

GRIGER ZOLTÁN DR.¹, VINCZE MELINDA DR.¹, BODOKI LEVENTE DR.¹, CSERI KAROLINA DR.¹,
HORTOBÁGYI TIBOR DR.², DANKÓ KATALIN DR.¹¹DEOEC Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék; ²DEOEC Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék, Debrecen

NEKROTIZÁLÓ AUTOIMMUN MYOPATHIA ESETE

BEVEZETÉS: AZ IDIOPATHIÁS INFLAMMATORIKUS MYOPATHIÁK SZISZTÉMÁS, A PROXIMÁLIS VÉGTAGIZMOK SZIMMETRIKUS GYENGE-SÉGÉVEL JELLEMEZHETŐ AUTOIMMUN BETEGSÉGEK. KÖZÉJÜK TARTOZIK A POLYMYOSITIS, DERMATOMYOSITIS, ZÁRVÁNYTESTES MYOSITIS ÉS AZ UTÓBBI IDŐBEN KÜLÖNÁLLÓ ENTITÁSKÉNT ELFOGADOTT NEKROTIZÁLÓ AUTOIMMUN MYOPATHIA ALCSOPORT.

ÉSETISMERTETÉS: EGY 62 ÉVES NŐBETEG ESETÉT MUTATJUK BE, AKINEK SZUBAKUT KEZDETŰ PROXIMÁLIS IZOMGYENGE-SÉG, MYALGIA, DYSPHAGIA, DYSPHONIA TÜNETEI JELENTKEZTEK ÉS ÁTMENETILEG STATINKEZELÉSBE IS RÉSZESÜLT. A PANASZOK HÁTE-RÉBEN AZ ELVÉGZETT VIZSGÁLATOKKAL NEKROTIZÁLÓ MYOPATHIÁT IGAZOLTUNK, INTERSTICIÁLIS TÚDÓBETEGSÉGGEL. A BETEGSÉG-RE JELLEMZŐ A PROXIMÁLIS IZOMGYENGE-SÉG, IGEN MAGAS KREATINKINÁZ-SZINTEK, AZ ELEKTROMYOGRAPHIÁN JELLEGZES MYOPATHIÁS TRIÁSZ JELENLÉTE, VALAMINT A JELENTŐS GYULLADÁS NÉLKÜL ELŐFORDULÓ IZOMSEJT NEKRÓZIS SZÖVETTANI KÉPE. A KÓRKÉP ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ KÜLÖNBÖZŐ AUTOANTITESTEK JELENLÉTÉVEL, STATINKEZELÉSSEL, MALIGNITÁSSAL, VÍRUSFERTŐ-ZÉSEKSEL, EGYÉB KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉGEKKEL ÉS VANNAK BIZONYOS ÁTMENETI FORMÁK. A DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI PROCE-DÚRÁK ELVÉGZÉSÉVEL PÁRHUZAMBAN A STATIN ELHAGYÁSÁT KÖVETŐEN SZTEROIDKEZELÉS INDULT, MAJD A PULMONALIS ÉRINTETT-SÉGET FIGYELEMBE VÉVE MÁSODVONALBELI SZERKÉNT CYCLOPHOSPHAMIDOT INDÍTOTTUNK. A KEZELÉS HATÁSÁRA KLINIKAI ÉS KÉP-ALKOTÓ-VIZSGÁLATOKKAL IS IGAZOLT REMISSZIÓ ALAKULT KI, A SZTEROID CSÖKKENTÉSE MELLETT AZATHIOPRINT ÁLLÍTOTTUNK BE.

KÖVETKEZTETÉSEK: ESETÜNK FELHÍVJA A FIGYELMET AZ ÖNÁLLÓ KLINIKAI ENTITÁSKÉNT ÚJONNAN ELFOGADOTT NEKROTIZÁLÓ AUTOIMMUN MYOPATHIÁKRA, AZOK ETIOPATOLÓGIAI KLASSZIFIKÁCIÓS NEHÉZSÉGEIRE, A STATINOK EBBEN BETÖLTÖTT SZEREPÉRE.

Kulcsszavak: autoimmun nekrotizáló myopathia, idiopathiás inflammatorikus myopathiák, statin, polymyositis

NECROTIZING AUTOIMMUNE MYOPATHY

INTRODUCTION: IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES ARE SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES CHARACTERIZED BY SYMMETRICAL PROXIMAL MUSCLE WEAKNESS, INCLUDING SEVERAL SUBGROUPS, SUCH AS POLYMYOSITIS, DERMATOMYOSITIS INCLUSION BODY MYOSITIS AND NECROTIZING AUTOIMMUNE MYOPATHY, A RELATIVELY NEWLY RECOGNIZED ENTITY.

CASE REPORT: WE PRESENT A CASE OF 62 YEARS OLD WOMEN, WHO DEVELOPED SUBACUTE PROXIMAL MUSCLE WEAKNESS, MYALGIA, DYSPHAGIA AND DYSPHONIA AND TRANSITIONALLY WAS TREATED WITH STATIN. USING DIFFERENT EXAMINATIONAL TECHNIQUES WE COULD VERIFY NECROTIZING MYOPATHY WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE. THE SYNDROME IS CHARACTERIZED BY PROXIMAL MUSCLE WEAKNESS, REMARKABLE ELEVATION OF CREATINE KINASE LEVEL, MYOPATHIC TRIAD ON THE ELECTROMYOGRAPHY AND MARKED MUSCLE NECROSIS IN THE ABSENCE OF AN INFLAMMATORY INFILTRATE IN THE MUSCLE HISTOLOGY. IT IS ASSOCIATED WITH DIFFERENT AUTOANTIBODIES, STATINS, MALIGNANCY, VIRAL INFECTIONS AND OVERLAP DISEASES. IN PARALLEL WITH THE DIAGNOSTIC PROCEDURES WE STOPPED STATIN AND ADMINISTERED STEROID TREATMENT AND FURTHERMORE, CYCLOPHOSPHAMIDE, AS A SECOND LINE THERAPY REGARDING THE INTERSTITIAL LUNG DISEASE. UPON THE TREATMENT GOOD CLINICAL REMISSION WAS OBSERVED, THUS STEROID ADMINISTRATION WAS TAPERED AND AZATHIOPRIN WAS INTRODUCED.

CONSEQUENCES: OUR CASE HIGHLIGHTS THE NEWLY RECOGNIZED ENTITY, NECROTIZING AUTOIMMUNE MYOPATHY, ITS ETIOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION DIFFICULTIES AND THE POTENTIAL ROLE OF STATINS.

Keywords: autoimmune necrotizing myopathy, statin, idiopathic inflammatory myopathies, polymyositis

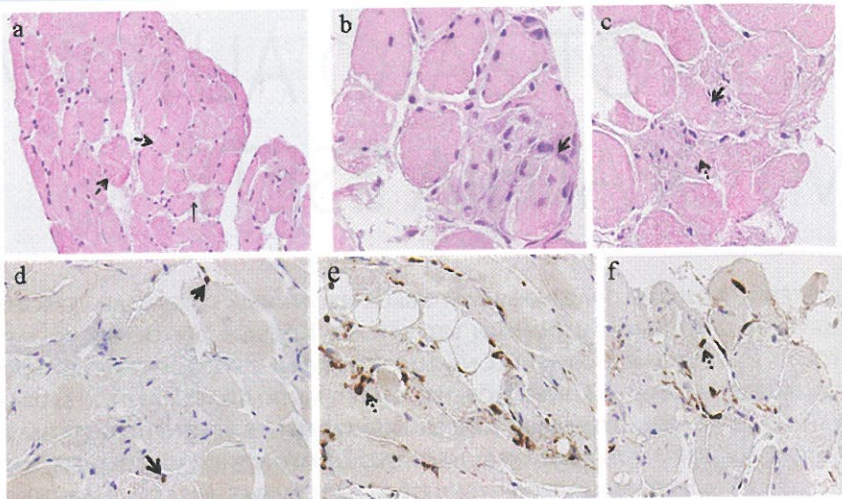
Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák (IIM) szisztémás, a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. Közéjük tartozik a primer felnőttkori polymyositis (PM), primer felnőttkori dermatomyositis (DM), a gyermekkori (juvenilis) myositis (JDM, JPM), az overlap myositis (OM), a tumorasszociált myositis (CAM), a zárványtestes myositis (IBM) és egyéb myositisek (amyopathiás dermatomyositis, eosinophil myositis stb.). Az utóbbi időben egy új, különálló entitás jelent meg, a nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM) alcsoportja. A nekrotizáló autoimmun myopathiákra jellemző a proximális izomgyengeség, igen magas kreatinkináz (CK) -szintek, az elektromyographián (EMG) jellegzetes myopathiás triász jelenléte, valamint a specifikus autoantitestek mellett a jelentős gyulladás nélkül előforduló izomsejt nekrozis szövettani képe (1, 2).

ESETISMERTETÉS

Egy 62 éves nőbeteg esetét ismeretjük, akinek anamnézisében hypertonia, appendectomia, refluxbetegség, hasfali lipoma miatti műtét, valamint kezeletlen hypercholesterinaemia szerepel, amelyek miatt mindössze pantoprazol és amlodipin tartalmú gyógyszeres kezelésben részesült. Klinikánkra történő felvételét megelőzően 3 héttel jelentkeztek panaszai szubakutan, szimmetrikus proximális izomgyengeség, dysphagia, dysphonia formájában. A területileg illetékes laboratóriumban elvégzett vizsgálatokban jelentősen emelkedett CK (6908 U/l), valamint LDH-, GOT-, GPT-szint mutatkozott normális gyulladásos paraméterekkel. Mellkasröntgenen eltérés nem volt, hasi ultrahangon kissé nagyobb, steatotikus máj került leírásra. Az emelkedett CK háttérében myocardialis eltérés nem igazolódott. Kis dózisú (4 mg) Medrol mellett klinikai tünetei nem változtak, bár CK-értéke kezdetben csökkent (3364 U/l). Ezzel párhuzamban a beteg hypercholesterinaemiája miatt atorvastatin kezelést is kapott. Egy héttel később ugyanakkor állapota romlott, CK-értéke jelentősen növekedett (9832 U/l), neurológiai konzili-

1. ÁBRA: IZOMBIOSZIA SZÖVETTANI KÉPE

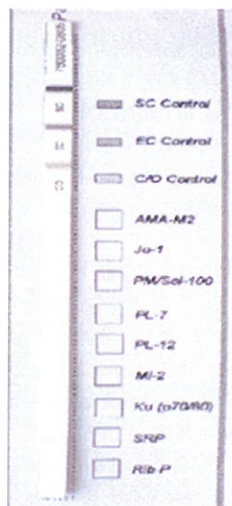
(A): HEAMTOXYLIN ÉS EOSIN (H&E) 200X: ENDMYSEALIS KÖTŐSZÖVETSZAPORULAT, FOKOZOTT ROSTKALIBER-INGADOZÁS
(B, C): H&E 400X: NEKROTIKUS ROSTOK, NEKROBIOTIKUS ROSTOK, AZ ELPUSZTULT ROSTOK HELYÉT KITÖLTŐ KÖTŐSZÖVETI ÁLLOMÁNY
(D): CD4 DAB 200X, ELVÉTVÉ MONONUKLEÁRIS LOBSEJTEK (NYILAK)
(E, F): CD68 DAB 200X: MAKROFAGOK (NYILAK) A NEKROTIKUS ROSTOKNAK MEGFELELŐ LOKALIZÁCIÓBAN.



um felvetette polymyositis lehetőségét, emiatt EMG-vizsgálat történt, amelyen akut polymyositisnek megfelelő fibrillációs potenciálok, csökkent amplitúdójú mozgató egységpotenciálok és alacsony amplitúdójú polifáziás potenciálok voltak regisztrálhatóak. Mindezek alapján (szimmetrikus proximális izomgyengeség, harántcsíktól izomra jellemző enzimemelkedés, karakterisztikus EMG triász) a jelenleg érvényben lévő Bohan és Peter kritériumokat (3) figyelembe véve polymyositis valószínű diagnózist véleményeztünk, a IIM-on belüli alcsoport meghatározása céljából izombiopszia történt, a statin azonnal elhagyásra került. Manuális izomerő-vizsgálattal (MMT) döntően felső végtagi dominanciájú súlyos proximális izomgyengeséget (MMT= 78/150) észleltünk. A polymyositis extramuscularis manifesztációit vizsgálva polyarthrit, nyelészavar, dysphonia volt megfigyelhető, myocardialis érintettség EKG, szívultrahang, pro-BNP alapján nem igazolódott, bár kardiális troponin T szintje kissé emelkedett volt. Pulmonalis érintettség kizárása céljából magas felbontású CT (HRCT) történt, amelyen diffúz alveolitis, kezdődő fibrózis ábrázolódott. Érdekes volt megfigyelni, hogy ennek ellenére a rutin immunszerezológiai leletekben az antinukleáris faktor (ANF), illetve az antiszintetáz szindrómára utaló anti-Jo-1 antitest negatív lett. Kezdetben 1 mg/tskg-os dózisban parenteralis

szteroidkezelést indítottunk, a megfelelő kiegészítő kezelés mellett, de a vártnál kisebb effektivitás miatt a dózist 1,5 mg/tskg-ra emeltük átmenetileg. Az időközben megérkező szövettani lelet nekrotizáló myopathiát igazolt annak jellegzetességeivel, úgymint a nekrotikus rostok magas aránya, ennek megfelelően elhelyezkedő CD68 pozitív makrofágok jelenléte, mononukleáris infiltráció hiánya (1. ábra). Mindezekre tekintettel részletes tumorirányú, illetve vírusszerezológiai vizsgálatokat folytattunk negatív eredménnyel. A továbbiakban elvégeztük a myositis plus immunoblot (ORGENTEC Diagnostika GmbH) vizsgálatot (2. ábra), amely mind a nekrotizáló myopathiákban előforduló anti-signal recognition particle (SRP), mind a ritkább antiszintetáz szindrómába sorolható antitestek (PL7, PL12) negatív eredményét adta. Ezt követően, tekintettel az intersticiális tüdőbetegségre a szteroid mellé másodvonalban cyclophosphamid kezelést indítottunk 0,5 g/m² dózisban, négyhetente adott bolus infúziók formájában. Egy hónap 1 mg/tskg-os szteroidkezelés után a normalizálódó CK-, LDH-szintek és izomerő ismeretében fokozatos szteroid dózisredukció történt. A hat ciklus cyclophosphamid adását követően elvégzett diffúziós kapacitás (DLCO) vizsgálaton nem volt diffúziós kapacitás-csökkenés és a kontroll HRCT-n is megszűnt az alveolitis, mindössze a korábbi akti-

2. ÁBRA: MYOSITIS PLUS IMMUNOBLOT (ORGENTEC DIAGNOSTIKA GMBH): ANTITESTEK: AMA-M2: ANTI-MITOCHONDRÁLIIS ANTITEST; JO-1: ANTI-HISTIDYL-tRNA SYNTHETASE; PM-SCL-100: ANTI-PM-SCL-100; PL-7: ANTI-THREONYL-tRNA SYNTHETASE; PL-12: ANTI-ALANYL-tRNA SYNTHETASE; MI2: ANTI NURD (NUCLEOSOME REMODELLING AND HISTONE DEACETYLASE); KU(p70/80): ANTI-KU (ATP-DEPENDENT DNA HELICASE); SRP: ANTI- SIGNAL RECOGNITION PARTICLE; RIB-P: ANTI-RIB-P (PHOSPHOPROTEINS P0 (38 kDA), P1 (19 kDA) AND P2 (17 kDA) OF THE 60S SUBUNIT OF THE RIBOSOMAL COMPLEX)



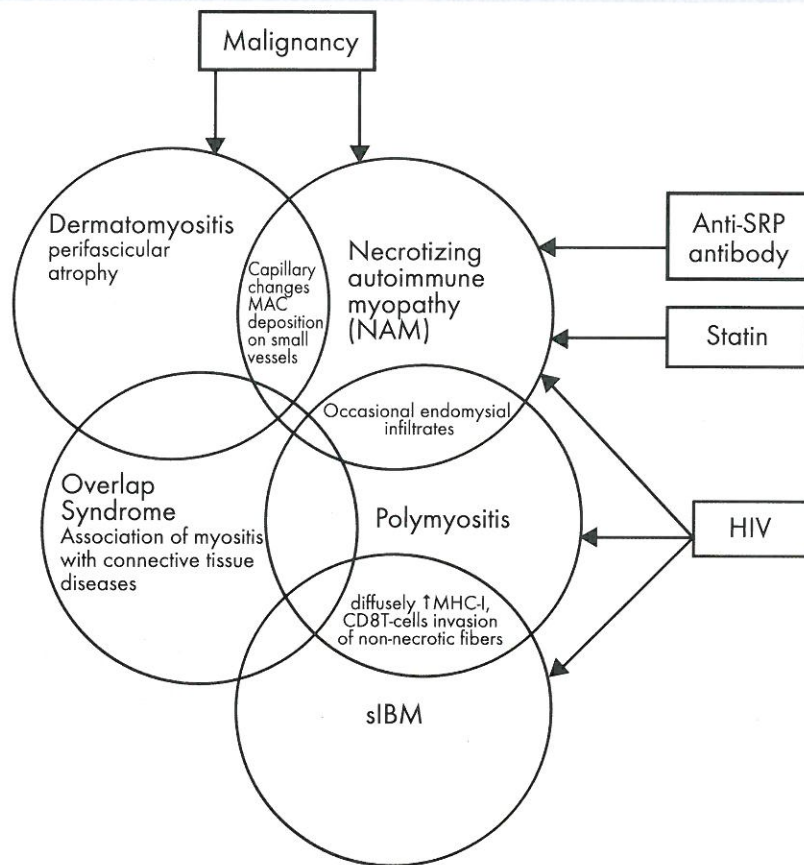
vítás következményeként látható kismértékű fibrózis ábrázolódott. Ennek ismeretében a szteroid dózist tovább lehetett csökkenteni, a másodvonalbeli kezelés folytatása céljából azathioprint állítottunk be.

MEGBESZÉLÉS

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák esetében mind a hosszú távú prognózis, mind a kezelés tekintetében alapvető jelentősége van a megfelelő altípus meghatározásának (4), illetve egyéb differenciáldiagnosztikai elkülönítésnek, úgymint rhabdomyolysis, endocrinopathiák gyógyszerek, toxinok által kiváltott myopathiák. Ehhez a részletes anamnézis, képalkotó- és laboratóriumi vizsgálatokon túlmenően az izombiopszia és a megfelelő patológiai feldolgozás elengedhetetlennek tűnik. Esetünket figyelembe véve – a nekrotizáló autoimmun myopathiák etiopatogenezisét áttekintve (3. ábra) – a betegség összefüggésbe hozható különböző autoantitestek jelenlétével,

3. ÁBRA: A NEKROTIZÁLÓ AUTOIMMUN MYOPATHIÁK MEGJELENÉSI FORMÁI ÉS ETIOLÓGIÁJUK

LIANG, CHRISTINA MERRILEE NEEDHAM. NECROTIZING AUTOIMMUNE MYOPATHY. CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY 2011; 23 (6): 612–619.



statinkezeléssel, malignitással, vírusfertőzésekkel, egyéb kötőszöveti betegségekkel és vannak bizonyos átmeneti formák (5). Sok esetben az alapvető klinikai adatok (kor, szervi érintettség, CK-szint, terápiára adott válasz) is bizonyos altípusokra engednek következtetni (5, 6). Esetünkben az anti-SRP szindróma kizárásra került a myositis plusz immunoblot segítségével, de a beteg kora, a kardiális érintettség hiánya és a „nem extrém magas” CK-szint sem utalt erre. Fontos megkülönböztetni a statin indukált immunmediált nekrotizáló myopathiát a statin indukált myotoxicitástól. Az előbbiben egy ritka entitásról van szó, ami nem toxikus, hanem immunológiai alapokon nyugszik, a statinkezelés felfüggesztése önmagában nem hoz javulást, csak immunszuppresszív kezelésre reagál. Ez esetben a betegek szérumban jellegzetes, specifikus antitest mutatható ki, aminek célpontja a cholesterol bioszintézisben központi szerepet játszó 3-hydroxi-3-methylglutaryl-coenzym. A reduktáz (HMGCR) (5–7). Az antitest még kereskedelmi forgalomban nem

kapható, de a későbbiekben gyorsíthatja a diagnózis felállítását. Ezzel ellentétben a statin indukált myotoxicitás esetében néha aszimptomás, néha myalgiaival társuló kisebb mértékű CK-emelkedés, igen ritkán rhabdomyolysis észlelhető. Ennek mechanizmusa nem egyértelmű, valószínű multifaktoriális, magába foglalva számos genetikai fogékonyságot (8), gyógyszerinterakciót (9), illetve a mevalonátszint csökkentésével összefüggésbe hozható metabolikus változást, úgymint a prenilációhoz szükséges N-glycoziláció, farneziláció, vagy geranylgeranyláció csökkenése, ami a sejtülüléshez szükséges proteinek aberráns hatásait eredményezheti (10). Statin indukált myotoxicitás esetén a statin elhagyása mind a CK normalizálódását, mind a panaszok megszűnését eredményezi. Esetünkben a beteg panaszai már a statinkezelés előtt kezdődtek, de jelentős rosszabbodás és CK-emelkedés alakult ki a statin indítását követően. Ezért fontos megjegyezni, hogy a statinok alkalmazása már myositis gyanúja esetén is mindenképpen kerülni

dó, annak koleszterincsökkentő, plakkstabilizáló és minden egyéb pleiotrop hatása ellenére. Az autoimmun nekrotizáló myopathiák etiológiáját tovább vizsgálva fontos a malignitás, illetve bizonyos vírusfertőzések (hepatitis, HIV) kizárása. A malignitás jelenléte alapvetően meghatározza a kezelési stratégiát, kizárása gyakran nagy kihívást jelent a klinikus számára,

invazív, költséges, gyakran időigényes és megterhelő vizsgálatokat kell elvégezni. A közelmúltban felfedezett új tumor asszociált myositis specifikus antitestek (anti-p155, anti-NXP2, anti-MDA5) kimutatása, azok prediktív értékei talán megkönnyítheti a klinikus és a beteg életét a jövőben (11–14).

Esetünk felhívja a figyelmet az újonnan, önálló klinikai entitásként elfoga-

dott nekrotizáló autoimmun myopathiákra, amelyek diagnózisához az izombiopszia, a megfelelő patológiai feldolgozás, az új myositis specifikus antitestek kimutatása alapvető jelentőségű. Fontos továbbá hangsúlyozni az egyébként kiváló metabolikus hatásokkal rendelkező statinok körültekintő, a potenciális mellékhatásokra is odafigyelő alkalmazását.

IRODALOM

- Vincze M, Danko K. Idiopathic inflammatory myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; 26 (1): 25–45.
- Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmun Rev* 2012; 11 (3): 203–206.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292 (7): 344–347.
- Benveniste O, Léger JM. Inflammatory or necrotizing myopathies, myositides and other acquired myopathies, new insight in 2011. *Presse Med* 2011; 40 (4 Pt 2): e197–e198.
- Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23 (6): 612–619.
- Bodoki L, Vincze M, Hortobágyi T, et al. Necrotizing autoimmune myopathy. *Orv Hetil* 2012; 153 (38): 1502–1507.
- Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (9): 2757–2766.
- Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve* 2006; 34 (2): 153–62.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80 (6): 565–581.
- Mammen AL, Amato AA. Statin myopathy: a review of recent progress. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22 (6): 644–650. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833f0fc7.
- Fujimoto M, Hamaguchi Y, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (2): 513–522. doi: 10.1002/art.33403.
- Ichimura Y, Matsushita T, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (5): 710–713. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200697. Epub 2012 Jan 17.
- Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JA, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (2): 523–532.
- Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Research and Therapy* 2011; 13 (2): 209.