

Paraneoplastická dermatomyozitida

MUDr. Jan Šternberský, MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF Olomouc

Dermatomyozitidu řadíme mezi chronická autoimunitní onemocnění pojiva s postižením svalů a kůže. Onemocnění je pravděpodobně způsobeno reakcí specifické autoprotilátky nebo imunokomplexovou reakcí namířenou proti vaskulární komponentě endomyzia. Tato autoimunitní reakce může být spuštěna infekcí (viry, bakterie, parazité). UV záření a léky jsou další možné spouštěcí faktory. Kolem 20–25 % případů dermatomyozitidy je spojováno s výskytem nádorového onemocnění. Vlastní kazuistika dokumentuje vznik typických klinických projevů dermatomyozitidy u 64leté ženy s anamnézou ovariálního karcinomu.

Klíčová slova: dermatomyozitida, paraneoplastická dermatomyozitida, ovariální karcinom.

Paraneoplastic dermatomyositis

Dermatomyositis is ranked among chronic autoimmune connective tissue disease with disabilities, muscle and skin. The disease is probably caused by reaction of specific autoantibodies or immune complex reactions directed against the vascular component endomyzia. This autoimmune response may be started by infections (viruses, bacteria, parasites). UV rays and other medications are possible triggers. Around 20–25 % of cases of dermatomyositis is associated with the occurrence of cancer. The case report documents the emergence of typical clinical manifestations of dermatomyositis with 64 years old women with a history of ovarian cancer.

Key words: dermatomyositis, paraneoplastic, ovarian cancer.

Dermatol. praxi 2012; 6(4): 183–185

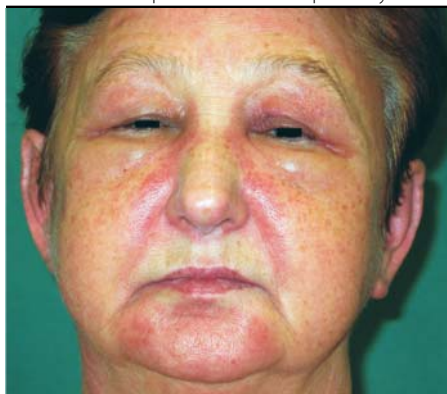
Úvod

Dermatomyozitidu (DM) řadíme mezi zánětlivé idiopatické myopatie s geneticky determinovanou autoimunitní poruchou, v jejímž důsledku dochází k postižení kůže a svalové tkáně (7). Někdy mohou být zasaženy i další orgánové systémy (intersticiální plicní fibróza, srdeční a kloubní postižení) a onemocnění se může také překrývat s jinými autoimunitními nemocemi (1). Vyskytují se však i varianty této nemoci bez klinicky zřejmého svalového postižení (klinicky amyopatická dermatomyozitida). Chybění klinicky zřejmého svalového postižení u DM může být pouze relativní, vzhledem k tomu, že kožní postižení může předcházet aktivitě svalového postižení o týdny až měsíce (2). DM se může projevit v kterémkoliv věku, ale nejčastější výskyt byl pozorován mezi 40. a 60. rokem života (1). Výskyt DM je celosvětový s incidencí přibližně 2–10 případů na 1 milion obyvatel za rok (5).

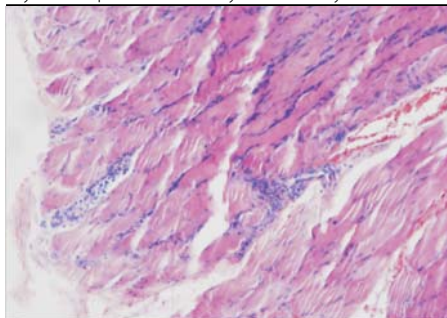
Popis případu

64letá pacientka byla přijata na naši kliniku v listopadu r. 2009 pro asi 2 měsíce trvající erytém obličeje s otoky očních víček charakteru heliotropního erytému (obrázek 1), s postupnou progresí kožního nálezu na krk a horní polovinu trupu (obrázek 2). Projevy byly subjektivně provázeny svěděním kůže a pálením očí. V klinickém obraze byla patrna také svalová slabost proximálních svalových skupin pletenců končetin a Gottronovy papuly na akrech. V osobní anamnéze byl údaj o léčené hypertenzi a zejména o nález ovariálního karcinomu, pro který byla pacientka operována

Obrázek 1. Vstupní nález s heliotropním erytémem



Obrázek 3. Barvení Giemsou 100x – atrofická svalová vlákna a kombinovaný intermyziální, perimyziální a perivaskulární lymfohistiocytární infiltrát

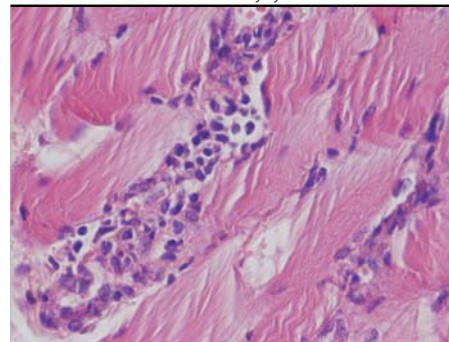


v lednu 2008 (hysterektomie + adnexektomie + lymfadenektomie pánevních uzlin) s histologickým nálezem serozního papilárního adenokarcinomu (GII, pT2aN1Mx). Následně pacientka podstoupila kůru 6 cyklů chemoterapie. Poté byla pacientka v pravidelném sledování onkologem a gynekologem bez známek relapsu onemocnění.

Obrázek 2. Exantém na horní polovině zad



Obrázek 4. HE 400x – stejný nález v detailu



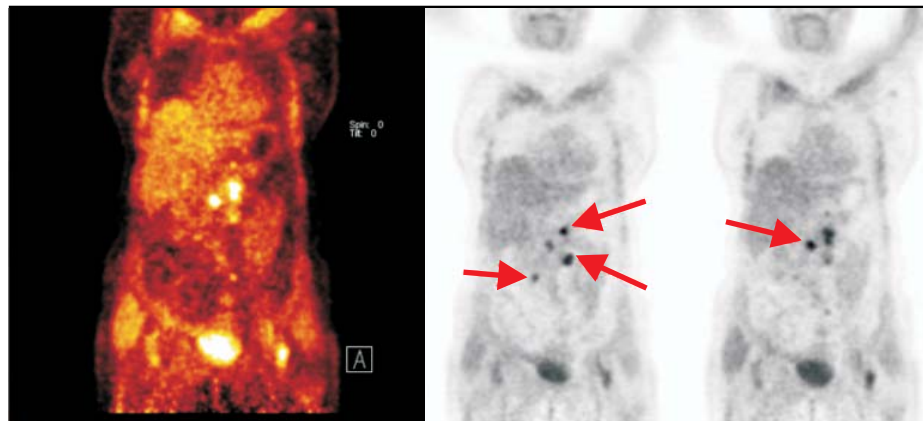
Klinické podezření na dermatomyozitidu bylo při hospitalizaci na naší klinice potvrzeno laboratorně elevací svalových enzymů (laktátdehydrogenáza, kreatinkináza, myoglobin), svalovou biopsií s nálezem lymfohistiocytárního infiltrátu v intermyziu i v perimyziu (obrázky 3, 4) a EMG vyšetřením (nález difuzního myogenního

postižení horních i dolních končetin). Vzhledem k anamnéze ovariálního karcinomu byl stav hodnocen jako velmi suspektní paraneoplastická dermatomyozitida. Pacientka byla následně předána do péče revmatologa a byla zahájena pulzní kortikoterapie Solumedrolem v celkové dávce 325 mg, následně se pokračovalo v udržovací kortikoterapii Medrolem v dávce 24 mg pro die s postupnou redukcí na 16 mg Medrolu pro die. Provedené PET/CT vyšetření prokázalo hypermetabolismus glukózy v lymfatických uzlinách zadního mediastina, retroperitonea, mezenteria, pánve a pravého třísla svědčící pro přítomnost viabilní nádorové tkáně (obrázky 5, 6). Histologické vyšetření extirpované lymfatické uzliny následně potvrdilo generalizaci základního onemocnění (adenokarcinom serózní metastatický) a pacientka byla předána do onkologické péče. Onkolog byla zahájena paliativní chemoterapie, stav však byl posléze komplikován pneumonií (H1N1 virus) a renální insuficiencí v rámci multiorgánového selhávání. Pacientka tedy byla předána do péče spádového zdravotnického pracoviště ke stabilizaci stavu před další onkologickou léčbou.

Diskuze

Etiologie DM není zcela jasná, předpokládá se, že DM vzniká u geneticky predisponovaných jedinců (HLA-B8, DR3 a DRw52), u nichž dochází k aberantní autoimunitní odpovědi na environmentální činitele. Těmito environmentálními činiteli může být UV záření (UVA i UVB spektrum), různé léky (hydroxyurea, chinidin, nesteroidní antiflogistika) a celá řada infekčních agens (coxsackie viry, echoviry, lidské retroviry). Vlivem těchto stimulů dojde u geneticky predisponovaného jedince ke ztrátě tolerance imunitního systému vůči některým buňkám vlastního těla a tím k zahájení autoimunitní reakce. Hlavní roli v této reakci hrají autoprotilátky, tvorba imunokomplexů a autoreaktivní T lymfocyty. Nejčastěji byly pozorovány zvýšené hodnoty ANA protilátek (u 60–80 % pacientů). Dále může být zvýšena celá řada dalších autoprotilátek specifických pro DM (anti-Mi-2, anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS), jejich výskyt se však dá prokázat pouze asi u 10–30 % pacientů s DM. V důsledku svalového postižení, vyvolaného autoimunitní reakcí, v krevním séru pozorujeme zvýšené hladiny kreatinkinázy (zejména CK-MM izoenzym). Hladina kreatinkinázy v séru může kolísat dle aktivity onemocnění, byla však pozorována i normální hladina kreatinkinázy u pacientů s DM, která je spojována s horší prognózou onemocnění (plicní postižení, asociace

Obrázky 5, 6. PET/CT nález hypermetabolizmu glukózy v retroperitoneálních, inguinálních a mezenterálních uzlinách



s malignitou). Kromě kreatinkinázy mohou být v krevním séru nalezeny také další patologicky zvýšené svalové enzymy (aldoláza, transaminázy a laktát-dehydrogenáza), jejich specifita však již není tak vysoká jako u kreatinkinázy (7). Mimo abnormálních výsledků laboratorních vyšetření je u pacientů s DM na elektromyogramu (EMG) přítomen nález charakteristické trias krátkých polyfázických potenciálů, fibrilací se stupňovitou vpichovou aktivitou a bizarních, nepravidelných vysokofrekvenčních potenciálů (tzv. vzor myopatie). V histologickém vyšetření svaloviny nacházíme ložiskovité změny v perimyziu a perivaskulární oblasti se smíšeným infiltrátem tvořeným T lymfocyty a histiocyty. K dosažení průkazného materiálu je nutná hluboká excize ze svalu. Nejprůkaznější je odběr tkáně z více míst cíleně zaměřený dle výsledku EMG. Histologické vyšetření kůže není pro DM zcela specifické a zejména v raném stadiu nelze DM odlišit od změn při lupus erythematoses (1). Pomocným diagnostickým vyšetřením může být také kapilaroskopie s nálezem keříčkovatění kapilár, dilatacemi vrcholků kliček a nálezem avaskulárních zón (5).

Onemocnění obvykle začíná chřipkovitými příznaky, artralgiemi nebo Raynaudovým fenoménem. Kožním nálezem typickým pro DM je červenofialový otok víček – tzv. heliotropní erytém (název heliotropní je odvozen od slova heliotropium, což je do fialova zabarvená květina). Dále bývá přítomen lividní erytém na čele, tvářích, krku a horních partiích trupu. Typický je také nález tzv. Gottronových papul, což jsou lividní ploché papuly až ložiska lokalizovaná nejčastěji nad klouby rukou, kolena nebo lokty. Periunguálně bývá patrný bolestivý erytém s teleangiektáziemi. Charakteristickým rysem je fotosenzitivita. Dominujícím příznakem je progresující svalová slabost a bolestivost postihující proximální svalové skupiny končetin, trupu a kr-

ku. Při těžším průběhu můžeme pozorovat např. dysfagie, rinolalie, chrapot a dušnost vzniklé v důsledku myopatie zúčastněných svalů (5).

V raném stadiu může DM imitovat projevy kontaktního ekzému, psoriázy, polymorfní světlé erupce, atopického ekzému, seboroického dermatitidy a lichen planus. V pozdější fázi může být někdy obtížné odlišit projevy DM od změn typických pro lupus erythematoses (7), dále pak různé druhy myopatií (toxické a endokrinní myopatie, myopatie indukované léky) (5).

Kolem 20–25 % případů DM je spojováno s výskytem nádorového onemocnění. Nejčastěji diagnostikovanými nádory spojenými s DM jsou u mužů nádory plic a GIT, u žen nádory prsu a vaječníků. V období do pěti let od stanovení diagnózy DM je riziko vzniku ovariálního karcinomu u žen s DM až 16,7x vyšší než u žen bez DM. V období do 1 roku od stanovení diagnózy je toto riziko až 32x vyšší. Z tohoto důvodu je doporučováno u všech žen s DM provedení gynekologického vyšetření s opakováním jednou za půl roku, a to minimálně po dobu 2 let od stanovení diagnózy DM. Vhodné je také laboratorní vyšetření hladin onkomarkeru CA-125 a provedení transvaginální ultrasonografie. Obecně nejčastěji pozorovaným typem nádoru u pacientů s DM jsou karcinomy, zatímco sarkomy a lymfoproliferativní malignity se vyskytují méně často. Z kožních nádorů byl zaznamenán současný výskyt melanomu, Kaposiho sarkomu a mycosis fungoides (4, 6, 7, 8).

Lékem volby u DM je systémová terapie kortikoidy (prednisolon 0,5–1 mg/kg), případně v kombinaci s dalšími imunosupresivy (metotrexát, cyklosporin, cyklofosfamid). V některých případech mohou být účinná antimalarika. Několik případů DM rezistentních na konvenční imunosupresivní terapii bylo úspěšně léčeno také inhibitory TNF α (tumor necrosis factor α). Zkušenosti s anti-TNF α léčbou v této indikaci však

doposud nejsou příliš velké, navíc je zde riziko spuštění jiného autoimunitního onemocnění. U dospělých pacientů je většinou nutná dlouhodobá léčba (7).

Terapie paraneoplastické DM je založena zejména na léčbě samotného nádorového onemocnění. Na rozdíl od jiných forem DM je paraneoplastická forma často rezistentní ke kortikoidní terapii (4).

Prognóza onemocnění se zlepšuje s včasnou diagnózou a léčbou, současný výskyt malignity vyhlídky zhoršuje (5). Příčinou úmrtí dospělých pacientů s DM je nejčastěji skrytá malignita, srdeční a plicní postižení, při dlouhodobé imunosupresivní terapii pak komplikace plynoucí z této léčby. Mortalita pacientů s DM se pohybuje mezi 10–20 % (1).

Závěr

Úzká vazba mezi nádorovým onemocněním a DM je podporována na jedné straně

ústupem projevů DM při úspěšné terapii malignity a na druhé straně vznikem projevů DM při relapsu nádorového onemocnění (3). Vzhledem k tomu, že paraneoplastická DM představuje až 25 % všech případů DM, je nutné u všech případů provedení komplexního vyšetření včetně onkologického screeningu. U žen je vhodné, s ohledem na statistická data, onkologický screening zaměřit zejména na ovariální tumory (onkomarker CA-125, UZ vaginální vyšetření, gynekologické vyšetření).

Literatura

1. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3rd edition. Springer 2009; 1712p.
2. Gerami P, et al. A systematic review of adult-onset clinically-amyopathic dermatomyositis: a missing link in the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. J Am Acad Dermatol 2006; 54: 597–613.
3. Murgic J, et al. Dermatomyositis as paraneoplastic syndrome of peritoneal and ovarian relapse after long-term complete remission in patient with metastatic bilateral breast cancer. Coll Antropol. 2012; 36(1): 325–329.

4. Sigurgeirsson B, et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Engl J Med. 1992; 326: 363–367.

5. Štork J, et al. Dermatovenerologie. Galén 2008: 502p.

6. Titulaer MJ, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. European Journal of Neurology 2011; 18: 19–27.

7. Wolff K, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th edition. McGraw-Hill, 2008: 2402p.

8. Zampieri Z, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: A further intriguing link. Autoimmunity reviews. 2010; 9(6): 449–453.

Článek přijat redakcí: 10. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 1. 10. 2012

MUDr. Jan Šternberský

Klinika chorob kožních a pohlavních FN a LF Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
jan.sternbersky@fnol.cz
