

LIEČBA, DISPENZARIZÁCIA A PROGNÓZA PACIENTOV S POLYMYOZITÍDOU A DERMATOMYOZITÍDOU

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia

Neurologická klinika SZU

FNsP Bratislava - Ružinov

Liečba idiopatických myozitíd

Napriek významným pokrokom v objasňovaní patogenézy idiopatických myozitíd - cieľové antigény pri DM, PM, IBM - ostávajú neznáme.

Liečba - kortikoidy, imunosupresívne preparáty :

1. Nezasahujú selektívne autoreaktívne T-bb ani komplementom sprostredkovaný proces na cievach
2. Majú neselektívny imunosupresívny a imunomodulačný účinok, ktorý postihuje veľa častí imunitného systému.
3. Kortikoidy, IS preparáty – pôsobia aj na viaceré orgány, čo sa môže prejaviť viacerými nežiadúcimi účinkami.

KORTIKOIDY

Prednizon – liek voľby pre všetky formy PM, DM.

- dávkovanie 1-1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň

- deti s juvenilnou DM – vyššie dávky 1,5-2 mg/kg/deň

Metylprednizolon i.v. (0,5-1 g/deň po dobu 3-5 dní) – sa dop. v úvode liečby u všetkých foriem DM – vzhľadom na okluzívnu kapilaritídu, vaskulitídu.

Vysoké dávky prednizonu – významne zlepšujú sval. silu, svalové funkcie, kožné nálezy a redukujú morbiditu.

PREDNIZON

- so zlepšováním sval. sily – dochádza k postupnému ↓ CK v sére
- pokles CK obvykle predchádza zlepšovaniu svalovej sily
- prednizon je schopný ↓ CK aj bez zlepšovania sval. sily
- pri monitorovaní liečby prednizonom sa nemožno spoliehať len na hladinu CK, potrebné je najmä hodnotenie klinického stavu (svalový test !)
- Klinické zlepšenie – môže nastať v 1. mes. liečby, u viacerých pac. až po 3-5 mes. liečby prednizonom

PREDNIZON

- pri nutnosti viacmes. podávania vysokých dd prednizonu je najlepšie prejsť na režim **alternujúcich jednorazových dd. prednizonu**. Táto schéma podávania prednizonu zabezpečuje jeho optimálny liečebný efekt pri nízkom riziku nežiadúcich prejavov.
- doba podávania prednizonu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá
- zákl. podmienky pre postupné znižovanie prednizonu:
 - 1) stálosť klinického zlepšenia
 - 2) stálosť hladiny CK v sére

PREDNIZON

- nutný je **prísne individuálny prístup k liečbe**
- rýchle alebo „programované“ ↓ dd prednizonu vedie k exacerbáciám PM, DM a zhoršuje prognózu
- najčastejšie **príčiny zlyhania kortikoterapie**
 1. nedostatočná úvodná dávka prednizonu
 2. predčasný začiatok ↓ prednizonu
 3. rýchla redukcia dávok prednizonu
 4. nedostatočné trvanie kortikoterapie
- vznik steroidnej rezistencie, steroidnej myopatie – je vzácnou príčinou zlyhania kortikoterapie

Vedľajšie prejavy kortikoterapie

- cushingoidná facies, nadváha - najčastejšie
- osteoporóza, akcelerácia katarakty, glaukóm, steroidný diabetes, vzácne - steroidná myopatia

Profylakticky sa podávajú:

- blokátory H₂ receptorov alebo inhibít. protónovej pumpy
- preparáty vápníka a vitamín D
- podľa potreby sa substituuje draslík
- strava s nízkym obsahom sodíka a glycidov, vyšším prísunom bielkovín

Imunosupresívne preparáty

- doba podávania prednizonu k zabezpečeniu trvalého liečebného efektu u mnohých pac. presahuje 2 roky
- v týchto prípadoch, najmä ak je výška udržovacej dávky prednizonu pomerne vysoká, je indikovaná aj imunosupresia azatioprínom
- azatioprín – pôsobí na syntézu a utilizáciu prekursorov RNA a DNA. IS účinok – je dôsledkom jeho interferencie s metabolizmom NK počas proliferácie T-bb po antigénnej stimulácii. Výsledkom je imunosupresia humorálnych aj celulárne sprostredkovaných imunitných reakcií.

Azatioprín – indikácie k liečbe

1. V dávke 2-4 mg/kg tel.hm/deň spolu s prednizonom - hneď od začiatku liečby:

- akútne, fulminantné formy DM, PM
- PM, DM asociovaná s iným autoimunitných ochorením, kolagenózou, pľúcnou fibrózou

2. Počas liečby prednizonom sa azatioprín indikuje pri:

- refraktérne formy PM, DM na liečbu prednizonom
- ak pri↓ prednizonu dôjde k exacerbácii PM, DM

3. Azatioprín samotný sa indikuje u pac., ktorí majú KI na liečbu prednizonom alebo závažné vedľ. prejavy kortikoth

Azatioprín

- Azatioprín - určitá nevýhoda - pomalý nástup terapeutického účinku;
- niekedy sa prejaví až po 3-6 mes. liečby.
- Vo všetkých 4 indikáciach azatioprínu s prednizonom sa veľmi efektívne kombinujú ich imunosupresívne účinky:
 - prednizon umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu,
 - azatioprín je výhodný u všetkých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú/trvalú imunosupresívnu liečbu.
- Azatioprín má pri dlhodobom užívaní oveľa zriedkavejší výskyt vedľajších prejavov ako prednizon. Patria k nim:

Leukopénia, trombocytopenia, hepatotoxicita, intrahepatálna cholestáza, vzácne - hypersenzitívna reakcia (horúčka, bolesti brucha, vracanie, artralgie, výnimočne aj pankreatitída)

Iné imunosupresívne preparáty

Cyklofosfamid, metotrexat, cyklosporín – nie sú účinnejšie ako azatioprín a majú častejšie a závažnejšie vedľajšie účinky

Mykofenolát mofetil – perspektívny liek

Plazmaferéza

Pri PM je neúčinná. Pri DM môže byť prospešná: 1. v komb. s IS th v liečbe akútnych foriem 2. refraktérnych foriem na IS

IVIg

Je účinný v liečbe foriem PM a DM, ktoré sú refraktérne na kombinovanú liečbu prednizonom a azatioprínom.

Inclusion body myositis

- Nie je známa účinná liečba – pacienti nereagujú na protizápalovú, imunosupresívnu a imunomodulačnú liečbu
- Na empirickom základe sa doporučuje:
 - nízke dávky prednizonu
 - koenzým Q 10
 - karnitin
 - antioxidanty
 - pohybová liečba – tréning svalovej sily, aeróbne cvičenia !!
 - chirurgický transfer šliach

Idiopatické myozitídy

Budúcnosť liečby DM, PM, IBM je v kombinácii

- molekulárnej antigén-špecifickej imunoterapie
- a terapeutického ovplyvňovania transskripčných signálov,

ktoré majú posilňujúci vplyv na svalové vlákna,
podporujú ich regeneráciu,
a bránia alebo zastavujú formáciu fibrózy

Dg. a liečba DM, PM a IBM - špecializované centrá

Dôvody:

1. **Nízka incidencia**
2. Zložitosť problematiky diagnostiky, dif. dg. a terapie vyžaduje **kvalitné materiálne vybavenie a erudovaný personál**.
3. Neskoré určenie správnej diagnózy, neskorá a neadekvátne liečba sú spojené so zlou prognózou.
4. Liečba je dlhodobá, vyžaduje **pravidelnú dispenzarizáciu pacientov**
 - A. **Monitorovanie účinnosti liečby** - kontroly neurologického nálezu, svalového testu, CK, ev. EMG.
 - B. **Monitorovanie nežiadúcich vedľajších účinkov liečby** (glykémia, hepatálne testy, leukocyty, trombocyty, erytrocyty, očné vyš., kostná denzitometria, atď)

SÚBOR 116 pac. s PM a DM (1978-2008)

DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIA (Bohan a Peter, 1975)

1. Klinické

- a. Sval: symetrická proximálna slabosť,
progresívny vývoj niekoľko týždňov-mesiakov.
- b. Koža: heliotropný exantém, erytém, Gottronove papuly

2. Zvýšená aktivita CK v sére

- 3. **EMG**: zvýšená inzerčná aktivita, patologická spontánna aktivita,
myogénne zmeny AP m.j., a i.

4. Svalová biopsia zápal; nekróza a regenerácia sval. vlákien;

DM - CD4⁺ bb, B-ly; perifascikulárna atrofia svalových vlákien; depozitá komplementu v kapilárach, trombóza kapilár, redukcia hustoty kapilár;

PM - CD8⁺ bb, kolísanie veľkosti sval.vlákien

PM a DM – DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIA (Bohan a Peter, 1975)

- **Diagnóza PM a DM je definitívna**, ak sú splnené všetky 4 kritéria
- **Diagnóza DM je definitívna** už pri splnení 3 dg. kritérií v asociácii s typickými kožnými zmenami
- **Diagnóza PM je pravdepodobná** pri splnení 3 dg. kritérií a po vylúčení inej etiológie svalovej slabosti. Ochorenie je nutné liečiť ako PM.
- **Pravdepodobná DM: 2 kritéria + typ. kožné zmeny**

Diagnóza PM a DM - 116 pacientov (1978-2008)

Polymyozitída - 54 pacientov

1. **PM** - 47 pac.
(8x akútne, 39x subakútne + chron. forma)
2. **PM + autoimunitné ochorenia** - 5 pac.
3. **Paraneoplastická PM** - 2 pac. (2x malígny tymóm)

Dermatomyozitída - 62 pacientov

1. **DM** - 46 pac.
(7x akútne, 39x subakútne + chron. forma)
38x adultná DM; 8x juvenilná DM;
2. **DM je v asociácii s jedným alebo viacerými autoimúnnymi ochoreniami**
- 9 pac. (7x adultná; 2x juvenilná forma)
3. **Paraneoplastická DM**
- 7 pac. (6x karcinóm, 1x malígny tymóm)

PREDNIZON

- je liekom prvej voľby v liečbe PM, DM
- dávkovanie 1 – 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti
- zlepšovanie – po niekoľkých týždňoch až 3-6 mes.
- nutné dlhodobé podávanie, pravidelné monitorovanie:
 - a) klinický stav, svalový test
 - b) kreatínkináza
 - c) nežiadúce účinky kortikoterapie

KOMBINOVANÁ IMUNOSUPRESIA PREDNIZON A AZATIOPRIN

1. **Prednizon** v dávke 1 - 1,5mg / kg telesnej hmotnosti

2. **Azatioprin** 2-4 mg/kg tel. hm.

- akútne formy PM, DM - 12 x
- PM, DM asociované s ďalším autoimúnnym ochorením – 13x
- formy PM, DM refraktérne na prednizon – 12x
- relapsujúca forma DM a PM – 6x

METHYLEPREDNIZOLON I.V. (0,5 - 1 g)
+ kombinovaná IS th: prednizon a azatioprín

1. Juvenilné dermatomyozitídy s okluzívnymi vaskulitídami – 7 pac.
2. Hyperakútne (rhabdomyolitické) formy – 3 pac.
(zvážiť IVIg)
3. Akútna PM, DM združená s iným autoimúnnym ochorením – 6 pac.
(zvážiť IVIg)

PLAZMAFERÉZA

- a) 1 pac. - chronická PM refraktérna na kombinovanú imunosupresiu, i.v. Solumedrol a IVIg. Efekt: žiadny

- b) 2 pacienti - súčasná manifestácia akútnej PM a fulminantnej generalizovanej myasténie gravis združenej s tymómom

HUMÁNNY INTRAVENÓZNY IMUNOGLOBULÍN

2 pacientky – s akútnou DM : úvod liečby +
kombinovaná imunosupresívna terapia

1 pacientka – chronická PM s exacerbáciami
Kombinovaná IS, Solumedrol i.v. - obdobia
čiastočných zlepšení.

Pri stavoch zhoršenia aj dyspnoické ťažkosti
(ILD – pľúcna fibróza)

3x kúra IVIg 0,4g/kg tel. hmotnosti po dobu 5 dní.

VÝSLEDKY LIEČBY PM,DM

1. KLINICKÁ REMISIA	71 (61,2%)
2. FARMAKOL. REMISIA	10 (8,6%)
2. REZIDUÁLNE PRÍZNAKY	13 (11,2%)
3. CHRONICKÁ PM	10 (8,6%)
4. DM/PM s EXACERBÁCIAMI	6 (5,2%)
6. EXITUS	6 (5,2%)

PM, DM - ÚMRTIA

1. PARANEOPLASTICKÁ DM

(2x v remisii, 2x chron. forma)

Príčina

Karcinóm 4x

2. AKÚTNA PM + AKÚTNA MG, +MYOKARDITÍDA+ MALÍGNY TYMÓM (54 ročný muž)

Kardiálne

zlyhanie 1x

3. 56 r. muž s PM - pre opakované exacerbácie dlhoročne cyklofosfamid - vznik: LYMFÓM

Lymfóm 1x

Liečba DM/PM – záver:

- Pred érou IS terapie - letalita až 30-40%
- V súčasnosti je prognóza DM/PM, v neprítomnosti malígneho nádorového och., veľmi dobrá;
- Nepriaznivými prognostickým faktormi sú:
 1. Neskoré určenie diagnózy PM, DM
 2. Neadekvátna terapia (nedostatočná imunosupresia; rýchle vysadzovanie prednizonu, azatioprínu)
 3. Vysoký vek
 4. PridruženéILD – pľúcna fibróza
 5. Pridružené kardiálne ochorenia