

Zapalenie skórno-mięśniowe współistniejące z dwoma różnymi nowotworami u jednej chorej – obserwacje 4-letnie

The association between dermatomyositis and two different neoplasms in one patient – 4 years' observations

Danuta Bobrowska-Snarska, Lidia Ostanek

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie,
kierownik Kliniki dr hab. med. Marek Brzosko, prof. PAM

Słowa kluczowe: objawy paraneoplazmatyczne, rak jajnika, rak macicy, zapalenie skórno-mięśniowe.

Key words: paraneoplastic syndrome, ovarian cancer, uterus cancer, dermatomyositis.

Streszczenie

Zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis* – DM) często współistnieje z chorobami nowotworowymi, dlatego rozważa się uznanie go za zespół paranowotworowy. Mechanizmy patogenetyczne odpowiedzialne za to współistnienie nie są jednak w pełni poznane. Pierwsze pięć lat od rozpoznania DM to okres największego ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego, chociaż choroba nowotworowa może ujawnić się przed DM lub w trakcie jego rozpoznania. Typy nowotworów złośliwych stwierdzane u osób z DM są zbliżone do występujących w populacji ogólnej, najczęściej spotyka się nowotwory jajnika, płuc, przewodu pokarmowego, sutka i chłoniaki niezłośliwe.

We współwystępowaniu DM i nowotworu dużą rolę odgrywa wiek. Zależność ta jest istotnie większa u starszych chorych w porównaniu z młodszymi, a największa częstość zachorowań występuje w wieku 40–69 lat.

W pracy przedstawiono przypadek 60-letniej chorej na DM i nowotwór sutka w wywiadzie oraz ze współistniejącymi nowotworami jajnika i macicy. Pacjentkę poddano leczeniu operacyjnemu i chemioterapii. W czasie 11-miesięcznej obserwacji od czasu zakończenia leczenia stan chorej był dobry, zaprzestano leczenia farmakologicznego. Nawrót objawów odpowiadających DM był powodem ponownej diagnostyki, która wykazała obecność zmian budzących podejrzenie, że są to zmiany przerzutowe raka jajnika do tkanki podskórnej brzucha.

Wstęp

Choroby zapalne mięśni, należące do najrzadziej występujących układowych chorób tkanki łącznej, stanowią niejednorodną grupę schorzeń. Charakteryzuje je

Summary

The association between dermatomyositis (DM) and malignancy has been recognized for a long time. Dermatomyositis has been assessed as a paraneoplastic syndrome. The pathogenesis of this co-morbidity is poorly understood.

Dermatomyositis precedes the neoplasm in some cases, in other it may occur together with the neoplasm and sometimes the neoplasm may occur first. The higher risk of the development of the neoplasm occurs during the first five years of the diagnosis of DM. Primary tumours occur in ovaries, lungs, gastrointestinal tract, breast and lymphonodes.

The prognosis of the neoplasm development depends on age. The incidence of neoplasm in adults is higher than in young persons. The peak incidence occurs between the ages of 40 and 69 years. We present a case report of a 60-year-old woman with the diagnosis of DM and breast cancer and coinciding female genital tract cancers. The patient underwent the surgery and chemotherapy. The patient was observed for 11 months after completion of treatment and she was in good condition. The relapse of DM symptoms was the reason for cancer rescreening and the metastases of ovarian cancer to subcutaneous tissue of the abdomen were found.

obecność zmian zapalnych w mięśniach o różnym nasileniu, nie do końca poznanej etiologii oraz immunologicznej patogenezie, w której uczestniczą mechanizmy komórkowe i/lub humoralne. Zmiany pierwotnie poja-

Adres do korespondencji:

dr med. Danuta Bobrowska-Snarska, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych PAM, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin, tel. +48 91 425 33 37, e-mail: kl.reumatologii@pam.szczecin.pl

Praca wpłynęła: 5.07.2010 r.

wiają się w mięśniach szkieletowych, jednak zapalne miopatie są często skojarzone z wyraźnymi objawami ogólnoustrojowymi, a zwłaszcza zajęciem płuc, serca lub przewodu pokarmowego.

Wyróżnia się trzy zasadnicze podgrupy miopatii zapalnych: zapalenie wielomięśniowe (*polymyositis* – PM), zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis* – DM) i wtórne zapalenie mięśni (*inclusion body myositis* – IBM).

Według Bohana i Petera [1] obok idiopatycznych postaci wyróżnić można jeszcze kilka typów tych schorzeń:

- zapalenie skórno-mięśniowe lub PM towarzyszące złośliwym nowotworom narządowym,
- dziecięce DM (*juvenile dermatomyositis* – JDM) lub dziecięce PM (*juvenile polymyositis* – JPM) charakteryzujące się zapalnymi zmianami naczyniowymi,
- DM lub PM towarzyszące układowym chorobom tkanki łącznej, obejmujące zarówno zdefiniowane choroby tkanki łącznej, jak i zespoły nakładania,
- inne rzadkie postaci: ziarniniakowe, eozynofilowe, ograniczone.

W 1995 r. Whitmor [2] zmodyfikował ten podział, wyodrębniając mało jeszcze poznaną odmianę DM bez zmian mięśniowych (*dermatomyositis sine myositis*, *amyopathic dermatomyositis* – ADM).

Współistnienie DM z nowotworami dotyczy tylko ludzi dorosłych [3], częstość ich występowania oceniana jest przez różnych autorów na 6–60% [4–6]. Wśród czynników ryzyka wystąpienia nowotworu wymienia się: wiek chorego (5. dekada życia lub starsi), płeć męską, złą odpowiedź na leczenie, brak objawu Raynauda oraz brak przeciwciał swoistych dla miopatii zapalnych [4, 7–10]. Wiek odgrywa również dużą rolę we współwystępowaniu nowotworów z DM. Zależność ta jest istotnie większa u starszych chorych w porównaniu z młodszymi, a największą częstość występowania nowotworów z DM opisywano u chorych w wieku 40–69 lat [4].

Nowotwory zwykle stwierdza się już w okresie rozpoznania DM lub w ciągu pierwszych 2 lat trwania choroby. Niektórzy autorzy wyrażają opinie, że czas ten należy wydłużyć do 5 lat [10]. W pewnym odsetku przypadków objawy choroby nowotworowej wyprzedzają wystąpienie klinicznych objawów DM [11, 12].

Najczęściej stwierdzanymi nowotworami towarzyszącymi DM są nowotwory jajnika, płuc, przewodu pokarmowego, sutka oraz chłoniaki nieziarnicze [4, 13–15]. Objawy DM zazwyczaj ustępują po wyleczeniu nowotworu, mogą jednak nawracać wraz ze wznową procesu rozrostowego [14, 16].

Autorzy przedstawiają przypadek chorej obciążonej przebytą chorobą nowotworową sutka, u której objawy DM wiązały się ze współistnieniem nowotworów macicy, jajnika oraz łagodnej zmiany rozrostowej w jelicie.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 60 lat, po amputacji piersi lewej wraz z okolicznymi węzłami chłonnościami i po chemioterapii przed 19 laty z powodu naciekającego, przewodowego raka sutka z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych, została przyjęta do Kliniki w celu diagnostyki postępującej miopatii i zmian skórnych.

Wywiad rodzinny obciążony był również chorobą nowotworową – matka chorej zmarła z powodu raka jajnika.

Sześć miesięcy przed przyjęciem do Kliniki na skórze przedramion u pacjentki wystąpiły zmiany rumieniowo-obrzękowe, rozprzestrzeniające się na skórę kończyn górnych, twarzy oraz okolice oczodołów. Towarzyszył im nasilający się świąd. Kilka tygodni później wykwitły rumieniowo-naciekowe pojawiły się w obrębie skóry nad stawami barkowymi i na dekolcie, a na grzbietowej powierzchni stawów międzypaliczkowych, śródrečno-paliczkowych, nadgarstkowych, łokciowych i kolano-nych. Miały one charakter wyraźnie odgraniczonych, sinoczerwonych grudek, z tendencją do powierzchownego złuszczenia. Zmianom skórnym towarzyszyło symetryczne, postępujące osłabienie i bolesność uciskowa mięśni obręczy biodrowej i barkowej, pojawiły się zaburzenia połykania. Do objawów osłabienia mięśni dotyczyły bóle stawów obwodowych, złe samopoczucie i uczucie stałego zmęczenia.

W wykonanych ambulatoryjnie badaniach nie stwierdzono odchyień w obrazie krwi obwodowej, stężenia aminotransferaz: asparaginianowej (AspAT) i alani- nowej (AlAT), oraz kinazy kreatynowej (CPK) były prawidłowe, odczyn opadania krwinek czerwonych (OB) wynosił 10 mm/h.

Dwa miesiące później, po przyjęciu do Kliniki w badaniu przedmiotowym stwierdzono symetryczne osłabienie mięśni obręczy barkowej i biodrowej z bolesnością uciskową tych grup mięśni. Dyskretne zaniki mięśni dotyczyły głównie mięśni nad- i podgrzebieniowych oraz pośladowych. Skóra twarzy była zaczerwieniona, obrzęknięta, z sinoczerwonym rumieniem wokół oczodołów. Obecny był rumień na dekolcie oraz objaw „szala” w obrębie karku, górnej części tułowia i zewnętrznych powierzchni ramion. Objaw i grudki Gottrona dotyczyły skóry nad wieloma stawami (stawy śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe, nadgarstkowe, łokciowe i kolano- we).

Stwierdzono nieznaczny wzrost stężenia CPK 164 j./l (norma do 146 j./l), dehydrogenazy mleczanowej (LDH) do 406 j./l (norma do 214 j./l), immunoglobuliny E do 870 jm./ml (norma do 100 jm./ml). Stężenia przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (anty-TG) i tyreoperoksydazie (anty-TPO) dwukrotnie przekraczały górne wartości zakresu normy, przy prawidłowych stężeniach hormonu tyreotro-

powego (TSH), wolnej trijodotyroniny (FT3) i wolnej tyroksyny (FT4). Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) o plamkowym typie świecenia występowały w mianie 1 : 640. Nie wykazano obecności przeciwciał swoistych dla miopatii zapalnych (*myositis specific antibodies* – MSA) ani związanych z zapaleniem mięśni (*myositis associated antibodies* – MAA).

W badaniu elektromiograficznym wykazano obecność cech typowych dla zapisu miogennego. W badaniu histopatologicznym wycinka skórno-mięśniowego z mięśnia nadgrzebieniowego stwierdzono cechy typowe dla zmian w przebiegu DM.

W leczeniu zastosowano 3 pulsy metylprednizolonu dożylnie w dawce 500 mg/dobę, a następnie kontynuowano leczenie prednizolonem doustnie w dawce 20–30 mg/dobę.

Z uwagi na przebytą chorobę nowotworową, wiek chorej, znaczne nasilenie objawów skórnych z towarzyszącym świądem i brak serologicznych markerów swoistych dla miopatii zapalnych rozszerzono diagnostykę uwzględniającą współistnienie procesu rozrostowego.

W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej poza drobnymi zrostami optucnymi u podstawy płuc nie stwierdzono zmian.

W badaniu endoskopowym przewodu pokarmowego nie stwierdzono zmian, w poprzecznicy obserwowano 2 polipy, które usunięto kleszczykami. Badaniem histopatologicznym rozpoznano *adenoma tubulare cum neoplasia intraepithelialis gradus minoris*.

W scyntygrafii układu kostnego obraz był prawidłowy.

W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej w miednicy mniejszej stwierdzono obecność torbielowatej zmiany o średnicy 4 cm, której punktu wyjścia jednoznacznie nie określono, sugerując jednak zmianę w jajniku. W USG narządu rodowego w rzucie przydatków prawych potwierdzono obecność torbieli o nierównych ścianach i bezechowej zawartości o średnicy 50 mm, w zagłębieniu odbytniczo-macicznym stwierdzono znaczną ilość wolnego płynu. Stężenia markerów nowotworowych: Ca 125, 19,9 mieściły się w zakresie normy. Chorą, z rozpoznaniem zapalenia skórno-mięśniowego prawdopodobnie w przebiegu choroby nowotworowej, przekazano do Kliniki Rozrodczości i Ginekologii w celu dalszej diagnostyki i leczenia – usunięto trzon macicy z przydatkami oraz sieć większą. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka jajnika (*carcinoma papillare serosum*), a w obrębie trzonu macicy stwierdzono raka błony śluzowej trzonu macicy (*adenocarcinoma endometrioides intramucosum*) i raka jajnika (*carcinoma papillare serosum*).

Po leczeniu operacyjnym rozpoczęto chemioterapię. Po skończonych VI cyklach leczenia wykonano kontrolną laparoskopię – obraz był prawidłowy. W trakcie chemio-

terapii obserwowano całkowite ustąpienie zmian skórnych i mięśniowych. Odstąpiono od leczenia prednizolem. Przez 11 miesięcy stan chorej był bardzo dobry, ustąpiły objawy mięśniowe i wyraźnie złagodniały zmiany skórne. Po tym okresie stwierdzono nawrót miopatii, świądu skóry i zmian skórnych o charakterze i nasileniu obserwowanym wcześniej. Zwracano uwagę zwiększenie stężeń: CPK – 367 j./l (norma 26–140 j./l), LDH – 406 j./l (norma 135–214 j./l), aldolazy – 8,9 j./l (norma do 7,6 j./l) i markeru nowotworowego Ca 15,3 – 28,1 j./ml (norma < 25 j./ml). Parametry ostrej fazy tylko nieznacznie przekraczały zakres normy: OB – 23 mm/h (norma do 15 mm/h), stężenie CRP – 13,1 mg/l (norma do 5 mg/l). Wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, w której uwidoczono drobne ogniska w tkance podskórnej, budzące podejrzenie przerzutów raka jajnika. Pacjentka nie wyraziła zgody na dalszą diagnostykę. Kobieta żyje (12 miesięcy), nie zgłasza się na wizyty kontrolne.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek jest przykładem współwystępowania nowotworu z DM. W wielu doniesieniach podkreśla się związek DM z nowotworami [17]. Typ nowotworu może różnić się w zależności od badanej grupy etnicznej (np. nowotwory jamy nosowo-gardłowej częściej występują w populacjach azjatyckich) [18–20]. Dourmishev [16], na podstawie wyników badań własnych, przedstawił częstsze, w powiązaniu z DM, występowanie raka płuc u mężczyzn oraz narządów rodnych i sutka u kobiet. W prezentowanym przypadku stwierdzono występowanie 2 nowotworów równocześnie, czego nie opisywano w dostępnym piśmiennictwie. Nowotwory te dotyczyły jajnika i macicy, a więc narządów najczęściej zajętych przez proces nowotworowy w przypadku DM u kobiet.

Dourmishev i wsp. [16] oraz Sigurgeirsson i wsp. [6] obserwowali częstsze występowanie nowotworów u kobiet z DM, aczkolwiek Fung i wsp. [19], a także Selvaag i wsp. [21] opisują częstsze występowanie nowotworów u mężczyzn.

Związek czasowy między wystąpieniem nowotworu a zapaleniem mięśni pozostaje niejasny. W prezentowanym przypadku choroba nowotworowa wystąpiła po raz pierwszy 19 lat przed pojawieniem się DM i dotyczyła sutka. W wielu doniesieniach podkreśla się, że ryzyko wystąpienia nowotworu jest największe w ciągu 2–5 lat od momentu rozpoznania choroby. Callen [22] sugeruje, że nowotwory złośliwe związane z DM w ok. 1/3 przypadków ujawniają się przed, w 1/3 przypadków wraz z rozpoznaniem DM, a w 1/3 po jego ustaleniu. Nowotwory narządu rodowego u chorej stwierdzono w tym samym

czasie, w którym rozpoznano DM. Trudno natomiast ustalić, jaki związek z wystąpieniem DM miała wcześniejsza choroba nowotworowa sutka u chorej.

Patomechanizmy współwystępowania nowotworu w przebiegu DM pozostają nadal niejasne. Uwzględnia się zaburzenia funkcji układu immunologicznego z dysfunkcją mechanizmów kontroli immunologicznej, predyspozycje genetyczne (obciążony wywiad rodzinny u chorej) oraz wpływ czynników środowiskowych, w tym czynników infekcyjnych, zwłaszcza zakażenie wirusem Epsteina i Barr [4]. O zaburzeniach odpowiedzi immunologicznej u chorej może świadczyć występowanie przeciwciał przeciwdrożdżycowych o nieswoistym charakterze, przy braku obecności przeciwciał mięśniowo swoistych, jak również obecność przeciwciał przeciwtarczycowych.

Osobnym zagadnieniem jest charakter zmiany rozrostowej stwierdzanej w jelicie grubym. Jakkolwiek rozpoznanie histopatologiczne: *adenoma tubulare cum neoplasia intraepithelialis gradus minoris*, sugeruje jej łagodny charakter, to u chorej z obciążonym wywiadem rodzinnym, przebyłym nowotworem sutka i aktualnie stwierdzanymi dwoma różnymi nowotworami, zmiana powyższa powinna być traktowana z bardzo dużą ostrożnością i dalszy jej rozwój mógłby nie być tak korzystny, jak należałoby pierwotnie oczekiwać.

Tak jak i inni badacze [14, 16], autorki niniejszej pracy obserwowały wycofanie się objawów DM u chorej po wyleczeniu choroby nowotworowej. Nawrót dolegliwości sugeruje wznowę procesu nowotworowego.

Większość badaczy podkreśla, że u chorych z DM wystarczy jeden czynnik ryzyka dla wysunięcia podejrzenia współistniejącego nowotworu [4]. W przypadku prezentowanej chorej tych czynników ryzyka było aż 6 (wiek, nasilone zmiany skórne z towarzyszącym świądem, brak występowania objawu Raynauda i przeciwciał mięśniowo swoistych, obciążony wywiad rodzinny i wcześniejszy wywiad nowotworowy u chorej).

Należy jednak pamiętać, że w każdym przypadku DM za maską objawów reumatologicznych może kryć się proces nowotworowy. Dlatego każde rozpoznanie DM powinno być poprzedzone bardzo wnikliwą diagnostyką w kierunku choroby nowotworowej: wywiadem uwzględniającym chorobę nowotworową u chorego i w rodzinie, dokładnym badaniem przedmiotowym – uwzględniającym badanie *per rectum* i badanie sutków u kobiet, w diagnostyce laboratoryjnej, oprócz standardowych badań biochemicznych i serologicznych, należy pamiętać o badaniu na obecność krwi utajonej w kale, a w badaniach obrazowych wskazane jest badanie płuc z zastosowaniem tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości oraz badanie narządów jamy brzusznej, a także mammografia u kobiet. W każdej przewlekłej postaci DM badania te należy powtarzać okresowo (raz

na rok), natomiast bezwzględnie należy je wykonać w przypadku nawrotu objawów DM lub oporności na stosowane leczenie.

Piśmiennictwo

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403-407.
- Provost TT, Flynn JA. *Dermatomyositis*. Coutaneous Medicine, BC Decker Inc., Hamilton, London 2001; 82.
- Jabłońska S. Skórne zespoły paraneoplazmatyczne: rewelatory skórne nowotworów narządów wewnętrznych. *Medipress Dermatol* 1997; 2: 8-14.
- Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 77-80.
- Zampieri S, Valente M, Adami M. Polymyositis, Dermatomyositis and malignancy: A further intriguing link. *Autoimmun Rev* 2009; 30: 1-5.
- Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 6: 363-367.
- Iftikhar I, Abdelmannan D, Daw HA. Dermatomyositis and esophageal cancer. *South Med J* 2006; 99: 777-779.
- Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 825-831.
- Wojas-Pelc A, Lipko-Godlewska S, Bogdaszewska-Czabanowska J. Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe próba różnicowania, leczenie – przegląd literatury. *Przegląd Lekarski* 2002; 59: 55-60.
- Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. *Cli Exp Dermatol* 2009; 34: 451-455.
- Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85: 41-45.
- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1087-1095.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96-100.
- András C, Panyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008; 35: 438-444.
- Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ivey FA. Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. *Arch Dermatol* 1990; 126: 61-65.
- Dourmishev LA. Dermatomyositis associated with malignancy. 12 case reports. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 193-199.
- Antiochos B, Brown I, Li Z, et al. Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA. *J Rheumatol* 2009; 36: 2704-2710.
- Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 904-907.
- Fung WK, Chan HL, Lam WM. Amyopathic dermatomyositis in Hong Kong – association with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Dermatol* 1998; 37: 659-663.

20. Peng JC, Sheen TS, Hsu MM. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121: 1298-1301.
21. Selvaag E, Thune P, Austad J. Dermatomyositis and cancer. A retrospective study. Tidsskr Nor Laegeforen 1994; 114: 2378-2380.
22. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. Clin Rheum Dis 1982; 8: 369-381.