicach), tylko zmniejszyła intensywność odczynu. W surowicy pacjenta z okresu późniejszego (około 6 miesięcy) po adsorpcji preparatem BSE ujawnił się typ jąderkowy ANA, ale metodą ELISA nie wykryto autoprzeciwciał dla antygenu Pm-Scl ani ANX-V.<sup>3,4</sup> Niewykluczone, że za typ jąderkowy ANA u pacjenta odpowiedzialne są autoprzeciwciała dla obecnych w jąderkach „transkryptów” rRNA (o różnym ciężarze cząsteczkowym) czy ewentualnie dla kompleksów RNA-białko lub rybosomalnych enzymów i białek strukturalnych rybosomów. Ponieważ w okresie późniejszym nie stwierdzono przeciwciał dla dsDNA ani dla nukleosomów, odpowiedzialnych za typ ANA-homogeny, poszukiwano innych – rzadziej występujących – autoprzeciwciał (dla białek HMG i ubikwityny). Wykonano także test Western-blot „Euroimmun-Anti-Myositis-Antigene” w celu wykrycia autoprzeciwciał charakterystycznych dla zespołu nakładania. Wykryto autoprzeciwciała dla ubikwityny (przeciwciała z grupy charakterystycznej dla SLE) oraz małe miana autoprzeciwciał dla antygenu Ku (86 kD) i w śladowych ilościach przeciwciała antysyntetazowe (anty PI-7).<sup>5,6</sup> Surowica pacjenta wykazywała charakterystyczną dla zespołu nakładania wieloswoistość, przy czym należy zaznaczyć, że poszczególne autoprzeciwciała pojawiały się lub zanikały typowo w różnych okresach choroby i prawdopodobnie były skorelowane z pojawieniem się nowych cech klinicznych zespołu nakładania.

## PIŚMIENNICTWO

- 1 Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 (Suppl 3): iii3-iii4.
- 2 Ishiguro T, Yasui M, Takato H, et al. Progression of interstitial lung disease upon overlapping of systemic sclerosis with polymyositis. *Intern Med*. 2007; 46: 1237-1241.
- 3 Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity*. 2006; 39: 217-221.
- 4 Genth E. Inflammatory muscle diseases: dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Internist (Berl)*. 2005; 46: 1218-1232.
- 5 Panyi A, Constantin T, Dankó K. Antiphospholipid and antisynthetase syndrome in a patient with polymyositis-rheumatoid arthritis overlap. *Clin Rheumatol*. 2004; 23: 371-372.
- 6 Mimori T. Clinical significance of anti-Ku autoantibodies – a serologic marker of overlap syndrome? *Intern Med*. 2002; 41: 1096-1098.

## CASE REPORT

# Symptoms and signs of polymyositis, systematic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome follow consecutively

Anna Zubrzycka-Sienkiewicz<sup>1</sup>, Teresa Wagner<sup>2</sup>, Jakub Ząbek<sup>3</sup>, Agnieszka Palacz<sup>3</sup>

1 Department of Rheumatology, Eleonora Reicher Rheumatology Institute, Warszawa, Poland

2 Department of Pathology, Eleonora Reicher Rheumatology Institute, Warszawa, Poland

3 Department of Serology i Immunology, Eleonora Reicher Rheumatology Institute, Warszawa, Poland

### KEY WORDS

antinuclear antibodies, creatinophosphokinase, polymyositis, systemic lupus erythematosus

### ABSTRACT

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are very rare connective tissue disorders which only in exceptional circumstances affect white men. The present paper describes the case of an obese 55-years-old man in whom no muscular-skeletal system symptoms were found during the period of 2 years before the onset of arthritis, and who was treated because of cardiac involvement (pericarditis, PAF), pleuritis, malaise and fever. Only the occurrence of non erosive arthritis decided on the connective tissue disorder as a cause of his complaints. Previously the diagnostics was based on the exclusion of malignant diseases and bacterial and viral infections. The determination of antinuclear antibodies in high titer without any specific, typical of individual disease entities antinuclear antibodies allowed only the diagnose of undifferentiated connective tissue disease. Glucocorticosteroid treatment was initiated, however six months later despite treatment with metyloprednisolone the symptoms and signs associated with PM accompanied by high level of creatinophosphokinase and elevated transaminase were found. The muscle biopsy revealed myositis, but no specific antibodies, especially anti- Jo- 1, were detected. It is very interesting that cyclophosphamide + glucocorticoids pulse therapy failed to prevent the development of antiphospholipide syndrome and interstitial pulmonary fibrosis in the PM patient. Overlapping of immunological tissue disorders is a well-known phenomenon, but in the case of fulminating and distinct symptoms and signs the lack of detection of specific antibodies is quite uncommon.

#### Correspondence to:

Anna Zubrzycka-Sienkiewicz,  
MD, PhD, Klinika Reumatologii,  
Instytut Reumatologii  
im. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1,  
02-637 Warszawa, Poland,  
phone: +48-22-844-87-57,  
fax: +48-22-646-78-98,  
e-mail: annazub1@wp.pl  
Pol Arch Med. Wewn. 2008;  
118 (Suppl): 80-84  
Copyright by Medycyna Praktyczna,  
Kraków 2008

VIII Krajowa Konferencja  
Szkoleniowa Towarzystwa  
Internistów Polskich  
Postępy w chorobach  
wewnętrznych – INTERNA 2009

oraz

- warsztaty specjalistyczne
- II Sympozjum „Dylematy etyczne  
w praktyce lekarskiej”



interna 2009

2009

**Organizatorzy**

Towarzystwo Internistów Polskich  
Medycyna Praktyczna

**Przewodniczący**

**Komitetu Organizacyjnego**

Prof. dr hab. med.  
Andrzej Szczeklik

**Zgłoszenia**

Medycyna Praktyczna  
Dział Szkoleń  
ul. Krakowska 41  
31-066 Kraków  
tel. 012 2934004  
e-mail: szkolenia@mp.pl

**Zapraszamy**

Warszawa, 2–4 kwietnia 2009 r.  
Sala Kongresowa Pałacu Kultury i Nauki



medycyna **praktyczna**

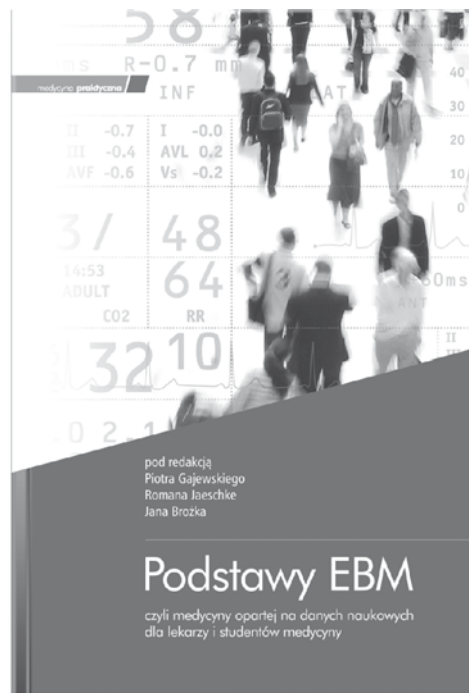


# Podstawy EBM

czyli medycyny opartej na danych naukowych  
dla lekarzy i studentów medycyny



pod redakcją  
Piotra Gajewskiego  
Romana Jaeschke  
Jana Brożka



W kolejnych rozdziałach książki opisane zostały:

- Historia EBM
- Filozofia EBM
- Pytania kliniczne
- Ocena informacji o metodzie leczniczej, rokowaniu lub szkodliwości
- Ocena informacji o metodzie diagnostycznej
- Przegląd systematyczny i metaanaliza
- Analizy ekonomiczne
- Wytyczne praktyki klinicznej
- Źródła wiarygodnych odpowiedzi na pytania kliniczne

2008 r., format 173x246,  
192 strony, oprawa twarda,  
cena 40 zł (cena klubowa 36 zł),  
nr katalogowy 3615

Zamówienia: tel. 0800 888 000, <http://ksiegarnia.mp.pl>