

Polymyozitida

prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Polymyozitida (PM) je vzácné onemocnění manifestující se svalovou slabostí především v oblasti proximálních částí končetin. Řada pacientů má také extramuskulární projevy, např. dysfagii, intersticiální plicní chorobu nebo artritidu. Ve svalové biopsii se najde endomysialní zánětlivý infiltrát a hyperexprese HLA molekul 1. třídy, EMG ukáže myogenní nálezy a většinou jsou elevované sérové hladiny CK a dalších enzymů ze svalů. Diagnosticky pomáhá také určení přítomnosti autoprotilátek v séru, z nichž některé jsou vysloveně specifické pro polymyozitidu a určují prognózu, protože se pojí s klinickými syndromy, jako je např. antisynthetázový syndrom. Řada pacientů s PM odpovídá na léčbu glukokortikoidy či imunosupresivy, plná rezistence je důvodem k verifikaci diagnózy.

Klíčová slova: myozitida, zánětlivá myopatie, klasifikace, autoprotilátky, léčba.

Polymyositis

Polymyositis is a rare disease manifesting with muscle weakness located particularly to proximal parts of extremities. A number of patients have also extramuscular manifestations, such as dysphagia, interstitial lung disease or arthritis. Muscle biopsy shows endomysial inflammatory infiltrate and MHC class I hyperexpression on muscle cells, EMG displays myogenic findings, and usually CK and/or other muscle enzyme levels are elevated. Detection of serum autoantibodies is diagnostically and prognostically helpful since some of them are specific for myositis and typical for particular clinical situations, such as antisynthetase syndrome. Many patients with PM respond to glucocorticoid or immunosuppressive treatment; full resistance prompts to diagnosis verification.

Key words: myositis, inflammatory myopathy, classification, autoantibodies, treatment.

Neurol. praxi 2014; 15(5): 268–272

Úvod

Polymyozitida (PM) se řadí mezi idiopatické zánětlivé myopatie (IZM). Koncept těchto onemocnění prochází v posledních letech změnami, které odrážejí poznání v možných induktoech onemocnění, identifikaci nových autoprotilátek, zlepšení imunopatologických technik a jejich interpretace a tím také určité zpřesnění diagnostických kritérií. Poměrně hodně byla v jednu dobu diskutována existence PM jako izolované klinické jednotky, zejména po identifikaci myozitidy s inkluzními tělisky (IBM) (van der Meulen et al., 2003). Názory, že samostatná polymyozitida vlastně neexistuje a je většinou součástí některého definovaného systémového autoimunitního onemocnění, nebo jde o nepoznanou IBM, však nejsou jednoznačně přijímány a momentálně se nadále připouští PM jako samostatná klinická jednotka (Miller et al., 2004). Určitě je však „čistých“ PM méně, než se v minulosti diagnostikovalo pomocí klasických kritérií (Bohan et Peter, 1975) (tabulka 1). Situaci navíc poněkud znepráhlo vyčlenění imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) spojené zejména s anti-SRP či anti-HMGR protilátkami. Tato jednotka je momentálně považována za poměrně samostatnou (tabulka 2), ale zdá se, že alespoň část nemocných s těmito protilátkami splní přísná diagnostická kritéria pro polymyozitidu (Albayda et Mammen, 2014).

Tabulka 1. Klasifikační kritéria pro polymyozitidu a dermatomyozitidu (Bohan et Peter, 1975)

- Převážně nebo výlučně proximální, obvykle symetrická svalová slabost, progredující po týdny a měsíce s nebo bez dysfagie a postižení dýchacího svalstva.
- Biopsický průkaz nekrózy svalových vláken a jejich regenerace, průkaz mononukleárního zánětlivého infiltrátu (perivaskulární nebo intrafascikulární) s perifascikulární atrofií nebo bez ní.
- Zvýšené hladiny kreatinkinázy, aminotransferáz, laktátdehydrogenázy a aldolázy.
- Multifokální elektromyografické myopatické změny (malé, krátké a polyfázické potenciály), fibrilace, pozitivní ostré vlny, zvýšená inzerční aktivita a bizarní vysokofrekvenční opakované výboje.
- Typická vyrážka pro dermatomyozitidu, především heliotrop exantém, periorbitální edém a Gottronovy známky.

Diagnóza PM je jistá při přítomnosti všech čtyř kritérií (1–4), pravděpodobná je při přítomnosti tří kritérií. Diagnóza DM je jistá při přítomnosti vyrážky a 3 kritérií, pravděpodobná při vyrážce a 2 kritériích. Diagnóza je stanovena až po vyloučení jiné příčiny, která může způsobit podobné příznaky, zejména po vyloučení známé infekce, neurologického, toxického, metabolického, endokrinního, dystrofického onemocnění či polékového poškození.

Diagnóza PM

Stále jsou používána různá kritéria. Sami se v poslední době kloníme k diagnostice PM vycházející z kritérií formulovaných při zasedání European Neuromuscular Centre (ENMC) a publikovaných v zápise z této konference (Hoogendijk et al., 2004) (tabulka 3). Tato klasifikace klade značný důraz na histopatologický obraz ve svalové biopsii. Řada studií ve světě však nadále používá originální kritéria podle Bohana a Petera anebo později formulovaná kritéria japonská (Tanimoto et al., 1995) či americká (Targoff et al., 1997), která uvádějí do diagnostiky autoprotilátky či obraz zánětu v magnetické rezonanci. Při používání kritérií podle Bohana a Petera se často zapomíná, že vedle pozitivně přítomných příznaků by měla být vyloučena další onemocnění, která PM mohou napodobovat.

Především IBM, která nebyla v době formulace těchto kritérií vůbec známa. V nedávné době byla připravena nová diagnostická kritéria, zatím publikovaná pouze formou abstraktu (vedoucí projektu Ingrid Lundberg, Stockholm), která se vyjadřují k procentuální pravděpodobnosti onemocnění a kupodivu v některých případech nevyžadují výsledek svalové biopsie k diagnóze. Jaké bude přijetí těchto kritérií, především v obci

Tabulka 2. Klasifikace IZM podle 119. zasedání ENMC

- Myozitida s inkluzními tělisky
- Polymyozitida
- Dermatomyozitida
- Nespecifická myozitida
- Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie

Všechna tato onemocnění se mohou vyskytnout izolovaně, nebo v asociaci s jiným systémovým autoimunitním onemocněním či s nádorem.

Tabulka 3. Hlavní diagnostická kritéria pro polymyozitidu podle 119. zasedání ENMC (část týkající se PM)

1. Klinická kritéria: začátek po 18. roce věku, subakutní nebo pomalý začátek, symetrická slabost proximálních > distálních svalů a flexorů > extenzorů krku. Vyloučení IBM, toxické, endokrinní myopatie, amyloidózy, dystrofie, neuropatie.

2. Laboratorní kritéria: zvýšená hladina CK.

3. Další laboratorní kritéria: a) typické EMG změny, b) difúzní či fokální edém ve svalové tkáni v MRI při STIR sekvenci, c) pro myozitidu specifická autoprotilátka v séru.

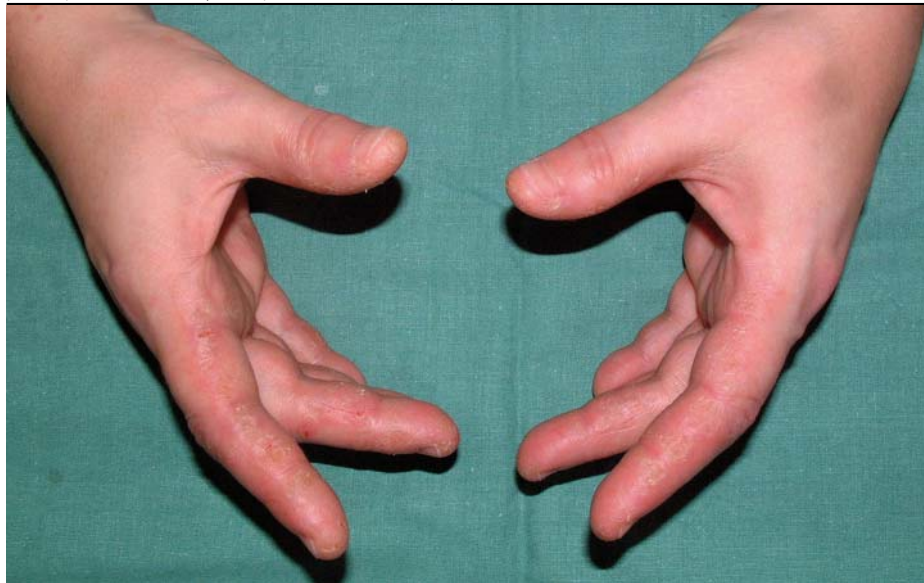
4. Svalová biopsie:

Kvalifikační kritéria: a) endomyziální zánětlivý infiltrát (T lymfocyty) obkružující a invadující do non-nekrotických svalových vláken, b) endomyziální CD8+ T lymfocyty, obkružující, ale ne invadující non-nekrotická svalová vlákna, nebo difúzní exprese MHC-1 molekul na povrchu vláken.

Jistá polymyozitida je přítomna při splnění kritérií 1, 2 a 4a. Pravděpodobná polymyozitida je přítomna při splnění kritérií 1, 2, 3 (alespoň jedno z a, b, c) a 4b.

Nesmí být přítomny biotické známky naznačující jiné svalové onemocnění. Pro jistou PM musí chybět vylučující kritéria c, d, h, i a pro pravděpodobnou PM kritéria c, d, g, h, i (viz níže).

Vylučující kritéria při svalové biopsii: c) perifascikulární atrofie, d) depozita MAC (membrane attack complex) v malých cévách, nebo redukováná kapilární denzita, nebo tubuloretikulární inkluze v endoteliálních buňkách při elektronové mikroskopii (EM), nebo exprese MHC-1 molekul na perifascikulárních vláknech, e) perivaskulární, perimyziální zánětlivý infiltrát, g) mnoho nekrotických svalových vláken jako převažující histologický obraz, zánětlivé buňky jsou zřídka nebo pouze perivaskulární; perimyziální infiltrát není přítomen. Depozita MAC na malých cévách nebo přítomnost kapilár se zesílenou stěnou (pipestem) v EM, tubuloretikulární inkluze v endoteliálních buňkách nejsou nebo jen zřídka, h) orámované vakuoly, ragged red fibers, vlákna negativní na cytochrom-oxidázu, které by naznačovaly možnost IBM, i) depozita MAC na sarkolemé non-nekrotických vláken nebo jiné indikátory možné svalové dystrofie s imunopatologickým projevem.

Obrázek 1. Prsty mechanika; zhrubění, rozpraskání a olupování kůže na radiální straně 2; a méně 3. prstů, podobné změny i na palmární straně 1–3 prstu rukou

myopatologicky uvažujících specialistů, ale není zatím jasné.

Epidemiologie

PM je vzácné onemocnění. Recentní práce z Norska stanovuje prevalenci PM kolem 4/100 000 a incidenci na 3–5/1 000 000. Nemocní s překryvnými syndromy byli ale z analýzy vyloučeni. V USA poslední údaje ukazují prevalenci 10/100 000 a incidenci téměř 40/1 000 000 (Furst et al., 2012). Pokud by platila tato prevalence i pro ČR, znamenalo by to, že u nás máme asi 1 000 nemocných. O něco častěji jsou postiženy ženy. Je to onemocnění dospělého věku, juvenilních PM je minimálně, mnohem méně než juvenilních

DM. Častější společný výskyt s nádorovým onemocněním je nápadnější u dermatomyozitidy, asi v 15 % případů; ale i u PM se tato asociace pozoruje – zhruba 6 % PM je s nádorem asociovaných.

Patogeneze

Předpokládá se cytotoxický efekt T lymfocytů na svalové buňky přímým kontaktem a uvolněním destruktivních enzymů. T lymfocyty bývají klonálně podobné, což svědčí pro pravděpodobnou indukci antigenem ze svalové tkáně. Ten by mohl být předkládán za pomoci HLA molekul 1. třídy, které jsou u PM výrazně exprimované na povrchu svalových vláken. T lymfocyty produkují cytokiny, kupříkladu MCP-1 (monocyte chemoattractant

protein), které přitahují další buňky zánětu, např. makrofágy. U řady nemocných s PM jsou přítomny autoprotilátky, buď pro myozitidu specifické, nebo s myozitidou asociované (Tansley et Gunawardena, 2013). Zda mají autoprotilátky přímé patogenní vlastnosti, se dosud nepodařilo prokázat – jejich výrazná vazba na určitý klinický průběh a případně i morfologický obraz v biopsii tomu silně nasvědčují. PM je asociována s přítomností haplotypu HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 a to především tehdy, pokud jsou přítomny anti-Jo-1 protilátky. Léčba D-penicilaminem může indukovat onemocnění prakticky nerozeznatelné od polymyozitidy, které po vynechání léku postupně vymizí. Onemocnění PM mohou vyvolat i některé další léky.

Klinický obraz

PM začíná většinou subakutně během týdnů a manifestuje se především svalovou slabostí. Mohou se objevit febrilie, kloubní ztuhlost až artritida, případně projevy Raynaudova fenoménu.

Svalová slabost je dominantním rysem. Symetricky postihuje proximální svalové skupiny končetin, svaly trupu a někdy krku. Pacienti mohou být téměř nehybní, zcela odkázáni na lůžko a pomoc druhé osoby. Někdy nedokážou zvednout hlavu od podložky. Při mírnějších projevech mají obtíže při stoupání do schodů a při vstávání z nízké židle. Chůze se stává kolébatou. Komplikuje se zvedání předmětů, oblékání a česání. PM je charakteristická absencí myalgií, jen někdy mohou svaly bolet, zejména ve velmi akutním stadiu s masivním edémem svalů. S postupem choroby se vyvíjejí svalové atrofie.

Mezi nejčastější orgánové postižení patří dysfagie, která je způsobena slabostí svalstva v horní části jícnu a někdy může být těžká, zabraňující polykání tekutin. Plicní postižení je poměrně časté, nejvíce se vyskytuje intersticiální plicní fibróza, méně aspirační pneumonie a ventilační insuficience z důvodů slabosti dýchacích svalů. Časné formy intersticiálního onemocnění odhalí HRCT a měření difúzní plicní kapacity. Postižení svalstva hrtanu a měkkého patra se projeví chrapotem a nosním hlasem. Mohou se objevit kardiální příznaky ve formě poruch vedení či arytmií. Perikarditida není příliš častá, bývá ale častěji přítomna u nemocných s anti-PL-7 protilátkami. Řada pacientů má artralgie a artritidy, které jsou většinou neerozivní, ale mohou vést ke tvorbě deformit a kontraktur. Asi nejčastější je symetrická polyartritida postihující drobné klouby ruční, někdy velmi připomíná revmatoidní artritidu. Artritidy po úplném odeznění opět recidivují, někdy jako samostatný klinický symptom, bez recidivy myozitidy (Klein et al., 2014). Vzácností není syndrom karpálního tunelu.

Tabulka 4. Autoprotilátky u myozitid

	Antigen	Frekvence u myozitid	Hlavní klinická asociace
Pro myozitidy specifické protilátky			
<i>Protilátky proti aminoacyl-tRNA syntetázám</i>			
Anti-Jo-1	Histidyl-tRNA syntetáza	15–30 %	ASS
Anti-PL-7	Threonyl-tRNA syntetáza	5–10 %	ASS
Anti-PL-12	Alanyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ASS, hlavně ILD
Anti-EJ	Glycyl-tRNA syntetáza	5–10 %	ASS
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ASS
Anti-KS	Asparaginylyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ILD, artritida
Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA syntetáza	< 1 %	ASS
Anti-YRS	Tyrosyl-tRNA syntetáza	< 1 %	ASS
Anti-SRP	Signal recognition particle	5–10 %	IMNM, PM
Anti-Mi-2	218/240 kDa jaderná helikáza	5–10 %	DM
Anti-p155/140	TIF-1	9–21 %	Pouze DM, často CDM (50–75%)
Anti-CADM- 140	MDA-5	19% DM	C-ADM (ILD)
Anti-SAE	SUMO-1	4 % (8 % DM)	Výrazné kožní postižení u DM, ILD
Anti-p140	NXP-2	23 % JDM	JDM, kalcinóza u dětí
Anti-HMGCR (200/100)	HMGCoA reduktáza	6 %	IMNM
S myozitidou asociované autoprotilátky			
Anti-PM-Scl	Jadernový komplex 11–16 proteinů	8–10 v %	PM, DM, překryv se sklerodermií
Anti-U1RNP	Malé jaderné RNP	10 %	MCTD
Anti-Ku	Podjednotka jaderné DNA-proteinkinázy	< 20 v %	Překryv se sklerodermií
Anti-Ro (52, 60)	cytoplazmatická RNA + asociované peptidy	10–40 %	

ASS – antisyntetázový syndrom, PM – polymyozitida, DM – dermatomyozitida, CDM – s nádorem asociovaná DM, RNP – ribonukleoprotein, ILD – intersticiální plicní onemocnění, MCTD – mixed connective tissue disease – smíšené onemocnění pojiva, C-ADM – klinicky amyopatická DM, TIF – transkripční intermediární faktor, MDA5 – melanoma differentiation associated antigen, SUMO – small ubiquitin-like activating enzyme, NXP – jaderný matrixový protein, HMGCR – hydroxymethylglutaryl koenzym A reduktáza

Jako *antisyntetázový syndrom* (ASS) se označuje soubor příznaků u PM (či DM), který vedle myozitidy zahrnuje intersticiální plicní onemocnění, Raynaudův fenomén, artritidu, horečnaté stavy, zejména na začátku choroby a tzv. prsty mechanika (obrázek 1). Pacienti mívají v séru některou z antisyntetázových protilátek, nejčastěji anti-Jo-1. Někdy jsou prsty mechanika přítomny i u pacientů s anti-PM-Scl protilátkami.

Myozitida asociovaná s nádorem se popisuje u PM zhruba v 6%. Lokalizace nádorů jsou různé, snad o něco častější je karcinom ovarii a prsu u žen a karcinom plic u mužů. Viděli jsme i hematologické malignity. Tumor a myozitida se objevují nejčastěji přibližně ve stejnou dobu, ale nemusí tomu tak být vždycky.

Laboratorní a pomocná vyšetření

Bývají zvýšeny sérové hladiny CK, LD, AST, ALT, aldolázy a myoglobinu. K jejich elevaci dochází během aktivního onemocnění, v remisi se vět-

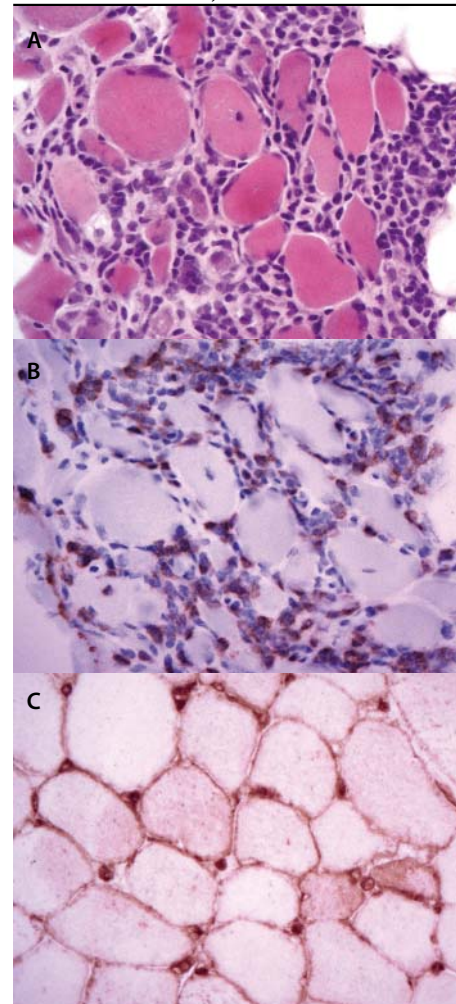
šinou normalizují. Nejvíce zvýšena je především hladina MM-CK izoenzymu, nicméně často je vyšší i MB-CK frakce, která většinou pochází ze znovu poškozeného regenerujícího svalstva, ve kterém je CK-MB výrazně více. Někdy může být hladina CK normální z důvodů přítomnosti inhibitorů. Obecně není hodnota CK dobrým ukazatelem aktivity onemocnění a ani její změny v závislosti na léčbě nelze přeceňovat z hlediska zhodnocení změny aktivity choroby. CK se může přechodně zvýšit po provedení EMG či v souvislosti s intramuskulární injekcí.

V séru 70–80% nemocných se vyskytují autoprotilátky (tabulka 4), které mají poměrně úzké asociace s formou choroby a přítomností klinických symptomů.

Sedimentace erytrocytů a proteiny akutní fáze jsou často normální, ale mohou být zvýšené.

Elektromyografie je poměrně senzitivní, ale nepřilíží specifické vyšetření. Pro myozitidu svědčí:

Obrázek 2. Polymyozitida. A: Endomysiální lymfocytární infiltrace obkružující nenekrotická vlákna, ojediněle je patrna autoagresivní invaze lymfocytů do svalových vláken (izopentanem zmražený řez, hematoxylin-eozin). B: Lymfocyty jsou převážně CD8+ T lymfocyty (imunohistochemie, anti-CD8). C: Difúzní exprese HLA-1 na povrchu svalových vláken i mimo oblasti zánětlivé infiltrace (imunohistochemie, anti-HLA-1). (Mikrofotografie poskytl doc. MUDr. J. Zámečník, Ph.D., Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha)



- polyfázické, úzké a nízké potenciály motorických jednotek,
- zvýšená inzerční aktivita, fibrilační potenciály a pozitivní ostré vlny,
- bizarní vysokofrekvenční opakované výboje.

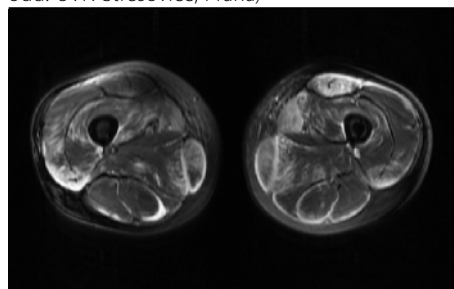
EMG může sloužit k hodnocení aktivity a výběru místa biopsie, ale je dobré si uvědomit, že samotný vpich EMG jehlou může vyvolat určité změny ve svaích a biopsie by se měla provádět z jiného místa.

Biopsie svalové tkáně by měla být provedena při podezření na PM vždy (obrázek 2). Zánětlivý proces je často nerovnoměrně rozložený a je tedy možné se setkat s falešně negativními nálezy. Nálezy typické pro PM jsou uvedeny v tabulce 3. Z hlediska diferenciální diagnostiky je nutné vědět, že vzorky ze svalové biopsie, které jsou

Tabulka 5. Některá onemocnění, která je potřeba zvažovat při diferenciální diagnostice PM

Systémová onemocnění pojiva
Neuropatie (denervace, onemocnění neuromuskulárního spojení, proximální neuropatie, centrální neurologická onemocnění)
Svalové dystrofie – pletencové svalové dystrofie (např. kalpainopatie), facioskapulohumerální svalová dystrofie, myotonická dystrofie typu 2, Beckerova svalová dystrofie, dysferlinopatie
Nádory
Stavy vyvolané léky či toxickými látkami, včetně fibrátů, statinů a alkoholu
Infekce, včetně trichinózy, toxoplazmózy, virových infekcí
Metabolická onemocnění:
■ primární (vrozené): střádací choroby, vrozené poruchy metabolismu, mitochondriální myopatie a další
■ sekundární: nutriční, elektrolytové poruchy, endokrinní a metabolické nemoci (hypotyreóza, hypertyreóza, Cushingův syndrom, akromegalie, hyperparatyreóza, deficiencie vitamínu D a další)
Rabdomyolýza
Další onemocnění: sarkoidóza, fibromyalgie, psychosomatické poruchy atd.

Obrázek 3. Magnetická rezonance svalů stehna u pacienta s anti-Jo-1 pozitivní polymyozitidou ukazuje variabilní edém ve svaích s akcentací v extenzorových svalových skupinách a známkami kumulace tekutiny v oblasti fascie na flexorové straně (MRI provedena na Radiodiagnostickém odd. ÚVN Střešovice, Praha)



zality do parafinu, neumožňují diagnózu IBM, protože parafin rozpouští bazofilní inkluze typické pro toto onemocnění.

Magnetická rezonance (MRI) umožňuje zjistit rozsah a závažnost poškození (obrázek 3) (Tomasová Studynková et al., 2007). Využívá se T2 vážený obraz s potlačením tuku nebo metoda STIR (short tau inversion recovery). Výhodou MRI je určení správného místa biopsie a také možnost sledování aktivity v čase v závislosti na terapii. MRI napomůže k odlišení aktivního zánětu od indukovaného poškození nemocí nebo probíhající glukokortikoidní léčbou, které vedou ke svalové atrofii a slabosti.

Diferenciální diagnostika

V oblasti příbuzných chorob je zapotřebí odlišit dermatomyozitidu, která má typické kožní projevy a jiný charakter ve svalové biopsii, s perivaskulárním infiltrátem a perifascikulární atrofii. Myozitida s inkluzními tělísky je nejčastější u mužů nad 50 let. Slabost a atrofie postihují proximální i distální svaly, především extenzory nohy a hluboké flexory ruky. Časté poškození m. quadriceps femoris se projevuje pády. Onemocnění pomalu progreduje a může skončit až úplnou imobilitou.

Typická je špatná odezva na podání glukokortikoidů či imunosupresivních léků. Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie je nověji rozznávaná jednotka, která se většinou projevuje výraznější svalovou slabostí, častěji i myalgiemi a akutnějším začátkem (Mohassel et Mammen, 2013). Část nemocných má v anamnéze léčbu statiny. Postatinová IMNM většinou odpovídá na podávání imunosupresiv. U některých pacientů je IMNM spjatá s přítomností anti-SRP protilátek. Tato forma má většinou nepříliš dobrý průběh a remise anti-SRP pozitivní myozitidy jsou vzácné.

Diferenciální diagnostika PM je poměrně široká a zahrnuje i celou řadu nezářetlivých stavů (tabulka 5) (Mann, Vencovský et Lundberg, 2010). Případů dystrofických či metabolických onemocnění mylně diagnostikovaných jako PM není málo. Kromě jiného je potřebné si uvědomit, že PM nelze diagnostikovat pouze na základě přítomnosti zánětlivých nebo fagocytujících buněk ve svalové biopsii. Zánětlivý infiltrát se najde ve svaích například i u pacientů s pletencovou dystrofií typu 2B způsobenou deficiencí dysferlinu. Pacienti s touto nemocí chybně diagnostikovaní jako PM mohou mít dokonce zpočátku zlepšení po podání glukokortikoidů. Podobně mohou mít zánětlivý infiltrát některé další dystrofie, myopatie při léčbě penicilaminem nebo zidovudinem nebo pacienti s myasthenia gravis. Charakteristika infiltrátu je však většinou poněkud odlišná.

Terapie

Odpověď na léčbu je u PM variabilní (Vencovský, 2004). Větší část nemocných se však po glukokortikoidní a imunosupresivní léčbě vylepší. Pokud tomu tak není, je to pokyn k verifikaci diagnózy. Tradičně jsou v léčbě PM používány vyšší dávky glukokortikoidů. Většinou se doporučuje podávat zhruba 1 mg/kg/den Prednisonu.

Nižší dávky glukokortikoidů (pod 0,5 mg/kg) možná mohou vést k podobnému zlepšení, což by znamenalo nižší riziko nežádoucích účinků, zejména osteoporózy a steroidní myopatie, ale žádné kontrolované údaje nejsou k dispozici. Dosáhneme-li efektu, snižujeme dávku glukokortikoidů po 4–6 týdnech, vždy asi o 20 % podávané dávky do udržovací dávky 5–10 mg. U některých nemocných je možné glukokortikoidy zcela ukončit, ale většinou se to nepodaří a u řady pacientů jsou potřebné dlouhodobé udržovací dávky. Glukokortikoidy mohou vyvolat steroidní myopatii, která se projevuje slabostí a může napodobovat aktivitu onemocnění.

Klinická zkušenost ukazuje, že přidání imunosupresivních léků je zapotřebí u řady pacientů s PM. Prognóza je horší, pokud je podání účinné léčby opožděná, a proto by měla být situace dlouhá a nedostatečně tlumené aktivity nemoci omezena na co nejkratší dobu. Nejčastěji podávaným lékem u PM je metotrexát. Dávkování je 7,5–30 mg týdně. Dvě velmi recentní a dosud nepublikované kontrolované studie ale ukazují na neefektivitu přidávaného metotrexátu. Alternativou je azathioprin (Bunch, 1981) nebo kombinace metotrexátu s azathioprinem (Villaba et al., 1998). Azathioprin se doporučuje dávkovat 2–3 mg/kg/den.

V několika otevřených, retrospektivních klinických hodnoceních byl použit také cyklosporin (Vencovský et al., 2000). Je popisován dobrý efekt na intersticiální plicní onemocnění, které se vyskytlo v kombinaci s PM/DM. U malé skupiny pacientů byl účinný takrolimus.

Smíšené výsledky u PM/DM mělo použití cyklofosfamid, nicméně novější zkušenosti naznačují určitou renezanci tohoto léku u IZM. Bylo popsáno také úspěšné použití mykofenolát mofetilu.

Dvojitě slepé, placebem kontrolované, zkřížené klinické hodnocení u 15 nemocných s DM ukázalo ke konci tříměsíčního léčení významné zlepšení ve svalové síle a v dalších neuromuskulárních symptomech u těch nemocných, kteří dostávali intravenózní imunoglobuliny (IVIg), ve srovnání s těmi, kteří dostávali placebo (Dalakas et al., 1993). Nicméně aby se udržel klinický účinek, pacienti vyžadovali infuze IVIg nadále každých 4–8 týdnů. Ne všechny výsledky s IVIg jsou ale takto pozitivní a vzhledem k ceně je léčba pomocí IVIg výrazně omezena na stavy zcela selhávající ostatní možnosti. Nepublikováno zůstává relativně nedávné multicentrické, dvojitě slepé klinické hodnocení na zhruba 40 pacientech, po kterém se sponzor tohoto klinického hodnocení rozhodl nepodat žádost o schválení léčby.

V kontrolovaném klinickém hodnocení, ve kterém byla použita plazmaferéza či leukaféze u 39 terapeuticky rezistentních nemocných s PM/DM, nebyl nalezen rozdíl mezi těmi, kteří měli aktivní proceduru, a těmi, kteří prodělali pouze placebovou aferézu. Tento typ terapie byl proto u IZM opuštěn.

Pohled na léčbu antagonisty TNF alfa je rozporuplný, existují náznaky pro efekt u některých nemocných ale také pro negativní ovlivnění včetně kazuistických popisů nově vzniklé anti-Jo-1 pozitivní myozitidy ve spojitosti s anti-TNF léčbou.

Deplece B buněk rituximabem se v poslední době ukazuje jako nová nadějná strategie léčby autoimunitních onemocnění, včetně myozitidy. Velká kontrolovaná studie u 200 nemocných s IZM však nedosáhla primárního cíle (Oddis et al., 2013). Otevřená klinická hodnocení s rituximabem vyznívají příznivěji.

Několik kazuistických sdělení popisuje efekt leflunomidu.

Farmakologická léčba pomůže asi u 75 % pacientů. Ne u všech se však obnoví plná svalová síla, protože vlivem onemocnění dojde k poškození svalů, jejich atrofii a případně tukové náhradě či fibrotizaci. Ukazuje se, že časná a dávkovaná rehabilitace má prospěšný efekt a zvyšuje šanci na lepší svalové možnosti po potlačení zánětlivého procesu.

Průběh a prognóza

Onemocnění probíhá chronicky, často s relapsy při snaze o snížení imunosupresivní léčby. Nemoc postupně vede k atrofii svalů a permanentnímu snížení svalové síly. Kloubní postižení může vést k deformitám. Intersticiální plicní

postižení může progredovat do plicní fibrózy a vzácněji se může objevit plicní hypertenze.

Práce v oblasti myozitid je podporována projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023728 (Revmatologický ústav).

Literatura

1. Albayda J, Mammen AL. Is statin-induced myositis part of the polymyositis disease spectrum? *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16(8): 433. doi: 10.1007/s11926-014-0433-8.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344–347.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403–407.
4. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 45–48.
5. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCroskey S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329(27): 1993–2000.
6. Furst DE, Amato AA, Iorga SR, Gajria K, Fernandes AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve* 2012; 45(5): 676–683.
7. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(5): 337–345.
8. Klein M, Mann H, Pleštilová L, Betteridge Z, McHugh N, Remáková M, Novota P, Vencovský J. Arthritis in idiopathic inflammatory myopathy: clinical features and autoantibody associations. *J Rheumatol* 2014; 41(6): 1133–1139.
9. Mann HF, Vencovsky J, Lundberg IE. Treatment-resistant inflammatory myopathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24(3): 427–440.
10. Miller FW, Rider LG, Plotz PH, Rutkove SB, Pestronk A, Wortmann RL, Lundberg IE, Argov Z, Isenberg DA, Lacomis D, Oddis CV. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2004; 63: 402.
11. Mohassel P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(6): 747–752.
12. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM,

Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE. RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65(2): 314–324.

13. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995; 22(4): 668–674.
14. Tansley S, Gunawardena H. The Evolving Spectrum of Polymyositis and Dermatomyositis—Moving Towards Clinicosemiological Syndromes: A Critical Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013 [Epub ahead of print].
15. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9(6): 527–535.
16. Tomasová Studynková J, Charvát F, Jarosová K, Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(7): 1174–1179.
17. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linssen WH, Wokke JH, de Visser M. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003; 61: 316–321.
18. Vencovský J, Jarošová K, Macháček S, Studynková J, Kafková J, Bartůňková J, Němcová D, Charvát F. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29(2): 95–102.
19. Vencovsky J. Therapeutic strategies in polymyositis and dermatomyositis. *Drug Discov Today: Therapeutic Strategies* 2004; 1: 369–374.
20. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, Thornton BC, Burgess SH, Plotz PH, Miller FW. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998; 41(3): 392–399.

Článek doručen redakci: 1. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 25. 8. 2014

prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.
Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
vencovsky@revma.cz

