

Piotr Gietka¹, Lidia Rutkowska-Sak¹, Barbara Lisowska²

¹Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. n. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. Adama Grucy w Otwocku

Przedruk z *Reumatologia* 2014; 52, 2: 142–145; DOI: 10.5114/reum.2014.42801

Zapalenie mięśni w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Myositis in the course of the systemic form juvenile idiopathic arthritis

Streszczenie

Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów stanowi ok. 10% wszystkich zachorowań na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i w równej mierze dotyczy chłopców i dziewczynek. Charakteryzuje się bólami i/lub obrzękami stawów, wysoką nawracającą gorączką, polimorficzną wysypką skórą i często objawami ze strony innych narządów.

Obserwuje się hepatosplenomegalię, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenia błon surowiczych, wysokie wskaźniki ostrego procesu zapalnego. Często występują bóle stawów, rzadko natomiast stwierdza się zapalenie mięśni. Przedstawiono przypadek 22-letniego chorego z postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, z dominującymi w początkowym okresie choroby stanami gorączkowymi i objawami zapalenia mięśni, głównie międzyżebrowych. Omówiono obraz kliniczny, problemy diagnostyczne i leczenie.

Słowa kluczowe

młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, zapalenie mięśni, kanakinumab

Summary

The systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) represents approximately 10% of all cases of JIA, there is no difference in onset rate between boys and girls. SJIA is characterized by pain of the joints, high, remitting fever, polymorphous skin rash and symptoms in other organs.

Hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, serositis, features of acute inflammation are observed. Often there is pain of the joints. But myositis is observed rarely. The presented case is 22-years-old male suffering from the systemic JIA, with fevers and myositis symptoms (mainly intercostal muscles) dominating in the initial stage of the disease. Discussed was the clinical image, diagnostic issues and treatment.

Key words

juvenile idiopathic arthritis, myositis, canakinumab

Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) stanowi ok. 10% wszystkich zachorowań na MIZS i w równej mierze dotyczy chłopców i dziewczynek. Charakteryzuje się bólami stawów, wysoką nawracającą gorączką, polimorficzną wysypką skórą i często objawami ze strony innych narządów. U 50% dzieci stwierdza się zapalenie osierdzia i/lub opłucnej, rzadziej obserwowane jest zapalenie mięśnia sercowego. U części chorych występuje uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony. Objawy ze strony narządu ruchu to przede wszystkim bóle stawów, rzadziej stwierdza się zapalenie stawów. Objawom stawowym towarzyszą niekiedy bóle mięśni, natomiast zapalenie mięśni praktycznie nie występuje. U ok. 50% chorych zwykle w okresie kilku miesięcy rozwija się przewlekłe zapalenie stawów, które stanowi później główny problem kliniczny [1–4].

Opis przypadku

U obecnie 22-letniego pacjenta pierwsze objawy choroby pojawiły się w 12. roku życia. U chłopca obserwowano wtedy stany gorączkowe, przelotne drobnoplamiste wysypki skórne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych i śledziony. Z tego powodu chłopiec był hospitalizowany na oddziale ogólnopediatrycznym. W czasie hospitalizacji u chłopca stwierdzono ponadto podwyższone wskaźniki laboratoryjne procesu zapalnego: OB 112 mm/h, CRP 156 mg/l (norma < 10 mg/l), trombocytozę ($860 \times 10^3/\mu\text{l}$), leukocytozę ($23,5 \times 10^3/\mu\text{l}$). Wykluczono zakażenie wirusem Epsteina-Barr (EBV), cytomegalią (CMV), parwowirusem B19, prątkiem gruźlicy, krętkiem *Borrelia burgdorferi* oraz chorobę rozrostową krwi. Nie stwierdzono obecności autoprzeciwciał i antygeny HLA-B27.

U dziecka rozpoznano układową postać MIZS i do leczenia wprowadzono prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę oraz metotreksat (MTX) w dawce 15 mg/m² p.c., uzyskując ustąpienie objawów klinicznych i normalizację wyników badań laboratoryjnych. Po 26 miesiącach terapii z uwagi na uzyskaną remisję choroby leczenie zakończono.

Przez 2 kolejne lata chłopiec czuł się dobrze, nie obserwowano objawów MIZS. W 17. roku życia pojawiły się ponownie stany gorączkowe, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony i wątroby. W okresie zwyczajnej temperatury ciała dziecko skarżyło się na bardzo silne bóle mięśni, głównie międzyżebrowych. Chłopiec był ponownie hospitalizowany na oddziale ogólnopediatrycznym. W badaniach

laboratoryjnych stwierdzono: OB 116 mm/h, CRP 234 mg/l, Hb 12,7 g/dl, erytrocyty $4,55 \times 10^6/\text{ml}$, leukocyty $36,1 \times 10^3/\text{ml}$, płytki krwi $654 \times 10^3/\text{ml}$; ponadto: CK 1280 j./l (norma < 180 j./l), LDH 930 j./l (norma < 651 j./l), GOT 216 j./l, GPT 78 j./l, ferrytyna 7258 ng/ml (norma < 156 ng/ml). Nie wykazano obecności autoprzeciwciał (ANA, Jo-1, RF). Ponownie wykluczono posocznicę, zakażenie EBV, CMV, HBV, HCV, HIV, *Mycoplasma pneumoniae*. W biopsji szpiku nie stwierdzono cech choroby rozrostowej i patologicznej hemofagocytozy. W badaniu rentgenowskim (RTG) klatki piersiowej stwierdzono zapalenie lewej opłucnej, badanie elektromiograficzne wykazało cechy uszkodzenia miogenego mięśni. U dziecka wysunięto podejrzenie zapalenia wielomięśniowego.

W leczeniu zastosowano: glikokortykosteroidy, w tym podano 5 pulsów metyloprednizolonu (15 mg/kg m.c. na dobę), a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę, metotreksat (MTX) – 25 mg tygodniowo, cyklosporynę A (CsA) – 3 mg/kg m.c. na dobę. Chłopca przewieziono do Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii w Warszawie w celu dalszego leczenia – w dniu przyjęcia stan ogólny dziecka był dobry, w badaniu przedmiotowym poza cechami „cushingoidalnymi” i rozstępami skóry nie stwierdzono innych odchyśleń od stanu prawidłowego. Wyniki badań laboratoryjnych: podwyższone wskaźniki ostrego procesu zapalnego – OB 66 mm/h, CRP 60 mg/l, wysoka leukocytoza ($50,7 \times 10^3/\text{ml}$), nadpłytkowość ($723 \times 10^3/\text{ml}$). Aktywność CK, GOT, GPT była prawidłowa, obserwowano hiperferrytynemię 4563 ng/ml i nieznacznie podwyższoną wartość LDH (930 j./l). W badaniu RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej nie stwierdzono nieprawidłowych cech.

Kontynuowano terapię prednizonem, MTX i CsA. Przy próbach zmniejszenia dawki prednizonu każdorazowo obserwowano nawrót stanów gorączkowych, bólów mięśni międzyżebrowych, z uczuciem duszności i niepokojem dziecka, bez objawów zapalenia opłucnej i osierdzia. Ponadto chłopiec skarżył się na bóle stawów kolanowych i barkowych. W badaniu USG tych stawów stwierdzono cechy zapalenia (obecność płynu z obrzękiem błony maziowej). Z uwagi na utrzymujące się objawy przewlekłego zapalenia stawów zweryfikowano rozpoznanie i rozpoznano postać układową MIZS z towarzyszącym zapaleniem mięśni. Po 4 miesiącach prowadzonego leczenia (prednizon, MTX + CsA) nie uzyskano zadowalającej poprawy (utrzymujące się zapalenie stawów i wysokie wartości OB, CRP).

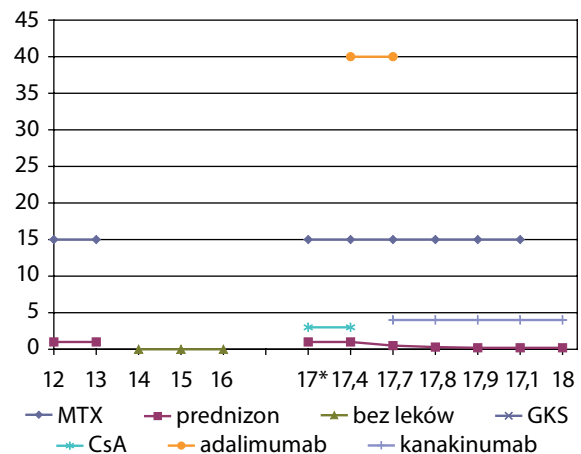
Zmodyfikowano dotychczasowe leczenie i zastosowano adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie podskórnie (anty-TNF), kontynuując podawanie prednizonu i MTX w dotychczasowych dawkach. Ta terapia również okazała się nieskuteczna i po kolejnych 3 miesiącach zamiast adalimumabu zastosowano inhibitor IL-1 – kanakinumab (anty-IL-1) w dawce 4 mg/kg m.c. co 4 tygodnie, uzyskując już po pierwszym podaniu tego leku ustąpienie objawów zapalenia stawów, normalizację wskaźników laboratoryjnych procesu zapalnego (ryc. 1).

Obecnie chory pozostaje nadal pod opieką Kliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii, czuje się dobrze, w ramach leczenia otrzymuje kanakinumab w dotychczasowej dawce, MTX 25 mg tygodniowo, prednizon 2,5 mg co drugi dzień. Nadal w badaniach immunologicznych nie stwierdza się obecności autoanticypiał (ANA, RF, aPL).

Omówienie

Przebieg choroby u opisanego pacjenta potwierdza obserwowane często zarówno trudności diagnostyczne, jak i terapeutyczne w odniesieniu do postaci układowej MIZS. O ile początek choroby był typowy dla tej postaci MIZS, a zastosowane leczenie pozwoliło w stosunkowo krótkim czasie uzyskać wieloletnią remisję choroby, o tyle w przypadku nawrotu (drugiego rzutu) obraz kliniczny był niejednoznaczny. U dziecka dominowały wtedy stany gorączkowe i objawy związane z zapaleniem mięśni. Jakkolwiek bóle mięśniowe należą do typowego obrazu klinicznego uMIZS, to obiektywne objawy zapalenia mięśni (patologiczny zapis EMG, podwyższona aktywność enzymów mięśniowych) wyjątkowo rzadko obserwuje się w przebiegu tej choroby [5–8]. Z tego względu podejrzenie zapalenia wielomięśniowego na podstawie kryteriów diagnostycznych tej choroby w tym okresie choroby było uzasadnione (tab. 1.) [9].

Wykonane u pacjenta badania wirusologiczne i parazytologiczne pozwoliły wykluczyć inne przyczyny



17* – 5 pulsów metyloprednizolonu 15 mg/kg m.c.

Ryc. 1. Leczenie farmakologiczne

miopatii (infekcja EBV, CMV, HBV, HCV, włośnica). Obserwowane wysokie stężenia ferrytyny, aminotransferaz, dehydrogenazy kwasu mlekowego i triglicerydów, z towarzyszącą gorączką i zmianami skórnymi, wymagały różnicowania z wtórnym zespołem hemofagocytarnym, zwanym zespołem aktywacji makrofaga [10–12], jednak niestwierdzenie objawów hematologicznych (pancytopenii) i prawidłowy obraz histopatologiczny szpiku pozwoliły na wykluczenie tego powikłania. Z chwilą pojawienia się objawów zapalenia stawów, mimo prowadzonego leczenia, w diagnostyce różnicowej brano pod uwagę uMIZS z towarzyszącym zapaleniem mięśni oraz zespół nakładania uMIZS i zapalenia wielomięśniowego. Obserwowany w dalszym przebiegu obraz kliniczny charakteryzujący się objawami przewlekłego zapalenia stawów, przy braku objawów klinicznych i laboratoryjnych zapalenia mięśni, ostatecznie pozwolił na rozpoznanie uMIZS. Poważnym problemem u opisywanego dziecka były trudności terapeutyczne w okresie nawrotu choroby.

Początkowo prowadzona terapia skojarzona prednizonem, MTX i cyklosporyną A, a następnie prednizonem, MTX i adalimumabem nie przyniosła zadowalającej poprawy (utrzymywały się objawy zapalenia stawów i wysokie wskaźniki laboratoryjne

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zapalenia skórno-mięśniowego lub wielomięśniowego wg Bohana i Petera [9]

- | | |
|----|---|
| A. | Symetryczne osłabienie mięśni proksymalnych obręczy biodrowej i barkowej z dysfagią lub zajęcie mięśni oddechowych bądź bez tych objawów |
| B. | Podwyższona aktywność enzymów mięśniowych (CK, AspAT, LDH, aldolaza) |
| C. | Typowe zmiany w badaniu EMG |
| D. | Wynik biopsji wskazujący na zapalenie i martwicę |
| E. | Typowe zmiany skórne – rumień heliotropowy z obrzękiem okolicy oczodołów, objaw Gottrona (rumień z hiperkeratozą, zmiany zanikowe lub grudkowe nad drobnymi stawami rąk, stawami łokciowymi i kolanowymi) |

Pewne rozpoznanie – 4 kryteria, czyli 3 z A/B/C/D i obowiązkowo E

Prawdopodobne rozpoznanie – 3 kryteria, czyli 1 z A/B/C/D i obowiązkowo E

Możliwe rozpoznanie – 2 kryteria, czyli 1 z A/B/C/D i obowiązkowo E

ostrego procesu zapalnego). Dopiero wprowadzenie do leczenia kanakinumabu stanowiło prawdziwy przełom w leczeniu dziecka, u którego obserwowano całkowite ustąpienie objawów klinicznych i normalizację laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego, co umożliwiło istotne zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów.

W ostatnich latach dowiedziono, że w etiopatogenezie uMIZS, w przeciwieństwie do pozostałych postaci choroby, główną rolę odgrywa zaburzenie genów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej powodujących m.in. aktywację IL-6 oraz receptora IL-1 [13]. Stąd zapewne dobry efekt terapeutyczny kanakinumabu u opisanego pacjenta.

Rozpoznanie postaci układowej MIZS jest trudne i wymaga dużego doświadczenia lekarza prowadzącego. Leczenie tej choroby również nierzadko stanowi prawdziwe wyzwanie dla reumatologa. I chociaż medycyna nadal nie dysponuje leczeniem przyczynowym MIZS, to coraz powszechniej stosowane leczenie biologiczne daje olbrzymią nadzieję na skuteczną terapię tej ciężkiej ogólnoustrojowej choroby [14–17].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Woo P. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature Clinical Practice: Rheumatology* 2006; 2: 28-34.
2. De Benedetti F. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis – Basic science for the clinician. *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2005; 3: 122-136.
3. Cassidy JT, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Cassidy JT, Petty RE, eds. W. B. Saunders Co., Philadelphia 2001; 218-322.
4. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: New developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:655-664.
5. Lindehammar H, Lindvall B. Muscle involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 1546-1554.
6. Rosenbaum R. Neuromuscular complications of connective tissue diseases. *Muscle Nerve* 2001; 24: 154-169.
7. Hedengren E, Knutson LM, Haglund-Akerlind Y, Hagelberg S. Lower extremity isometric joint torque in children with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 69-76.
8. Lindehammar H, Backman E. Muscle function in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1159-1165.
9. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 255-286.
10. Gietka P, Wieteska-Klimczak A, Smorzewska-Kiljan A i wsp. Reaktywne zespoły hemofagocytarne u dzieci z chorobami reumatycznymi. *Reumatologia* 2011; 49: 96-107.
11. Gietka P. Macrophage activation syndrome – szczególna postać wtórnego zespołu hemofagocytarnego u dzieci z układowymi zapalnymi chorobami tkanki łącznej. *Lekarz* 2005; 9: 103-109.
12. Cimaz R, Van Scheven A, Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13582.
13. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 545-555.
14. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465-482.
15. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II study to evaluate dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 557-567
16. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396-2406.
17. Cimaz R, Cazalis MA, Gerloni V, et al. IL1 and TNF gene polymorphisms in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 900-904.

Adres do korespondencji:

dr med. Piotr Gietka
Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego
Instytut Reumatologii
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher
ul. Spartańska 1
02-637 Warszawa
tel. +48 22 844 87 74
e-mail: malgieta@o2.pl