

Idiopatyczne miopatie zapalne w praktyce dermatologicznej (część II)

Idiopathic inflammatory myopathies in dermatological practice (part II)

Maria Błaszczuk

Warszawa

Przegl Dermatol 2010, 97, 359–369

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

scleromyositis, mieszana choroba tkanki łącznej, MCTD, zespół syntetazowy, aminoacylo-tRNA syntetazy.

KEY WORDS:

scleromyositis, mixed connective tissue disease, MCTD, synthetase syndrome, aminoacyl tRNA synthetase.

W pracy omówiono zespoły nakładania chorób tkanki łącznej: *scleromyositis* oraz mieszaną chorobę kolagenową (ang. *mixed connective tissue disease* – MCTD), w których stwierdza się zmiany skórne i zmiany mięśniowe o cechach miopatii zapalnej. Oba zespoły występują zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. U większości chorych ze *scleromyositis* obecne są zmiany twardzinopodobne dotyczące głównie twarzy i rąk, natomiast u części obserwuje się rumień w obrębie powiek i objaw Gottrona na grzbietach rąk – zmiany charakterystyczne dla *dermatomyositis*. Objawy skórne oraz zmiany mięśniowe mogą być różnie wyrażone w przebiegu choroby. Markerem immunologicznym *scleromyositis* jest przeciwciało skierowane przeciw antygenom jąderka (przeciwciało PM-Scl), którego stwierdzenie pozwala na różnicowanie tego zespołu z MCTD oraz z twardziną układową i *dermatomyositis*. Drugim zespołem nakładania jest mieszana choroba tkanki łącznej, w której oprócz zmian twardzinopodobnych i objawów mięśniowych stwierdza się cechy narządowego tocznia rumieniowatego, a także – rzadziej – współistnienie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów i zespołu Sjögrena. Charakterystyczną cechą MCTD jest wysokie miano przeciwciał U1RNP, które ma ważne znaczenie w diagnostyce i różnicowaniu z innymi chorobami tkanki łącznej. Do grupy miopatii zapalnych należy również tzw. zespół syntetazowy, w którym stwierdza się przeciwciała skierowane przeciw różnym aminoacylo-tRNA syntetazom, najczęściej przeciw syntetazie histydylowej (Jo1). W zespole tym u większości chorych występują obok zmian mięśniowych zmiany płucne (ILD), które mogą zagrażać życiu chorego. Najbardziej charakterystyczną zmianą skórną w tym zespole jest tzw. „ręka mechanika”, a w części przypadków obserwuje się zmiany twardzinopodobne. Objawy *myositis* można stwierdzić również u części pacjentów z twardziną układową i – rzadziej – u chorych z układowym toczniem rumieniowatym. Znajomość zespołów nakładania chorób tkanki łącznej oraz umiejętność ich rozpoznawania i różnicowania ma zasadnicze znaczenie dla wyboru adekwatnej metody terapeutycznej.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Maria Błaszczuk
ul. Na Uboczu 10/36
02-791 Warszawa
e-mail:
maria.blaszczuk1@gmail.com

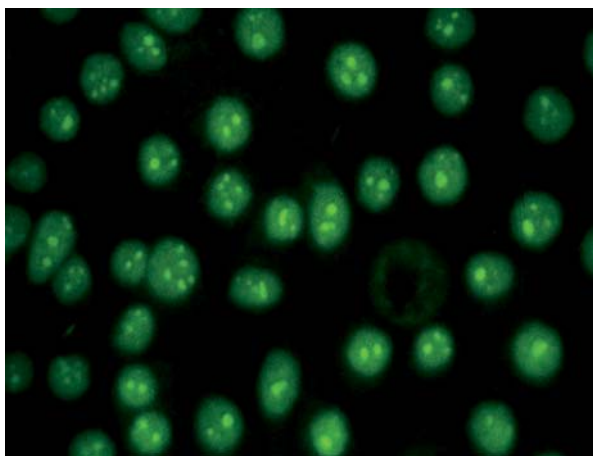
ABSTRACT

The aim of this article is to present inflammatory myopathies with skin involvement other than dermatomyositis, mainly scleromyositis and mixed connective tissue disease (MCTD). Scleromyositis, observed in adults and children, is characterized by overlapping features of scleroderma and poly- or dermatomyositis variously pro-

nounced in the course of the disease. The immunological marker of this syndrome is the so-called PM-Scl antibody, which is of diagnostic value and allows one to differentiate scleromyositis from MCTD, systemic scleroderma and dermatomyositis. Another overlap syndrome, MCTD combines features of scleroderma, SLE and myositis and, in some cases, also rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. The disease is observed in adults and children and has a rather protracted course. Characteristic for MCTD is high titre of anti-U1RNP antibody. Skin involvement may also be observed in inflammatory myopathy coexisting with interstitial lung disease and antibodies directed to aminoacyl tRNA synthetase – called synthetase syndrome. Inflammatory myopathies with scleroderma-like or lupus-like skin changes should be distinguished from cases of systemic sclerosis and SLE, in which muscle involvement may also be present. The proper diagnosis and differentiation of inflammatory myopathies is necessary for starting appropriate therapy.

WPROWADZENIE

Idiopatyczne miopatie zapalne (ang. *idiopathic inflammatory myopathies* – IIM) stanowią grupę chorób mięśni, w której stwierdza się, w części przypadków, zmiany skórne. W pierwszej części pracy [1] omówiono zapalenie skórno-mięśniowe – miopatię zapalną, z którą najczęściej spotyka się dermatolog, natomiast obecnie przedstawione zostaną głównie zespoły nakładania chorób tkanki łącznej (ang. *connective tissue disease* – CTD), w których obok zmian skórnych występują objawy *myositis*. Głównymi przedstawicielami tej grupy są: *scleromyositis* (SM) oraz mieszana choroba tkanki łącznej (ang. *mixed connective tissue disease* – MCTD).



Rycina 1. Pośrednia metoda immunofluorescencji. Przeciwciało PM-Scl na komórkach Hep2

Figure 1. Indirect immunofluorescence. PM-Scl antibody on Hep2 cells

SCLEROMYOSITIS

Scleromyositis to zespół nakładania objawów twardziny układowej (ang. *systemic scleroderma* – SSc) oraz *poly-* lub *dermatomyositis* (DM) charakteryzujący się obecnością w surowicy chorego tzw. przeciwciała PM-Scl o homogennym typie świecenia jąderkowego w metodzie pośredniej immunofluorescencji (ryc. 1).

Etiopatogeneza

Etiologia i patogeneza tego zespołu jest nieznaną, najprawdopodobniej autoimmunologiczną, podobnie jak innych CTD. Odgrywają w niej również rolę czynniki genetyczne. Istnieje wyraźny związek z antygenami zgodności tkankowej HLA-DR3, a allele HLA-DQA1 i DRB1 są stwierdzane prawie we wszystkich przypadkach z towarzyszącymi przeciwciałami PM-Scl [2].

Obraz kliniczny

Scleromyositis występuje u osób dorosłych i u dzieci, częściej u płci żeńskiej. W obrazie klinicznym dominują głównie twardzinopodobne zmiany skórne w obrębie rąk i twarzy. Na twarzy obserwuje się obrzęk stwardniały oraz zaznaczone bruzdy promieniste wokół ust i ścięczenie czerwieni wargowej, co stwarza podobieństwo do SSc (ryc. 2.). U części chorych można zaobserwować również obrzękowy, sinawy rumień w obrębie powiek (*heliotrop*), który jest charakterystyczny dla DM (ryc. 3.). Ręce są zwykle obrzęknięte, podczas gdy stwardnienie palców (*sclerodactylia*) jest minimalne. Nie stwierdza się nadżerek na opuszkach palców i akroosteolizy. U części pacjentów obserwuje się na grzbietach



Rycina 2. Scleromyositis. Zmiany twardzinopodobne w obrębie twarzy

Figure 2. Scleromyositis. Scleroderma-like lesions on the face



Rycina 3. Scleromyositis. Rumień w obrębie powiek jak w dermatomyositis

Figure 3. Scleromyositis. Erythema on the eyelids characteristic of dermatomyositis

rąk grudki – objaw Gottrona (ryc. 4). U większości pacjentów w przebiegu choroby dochodzi do wyraźnych zaników mięśni międzykostnych rąk oraz pogrubienia tkanek miękkich w okolicy stawów międzypaliczkowych (ryc. 5), natomiast przykurcz dłoniowy palców występuje rzadko i różni się od zmian obserwowanych w twardzinie układowej

(ryc. 6). Innym objawem obserwowanym u niektórych pacjentów z SM jest tzw. „ręka mechanika” – zgrubienie i popękanie skóry palców (ryc. 7), którą niektórzy autorzy uważają za objaw charakterystyczny dla scleromyositis [3]. Ponadto w części przypadków stwierdza się objawy wapnicy (ryc. 8.) oraz obecność różnie nasilonych teleangiektazji [4–6].



Rycina 4. Scleromyositis. Grudki Gottrona nad drobnymi stawami rąk

Figure 4. Scleromyositis. Gottron's papules on the hands



Rycina 5. Scleromyositis. Zanik mięśni międzykostnych oraz niekształcenia palców rąk

Figure 5. Scleromyositis. Atrophy of the intercostal muscles and deformations of the fingers



Rycina 6. Zniekształcenia rąk w scleromyositis (A), twardzynie (scleroderma grip) (B)
 Figure 6. Deformation of the hands in scleromyositis (A), and scleroderma (scleroderma grip) (B)



Rycina 7. Scleromyositis – ręka mechanika
 Figure 7. Scleromyositis “mechanic hand”

Rycina 8. Scleromyositis – złogi wapnia w skórze
 Figure 8. Scleromyositis – calcium deposits in the skin

U większości chorych obecny jest, na ogół od początku choroby, objaw Raynauda (R) z pętlami R w badaniu kapilaroskopowym, z którymi u ok. 30% badanych współwystępują pętle drzewkowate, charakterystyczne dla DM [5].

Objawem zgłaszanym przez niemal wszystkich pacjentów są bóle stawowe oraz bóle i/lub osłabienie mięśni proksymalnych [4–6]. Objawy mięśniowe są różnie wyrażone, w niektórych okresach choroby mogą być minimalne. W pojedynczych przypadkach mogą być zajęte inne grupy mięśniowe, np. mięśnie

karku (ang. *dropped head syndrome*) [7], oraz mogą wystąpić nasilone zaniki mięśniowe (ryc. 9.).

Zmiany narządowe stwierdza się u ok. 30% chorych z SM i dotyczą one przede wszystkim przełyku oraz płuc, znacznie rzadziej serca. W przełyku występują objawy włóknienia manifestujące się trudnościami w połykaniu oraz zwolnieniem fali perystaltycznej i wygładzeniem błony śluzowej (zmiany podobne jak w SSc) [4–6].

Zmiany w płucach – śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease* – ILD) – stwierdza się we wczesnym okresie choroby badaniami czynnościowymi (obniżenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla – ang. *diffusing lung capacity for carbon monoxide* – DLCO) i w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computed tomography* – HRCT), a w okresie późniejszym również w badaniu radiologicznym.

Scleromyositis u dzieci występuje częściej niż twardzina układowa [8]. W materiale Kliniki Dermatologicznej w Warszawie przypadki dziecięce stanowiły 1/3 wszystkich 105 przypadków SM, podczas gdy twardzinę układową rozpoznano u 18 dzieci, co stanowiło 3,5% przypadków SSc obserwowanych w klinice [6].



Rycina 9. Scleromyositis – nasilone zaniki mięśniowe
 Figure 9. Scleromyositis – pronounced muscle atrophy

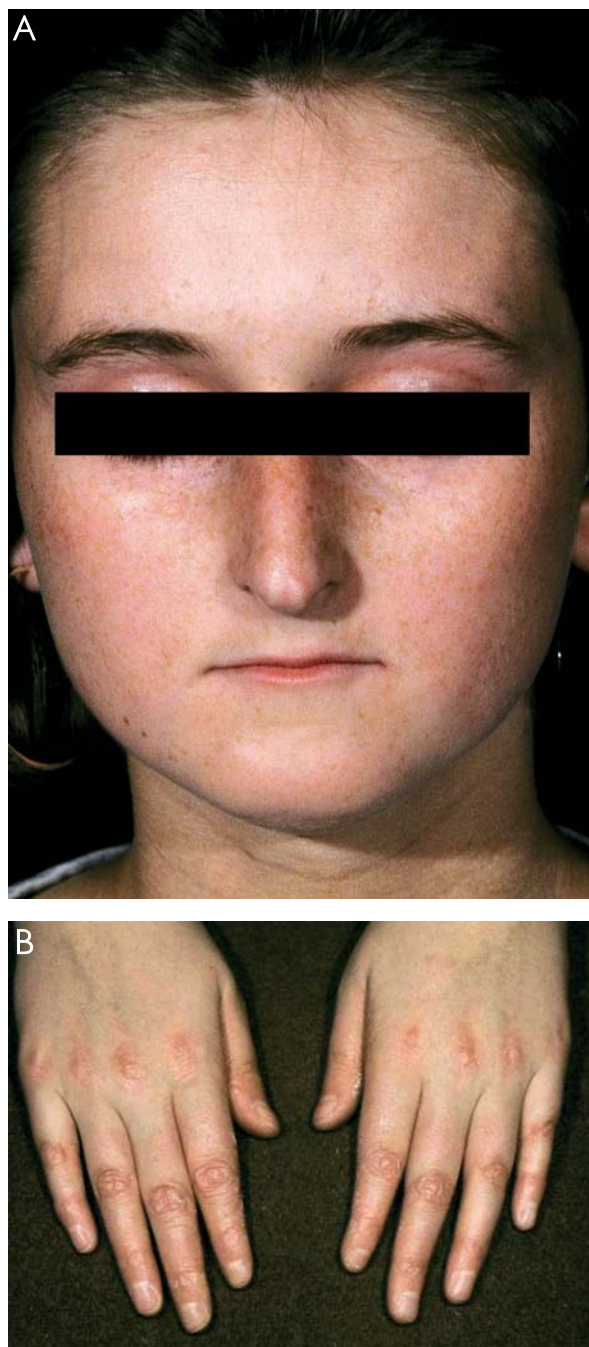
Obraz kliniczny dziecięcego SM jest zbliżony do obrazu u dorosłych [8, 9] (ryc. 10.). W tej grupie chorych, podobnie jak w przypadkach dziecięcego *dermatomyositis*, obserwuje się częściej wapnicę, która może mieć wyraźny układ wzdłuż przebiegu naczyń, natomiast zmiany narządowe występują rzadziej i często mają charakter tylko czynnościowy [4, 6, 8].

Przebieg choroby jest przewlekły i charakteryzuje się zmiennością obrazu klinicznego: w jednym okresie może przypominać bardziej SSc, a w innym wykazywać cechy *dermatomyositis* [4–6]. Ta zmienność obrazu klinicznego może być przyczyną pomyłek diagnostycznych. Szczególnie ważne jest odróżnianie *scleromyositis* od twardziny układowej z zajęciem mięśni, ponieważ ma ona zwykle ciężki, szybko postępujący, często niepomyślny przebieg i wymaga agresywnego leczenia, które na ogół nie jest potrzebne u pacjentów z SM [4–6]. Należy pamiętać, że u chorych z SM nie występują objawy narządowego toczenia rumieniowatego, co jest cechą różniącą ich od pacjentów z MCTD [4, 5, 8].

Diagnostyka

Podstawowe znaczenie mają badania immunologiczne. Charakterystyczne dla *scleromyositis* jest przeciwciało PMScl, które jest identyfikowane metodą podwójnej immunodyfuzji lub euroblotu. Antygen jądrowy, z którym przeciwciało to reaguje, nie został w pełni scharakteryzowany. Wiadomo, że jest to kompleks 10 białek o aktywności egzorybonukleazy [11]. Uważa się, że głównym antygenem jest polipeptyd o masie cząsteczkowej 75 kD, a jego wykrywanie zwiększa czułość immunologicznych metod diagnostycznych [11]. Należy podkreślić, że przeciwciało PMScl nie jest autoprzeciwciałem swoistym dla *myositis*, a jego obecność stwierdza się w niskim odsetku przypadków innych CTD [4, 5, 10]. Ponadto opisano pojedyncze przypadki SM, w których przeciwciała tego nie wykryto [12], stąd w ostatecznym rozpoznaniu *scleromyositis* należy uwzględnić również obraz kliniczny choroby.

W celu oceny zmian w mięśniach trzeba oznaczyć aktywność enzymów mięśniowych (kreatynofosfokinaza, aldolaza, transaminazy). Badanie to ma względne znaczenie rozpoznawcze, ponieważ u dużej części chorych z SM poziom enzymów jest prawidłowy lub tylko nieznacznie podwyższony [4]. Badanie elektromiograficzne (EMG) najczęściej wykazuje słabo lub miernie nasilone zmiany mięśniowe, nawet w przypadkach, w których nie ma wyraźnych cech klinicznych zapalenia mięśni [13]. Zmiany w zapisie EMG utrzymują się długo i u niektórych chorych mogą być wskaźnikiem zagrażającego zaostrzenia [13].



Rycina 10. *Scleromyositis* dziecięcy. **A** – zmiany twardzinopodobne w obrębie twarzy, **B** – grudki Gottrona na grzbietach palców rąk
 Figure 10. Childhood scleromyositis. **A** – scleroderma-like lesions on the face, **B** – Gottron's papules on the dorsa of the fingers

W celu oceny zmian narządowych należy wykonać badania scyntygraficzne i radiologiczne przelyku, badania czynnościowe płuc (z uwzględnieniem DLCO), badanie radiologiczne i jeżeli jest to możliwe – badanie HRCT, a także badanie elektrokardiograficzne (EKG), ponieważ u ok. 10% dorosłych i u ok. 5% dzieci z SM stwierdza się różnego typu zmiany w sercu [6].

Leczenie

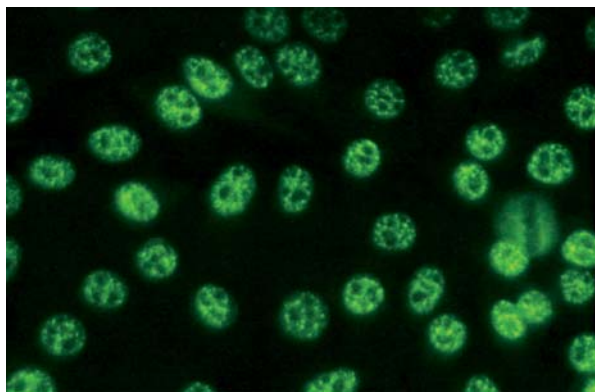
Podstawą leczenia są kortykosteroidy (KS) podawane ogólnie w monoterapii w dawce nieprzekraczającej zwykle 1 mg/kg m.c. Wielkość dawki i czas leczenia jest ustalany indywidualnie i zależy od poprawy klinicznej. Podczas leczenia miano przeciwciał PMScl nie ulega zmianie i nie może być wskaźnikiem skuteczności terapii. W pojedynczych przypadkach poprawę można uzyskać, stosując wyłącznie niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ważne znaczenie ma rehabilitacja, która może zapobiec zniekształceniom rąk.

Rokowanie

Rokowanie jest na ogół dobre. Wieloletnie obserwacje (2–14 lat) dorosłych pacjentów z SM wykazały, że choroba ma przebieg łagodny, a zmiany mięśniowe ustępują [14]. Nie stwierdzono również niekorzystnego wpływu SM na ciążę, która u 3 obserwowanych chorych miała przebieg prawidłowy i zakończyła się urodzeniem zdrowych dzieci (Błaszczuk, dane niepublikowane). Również w dziecięcych przypadkach SM rokowanie jest pomyślne. Pięcioletnia obserwacja wykazała, że zmiany mięśniowe ustępują, natomiast mogą pozostać zniekształcenia rąk oraz – u pojedynczych pacjentów – pewne ograniczenie sprawności fizycznej (Kwiatkowska, informacja ustna).

MIESZANA CHOROBA TKANKI ŁĄCZNEJ

Mieszana choroba tkanki łącznej jest zespołem nakładania cech twardziny układowej, układowego tocznia rumieniowatego (ang. *systemie lupus erythematosus* – SLE) i objawów *polymyositis* (PM), rzadziej *dermatomyositis*, a w niektórych przypadkach również reumatoidalnego zapalenia stawów i zespołu Sjögrena. Choroba dotyczy zarówno dorosłych, jak i dzieci,



Rycina 11. Pośrednia metoda immunofluorescencji. Przeciwciała U1RNP na komórkach HEp2

Figure 11. Indirect immunofluorescence. U1RNP antibody on HEp2 cells

głównie płci żeńskiej. Markerem immunologicznym tego zespołu jest przeciwciało U1RNP (ryc. 11.).

Etiopatogeneza

Etiologia i patogeneza MCTD nie są do końca wyjaśnione. Uważa się, że jest to zespół autoimmunologiczny, w którego powstawaniu ważną rolę odgrywa modyfikacja antygenu RNP [15]. Antygen ten należy do znajdującego się w jądrach komórek eukariotycznych kompleksu U1RNAsnRNP, który w warunkach normalnych bierze udział w przekształcaniu informacyjnego RNA [16]. Wykazano, że modyfikacje antygenu U1RNP zachodzą w procesie apoptozy [17–19], w wyniku której powstaje polipeptyd o ciężarze cząsteczkowym 70 kD, który różni się antygenowo od prawidłowego polipeptydu [20] i może, jak się wydaje, stać się autoantygenem [20, 21]. Wiadomo również, że w patogenezie MCTD dochodzi do aktywacji wrodzonych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej działającej poprzez różne receptory TLR (ang. *Toll-like receptor*), co prowadzi do produkcji autoprzeciwciał oraz aktywacji limfocytów T [15, 16, 23, 24]. Wydaje się, że autoreaktywne limfocyty T CD4+ odgrywają podstawową rolę w patogenezie mieszanej choroby kolagenowej zarówno poprzez wspomaganie produkcji przeciwciał przez limfocyty B [25], jak i bezpośrednie działanie uszkodzające na tkanki [15], natomiast rola limfocytów T CD8+ i limfocytów T regulatorowych oraz ich związek z aktywnością choroby [26] wymaga dalszych badań [15].

W etiopatogenezie mieszanej choroby tkanki łącznej odgrywają również rolę czynniki genetyczne. W MCTD wykazano częstsze występowanie antygenu HLADR4 i nie znaleziono powiązania z antygenami HLA związanymi z SLE (HLADR3) i twardziną (HLADR5) [15, 27, 28].

Objawy kliniczne

Główne objawy kliniczne obserwowane u chorych z MCTD to: objaw Raynauda, bóle stawowe lub objawy zapalenia stawów, zmiany skórne oraz objawy *myositis*.

Zmiany skórne w większości przypadków polegają na obecności obrzęku lub obrzęku stwardniałego w obrębie twarzy i rąk, co stwarza podobieństwo do SSc (ryc. 12.), a u niektórych chorych stwierdza się w części centralnej twarzy zmiany rumieniowe przypominające rumień charakterystyczny dla SLE (ryc. 13.). Zmiany w obrębie rąk są zwykle mniej nasilone niż w twardzinie układowej, rzadko obserwuje się nadżerki i objawy akroosteolizy oraz charakterystyczny dla SSc przykurcz dłoniowy palców (ang. *sclerodema grip*) (ryc. 6. B).

Manifestacje kliniczne objawu Raynauda są obecne u ok. 80% chorych, natomiast pętle R w badaniu

kapilaroskopowym stwierdza się rzadziej [4]. Bóle i zmiany zapalne stawów bywają różnie nasilone, mogą być zajęte również ścięgna, co prowadzi do zniekształceń, głównie w obrębie rąk [4, 5].

Objawy mięśniowe są zwykle mniej nasilone niż u chorych z zapaleniem wielomięśniowym lub skórno-mięśniowym, dotyczą zarówno mięśni proksymalnych, jak i dystalnych. U części chorych zajęcie mięśni wykrywa się dopiero w badaniu EMG i/lub w biopsji mięśniowej. Objawem neurologicznym obserwowanym w 10–12% przypadków MCTD jest neuralgia nerwu trójdzielnego [29–31], która często wyprzedza inne objawy choroby [32]. Objaw ten występuje częściej u pacjentów, u których dominują twardzinopodobne zmiany skórne [30].

U chorych z mieszaną chorobą tkanki łącznej mogą ponadto występować różnie nasilone objawy związane z zajęciem narządów wewnętrznych: osłabienie perystaltyki przełyku, zapalenie błon surowiczych (*pleuritis i pericarditis*), zmiany płucne oraz uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Objawem na ogół źle rokującym jest pierwotne nadciśnienie płucne, którego częstość ocenia się bardzo różnie – od 25% do 80% przypadków [33, 34]. W badaniach dodatkowych stwierdza się u części chorych leukopenię, trombocytopenię i anemię, natomiast charakterystyczne dla SLE zmiany nerkowe na ogół nie występują.

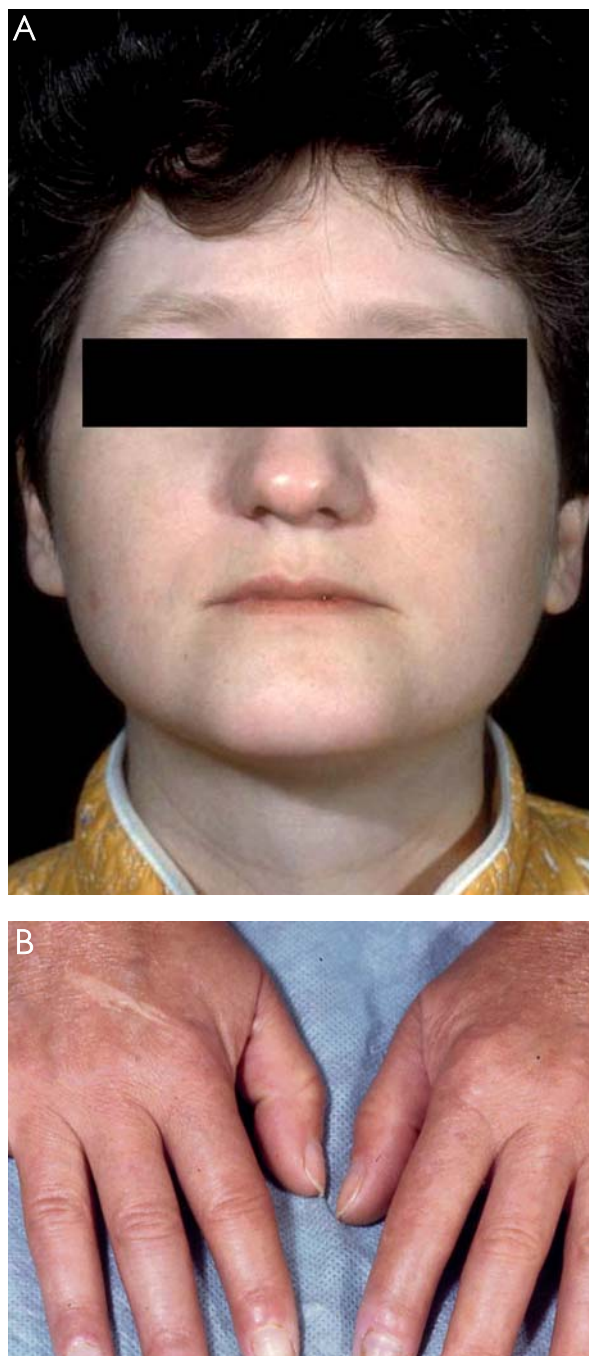
Przypadki MCTD stanowią 0,3–0,6% wszystkich przypadków chorób reumatycznych u dzieci. Choroba rozpoczyna się średnio ok. 11. roku życia (2–16 lat), natomiast rozpoznanie ze względu na niecharakterystyczny początek zostaje ustalone zwykle średnio 2 lata później [35].

U dzieci, podobnie jak u dorosłych, obserwuje się twardzinopodobne zmiany skórne oraz zmiany rumieniowe przypominające SLE, których częstość jest różnie oceniana w piśmiennictwie [36, 37]. W 30% dziecięcych przypadków MCTD stwierdza się osłabienie perystaltyki przełyku, a także twardzinopodobne zmiany w jelitach (ang. *sclerodermatous bowel disease*) oraz zmiany naczyniowe i objawy włóknienia w wątrobie. Ponadto w płucach występują restrykcyjne zaburzenia wentylacji i u ok. 6–9% chorych pierwotne, łagodniejsze niż u dorosłych nadciśnienie płucne [35, 38].

Przebieg MCTD jest najczęściej przewlekły i raczej łagodny, w części przypadków stwierdza się podczas wieloletniej obserwacji przejścia w kierunku twardziny lub SLE [4, 39]. W przypadkach o ciężkim przebiegu, kończących się niepomyślnie, główną przyczyną zgonu u osób dorosłych jest pierwotne nadciśnienie płucne [40].

Diagnostyka

Rozpoznanie mieszanej choroby tkanki łącznej ustala się na podstawie obrazu klinicznego i badań



Rycina 12. MCTD. A – zmiany twardzinopodobne w obrębie twarzy, B – obrzęk palców rąk

Figure 12. MCTD. A – scleroderma-like lesions on the face, B – edema of the fingers

immunologicznych. Kryteria kliniczne o znaczeniu diagnostycznym są trudne do sprecyzowania ze względu na nakładanie się cech różnych CTD. Istniejące 3 klasyfikacje różnią się między sobą, natomiast ich autorzy – Sharp [41], Alacron-Segovia i Villareal [42] oraz Kawasaku i wsp. [43] – zgodnie podają wysokie miano przeciwciał U1RNP jako objaw charakterystyczny dla MCTD. Niskie miano przeciwciał skierowanych przeciw rybonukleoproteinie jądrowej

(RNP) nie mogą rozstrzygać o rozpoznaniu mieszanej choroby tkanki łącznej, ponieważ stwierdza się je u ok. 30% chorych z toczeniem rumieniowatym układowym i rzadziej u pacjentów z SSc. Istnieją doniesienia o przydatności diagnostycznej testów

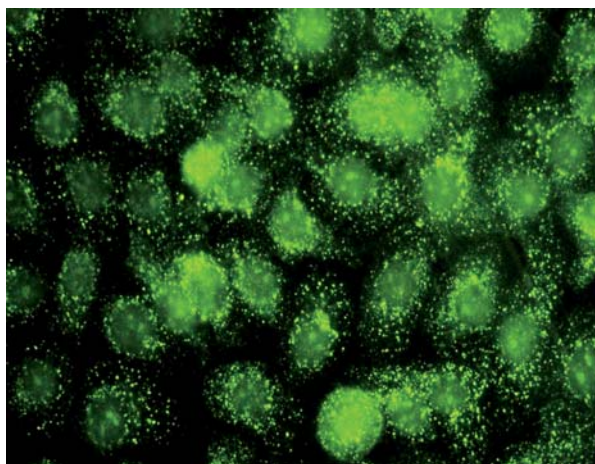
wykrywających przeciwciała skierowane przeciw rekombinantowej rybonukleoproteinie o ciężarze cząsteczkowym 70 kD [44], jednak do chwili obecnej nie znalazły one zastosowania w praktyce klinicznej.

Poza badaniami immunologicznymi u chorych z MCTD należy wykonać badania podstawowe (morfologia krwi z rozmazem, liczba płytek krwi, OB, CRP, proteinogram), badania oceniające zajęcie mięśni (enzymy mięśniowe, EMG), stawów (odczyn Waalera-Rosego, latex R, badania RTG), przełyku (scyntygrafia, badanie radiologiczne z kontrastem), płuc (badania czynnościowe i radiologiczne), serca (EKG, badanie echograficzne), nerek (badanie ogólne moczu, poziom kreatyniny i mocznika) oraz badanie kapilaroskopowe, a w części przypadków także próby świetlne.



Rycina 13. MCTD. Rumień w części centralnej twarzy przypominający SLE

Figure 13. MCTD. Erythema on the central part of the face resembling SLE



Rycina 14. Pośrednia metoda immunofluorescencji. Reakcja przeciwciał Jo1 na komórkach HEp2

Figure 14. Indirect immunofluorescence. Jo1 antibody on Hep2 cells

Leczenie

Podstawą leczenia są podawane ogólnie kortykosteroidy, których dawki są ustalane indywidualnie i zwykle nie są wysokie (0,2–0,5 mg/kg m.c.). Odpowiedź na leczenie jest na ogół dobra, objawy kliniczne ustępują, natomiast miano przeciwciał U1RNP nie ulega zmianie [4, 40]. W niektórych przypadkach konieczne jest leczenie skojarzone kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. U chorych z przewagą objawów SLE leczenie powinno być takie jak w innych przypadkach toczenia rumieniowatego układowego, natomiast jeśli przeważają objawy zbliżone do SSc, należy podawać leki stosowane u pacjentów z twardziną [4].

INNE MIOPATIE ZAPALNE ZE ZMIANAMI SKÓRNYMI

Dermatolodzy mogą spotkać się również z należącem do IIM zespołem syntetazowym, a także z przypadkami twardziny układowej i SLE z różnie nasilonymi objawami *myositis*, które wymagają różnicowania ze *scleromyositis* i MCTD.

Zespół syntetazowy

Mianem tym określa się przypadki miopatii zapalnych związane z przeciwciałami skierowanymi przeciw aminoacylo-tRNA syntetazom (ryc. 14.). U pacjentów z tym zespołem objawy mięśniowe są identyczne jak w innych miopatiach zapalnych (symetryczne osłabienie mięśni, zwłaszcza proksymalnych, z zachowaną na ogół siłą mięśni dystalnych), a ponadto stwierdza się inne objawy – zmiany w płucach, objaw Raynauda, bóle i/lub zmiany zapalne stawów oraz gorączkę, które różnią go od pozostałych IIM [4].

Zmiany w płucach występują w 50–70% przypadków i mają cechy różnie nasilonej ILD, która u nie-

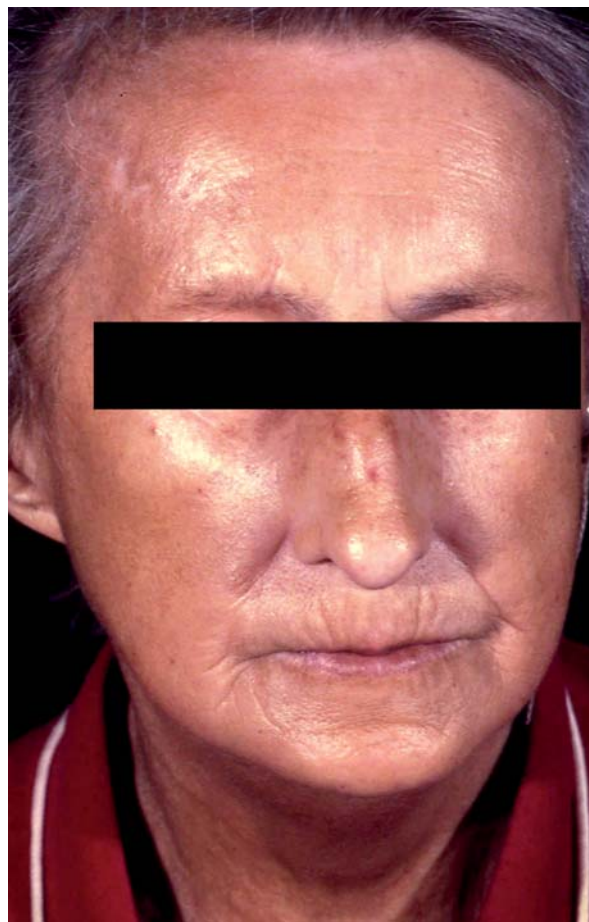
których chorych nie daje żadnych objawów klinicznych i jest wykrywana jedynie w badaniach czynnościowych (obniżenie DLCO). W większości przypadków objawy zajęcia płuc są jednak wyraźne, niekiedy ciężkie, prowadzące do zejścia śmiertelnego [4, 45]. Objaw Raynauda oraz zmiany stawowe (*arthralgia, arthritis*) obserwuje się u ponad połowy chorych, natomiast gorączka jest bardzo częstym objawem i może występować albo na początku, albo w przebiegu choroby [4].

U części chorych z zespołem syntetazowym stwierdza się także zmiany skórne, tzw. rękę mechanika (ryc. 7.) oraz rzadko zmiany twardzinopodobne – maskowatość twarzy, bruzdy promieniste wokół ust (ryc. 15.), stwardnienie rąk i przedramion, jednak bez wyraźnej sklerodaktylii i przykurczów palców (ryc. 16.).

Markerem immunologicznym zespołu są przeciwciała należące do grupy MSA (ang. *myositis specific antibody*) reagujące z aminoacylo-tRNA syntetazami – enzymami katalizującymi wiązanie poszczególnych aminokwasów z odpowiadającymi tRNA. Do chwili obecnej zidentyfikowano 6 różnych przeciwciał reagujących z różnymi syntetazami [46], z których najczęstsze jest przeciwciało Jo1 skierowane przeciw syntetazie histydylowej. Przeciwciała przeciw syntetazom wykrywa się głównie u osób dorosłych, tylko w pojedynczych przypadkach były one stwierdzane u dzieci [4, 46]. W surowicy każdego pacjenta obecne jest tylko jedno przeciwciało o określonej swoistości, natomiast obraz kliniczny u większości chorych wydaje się identyczny [46, 47]. W każdym przypadku, w którym stwierdza się przeciwciała przeciw tRNA syntetazom należy przeprowadzić dokładną diagnostykę pulmonologiczną, ponieważ zmiany w płucach mogą być pierwszym objawem zespołu syntetazowego i mogą wyprzedzać zmiany mięśniowe [46].

MIOPATIE ZAPALNE W TWARDZINIE UKŁADOWEJ I UKŁADOWYM TOCZNIU RUMIENIOWATYM

Zajęcie mięśni w **twardzinie układowej** może być różnie nasilonie. Najczęściej jest ono klinicznie nieuchwytnie i jest wykrywane tylko w dokładnych badaniach EMG [48], natomiast w 10% przypadków SSc o ciężkim przebiegu z przeciwciałami przeciw topoizomerazie I (Scl70) lub z przeciwciałami skierowanymi przeciw fibrylarynie może wystąpić pełnoobjawowe zapalenie wielomięśniowe. W przypadkach tych zajęte są zarówno mięśnie odsiebne, jak i dosiebne, a w badaniach histopatologicznych stwierdza się nasilone objawy *vasculitis* oraz włóknienie *perimysium* i *endomysium*, a także tkanki podskórnej i podścieliska łącznotkankowego skóry [4].



Rycina 15. Zespół syntetazowy. Zmiany twardzinopodobne w obrębie twarzy
Figure 15. Synthetase syndrome. Scleroderma-like changes on the face



Rycina 16. Zespół syntetazowy. Ręce bez przykurczów z widocznymi grudkami Gottrona
Figure 16. Synthetase syndrome. Gottron papules, no contractures of the fingers

W SLE zmiany mięśniowe występują rzadziej niż w twardzinie i dotyczą, podobnie jak w SSc, mięśni proksymalnych i dystalnych, natomiast w badaniu

histopatologicznym mięśni stwierdza się znacznie bardziej nasilone zmiany zapalne naczyń. O rozpoznaniu decyduje obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych charakterystyczne dla SLE.

PODSUMOWANIE

Idiopatyczne miopatie zapalne stanowią ważną grupę chorób mięśni o różnym przebiegu i rokowaniu, których znajomość jest ważna dla lekarzy wielu specjalności, w tym także dla dermatologów. Właściwa ocena zmian skórnych oraz umiejętność ich powiązania ze zmianami mięśniowymi może pozwolić na wczesne rozpoznanie tych złożonych zespołów oraz wczesne wdrożenie adekwatnego leczenia.

Piśmiennictwo

- Błaszczyk M.: Idiopatyczne miopatie zapalne w praktyce dermatologicznej. Część I. *Przegl Dermatol* 2010, 97, 291-302.
- Hausmanowa-Petrusewicz L., Kowalska-Olędzka E., Miller F.W., Jarząbek-Chorzelska M., Targoff IN., Błaszczyk M. i inni: Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997, 40, 1257-1266.
- Garcia-Patos V., Bartralot R., Fonollosa V., Arnal C., Boronat M., Gelpi C. i inni: Childhood sclerodermatomyositis: report of a case with the anti PM/Scl antibody and mechanic's hands. *Br J Dermatol* 1996, 135, 613-616.
- Jabłońska S., Błaszczyk M.: Miopatie zapalne. [w:] *Choroby nerwowo-mięśniowe. I. Hausmanowi-Petrusewicz (red).* Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2005, 219-240.
- Jabłońska S., Chorzelski T.P., Błaszczyk M., Jarząbek-Chorzelska M., Kumar V., Beutner E.H.: Scleroderma/polymyositis overlap syndromem and their immunologic markers. *Clin Dermatol* 1993, 10, 457-472.
- Jabłońska S., Błaszczyk M.: Scleromyositis: a scleroderma/polymyositis overlap syndrome. *Clin Rheumatol* 1998, 17, 465-467.
- Garcin B., Lenglet T., Dubourg O., Mesnage V., Levy R.: Dropped head syndrome as a presenting sign of scleromyositis. *J Neurol Sci* 2010, 292, 101-103.
- Błaszczyk M., Jabłońska S., Szymańska-Jagiello W., Jarząbek-Chorzelska M., Chorzelski T., Mohamed A.H.: Childhood scleromyositis: an overlap syndrome associated with PM-Scl antibody. *Pediatric Dermatol* 1991, 8, 1-8.
- Vanderghenst F., Ocmant A., Sordet C., Humbel R.I., Goetz J., Roufosse F. i inni: Anti pm/scl antibodies in connective tissue disease: clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24, 129-133.
- Ambade G.R., Dhurat R.S., Lade N., Jerajani H.R.: Childhood sclerodermatomyositis with generalized morphea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008, 74, 148-150.
- Raijmakers R., Renz M., Wiemann C., Egberts W.V., Seelig H.P., van Vanrooij W.J. i inni: PM-Scl 75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 565-569.
- Marcus M., Ilyas M., Tolamyat A.: Childhood scleromyositis with a negative PM/Scl antibody. *Joint Bone Spine* 2010, 77, 73-75.
- Hausmanowa-Petrusewicz L., Błaszczyk M., Kowalska E., Rowińska K., Zakrzewska B., Drac H. i inni: Neuro-muscular studies in scleromyositis. *Acta Cardiomiol* 1994, 6, 99-110.
- Górkiewicz-Petkowi A., Błaszczyk M.: Wieloletnie obserwacje kliniczne pacjentów ze scleromyositis - czynniki prognostyczne. *Post Dermatol Alergol* 2008, 25, (Suppl. 1), 163.
- Hoffman R.W., Maldonado M.E.: Immune pathogenesis of mixed connective tissue disease: a short analytical review. *Clin Immunol* 2008, 128, 8-17.
- Greidinger E.L.: Immune effects of autoantigen-associated RNA. *Adv Exp Med Biol* 2007, 598, 293-308.
- Casiola-Rosen L., Miller D.K., Anhalt G.J., Rosen A.: Specific cleavage of the 70-kDa protein component of the U1-70kDa small nuclear ribonucleoprotein is a characteristic biochemical feature of apoptotic cell death. *J Biol Chem* 1994, 269, 30757-30760.
- Hall J.C., Casiola-Rosen L., Rosen A.: Altered structure of autoantigens during apoptosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004, 30, 455-471.
- Hof D., Raats J.M., Pruijn G.J.: Apoptotic modifications affect the autoreactivity of the U1snRNP autoantigen. *Autoimmun Rev* 2005, 4, 380-388.
- Greidinger E.L., Foecking M.F., Ranatunga S., Hoffman R.W.: Apoptotic U1-70kd is antigenically distinct from the intact form of the U1-70-kd molecule. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 1264-1269.
- Greidinger E.L., Hoffman R.W.: The appearance of U1 RNP antibody specificities in sequential autoimmune human antisera follows a characteristic order that implicate the U1-70kd and B₂/B proteins as predominant U1 RNP immunogens. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 368-375.
- Hoff D., Cheung K., de Rooij D.J., van den Hoogen F.H., Pruijn G.J., van Venrooij W.J. i inni: Autoantibodies specific for apoptotic U1-70Kd are superior serological markers for mixed connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* 2005, 7, 302-309.
- Lau C.M., Broughton C., Tabor A.S., Akira S., Flavell R., Mamuta M.J. i inni: RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med* 2005, 202, 1171-1177.
- Rifkin I.R., Leadbetter E.A., Busconi L., Iglanti G., Marshak-Rothstein A.: Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005, 204, 27-42.
- Greidinger E.L., Gazitt T., Jaimes K.F., Hoffman R.W.: Human T cell clones specific for heterogeneous nuclear riboprotein A2 autoantigen from connective tissue patients provide help for autoantibody production. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 2216-2222.
- Crespo S., Maldonado M., Triana E., Pignac-Kobinger J., Perez M., Sluhser E.L. i inni: Expansion of perforin/granzyme-B+CD8+ T cells expressing activation markers correlates with disease activity in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 2362-2370.
- Genth E., Zarnowski H., Mierau R., Wohltmann D., Hartl P.W.: HLA-DR4 and Gm (1,2,5,21) are associated with U1-nRNP antibody positive connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 1987, 46, 189-196.
- Kaneoka H., Hsu K.C., Takeda Y., Sharp G.C., Hoffman R.W.: Molecular genetic analysis of HLA-DR and HLA-DQ genes among anti-U1-70kD autoantibody positive connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum* 1992, 35, 83-94.

29. Nascimento I.S., Bonfa E., Freire de Carvalho J., Goncalves Saad C., Borges Galhardo Vendramini M., Jacobsen Teixeira M. i inni: Clues for previously undiagnosed connective tissue disease in patients with trigeminal neuralgia. *J Clin Rheumatol* 2010, 16, 205-208.
30. Bennett R.M., Bong D.M., Spargo B.H.: Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1978, 65, 955-962.
31. Nitsche A., Leiguarda R.C., Maldonado Coco J.A., Lazaro M.A., Garcia Morteo O.: Neurological features in overlap syndrome. *Clin Rheumatol* 1991, 10, 5-9.
32. Hojaili B., Barland P.: Trigeminal neuralgia as a first manifestation of mixed connective disorder. *J Clin Rheumatol* 2006, 12, 145-147.
33. Distler O., Pignone A.: Pulmonary arterial hypertension and rheumatic diseases - from diagnosis to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45, 22-25.
34. Naclerio C., D Angelo S., Baldi S., Tagliamonte G., Scarpato S.: Efficacy of bosentan in the treatment of a patient with mixed connective tissue disease complicated by pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2010, 29, 687-690.
35. Swart J.F., Wulffraat N.M.: Diagnostic workup for mixed connective tissue disease in childhood. *IMAJ* 2008, 10, 650-652.
36. Kotajima I., Aotsuka S., Sumiya M., Yokohari R., Tojo T., Kusakawa R.: Clinical features of patients with juvenile onset mixed connective tissue disease: analysis of data collected in nationwide collaborative study in Japan. *J Rheumatol* 1996, 23, 1088-1094.
37. Oetgen W.J., Boice J.A., Lawless O.J.: Mixed connective tissue disease in children and adolescents. *Pediatrics* 1981, 67, 333-337.
38. Tsai Y.Y., Yang Y.H., Yu H.H., Wang L.C., Lee J.H., Chiang B.L.: Fifteen-year experience of pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 2010, 29, 53-58.
39. Maddison P.J., Jabłońska S.: Overlap syndromes. [w:] *Multi-systemic auto-immune diseases: an integrated approach*. L. Kater, H. Baart de la Faille (red.), Elsevier, Amsterdam, 1995, 227-240.
40. Burdt M.A., Hoffman R.W., Deutscher S.L., Wang G.S., Johnson J.C., Sharp G.C.: Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999, 42, 899-909.
41. Sharp G.C.: Diagnostic criteria for classification of MCTD. [w:] *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. R. Kusakawa, G.C. Sharp (red.), Excerpta Medica, Amsterdam, New York, 1987, 23-32.
42. Alarcon-Segovia D., Villareal M.: Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. [w:] *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. R. Kusakawa, G.C. Sharp (red.), Excerpta Medica, Amsterdam, New York, 1987, 33-40.
43. Kusakawa R., Tojo T., Miyawaki S.: Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. [w:] *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. R. Kusakawa, G.C. Sharp (red.), Excerpta Medica, Amsterdam, New York, 1987, 41-48.
44. Salmhofer W., Hermann J., Joch M., Kerl H., Graninger W.: High serum levels of antibodies against 70 kDa ribonucleoprotein are useful for diagnosing mixed connective tissue disease. *JEADV* 2007, 21, 1047-1053.
45. Polosa R., Di Mauro C., Spampinato B., Castelli L., D Amico G., Edwards C. i inni: A patient with antihistidyl-tRNA synthetase positive polymyositis presenting as acute respiratory distress syndrome. *J Clin Rheumatol* 2008, 14, 219-221.
46. Mimori T., Imura Y., Nakashima R., Yoshifuji H.: Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Op Rheumatol* 2007, 19, 523-529.
47. Targoff I.N.: Immune manifestation of inflammatory muscle disease. *Rhem Dis Clin North Am* 1994, 20, 857-880.
48. Jabłońska S. (red.): *Scleroderma and pseudoscleroderma*. Dowden, Hutchinson and Ross, Stroudsburg, PA, 1975.

Otrzymano: 15 XI 2010 r.

Zaakceptowano: 25 XI 2010 r.