

# XXIII ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO

SZCZECIN, 21-23 września 2017 r.

## Problematyka miopatii zapalnych u dzieci



Zbigniew Żuber

Oddział Dzieci Starszych z pododdziałami  
Neurologicznym i Reumatologicznym,  
Szpital Dziecięcy św. Ludwika, Kraków



**Krakowska Akademia**  
im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

Szczecin 22. 09. 2017 r.

**DLA DOROSŁYCH I DLA DZIECI**

Zdjęć  
wyko  
uzysk  
pacje  
nauk



ty  
y

# MIMZ

- Młdzieńcze idiopatyczne miopatie zapalne (MIMZ) to rzadkie, przewlekłe choroby autoimmunologiczne, charakteryzujące się osłabieniem mięśni proksymalnych oraz często występującymi typowymi zmianami skórnymi.
- MIMZ to heterogenna grupa chorób o różnych rodzajach autoprzeciwciał określających występowanie odmiennych predyspozycji demograficznych, objawów klinicznych, przebiegu choroby, wyników laboratoryjnych i różnym rokowaniu.

# MIMZ

- Przebieg miopatii u dzieci z reguły jest monocykliczny, po burzliwym początku choroby następuje złagodzenie objawów, niekiedy stała aktywność choroby może utrzymywać się przez wiele lat.
- Po ustąpieniu objawów choroby możliwe są nawroty, typowo po infekcjach lub zbyt pochopnie odstawionym leczeniu.
- Nawroty objawów choroby są złym czynnikiem rokowniczym.

# MZSM

- Zapalne miopatie w wieku rozwojowym to głównie młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe (MZSM), stanowiące blisko 90% zapaleń mięśni, pozostałe miopatie występują zdecydowanie rzadziej i są to:
- zapalenie wielomięśniowe,
- zespół nakładania
- zapalenie skórno- lub wielomięśniowe skojarzone z nowotworem złośliwym
- zapalenie skórno-mięśniowe bez objawów zapalenia mięśni (postać amiopatyczna - *amyopathic DM*)

# EPIDEMIOLOGIA

- Początek zachorowania na zapalne miopatie to u około 20% pacjentów okres przed ukończeniem 18 r.ż.
- W wieku rozwojowym częstość zachorowania na MIMZ wynosi 0,2-0,7/100.000/rok,
- częściej chorują dziewczynki niż chłopcy (3:1),
- szczyt zachorowań przypada pomiędzy 5-11 r.ż.



# Etiologia

Etiologia pozostaje nie w pełni wyjaśniona, wiadomo, że podłożem choroby jest martwicza waskulopatia w tkance mięśniowej oraz w wielu narządach wewnętrznych u osób podatnych genetycznie, prawdopodobnie w odpowiedzi na czynniki środowiskowe (podkreślana jest rola infekcji).





# Etiologia

- Duże znaczenie dla oceny obrazu klinicznego, przebiegu choroby i rokowania ma wykrycie autoprzeciwciał narządowo swoistych, stanowi ono także istotny wgląd w patogenezę miopatii zapalnych
- Istotne jest znalezienie i zdefiniowanie roli różnych grup przeciwciał specyficznych dla zapalenia mięśni i współwystępujących z zapaleniem mięśni, określających różnice w zakresie danych demograficznych, objawów klinicznych, objawy, wyników badań laboratoryjnych oraz prognozy.

# Etiologia

- Kluczową rolę w zainicjowaniu i podtrzymywaniu procesu zapalnego w przebiegu zapalnych mioPATII odgrywają cytokiny prozapalne, główną rolę odgrywa nadrodzina TNF.
- Stężenie IL-18 w surowicy jest w istotny sposób podwyższone u pacjentów z MZSM zwłaszcza tych z cechami wysokiej aktywności choroby i powikłaniem w postaci choroby śródmiąższowej płuc (interstitial lung disease- ILD).

# Objawy

- Dominującym objawem klinicznym zapalnych miopatii jest osłabienie mięśni ksoonych, głównie obręczy barkowej i biodrowej, mięśni grzbietu i karku.
- Trwałe osłabienie mięśni dotyczące około 40% pacjentów stwarza trudności w poruszaniu się, wstawaniu z pozycji leżącej, unoszeniu kończyn i głowy, może doprowadzić do całkowitego unieruchomienia chorego.
- Ciężkie uszkodzenie mięśni występuje u kilku procent chorych.



# Objawy

- W młodzieńczym zapaleniu skórno-mięśniowym (MZSM) występują charakterystyczne zmiany skórne w postaci rumieni, osutek i obrzęków.
- Najbardziej typowe zmiany skórne to:
- heliotropowy obrzęk powiek
- rumień okularowy (niekiedy w kształcie motyla)
- obrzęk wargi górnej i nasady nosa
- objaw szala
- objaw Gottrona



# Objawy

- Charakterystycznym objawem jest obrzęk i rumień wałów okołopaznokciowych, z żywą bolesnością na ucisk.
- U części chorych na MZSM w miejscach zmian skórnych rozwijają się troficzne trudno gojące się owrzodzenia, ich zejściem są gładkie okrągłe lub owalne drobne blizny.



# Powikłania

- Uogólnienie procesu chorobowego z zajęciem narządów wewnętrznych jest znacznie częstsze u dzieci niż u chorych dorosłych, może sięgać nawet 61- 69% chorych.
- Najczęściej dochodzi do zajęcia przewodu pokarmowego zarówno na skutek waskulopatii jak i zajęcia mięśni, najbardziej charakterystyczne są zaburzenia połykania.
- Do rzadszych powikłań dochodzi w obrębie układu krążenia i oddechowego.
- Do często obserwowanych (u blisko 1/3 chorych) objawów należą zwapnienia w skórze, tkance podskórnej, ścięgnach i mięśniach.
- Lipodystrofia występuje u blisko 10% chorych.



# Czynniki ryzyka

Przegląd głównych czynników wpływających na śmiertelność u pacjentów chorujących na idiopatyczne miopatie zapalne (IIM), diagnozowanych w latach 1976-2007, (czas obserwacji co najmniej 5 lat).

- Rozpoznanie: PM i DM u dorosłych, JDM (MZSM) oraz zespoły nakładania (Overlap syndromes, OS) z inną autoimmunologiczną chorobą reumatyczną.
- Zidentyfikowano 90 pacjentów z rozpoznaniem j.w. Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 2,5: 1, średni wiek rozpoznania 38 lat. 47,8% pacjentów z PM, 30% z DM, 15,6% OS i 6,7% JDM.
- u 18,9% stwierdzonoILD.
- w 70% przypadków stężenie CPK > 5 razy górna norma.
- GKS zastosowano u 98,9% a RTX u 11,1% chorych.
- Przebieg u 34,4% monocykliczny, u 31,1% nawrotowy, u 34,4% stale aktywny.
- Średni okres obserwacji wyniósł 11,5 roku.

# Czynniki ryzyka

## Śmiertelność: 14,4%

Przyczyny zgonu: 30,8% z powodu infekcji, 30,8% z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego i 23,1% z powodu nowotworu.

- Przeżycie 1, 5 i 10 lat wyniosło odpowiednio 100%, 97,8% i 91%.
- Czynniki ryzyka śmiertelności w przebiegu IMZ: (czynniki ryzyka istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ):
  - Płeć męska,
  - Zajęcie płuc,
  - Stała aktywność choroby,
  - Zastosowanie RTX,

Autorzy podkreślają, że długotrwałe przeżycie u pacjentów z IMZ jest na ogół dość dobre z szacunkowym okresem przeżycia 10 lat  $> 90\%$ .



# Kryteria rozpoznania MZSM na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Bohan i Peter

W 2013 roku zaproponowano zastosowanie zmodyfikowanych kryteriów rozpoznania MZSM Bohan i Peter, w których badanie MRI zostało uznane jako rekomendowana metoda diagnostyczna.

Warunkiem koniecznym rozpoznania MZSM są typowe zmiany skórne oraz co najmniej 3 z następujących objawów:

- 1. osłabienie mięśni
- 2. podwyższenie stężenia enzymów mięśniowych
- 3. zmiany w EMG odpowiadające miopatii zapalnej
- 4. zmiany w biopsji mięśnia odpowiadające miopatii zapalnej
- 5. zmiany w MRI odpowiadające zapaleniu mięśni

# KRYTERIA OCENY PRZEBEGU CHOROBY

Na całym w użyciu jest 312 różnych wariantów definicji poprawy w IMZ.

Analizie poddano 14 najczęściej używanych definicji kryteriów poprawy w oparciu o charakterystykę i użyteczność kliniczną.

- Osiągnięto konsensus w celu przeprowadzenia analizy opartej na ciągłym modelu o całkowitej wartości poprawy wynoszącej 0-100.

Ustalono zakresy poprawy:

- minimalnej ( $\geq 30$ ),
- umiarkowanej ( $\geq 45$ )
- oraz znacznej (istotnej) ( $\geq 70$ ).

*Czułość i specyficzność wyniosły 89% i 91-98% w przypadku minimalnej poprawy, 92-94% i 94-99% w przypadku umiarkowanej oraz 91-98% i 85-86% w przypadku istotnej poprawy.*

Rider LG, Aggarwal R, Pistorio A, 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Juvenile Dermatomyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials. Organisation Collaborative Initiative. Annals of the rheumatic diseases 2017

# Stan nieaktywnej choroby

Od 2012 r. obowiązuje definicja stanu nieaktywnej choroby w MZSM (w trakcie lub bez leczenia).

Wymagane jest spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów:

- 1. CPK  $\leq$  150 U/l,
- 2. CMAS  $\geq$  48 pkt,
- 3. MMT  $\geq$  78,
- 4. Całościowa ocena lekarza  $\leq$  0,2.

# Leczenie

Celem leczenia jest opanowanie zapalenia mięśni oraz zapobieganie i/lub leczenie powikłań (przykurczów i zwapnień).

- Opóźnienie rozpoczęcia leczenia może prowadzić do ciężkiego przebiegu choroby oraz powikłań, głównie zwapnień.
- W przypadku braku poprawy po zastosowanym standardowym leczeniu należy zastosować agresywne leczenie immunosupresyjne które może poprawić rokowanie.
- System leczenia jest uwarunkowany rozległością i nasileniem zapalenia mięśni.
- U dzieci ważne jest leczenie zmian skórnych.

# LECZENIE

- Podstawowymi lekami są glikokortykosteroidy (GKS), podawane doustnie jak i we wlewach dożylnych.
- W okresie ostrym z dużym nasileniem zmian mięśniowych leczeniem z wyboru jest podawanie megadawek (pulsów) metylprednisolonu przez kilka miesięcy (w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie).
- Po uzyskaniu poprawy klinicznej i biochemicznej należy stopniowo redukować dawki GKS, leczenie powinno być utrzymane w dawkach podtrzymujących przez 2 – 3 lata.



# LECZENIE

- Równolegle z zastosowaniem GKS do leczenia włączane są leki p-zapalne i immunosupresyjne, podstawowe leki to: metotrexat (MTX), cyklosporyna A (CsA), azatiopryna.
- Podkreślana jest rola MTX jako leku o dużej skuteczności w leczeniu objawów zapalnych miopatii.
- W ciężkich przypadkach przy braku poprawy po zastosowanym leczeniu podstawowym należy dołączyć cyklofosfamid ewentualnie mykofenolan mofetylu (MMF).



# LECZENIE

- Standardem postępowania w przypadkach o ciężkim przebiegu jest podawanie dożylnie preparatów immunoglobulin (IVIg).
- Należy rozważyć włączenie leczenia IVIG w większości przypadków zapalnych miopatii ze względu na bardzo korzystne efekty leczenia, zarówno w zakresie zmian mięśniowych jak i skórnych a także ustępowanie zwapnień.
- Podkreślana jest także korzystna rola leczenia IVIG w celu zmniejszania lub wcześniejszego zakończenia leczenia GKS celem minimalizacji ich działań niepożądanych.



# LECZENIE

- Leczenie biologiczne w miopatiach zapalnych u dzieci nadal jest na etapie poszukiwań. Dane z zastosowania zarówno blokerów TNF jak i innych leków biologicznych nie są w pełni przekonujące, jednak jesteśmy w fazie różnorodnych prób i badań klinicznych.
- Konieczne staje się opracowanie nowych skutecznych metod leczenia miopatii zapalnych, szczególnie w przypadkach opornych na standardowe leczenie.
- Aktualnie na całym świecie trwają liczne próby zastosowania różnych leków biologicznych, w tym abataceptu (ABAT), tocilizumabu (TCZ) i rytuxymabu (RTX).
- RTX wydaje się być obecnie lekiem o najwyższej skuteczności, zwłaszcza w przypadkach gdy zawodzi dotychczasowy standard leczenia.



# LECZENIE RTX

Obserwacja leczenia RTX u 9 pacjentów z ciężką postacią MZSM.

Głównym wskazaniem do leczenia RTX było ciężkie i oporne na leczenie zapalenie mięśni, (7 pacjentów), masywna wapnica (1 pacjent) i przewlekły, nasilony ból brzucha połączony z lipomatozą brzuszną (1 pacjent).

- Terapia RTX była zastosowana łącznie GKS, lekami immunosupresyjnymi i plazmaferezą, u odpowiednio 9/9, 5/9 i 2/9 pacjentów.
- Remisję kliniczną uzyskano u 3/9 pacjentów leczonych RTX, u tych chorych terapię GKS przerwano lub zmniejszono do <15% dawki podstawowej, bez nawrotu objawów klinicznych w ciągu 3-letniej obserwacji.
- Wapnica poprawiła się u 6/9 chorych.
- Powikłania: łagodne zakażenia miejsc wydostawania się mas wapnicowych wystąpiły u 2 pacjentów.
- RTX może być skuteczny w leczeniu mięśni i skóry w MZSM o ciężkim przebiegu.
- Profil bezpieczeństwa wg autorów był zadowalający.

Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: Results from 9 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. Journal of Rheumatology 2011

# LECZENIE RTX

Badanie mające na celu identyfikację klinicznych i laboratoryjnych predyktorów poprawy klinicznej w kohorcie chorych na miopatie zapalne leczonych RTX.

- Analizie poddano wyniki leczenia RTX 195 pacjentów (75 z ZWM, 72 z ZSM oraz 48 z MZSM)
- Poprawę kliniczną określono jako co najmniej 20% poprawę w 3 z następujących 6 parametrów aktywności choroby: ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza i pacjenta (rodziców), manualnego testu mięśni, czynności fizycznych, enzymów mięśniowych oraz oceny pozamięśniowej aktywności choroby.
- Analizie poddano korelacje pomiędzy poprawą oraz następującymi zmiennymi: podgrupą kliniczną zapalenia mięśni, danymi demograficznymi, uszkodzeniem mięśni, parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi, testami pomiarowymi, leczeniem RTX oraz autooprzeciwciałami (antysyntetazowymi, anty-Mi-2, anty-TIF-1 $\gamma$ , anty-MJ i inne autooprzeciwciała).

# LECZENIE RTX

- Na podstawie analizy wielowariantowej oceniono, że obecność autoprzeciwciał antysyntetazowych, głównie anty-Jo-1 oraz anty-Mi-2 lub innych autoprzeciwciał pozwala przewidywać krótszy czas do osiągnięcia poprawy w porównaniu z brakiem autoprzeciwciał.
- Niższa całkowita ocena ogólnej aktywności choroby przez lekarza oraz postać młodzieńcza miopatii (w porównaniu z dorosłymi) to także predyktory dobrej odpowiedzi na leczenie RTX.

Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis, *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 2014:

# LECZENIE RTX

Ocena skuteczności RTX w leczeniu zmian skórnych w przebiegu ZSM i MZSM.

Pacjenci z opornym na standardowe leczenie ZSM (n = 72) i MZSM (n = 48) byli leczeni RTX (randomizowane badaniu kontrolowane placebo).

- Aktywność choroby skórnej oceniano przy użyciu kwestionariusza Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), do oceny uszkodzeń skóry użyto Myositis Damage Index (MDI).
- Poprawę po zastosowaniu RTX oceniano na podstawie oceny zmian skórnych oraz trwałych uszkodzeń.

Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2017,

# LECZENIE RTX

W trakcie badania uzyskano znaczną poprawę w zakresie aktywności choroby w obrębie zmian skórnych po podaniu RTX zarówno u dorosłych jak i u dzieci.

- Zdecydowaną poprawę zanotowano w przypadkach erythrodermii, heliotropu, grudek Gottrona oraz zmian rumieniowatych - bez wtórnych owrzodzeń i martwicy.
- Osoby dorosłe z grupy kontrolnej, otrzymujące RTX w fazie wczesnej wykazały tendencję do szybszej poprawy w zakresie skóry (20% względna poprawa w stosunku do stanu wyjściowego) w porównaniu z osobami, które otrzymały RTX w fazie późnej.

Utrzymujące się zmiany skórne po zastosowaniu standardowej terapii u dorosłych i dzieci chorujących na ZSM i MZSM, wykazała istotną poprawę w trakcie leczenia RTX.

# POWIKŁANIA LB w MZSM

*Ocena ryzyka wystąpienia poważnych zakażeń w trakcie leczenia LB w MZSM.*

- Retrospektywnej analizie (z okresu 2 lat) poddano dane 9 pacjentów w wieku 5-17 lat z MZSM, wszyscy byli leczeni GKS (p.o., pulsami solumedrolu) oraz LMPCh (MTX) i IVIG oraz INF, RTX i ABAT
- Wśród dziewięciu pacjentów z MZSM w trakcie leczenia u 1/9 rozwinęła się TO, u 1/9 w-MIZS RF(-). Trzech pacjentów otrzymywało kolejno INFX, RTX i ABA.
- 4 pacjentów przebyło ropne zapalenie skóry, u 3 pacjentów rozwinęło bakteryjne zapalenie zatok (6-9 m-cy po rozpoczęciu leczenia RTX, chorych leczono antybiotykami p.o.)

Sukumaran S, Vijayan V, Risk of serious infections in juvenile dermatomyositis patients treated with biological response modifiers including rituximab and abatacept. Arthritis and Rheumatology, suppl. Supplement 2017:

# POWIKŁANIA LB w MZSM

*Ocena ryzyka wystąpienia poważnych zakażeń w trakcie leczenia LB w MZSM.*

- Nie odnotowano poważnych infekcji wymagających hospitalizacji, ciężkich zakażeń wymagających antybiotyków IV, zakażenia wymagającego hospitalizacji.
- Nie stwierdzono inwazyjnego zakażenia grzybiczego lub zakażenia wymagającego interwencji chirurgicznej lub zapalenia płuc wymagającego mechanicznej wentylacji, nie było infekcji wymagających intensywnej terapii.
- W analizowanej kohorcie pacjenci z MZSM dobrze tolerowali leczenie biologiczne bez ryzyka poważnych infekcji.

Sukumaran S, Vijayan V, Risk of serious infections in juvenile dermatomyositis patients treated with biological response modifiers including rituximab and abatacept. Arthritis and Rheumatology, suppl. Supplement 2017:

# POWIKŁANIA LB (RTX) w MZSM

RTX jest obecnie stosowany w opornych na konwencjonalne leczenie pediatrycznych chorobach reumatycznych (PRD).

*Analiza wskaźników odporności humoralnej przed i po 2 latach od podania RTX.*

- Ocenie poddano 20 pacjentów z PRD (4 SLE, 3 MCTD, 3 MIZS, 2 eozynofilowe zapalenie powięzi, 2 MZSM, 2 zespół Sjögrena, 2 GPA (Wegener), 1 MPA, 1PM/Scl-overlap) po wykluczeniu pierwotnego niedoboru odporności i otrzymaniu co najmniej 1 standardowej dawki RTX (max 3 cykle).
- Pozostałe leczenie: GKS (10), hydroksychlorochina (10), MFM (9), MTX (6), leflunomid (4), ABAT (2), everolimus (2), CsA (1) i IVIG (3).

Speth F, Haas JP, Hinze C, Immunological risk factors after rituximab therapy in patients with pediatric rheumatic diseases-a prospective single-center study. Arthritis and Rheumatology, suppl. 10 67 (Oct 2015).



# POWIKŁANIA LB (RTX) w MZSM

- *Ocenie poddano stężenia subpopulacje limfocytów, IgA, IgG, IgM i IgE, podklasy IgG, izoaglutyniny, specyficzne wobec antygeny w klasie IgG dla toksyny tężcowej, H. influenzae typu B (Hib), pneumokoków i odry, ponadto analizowano wielkość śledziony oraz wymazy z gardła po 6, 12 i 24 m-cach od zastosowania RTX.*
- Zespół nabytego zespołu niedoboru humoralnej odporności sporadycznie występuje po leczeniu RTX w PRD, zwykle po powtórny cykl leczenia.
- Strategie prewencyjne, w tym substytucja IVIG i/lub profilaktyka antybiotykowa związana z badaniami immunologicznymi może być użyteczna w zapobieganiu poważnym inwazyjnym zakażeniom.
- Wskazany jest co najmniej 2-letni okres nadzoru nad nabytym humoralnym niedoborem odporności.
- Wskazane jest oznaczanie IgA, IgG, IgM oraz podklas IgG po leczeniu RTX w PRD.

PODSUMOWANIE

# Rzeczywistość kliniczna w Ameryce Północnej

# STRATEGIE LECZENIA

*Prognoza u dzieci z młodzieńczym zapaleniem skóry (JDM) znacznie poprawiła się od 1960 roku z zastosowaniem GKS i terapii immunosupresyjnej, problemem nadal jest leczenie ILD.*

Od 2003 r. rozpoczęły się próby leczenia biologicznego w IMZ.

- Analizie poddano leczenie biologiczne IMZ w latach 2011-2016 na podstawie rejestru CARRA.
- 105/231 reumatologów pediatricznych (42%) odpowiedziało na pytania ankietowe,

Spencer C, Rouster-Stevens K, Gewanter H. Biologic therapies for refractory juvenile dermatomyositis: Five years of experience of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance in North America. *Pediatric Rheumatology* 2017.

# STRATEGIE LECZENIA

Leczenie biologicznie MZSM w praktyce:

RTX 32%, ETA 5%, INF 4%.

U 17% chorych zastosowano więcej niż jeden lek biologiczny (LB).

U 10% chorych LB w monoterapii, 19% LB w skojarzeniu z MTX

U 52% LB w skojarzeniu z MTX i GKS

U 42% skojarzenie LB, MTX, GKS i leki immunosupresyjne,

U 43% LB, IVIG i MTX.

W ostatnich latach do leczenia IMZ weszły nowe LB oprócz RTX i anty-TNF, także ABAT i TCZ.

100% ankietowanych zalecało, aby kontynuować LB w MZSM

Dziękuję za uwagę

