

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Progresuojanti kalcinozė sergant jaunatviniu dermatomiozitu. Dviejų klinikinių atvejų aprašymas

Progressive calcinosis in juvenile dermatomyositis. A report of two cases

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Gabrielė Minsevičiūtė** VI kursas, 10 gr.

Katedra/ Klinikos kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika.**

Darbo vadovas

Dr. Skirmantė Rusonienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. Dr. Augustina Jankauskienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas _____ gabriele.minseviciute@mf.stud.vu.lt _____

TURINYS

1. SANTRAUKA	3
2. ĮVADAS	5
3. KLINIKINIŲ ATVEJŲ PRISTATYMAS	6
3.1 ATVEJO PRISTATYMAS NR. 1	6
3.2 ATVEJO PRISTATYMAS NR. 2	10
4. LITERATŪROS APŽVALGA	13
4.1 JAUNATVINIS DERMATOMIOZITAS	13
4.2 JAUNATVINIO DERMATOMIOZITO GYDYMAS IR JO SVARBA	15
4.3 PROGRESUOJANTI KALCINOZĖ – JAUNATVINIO DERMATOMIOZITO KOMPLIKACIJA	16
4.4 KALCINOZĖS GYDYMO GALIMYBĖS	17
5. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	20
6. LITERATŪROS SĄRAŠAS	21
7. PRIEDAI	25

1. SANTRAUKA

Vaikų idiopatinės uždegiminės miopatijos yra retos lėtinės ligos iš kurių dažniausia - jaunatvinis dermatomiozitas (1). Kalcinozė yra viena sunkiausių ir gyvybei pavojingiausių jaunatvinio dermatomiozito komplikacijų, kuri paveikia apie 10-70 proc. pacientų ir sukelia funkcinį neįgalumą bei ženkliai blogina gyvenimo kokybę. Kalcinozės progresavimas susijęs su pavėluotu jaunatvinio dermatomiozito diagnozės nustatymu, netinkamu pradinio gydymo intensyvumu ir užsitęsusi ligos aktyvumu. Dėl šios priežasties anksti nustatyta diagnozė, greita indukcinio gydymo kortikosteroidais pradžia ir agresyvus gydymo eskalavimas, siekiant kontroliuoti ligos aktyvumą, yra itin svarbūs norint užkirsti kelią kalcinozės išsivystymui (3). Šiuo metu kalcinozės gydymui naudojami skirtingi terapiniai metodai, kurių taikymas, tiek dėl pagrindinės ligos retumo, tiek dėl retos jos komplikacijos, pagrįstas atvejų aprašymais ar individualia institucijų patirtimi. Pagrindiniai iš jų – kalcio ir fosforo metabolizmą veikiantys vaistai bei biologinė terapija, tačiau jų efektas kalcinozei gydyti yra vertinamas kontraversiškai (4). Iki šiol nėra įrodymais pagrįstų tyrimų, kurių pagalba būtų sukurtas ir priimtas tarptautinis sutarimas dėl kalcinozės gydymo sergant jaunatviniu dermatomiozitu.

Šiame darbe aprašomi du klinikiniai atvejai, kai vaikams, sergantiems jaunatviniu dermatomiozitu, išsivystė progresuojanti kalcinozė. 7 metų berniukui ir 9 metų mergaitei buvo būdingas tipinis jaunatvinio dermatomiozito klinikinis pasireiškimas. Nors pacientams buvo anksti nustatyta diagnozė, laiku ir agresyviai paskirtas gydymas bei nenustatyti blogą prognozę rodantys ekstrahuotų branduolio antigenų antikūnai - nepasiekus pakankamos ligos aktyvumo kontrolės išsivystė kalcinozė. Kalcinozės progresavimui suvaldyti skirtas diltiazemas aprašytiems atvejams davė teigiamą, tačiau nepakankamą efektą. Įvertinus individualiai kiekvieną atvejį kalcinozės gydymui svarstomos ir kitos medikamentinės terapijos.

Taip pat darbe pateikiama mokslinės literatūros apžvalga apie jaunatvinį dermatomiozitą, įvertinamos progresuojančios kalcinozės gydymo galimybės bei aptariamas Janus kinazės inhibitorių taikymas.

Raktiniai žodžiai: jaunatvinis dermatomiozitas, kalcinozė, kalcinozės gydymas, uždegiminės idiopatinės miopatijos.

SUMMARY

Childhood idiopathic inflammatory myopathies are rare, serious chronic conditions of which the most common is juvenile dermatomyositis (1). Calcinosis is one of the most severe

and life-threatening complications of juvenile dermatomyositis. It affects approximately 10-70% of patients and leads to functional disability and low quality of life. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is associated with delayed diagnosis and treatment, inadequate initial treatment, and prolonged disease activity. Therefore, prompt diagnosis, quick initiation of induction therapy with corticosteroids, and early aggressive escalation of treatment to control disease activity are essential to prevent the development of calcinosis (3). Currently, different therapies are used to treat calcinosis. Due to the rarity of the main disease and its rare complications, these different treatment methods are based on case studies or individual experiences of institutions. The main therapies are drugs that affect the metabolism of calcium and phosphorus, and biological therapy. However, their use to treat calcinosis was associated with controversial therapeutic effects (4). There have been no evidence-based studies to develop an international consensus on the treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis.

In this paper, two clinical cases of patients with juvenile dermatomyositis who have developed progressive calcinosis in the course of the disease are described. A 7-year-old boy and a 9-year-old girl had a typical clinical manifestation of juvenile dermatomyositis. Although patients were diagnosed early, aggressive treatment was given in time, and extractable nuclear antigen antibodies with poor prognosis were not detected – without adequate control of the disease activity calcinosis was developed. The use of diltiazem showed a positive effect in controlling the progression of calcinosis. However, the effect was insufficient in the reported cases. Other therapies for the treatment of calcinosis are considered on an individual basis.

Recent literature on juvenile dermatomyositis was reviewed and the options of treatment for progressive calcinosis, and the use of Janus kinase inhibitors were evaluated.

Keywords: juvenile dermatomyositis, calcinosis, treatment of calcinosis, idiopathic inflammatory myopathies.

2. ĮVADAS

Jaunatvinis dermatomiozitas (JDM) yra dažniausia idiopatinė uždegiminė miopatija vaikų amžiuje, kurios sergamumas yra 3,2 atvejų milijonui vaikų per metus (5). Tai reta vaikystėje pasireiškianti idiopatinė sisteminė autoimuninė liga, kurios skiriamasis ženklas yra uždegiminis procesas smulkiuose kraujagyslėse bei audiniuose, įskaitant odą, raumenis ir pagrindines organų sistemas. To pasekoje, atsiranda ligai specifiniai požymiai: veido ir sąnarių paviršių bėrimai (heliotropinis bėrimas, Gotrono papulės), simetriškas proksimalinių raumenų silpnumas, padidėję raumenų fermentų kiekiai kraujo serume bei gyvybiškai svarbių organų pažeidimas (plaučių, virškinamojo trakto, širdies bei sąnarių) (6). Prieš pradėdant gydymui naudoti kortikosteroidus, trečdalis vaikų sergančių JDM tapdavo neįgalūs, dar trečdalis mirdavo dėl komplikacijų. Pasitelkus ankstyvą diagnostiką ir pradėjus naudoti agresyvią kortikosteroidų ir ligą modifikuojančių vaistų terapiją ligos prognozė pagerėjo, mirtingumas sumažėjo iki mažiau nei 2 proc (2). Tačiau tokios komplikacijos kaip kalcinozė, vaskulitas ir lipodistrofija vis dar kelia iššūkių šių pacientų priežiūroje (7).

Šiame darbe pateikiami du klinikiniai atvejai, kai vaikams sergantiems JDM ligos eigoje išsivystė progresuojanti kalcinozė. Kalcinozė yra viena būdingiausių ir dažniausių JDM komplikacijų, kuri pasireiškia vėlyvoje ligos stadijoje bei sąlygoja paciento neįgalumą (8,9). Nepaisant pastaruoju metu tobulėjančio JDM gydymo, progresuojanti kalcinozė pasireiškia maždaug trečdaliui pacientų (8). Kalcinozės patogenezė sergant JDM nėra pilnai aiški, pagrindinė priežastis – patologiinių kalcio hidroksiapatitų ir fosforo depozitų atsidėjimas paciento minkštuosiuose audiniuose esant normalioms kalcio ir fosforo koncentracijoms kraujo serume. Kalcinozės progresavimas koreliuoja su vaskulopatija – nuolatinis ligos aktyvumas, ypač odoje, ir ilga ligos trukmė, kaip rezultatas laiku nepradėto ir nepakankamo gydymo, skatina kalcifikacijos procesą. Netirpių kalcio druskų depozitų nusėdimas odoje, poodiniame audinyje, raumenų fascijose ar pačiuose raumenyse yra bene dažniausiai varginantis ir mažiausiai suprantamas JDM padarinys, kuris lemia lėtinį skausmą, negalią ir paciento gyvenimo kokybės pablogėjimą (4,10). Kalcinozės gydymas, sergant JDM, dėl ligos retumo ir nedidelio atvejų skaičiaus, nėra įvertintas atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose. Dėl šios priežasties daugelis kalcinozei skirtų gydymo metodų buvo tiriami tik atvejų aprašymuose arba nedidelėse retrospektyvinėse atvejų serijose. Įvairios gydymo strategijos buvo išbandytos siekiant sustabdyti kalcinozės procesą, tačiau iki šiol nėra priimto gydymo standarto, kuris būtų saugus ir efektyvus (3,11).

Darbo tikslas: pristatyti ir išanalizuoti du klinikinius atvejus, kuriuose vaikams, sergantiems jaunatviniu dermatomiozitu, išsivystė progresuojanti kalcinozė ir taip pat pateikti

naujausios mokslinės literatūros apžvalgą apie jaunatvinį dermatomiozită bei įvertinti progresuojančios kalcinozės gydymo galimybes.

3. KLINIKINIŲ ATVEJŲ PRISTATYMAS

3.1 ATVEJO PRISTATYMAS NR. 1

2016m. vasario mėnesį 7 metų berniukas stacionarizuotas ištyrimui į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) pediatrijos centro Specializuotą vaikų ligų skyrių. Pacientas pradėjo febriliai karščiuoti, poros dienų bėgyje pradėjo skūstis pirmą kartą gyvenime juntamu pečių, kelių, čiurnų sąnarių skausmu bei staigiai atsiradusiu kojų silpnumu dėl kurio tapo sunku vaikščioti. Jokios traumos neatžymėjo.

Atvykus į ligoninę bendra paciento būklė buvo vidutinio sunkumo. Temperatūra – 36,6°C, stebėti paraudę akių vokai, alkūnių tiesiamuosiuose paviršiuose – rausvos, šerpetojančios papulės, dešinės pusės klubo, čiurnos sąnarių ir stuburo juosmeninės dalies judesiai buvo skausmingi ir riboti. Raumenų jėga kojose buvo sumažėjusi labiau nei rankose. Pacientas neatsitūpė, savarankiškai nenusirengė, sunkiai vaikščiojo.

Atlikti bendro kraujo, šlapimo tyrimai be kliniškai reikšmingų pakitimų, C reaktyvaus baltymo (CRB), šlapimo rūgšties koncentracijos nepadidėjusios. Pakitę laboratoriniai rodikliai: eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), alaninaminotransferazė (ALT), aspartataminotransferazė (AST), kreatinkinazė (CK), laktatdehidrogenazė (LDH) – pateikiami lentelėje (1 lentelė). Žmogaus leukocitų antigenas B27 (HLA B27) neaptiktas. Antinukleariniai antikūnai (ANA) buvo neigiami. Laimo ligos serologija – neigiama.

1 lentelė.

Laboratorinis tyrimas	2016-02-15	2016-02-22	Norma
Kreatinkinazė (CK)	28257	4053	6m.-12m. <247 U/l
Laktatdehidrogenazė (LDH)	1968	-	6m.-12m. <332 U/l
Alaninaminotransferazė (ALT)	285,7	162,0	<41 U/l
Aspartataminotransferazė (AST)	675,7	163,6	1-18m. <46 U/l
Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG)	14	-	<10 mm/val

Atlikta širdies echoskopija širdies raumens pažeidimo neparodė, vidaus organuose sonoskopiškai patologijos taip pat nebuvo rasta. Atliktoje elektrokardiogramoje (EKG) – sinusinė tachikardija, žemas voltažas. Vaikų neurologo konsultacijos metu atliktoje

elektroneuromiografijoje (ENMG) – centrinės nervų sistemos, periferinių nervų, šaknelių, rezginių pažeidimo neužfiksuota, daugiausiai duomenų už polimiozită.

Įvertinus tipišką bėrimą alkūnių srityje, kojų raumenų silpnumą, padidėjusius raumenų fermentų (CK 28257 U/l, LDH 1968 U/l, ALT 285,7 U/l, AST 675,7 U/l) kiekius kraujo serume, pokyčius ENMG tyrime pacientui suformuluota jaunatvinio dermatomiozito diagnozė.

Paskyrus gydymą diklofenaku ir prednizolonu 25 mg/d būklė pagerėjo, raumenų jėga pradėjo gerėti, stebėta teigiama laboratorinių rodiklių dinamika (1 lentelė). Pacientas išleistas iš ligoninės tęsti gydymą ambulatoriškai, mažinant steroidų dozę po 5mg/sav.

Paciento ligos eiga 6 metų laikotarpyje:

Pacientas tų pačių metų (2016m.) rugpjūčio – spalio mėnesiais pakartotinai kreipėsi dėl disfonijos (nustatyti mazgeliai ant balso klosčių), raumenų silpnumo, bėrimo odoje. Objektyvaus ištyrimo metu stebėtos gausios Gotrono papulės alkūnių, rankų pirštų, kelių srityje bei raumenų jėgos sumažėjimas. Laboratoriniuose kraujo tyrimuose išliko nedideli AST, ALT ir LDH padidėjimai virš normos ribų, CK – buvo normali. Pakartojus pilvo ultragarsinį tyrimą nustatyta hepatosplenomegalija. Pacientui paskirtas gydymas azatioprinu po 25mg/dieną, atsižvelgiant į kūno svorį. Ligos paūmėjimui kontroliuoti skirtos 3 infuzijos metilprednizolono po 500mg į veną. Gydymo eigoje bendra būklė pagerėjo, raumenų silpnumas sumažėjo.

2017 metų vasario – balandžio mėnesiais pacientui stebėtas ligos paūmėjimas. Išliko disfonija, progresavo raumenų silpnumas trikdantis judėjimą. Objektyviai nustatytos Gotrono papulės pirštų ir alkūnių srityje, sausa pleiskanojanti oda kairiojo ausies kaušelio viršuje, „peteliškės“ bėrimas veido srityje. Apčiuopti naujai atsiradę mazgeliai blauzdų srityje. Atlikus blauzdų minkštųjų audinių ultragarsinį tyrimą nustatyti nevienalyčiai kalcinatai poodyje. Elektromiografijos (EMG) tyrimo rezultatai neprieštaravo dermatomiozito diagnozei. AST, ALT, CK rodikliai koreliavo su bendra paciento būkle ir mažėjo po skiriamo gydymo pulsterapijomis stacionare. Koreguojant gydymą bazinei terapijai prie azatioprino pridėtas metotreksatas 10mg/savaitę peroraliai, pasikartojus paūmėjimui papildomai skirta prednizolono 20mg/parą peroraliai. 2017 m. balandžio mėnesį nesant efekto gydymas azotioprinu nutrauktas.

2017 metų gegužės – rugsėjo mėnesiais paciento būklė išliko be reikšmingos dinamikos. Stebėtos Gotrono papulės ir heliotropinis bėrimas akių srityje, tačiau raumenų silpnumo nenurodė. Naujų kalcinātų nenustatyta, buvę kalcinatai buvo be uždegimo požymių.

Laboratoriniai tyrimai buvo normos ribose. Iš dešinės blauzdos nugarinėje dalyje esančio bėrimo atlikta odos biopsija: nustatytas nežymus jungties dermatitas su dermos mucinozės požymiais, pakitimai suderinami su dermatomiozito diagnoze. Gydytas tęstas metotreksatu, palaikomajam gydymui pridedama prednizolono 7.5mg/dieną.

2017 metų spalio – 2018 metų sausio mėnesiais stebėtas ligos paūmėjimas. Sutino dešinė čiurna. Padaugėjo tipišku ligai bėrimų. Naujai atsirado kalcinatai sėdmenų, blauzdų srityse, ko pasekoje atsirado blauzdų skausmas ir suprastėjo paciento fizinė funkcija. Atlikta nago guolio videokapiliaroskopija: nustatyti pokyčiai būdingi dermatomiozitiui. Laboratoriniai tyrimai išliko be reikšmingų nukrypimų. Paūmėjimo metu taikytas gydymas 3 infuzijomis metilprednizolono po 500mg į veną, toliau tęsiant gydymą metotreksatu 12,5mg/sav. ir prednizolonu 5mg/d. Progresuojant kalcinozei pridėtas diltiazemas 80mg/parą peroraliai. Dėl dešinės čiurnos artrito bendroje neįtautoje atlikta punkcija, nesant infekcijos požymių - suleista 40mg kenalogo.

2018 metų spalio – gruodžio mėnesiais pacientui paūmėjo disfonija (II-III laispnio grubus užkimimas). Otorinolaringologo konsultacijos metu nustatyti nelygumai balso klosčių paviršiuje. Atliktoje kaklo kompiuterinėje tomografijoje (KT) gerklų struktūrose ir minkštuosiuose audiniuose kalcinātų nenustatyta. Pacientas pasiskundė sąnarių sustingimu, raumenų skausmais, sutrikusia judėjimo ir apsitarnavimo funkcija bei odos bėrimais. Metotreksato fone ir toliau daugėjo kalcinātų blauzdų bei kairės rankos alkūnės odoje. Kalcio ir fosforo koncentracija šlapime bei kraujo serume buvo nepadidėjusi. Atlikti instrumentiniai tyrimai: blauzdų kaulų rentgenografija (1 paveikslas), blauzdų KT su 3D rekonstrukcija (2 paveikslas), MRT – parodė minkštųjų audinių apkalkėjimą. MRT nustatyti daugybiniai apkalkėjimai tarp dešinės blauzdos anterolateralinės grupės raumenų ir kairės blauzdos priekiniame paviršiuje. Taip pat atliktos žasto ir dilbio rentgenogramos: nustatyti smulkūs kalcinatai kairio žasto distalinėje dalyje ir dešinio žasto medialinėje dalyje minkštuosiuose audiniuose. Paūmėjimo metu gydymui skirtos 3 infuzijos metilprednizolono po 500mg į veną, toliau tęstas prednizolonas 10mg/parą, metotreksatas 15mg/savaitę, diltiazemas 135mg/parą.

1 paveikslas. Blauzdų kaulų rentgenografija.



Reikšmingi minkštųjų audinių apkalkėjimai dešinės blauzdos-čiurnos srityje.

2 paveikslas. Blauzdų KT su 3D rekonstrukcija.



Dešinėje blauzdoje stebėti stambūs kalcinatai nuo blauzdos priekio link šeivikaulio (ilgis apie 25,45cm; plotis 3,4cm), kairėje - pavieniai kalcinatai poodžio srityje.

2019 metų sausio mėnesį pacientas hospitalizuotas dėl būklės paūmėjimo. Rasta sutinusi dešinė pėda, padaugėjo naujų kalcinatų kairiajame žaste, blauzdose, viršutiniame pėdos skliaute. Laboratoriniuose tyrimuose nustatytos padidėjusios kepenų transaminazių koncentracijos (ALT (125,5 U/l) ir AST (89,8 U/l)). Dėl progresuojančios kalcinozės konsiliumo metu pagal medicininės indikacijas nuspręsta skirti literatūroje aprašomą efektyvų kalcinozės gydymą bisfosfonatų grupės vaistu - alendrono rūgštimi 10mg/dieną peroraliai. Nepaisant skiriamo gydymo metotreksatu, steroidais – išliko atkaklus dešinės čiurnos artritas, todėl nuspręsta suformuluoti jaunatvinio artrito diagnozę ir nesant kontraindikacijų (užtikrinta, kad pacientas neturi lėtinės infekcijos židinių) - skirta biologinė terapija TNF alfa blokatoriumi etanerceptu 25mg po oda. Paūmėjimų metu buvo skirti 3 pulsai metilprednizolono po 500mg į veną, tęsiant prednizoloną 10mg/d., metotreksatą 15mg/sav. peroraliai.

2019 metų vasario - 2020 metų birželio mėnesiais paciento būklė pagerėjo. Gotrono papulės ir „peteliškė“ veido srityje praktiškai išnyko, raumenų silpnumo neliko, kalcinatų nepadaugėjo. Laboratorinių tyrimų rodikliai - be kliniškai reikšmingų pakeitimų. Atliktuose

imunologiniuose tyrimuose ANA ir ekstrahuotų branduolio antigenų antikūnai (ENA) neigiami. Etanerceptas po ~9 mėn vartojimo nutrauktas dėl neefektyvumo tęsiantis čiurnos artrito klinikai. Toliau tęstas gydymas prednizolonu 5mg/parą, alendronatu 10 mg/parą, diltiazemu 90 mg/parą peroraliai ir metotreksatu 15mg/sav. po oda.

2020 metų spalio mėnesį pakartojus šlaunų, blauzdų ir pėdų KT, nustatyta, kad dalis kalcinatų regresavo, naujų neišryškėjo. Lapkričio mėnesį, esant teigiamai kalcinozės dinamikai ir atsižvelgiant į vaikų endokrinologo rekomendacijas, sustabdyti bisfosfonatai. 2021 metų vasario mėnesį paciento būklė išliko stabili, raumenų silpnumo, nuovargio ar skausmo pacientas nejautė, laboratoriniai rodikliai buvo be nukrypimų. Dėl sulėtėjusio vystymosi ir augimo bei įvertinus stabilią paciento būklę, nutrauktas gydymas prednizolonu ir toliau tęstas metotreksatas po 12,5mg/sav.

2020 m. rugsėjo mėnesį metotreksato fone pacientas pradėjo netoleruoti fizinio krūvio, jausti silpnumą ir kojų raumenų skausmus po įprastos veiklos. Skausmai kojų srityje sieti su augimo šuoliu (vasaros mėnesiais paaugo ~13cm). Objektyviai vertinant raumenų jėga buvo normali, naujų kalcinatų neatsirado, bėrimų bei Gotrono papulių – nebuvo, išliko tik užkimimas.

2022 metais sausio mėnesį atsirado nežymus raumenų jėgos susilpnėjimas, stebėtas blauzdų apimties skirtumas (dešinė blauzda buvo storesnė už kairiąją), priekiniame pėdos paviršiuje nustatytas standus, paraudęs, čiupiant skausmingas darinukas. Suplanuota darinio biopsija (vasario mėnesį atliktos biopsijos histologinio tyrimo išvada - poodžio fibrozė ir židininė kalcinozė: inkapsuluoti kalcinatai su aplinkine histiocitų ir makrofagų infiltracija). Laboratoriniuose tyrimuose AST (83 U/l) ir ALT (163 U/l) padidėję, CK ir LDH normos ribose. Atliktame imunologiniame autoantikūnų prieš uždegimines miopatijas tyrime nenustatyta teigiamų autoantikūnų (įskaitant ir su kalcinoze asocijuotą antinuklearinį matrikso baltymą 2 (anti-NXP2) ir autoantikūnus prieš Mi-2 baltymą (anti-Mi2)). Tęstas gydymas metotreksatu po 15mg/sav. ir diltiazemu 90mg/parą. Planuojama gydymo korekcija.

3.2 ATVEJO PRISTATYMAS NR. 2

2016 metais lapkričio mėnesį 9 metų mergaitė stacionarizuota ištyrimui į VUL SK pediatrijos centro Specializuotą vaikų ligų skyrių dėl 3 savaites trunkančio abiejų akių vokų paraudimo ir patinimo, kairio skruosto patinimo, bėrimo krūtinės srityje. Mergaitė tapo vangesnė, greitai pavargdavo eidama ir lipdama laiptais. Objektyviai įvertinus būklę stebėtas tipiškas heliotropinis bėrimas su paburkimu vokuose, padidėjusi odos pigmentacija kelių

srityje, nykstantis pleiskanojantis bėrimas krūtinėje ir dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, proksimalinių kojų ir rankų raumenų silpnumas bei skausmingumas palpuojant. Atliktuose laboratoriniuose tyrimuose nustatytas ALT (126,3 U/L), AST (386,0 U/L), CK (3206 U/L) ir ENG (18mm/val) padidėjimas, teigiama ANA (> 1:200, kai norma < 1:20), homogeninis švytėjimas. Imunologiniuose tyrimuose neigiamos ENA, neigiamas reumatoidinis faktorius (9,58 IU/ml, kai norma <14). Kiti laboratoriniai tyrimai be reikšmingų pakitimų. Atliktos EMG radiniai neprieštarauja miozito diagnozei. Pilvo ultragarsinio tyrimo metu nustatyta hepatomegalija.

Įvertinus tipišką heliotropinį bėrimą su paburkimu vokuose, proksimalinių kojų ir rankų raumenų silpnumą, padidėjusius raumenų fermentų (CK 3206U/L, ALT 126,3 U/L, AST 386,0 U/L) kiekius kraujo serume, EMG pakitimus pacientei suformuluota jaunatvinio dermatomiozito diagnozė.

Paskyrus 3 pulsus metilprednizolono 1000mg į veną ir prednizolono 60mg peroraliai 3 kartus per parą kas antrą dieną - bendra būklė pagerėjo, sumažėjo bėrimai odoje. Tolesniam ambulatoriniam gydymui paskirtas prednizolonas 60mg/3 kartus paroje ir metotreksatu 15mg/savaitę peroraliai.

Po poros savaičių būklei progresuojant (kojų proksimalinių dalių ir rankų silpnumui, skausmingumui, viršutinių akių vokų bėrimui) ir dinamikoje didėjantiems ALT (195,3 IU/l), AST (313,5 IU/l), CK (9923 U/l) ir ENG (25mm/val) pacientė pakartotinai hospitalizuota. Paskirta pakartotinė pulsterapija 1000mg metilprednizolonu į veną ir pradėtas gydymas ciklofosfamido 1000mg infuzija pagal schemą bei skirtas prednizolonas 60mg/3 kartus per parą. Išrašant pacientę bendra būklė patenkinama, heliotropinis akių bėrimas regresavo, sumažėjo kojų proksimalinių dalių ir rankų silpnumas bei skausmingumas. Nors būklė pagerėjo, išliko pagalbos poreikis apsitarnaujant ir ilgiau pavaikščiojus. Ambulatoriškai tęstas gydymas prednizolonu po 60mg/d., pakartotinai hospitalizuojant pacientę ciklofosfamido infuzijoms pagal schemą.

Pacientės ligos eiga 6 metų laikotarpyje:

Nuo 2017 metų iki 2018 metų gruodžio mėnesio pacientei pasiekta medikamentinė remisija ciklofosfamido fone (iš viso įvykdytas 7 infuzijų kursas), šalia tęsiant gydymą prednizolonu 5mg/parą (palaipsniui mažinant iki nutraukimo) ir nuo 2017 balandžio mėnesio pradėto metotreksato 12,5mg/sav. vėliau padidinus dozę iki 15mg/sav. Šiuo laikotarpiu buvo matomi nežymūs bėrimo elementai veido srityje, tačiau raumenų jėga kojose ir rankose buvo normali. Laboratoriniai rodikliai (AST, ALT, CK) sugrįžo į normos ribas. 2018 metų

gruodžio mėnesį dėl patirto streso mergaitės būklė pradėjo blogėti: atsirado keli bėrimo elementai veido srityje ir padidėjo LDH (351U/L) ir CK (273U/L) koncentracijos. Prie gydymo pridėtas prednizolonas 5mg/parą peroraliai. Būklei pagerėjus, išnykus bėrimams veido srityje, neįsijaučiant raumenų silpnumo, gydymas tęstas tik metotreksatu 15mg/sav. peroraliai. Laboratoriniai rodikliai išliko padidėję virš normos ribų (LDH – 355 U/l; CK – 250 U/l).

Iki 2020 metų rugpjūčio mėnesio ryškesnių ligos paūmėjimų nefiksuota. Išliko kiek rausvesnė skruostų oda, paraudę paakiai ir pavienės Gotrono papulės ties metakarpofalanginių sąnarių bei alkūnių oda. Laboratoriniai rodikliai visą laiką išliko normos ribose.

2020 metų rugpjūčio mėnesį buvo ligos paūmėjimas, kurio metu veide suintensyvėjo bėrimas, apčiuoptas nedidelis darinys alkūnėje su balta viršūne - ne pūlinys (nebuvo uždegimo požymių). Nustatytas ENG padidėjimas (23mm/val), kiti laboratoriniai rodikliai buvo normos ribose. Po kelių mėnesių žasto vidiniame paviršiuje, šalia pažasties, pacientė užčiuopė skausmingą, 3-4cm. dydžio darinį. Atlikus ultragarsinį tyrimą nustatyti daugybiniai kalcinatai poodyje. Pacientė toliau buvo gydoma metotreksatu 15mg/savaite.

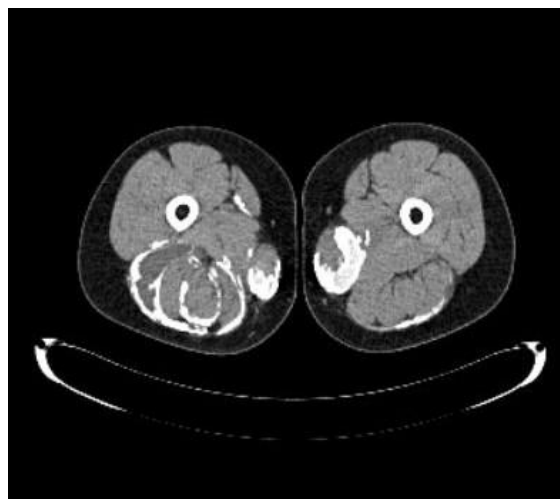
2021 metais rugpjūčio mėnesį atsirado nauji sukietėjimai ties dešine alkūne ir dešiniu pakinkliu. Atliktas alkūnės ir kelio sąnario ultragarsinis tyrimas, rasti alkūnės raumens kalcinatai, apkalkėjusi pakinklio cista. Atliktas šlaunų (3 paveikslas), blauzdų ir žasto (4 paveikslas) KT tyrimas. Nustatyti daugybiniai kalcinatai dubens srities poodyje, abipus kirkšnyse ir sėdmenyse bei šlaunų ir blauzdų raumenyse, taip pat dešinio žasto poodyje ir raumenyse, pavieniai kalcinatai limfiniuose mazguose. Paskirta pulsterapija 1000mg metilprednizolonu į veną. Pacientė toliau buvo gydoma metotreksatu 15mg/sav.

3 paveikslas. Žasto KT.



Dešinio žasto srityje daugybiniai kalcinatai.

4 paveikslas. Šlaunų KT.



Šlaunų srityje daugybiniai kalcinatai.

2021 metų rugsėjo mėnesį progresuojant kalcinozei pakeistas pagrindinės ligos bazinis gydymas į mikofenolato mofetilį 1500mg/d. peroraliai, pridėtas diltiazemas 120mg po 1 tab/d. Bendra būklė stabilizavosi, raumenų silpnumo ir skausmo, bėrimų odoje neliko. Laboratoriniuose tyrimuose išliko padidėjęs ENG (31 mm/h), kiti rodikliai – be kliniškai reikšmingų pakitimų.

2022 metų sausio mėnesį pacientės savijauta išliko gera, raumenų skausmo, silpnumo neįėjė. Objektiviai bėrimų nestebėta, raumenų jėga buvo normali, abipus simetriška, išliko masyvūs kalcinatai dešinio žasto srityje, dinamikoje neplintantys. Laboratoriniai rodikliai išliko be pakitimų. Vertinant, kad ligos eiga stabili, nuspręsta tęsti gydymą mikofenolato mofetiliu 1500mg/parą, diltiazemu 90mg po 1tab/d. ilgalaikiam gydymui.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1 JAUNATVINIS DERMATOMIOZITAS

Jaunatvinis dermatomiozitas (JDM) yra reta lėtinė autoimuninė liga, kuri sudaro 81,2-85 proc. idiopatinių uždegiminių miopatijų vaikų amžiuje. Ligos paplitimas - 2,5 atvejų 1 000 000 per metus. Vidutinis ligos pasireiškimo amžius yra tarp 5,7 – 6,9 metų, mergaitės serga 2,3 kartus dažniau nei berniukai (12). Tiksliai JDM atsiradimo priežastis nežinoma, tačiau tam tikri specifiniai genetiniai žymenys, pvz.: HLA-D3, lemia genetinį polinkį sirgti šia liga.

Aplinkos veiksniai, tokie kaip saulės poveikis, vaistai ar tam tikros infekcijos, gali predisponuoti ligos atsiradimą (13). Pagrindinės infekcijos, galinčios turėti įtaką ligos pasireiškimui, yra - A grupės beta hemoliziniai streptokokai, enterovirusai, koksaki B virusas. Pastarasis virusas gali paaiškinti ir ligos pasireiškimo sezoniškumą (daugiau atvejų registruojama šiltuoju metų laikotarpiu) (14). Nepriklausomai, ar būklė sąlygota genetinių veiksnių, ar išprovokuota aplinkos faktorių, patogeninis ligos mechanizmas yra panašus: organizme užsiveda uždegiminė kaskada, sukianti sistemine vaskulopatija, kuri paveikia daugumą endotelio ląstelių paciento audiniuose. Uždegimas pasireiškia visame kūne, tačiau labiausiai pastebimas skeleto raumenyse ir odoje, tai paaiškina kodėl JDM būdingi klinikiniai požymiai yra raumenų silpnumas ir charakteringi odos pažeidimai (12). JDM diagnostika remiasi *Bohan* ir *Peter* kriterijais, iš kurių privalomas yra tipinis odos bėrimas (generalizuota fotosensityvi eritema, periorbitalinis heliotropinis bėrimas ir Gotrono papulės) ir bent 3 iš 4 kitų požymių, kurie rodo raumenų įtraukimo procesą – simetrinis proksimalinis raumenų silpnumas, padidėję raumenų fermentų (CK, LDH, ALT, AST) kiekiai kraujo serume, specifiniai elektromiografiniai ir raumenų biopsijos pokyčiai (6). Pacientui sergančiam JDM teigiami ANA gali būti nustatomi 50-80 proc., tačiau tai nėra patognominis ligos požymis. Miozitu specifiški antikūnai (MSA) sergančiajam nustatomi apie 50 proc. atvejų (15,16). 32 proc. vaikų sergančių JDM nustatomas antikūnas – transkripcijos faktorius 1- γ (TIF1- γ), kuris yra asocijuotas su sunkesne ir ilgiau trunkančia ligos forma. Pacientams su teigiamais TIF1- γ antikūnais dažniau nustatoma lipodistrofija ir būdingi ryškesni odos pažeidimai (eritema veido, kaklo, pečių, galūnių tiesiamuosius paviršiuose) (17,18). Antinuklearinis matrikso baltymas 2 (anti-NXP2) nustatomas 15-22 proc. pacientų ir yra asocijuotas su ryškesniu raumenų pažeidimu, riboto mobilumo pasekoje išsivysčiusiomis sąnarių kontraktūromis, žarnyno vaskulitu, poliartritu bei didesne rizika išsivystyti kalcinozei (17). Autoantikūnai prieš Mi-2 baltymą (anti-Mi2) gali būti teigiami tik 4-10 proc. vaikų sergančių JDM ir yra asocijuoti su ryškesniu raumenų silpnumu bei disfagija (17,19). Autoantikūnai prieš su melanomos diferenciaciją susijusį baltymą 5 (anti-MDA5), dar kitaip žinomas kaip anti – CADM-140, priklausomai nuo etninės kilmės ir aplinkos įvairovės gali būti teigiami 7-33 proc. sergančiųjų JDM. Šie autoantikūnai yra asocijuoti su greitai progresuojančia intersticine plaučių liga ir artritu (17,20). Kiti MSA, antikūnai prieš mažą į ubikvitiną panašaus modifikatoriaus aktyvuojantį fermentą (anti-SAE), antikūnai prieš signalą atpažįstantį peptidą (anti-SRP), antikūnai prieš 3-hidroksi-3metil-glutaril-kobalto A reduktazės (anti-HMGCR), antikūnai prieš aminoacil tRNA sintetazę (anti-ARS), sergant JDM teigiami nustatomi mažiau nei 1 proc. atvejų. Sergantiems JDM dažniausiai nustatomi

su miozitu asociuoti antikūnai (MAA) yra antipolimiozito-sklerodermos (anti-PM-Scl) ir anti-U1-ribonukleoproteino (anti-U1-snRNP) autoantikūnai (17). Sprendžiant dėl JDM gydymo strategijos, autoantikūnų nustatymas naudingas kaip prognostinis žymuo.

4.2 JAUNATVINIO DERMATOMIOZITO GYDYMAS IR JO SVARBA

Per paskutinius du dešimtmečius tobulėjant JDM gydymui ligos prognozė pagerėjo, o mirtingumas sumažėjo iki 3-10 proc. Tačiau ilgalaikiai tyrimai parodė, kad 60-90 proc. pacientų kenčia dėl ligos sukeltų pasekmių kelerius metus po remisijos pasiekimo (21). Farmakologinė terapija skirta JDM gydymui paremta kortikosteroidų (prednizolono, metilprednizolono) terapija kartu su citotoksiniu vaistu - metotreksatu. Būtent kortikosteroidų vartojimas ligos gydymui sumažina JDM sergančiųjų mirtingumą nuo 30 iki 5 proc. (19). Pradinės didelių dozių intraveninės ar pulsterapijos kortikosteroidų dozės reikalingos agresyviai ligos aktyvumo slopinimui, palaikyti remisiją ir užkirsti kelią kalcinozei – pačiai sunkiausiai JDM komplikacijai. Ligos pradžioje maždaug metus laiko tęsiamas geriamas prednizolonas (2 mg/kg/parą, maksimali dozė – 60-80mg/parą) kartu su pulsine didelių dozių (30mg/kg/parą, maksimali dozė – 1 g/parą) metilprednizolono terapija, skirta indukcijai esant sunkiems ligos paūmėjimams (22). Metotreksatas mažina kortikosteroidų naudojimą ligos kontrolei palaikyti ir taip leidžia išvengti ilgalaikio steroidų vartojimo sąlygotų nepageidaujamų reakcijų.

Nesant pakankamam anksčiau minėto gydymo efektui gali būti skiriama imunosupresinė terapija azatioprinu, ciklosporinu, gamaglobulinu ar biologinė terapija. Ciklofosfamido pulsterapija gali būti taikoma esant sunkiam dermatomiozitiui su virškinamojo trakto ar plaučių vaskulopatija. Šalia farmakologinės terapijos pacientui turi būti vykdoma fizioterapija, kuri padeda išsaugoti judesių amplitudę ir atkurti raumenų jėgą, skiriami kalcio ir vitamino D papildai kortikosteroidų sąlygote kaulų retėjimo prevencijai, taip pat reikalinga papildoma odos priežiūra naudojant emolientus, apsauginius kremus (23,24). Pagrindinis ankstyvo ir agresyvaus JDM gydymo tikslas – išvengti gyvybei grėsmingų ir gyvenimo kokybę trikdančių komplikacijų.

4.3 PROGRESUOJANTI KALCINOZĖ – JAUNATVINIO DERMATOMIOZITO

KOMPLIKACIJA

Kalcinozė yra viena iš dažniausių ir sunkiausių JDM būdingų komplikacijų, kuri daugiausiai pasireiškia vaikų populiacijoje (25). 30-70 proc sergančiųjų JDM pacientų kalcinozė pasireiškia per pirmus 3 metus nuo ligos pradžios (21,26). Būdingiausios vietos formotis netirpiems kalcio druskų depozitams yra oda, poodinis audinys, raiščiai, fascija bei raumenys. Kalcinozė linkusi pasireikšti lokaliai traumos ar spaudimo vietose, tokiose kaip alkūnės, dilbiai, keliai, metakarpofalanginiai ir interfalanginiai sąnariai ar sėdmenys, tačiau gali atsirasti ir bet kurioje kitoje kūno vietoje (3). Rizikos faktoriai asocijuoti su kalcinozės pasireiškimu - nėra pilnai aiškūs, o informacija apsiriboja retrospektyvinėmis atvejų serijomis, iš kurių galima rasti sąsajų, tačiau negalima daryti išvadų apie priežastinį ryšį (8). Pagrindiniams veiksniams galima priskirti uždelstą JDM gydymo pradžią, ilgą ligos trukmę bei nepakankamą pradinio gydymo intensyvumą. Blogos prognozės faktoriams taip pat priskiriama rasė, vyriška lytis, kardiologinės ligos, kontraktūrų susidarymas, miozitiui specifinių antikūnų nustatymas (21,27). Kalcinozė klasifikuojama į 5 pagrindinius tipus: distrofinę, metastazinę, idiopatinę, jatrogeninę ir kalcifilaksiją (28). Autoimuninių ligų atveju (ypatingai JDM ir sisteminės sklerozės) dažniausiai pasireiškia distrofinės kalcinozės forma, kuri atsiranda pažeistų audinių vietose esant normaliam kalcio ir fosforo kiekiui kraujo serume (25). Distrofinės kalcinozės metu, pažeidžiant audinius, iš žuvusių ląstelių atpalaiduojami fosfatus surišantys baltymai, kurie surišdami fosfatus ir lemia kalcifikacijos proceso inicijavimą. Kalcinozės patogenezė sergant JDM nėra galutinai aiški. Vienas iš galimų mechanizmų – kalcio išsiskyrimas iš mitochondrijų, esančių miopatijos pažeistose raumenų ląstelėse. Makrofagai, priešūždegiminiai citokinai ir kalcio kiekį reguliuojančių baltymų sistemos sutrikimai taip pat yra galimai susiję su kalcinozės patogeneze. Kraujagyslinė išemija, trauma ir vaskulopatija taip pat gali būti kalcinozė inicijuojantys mechanizmai (25,28). Kalcinozės procesas organizme gali sukelti odos opas, sąnarių kontraktūras, raumenų atrofiją, nervų suspaudimo sindromą, odos pažeidimas gali būti kompliktuotas besikartojančiais uždegimo ir infekcijos epizodais. Kalcinozė gali reikšmingai sumažinti paciento gyvenimo kokybę ir sukelti neįgalumą (3).

Literatūroje yra minimi autoantikūnai galimai asocijuoti su padidėjusia rizika vystytis kalcinozei sergant JDM. Vienas iš jų – anti-NXP2. Šie autoantikūnai asocijuoti su sunkesne raumenų ligos forma, kuri charakterizuojama mialgija, vidutiniu ar sunkiu proksimalinių ir distalinių raumenų silpnumu, sunkesniu raumenų uždegimu, disfagija ir disfonija bei lemia

didesnę tikimybę susidaryti kontraktūroms, poodinėms edemoms, piktybiniais navikams ir kalcinozei. Kalcinozė stebima maždaug pusei pacientų sergančių JDM ir turinčių nustatytus anti-NXP2. JDM pasireiškimas jaunesniame amžiuje ir teigiami anti-NXP2 taip pat lemia didesnę riziką formuotis kalcinozei (25,29). Jungtinės Karalystės atliktoje kohortoje, 285 vaikų grupėje 43 proc. anti-NXP2 teigiamų pacientų pasireiškė kalcinozė, palyginti su 30 proc. anti-NXP2 neigiamų pacientų, neatsižvelgiant į vaikų amžių ($p=0.025$) (30). Kiti autoantikūnai, priklausantys MAA - Anti -PM/Scl taip pat yra sietini su didesne rizika vystytis kalcinozei. Poodinės kalcinozės pasireiškimas reikšmingai didesnis pacientams, kuriems buvo nustatyti teigiami anti-PM/Scl autoantikūnai, lyginant su tais, kuriems jie buvo neigiami (3,25).

4.4 KALCINOZĖS GYDYMO GALIMYBĖS

Kalcinozė gali spontaniškai regresuoti ar visiškai išnykti, pagerėti gydant pagrindinę ligą, tačiau dažniausiai prireikia specialaus gydymo, siekiant sumažinti jos sukeltą negalią (4). Kalcinozės gydymui naudojami skirtingi terapiniai metodai, kurių taikymas, tiek dėl pagrindinės ligos retumo, tiek dėl retos jos komplikacijos, pagrįžiamas tik atvejų aprašymais, įvairiais moksliniais straipsniais ar individualia institucijų patirtimi. Pagrindiniai aprašomi metodai – priešuždegiminiai vaistai, intraveninis imunoglobulinas, talidomidas, kolchicinas, varfarinas, kalcio ir fosforo metabolizmą veikiantys vaistai (kalcio kanalo blokatoriai (KKB), probenicidas, bisfosfonatai), biologinė terapija ir chirurginiai metodai. Dėl skirtingo efekto kalcinozės valdyme, skirtingų gydymo metodų naudojimas siejamas su prieštaringai vertinamu terapiniu poveikiu, todėl vienos strategijos įrodančios neabejotiną gydymo efektą vis dar nėra (4,31).

Vienas iš pagrindinių metodų suvaldyti galimą kalcinozės atsiradimą – greita ir agresyvi JDM gydymo pradžia kortikosteroidais. Tai padeda sumažinti raumenų uždegimą, distrofinę kalcifikaciją ir raumenų funkcijos praradimą. Įvertinus, kad kalcinozė yra asocijuota su ilgalaikiu dideliu ligos aktyvumu, padidėjusiomis raumenų fermentų koncentracijomis, pavėluotu diagnozės nustatymu ir atidėta gydymo pradžia, siekiant geresnio gydymo efekto ir norint kuo anksčiau paskirti ligą modifikuojančius vaistus, labai svarbi reguliari pacientų, sergančių JDM, priežiūra (3). Vienas iš pagrindinių ligą modifikuojančių vaistų – metotreksatas. Ankstyvas metotreksato paskyrimas sumažina kalcinozės išsivystymo riziką (32). SHARE (Single Hub and Access point for Paediatric Rheumatology in Europe) paskelbtos rekomendacijos nurodo, kad didelių dozių

kortikosteroidų kombinacija kartu su metotreksatu (15-20 mg/m²/sav., maksimaliai 40 mg/sav.) turėtų būti pradinis pasirinkimas indukciniai terapijai gydant JDM (24). TNF alfa skatina lėtinę JDM eigą ir kalcinozės progresavimą. Infliksimabas ir etanerceptas, TNF alfa blokatoriai, teigiamai veikia JDM, ypač sąnarių mobilumą, odos pažeidimus ir kalcinozės regresavimą (12). Britanijoje atliktoje retrospektyvioje analizėje lyginant infliksimabo ir adalimumabo efektyvumą ligos gydymui nustatyta, kad biologinė terapija ne tik yra sekantis žingsnis po neefektyvios kortikosteroidų ir imunosupresantų terapijos, bet ir turi įtakos komplikacijų išvengimui sergant JDM. Daugiau nei pusei (54proc.) pacientų, vartojant TNF alfa blokatorius, sumažėjo kalcinozės židinių dydis ir skaičius, o beveik trečdaliui (29proc.) kalcinozė išnyko (33). Rituksimabas yra viena iš biologinės terapijos galimybių, kuri vis dažniau yra naudojama gydant reumatines ligas. Jo poveikyje ardomi CD20 teigiami B limfocitai, kurių yra gausu aktyviu miozitu sergančiųjų pacientų raumenyse ir periferiniame kraujyje. Jo veiksmingumas gydant dermatomiozitą buvo įrodytas įvairiais tyrimais ir atvejų aprašymų serijose. Daugumoje pranešimų apie rituksimabo veiksmingumą gydant miozitą, nebuvo įvertintas jo efektyvumas kalcinozės proceso valdyme, tačiau buvo nustatyta, kad ankstyvas ir agresyvus JDM gydymas juo gali sukelti visišką kalcinozės regresiją (4,27). Saudo Arabijoje aprašyti 4 klinikiniai atvejai, kuriuose buvo vertinamas rituksimabo terapijos efektyvumas gydant sunkią kalcinozę vaikams sergantiems JDM. Nors negalima aiškiai nustatyti ar kalcinozės pagerėjimą lėmė tik rituksimabas, ar jo derinys su kitais vaistais, tačiau aprašytų pacientų kalcinozės progresavimo sustojimas pastebėtas tik paskyrus rituksimabą. Nepaisant to, rituksimabas dar negali būti rekomenduojamas kalcinozei gydyti, nes nėra klinikinių tyrimų pagrindžiančių jo veiksmingumą (4,26).

Pastaraisiais metais mokslinėje literatūroje pradėjo daugėti publikacijų apie Janus kinazės (JAK) inhibitoriaus poveikį JDM ligos valdyme. JAK inhibitorius veikia daugelį prouždegiminių citokinų, taip dalyvaudamas dermatomiozito patogenezėje. Be to jis veikia įvairių JAK signalų keitiklių ir transkripcijos aktyvatorių (JAK-STAT) fosforilinimą, įskaitant STAT1 ir STAT3. STAT yra susiję su dermatomiozitu būdingais odos pokyčiais, o per didelę STAT1 ekspresiją aptinkama JDM sergančiųjų pacientų raumenų audinyje. Kalcifikacijos patogenezėje reikšmingą vietą užima STAT3, kuris siejamas su mitochondrijose vykstančiu kalcio atsargų reguliavimo procesu. JAK inhibitoriams trukdant prouždegiminių citokinų signalizavimui ir STAT3 fosforilinimui, gali būti veikiami net du mechanizmai aktualūs kalcifikacijos procesui. Remiantis šiomis išvadomis, JAK inhibitoriai gali būti perspektyvi terapija JDM sergantiems pacientams (34). JAK inhibitoriaus atstovas – tofacitinibas, yra efektyvus preparatas gydyti tokias uždegimines ligas kaip reumatoidinis

artritas, psoriazinis artritas, jaunatvinis idiopatinis artritas ir opinis kolitas. Dalis tyrimų demonstruoja sėkmingą tofacitinibo efektą gydant kalcinozę pacientams sergantiems JDM. Klinikinių atvejų pristatymuose, gydant tofacitinibu, ne tik sustabdomas kalcinozės procesas, bet ir sumažėja bei išnyksta jau susidarę kalcinatai. Keliuose klinikiniuose atvejuose aprašyta greitesnė kalcifikatų regresija, kai tofacitinibas vartojamas kartu su metotreksatu. Šis JAK inhibitorių atstovas vertinamas kaip galimas efektyvus ir saugus variantas gydyti kalcinozę (34–36).

Medikamentinė terapija veikianti kalcio ir fosforo metabolizmą yra galima gydymo strategija stengiantis suvaldyti kalcinozės procesą. Bisfosfonatai yra vaistų grupė, kurie veikia kalcio ir fosforo apykaitą. Tai vis labiau tampa viena iš daug žadančių terapijų kalcinozės gydyme. Bisfosfonatai jungiasi prie aktyvios kaulų apykaitos vietos, kaulo rezorbcijos metu išsiskiria iš kaulo matricos ir stipriai slopina osteoklastų aktyvumą ir išgyvenamumą, taip sumažindami osteoklastų sukeltą kaulų rezorbciją. Jie taip pat turi reikšmingos įtakos makrofagams, slopindami uždegimą skatinančių citokinų išsiskyrimą kalcinozės paveiktoje vietoje (10). Atvejų analizėse pamidronatas ir alendronatas aprašomi kaip efektą kalcinozės regresavimui turintys bisfosfonatai (37–40). Siekiant didesnio efekto bisfosfonatai dažniausiai skiriami kartu su ligą modifikuojančiais vaistais. Kita medikamentinė terapija veikianti kalcio ir fosforo apykaitą – KKB. Diltiazemas yra labiausiai išanalizuotas KKB, kurio pagrindinis veikimo mechanizmas - sumažinti kalcio patekimą į ląstelę ir taip sumažinti intraląstelinio kalcio kiekį ir kalcinatų susiformavimo tikimybę (3). Mokslinėje literatūroje taip pat yra duomenų apie sėkmingą natrio tiosulfato naudojimą tirpinant kalcio nuosėdas vietiniu ir intraveniniu būdu įvairioms nenormalaus kalcio nusėdimo ligoms gydyti. Deja, tik keli atvejų aprašymai įrodo naudą jį vartojant JDM asocijuotai kalcinozei (8). Aliuminio hidroksidas ir probenecidas veikdami į kalcio ir fosforo apykaitą gali būti vartojami kalcinozės procesui suvaldyti, tačiau nėra aprašytų daug sėkmingų atvejų kalcinozės progresavimo sumažinime (3).

Abataceptas, kaip citotoksinių T limfocitų antigenas-4 ir Fc dalies imunoglobulinas, aprašytas keliuose klinikiniuose atvejuose kaip dar viena medikamentinės terapijos galimybė galinti sustabdyti kalcinozės procesą (3,5). Talidomidas, inhibuojantis TNF- α ir IL-6 mRNR monocituose, literatūroje pateiktas kaip turėjęs teigiamą įtaką kalcinozės gydyme (41). Pavieniuose atvejų aprašymuose lokalsios steroidų injekcijos ir chirurginės intervencijos taip pat įvardijamos kaip metodai galintys padėti pasiekti kalcinozės regresavimą (3,42).

Nors literatūroje yra aprašoma daug įvairių terapijos galimybių skirtų kalcinozės gydymui, visos jos paremtos klinikinių atvejų aprašymais, todėl vieningos strategijos dar vis

nėra. Gydomo metodas skirtas kalcinozės valdymui parenkamas tik individualiai įvertinus kiekvieną atvejį, vyraujančią kliniką ir paciento imunologiją. Norint parengti įrodymais pagrįstas rekomendacijas, būtina atlikti atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus su didesniais pacientų skaičiais.

5. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Kalcinozė yra reta jaunatvinio dermatomiozito komplikacija, ženkliai trikdanči pacientų gyvenimo kokybę ir sąlygojanti neįgalumą. Kalcinozės išsivystymas susijęs su vėlyva jaunatvinio dermatomiozito diagnoze, uždelstu gydymu ir dideliu ligos aktyvumu. Greita ir agresyvi gydymo indukcija steroidų pulsterapija, didelių dozių palaikomąja terapija ir ankstyvas ligą modifikuojančių vaistų skyrimas padeda sumažinti kalcinozės išsivystymo riziką.

Abiems nagrinėtiems atvejams buvo būdingas tipiškas jaunatvinio dermatomiozito klinikinis pasireiškimas: tipinis odos bėrimas, simetriškas proksimalinis raumenų silpnumas, padidėję raumenų fermentų kiekiai kraujo serume bei specifiniai elektromiografiniai pokyčiai, todėl diagnozė nekėlė abejonių. Nors pacientams buvo anksti nustatyta diagnozė, laiku ir agresyviai paskirtas gydymas bei nenustatyti blogą prognozę rodantys ekstrahuotų branduolio antigenų antikūnai - nepasiekus pakankamos ligos aktyvumo kontrolės išsivystė kalcinozė.

Kalcinozės progresavimui suvaldyti skirtas diltiazemas aprašytiems atvejams davė teigiamą, tačiau nepakankamą efektą. Įvertinus individualiai kiekvieną atvejį, vyraujančią kliniką, imunologiją - kalcinozės gydymui gali būti svarstomos kitos medikamentinės terapijos: bisfosfanatų grupės atstovai, biologinė terapija (rituksimabas, tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriai). Pastaruoju metu literatūroje aprašomas daugiausiai žadantis ir didžiausiu efektyvumu kalcinozės gydyme pasižymintis Janus kinazės inhibitorius – tofacitinibas. Tai efektyvus preparatas skirtas gydyti uždegimines ligas, tokias kaip reumatoidinis artritas, psoriazinis artritas, jaunatvinis idiopatinis artritas ar opinis kolitas. Kadangi daugelis anksčiau minėtų gydymo būdų aprašytiems atvejams neturėjo pakankamo terapinio efekto, remiantis klinikinių studijų duomenimis, tofacitinibas galėtų būti saugus ir efektyvus kalcinozės gydymo variantas pacientams sergantiems jaunatviniu dermatomiozitu.

6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. McCann LJ, Livermore P, Wilkinson MGL, Wedderburn LR. Juvenile dermatomyositis. Where are we now? *Clin Exp Rheumatol*. 2022 m. vasario;40(2):394–403.
2. Papadopoulou C, Wedderburn LR. Treatment of Juvenile Dermatomyositis: An Update. *Paediatr Drugs*. 2017 m. spalio;19(5):423–34.
3. Kul Cinar O, Papadopoulou C, Pilkington CA. Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 m. vasario 8 d.;23(2):13.
4. Alhemairi M, Muzaffer M. Effectiveness of Rituximab Therapy on Severe Calcinosis in 4 Children with Juvenile Dermatomyositis. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 2017 m. sausio 6 d.;7(1):16–29.
5. Sukumaran S, Vijayan V. Abatacept in the Treatment of Juvenile Dermatomyositis-Associated Calcifications in a 16-Year-Old Girl. *Case Rep Rheumatol*. 2020 m. gegužės 28 d.;2020:4073879.
6. Wu JQ, Lu MP, Reed AM. Juvenile dermatomyositis: advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment. *World J Pediatr*. 2020 m. vasario;16(1):31–43.
7. Kobayashi I, Akioka S, Kobayashi N, Iwata N, Takezaki S, Nakaseko H, ir kt. Clinical practice guidance for juvenile dermatomyositis (JDM) 2018-Update. *Mod Rheumatol*. 2020 m. gegužės;30(3):411–23.
8. Hoeltzel MF, Oberle EJ, Robinson AB, Agarwal A, Rider LG. The Presentation, Assessment, Pathogenesis, and Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 m. gruodžio;16(12):467.
9. Tsaltskan V, Aldous A, Serafi S, Yakovleva A, Sami H, Mamyrova G, ir kt. Long-term outcomes in Juvenile Myositis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 m. vasario;50(1):149–55.
10. Tayfur AC, Topaloglu R, Gulhan B, Bilginer Y. Bisphosphonates in juvenile dermatomyositis with dystrophic calcinosis. *Mod Rheumatol*. 2015 m. liepos;25(4):615–20.
11. Dubos M, Ly K, Martel C, Fauchais AL. Is rituximab an effective treatment of refractory calcinosis? *BMJ Case Rep*. 2016 m. gegužės 31 d.;2016:bcr2015213179.
12. Swafford C, Roach ES. Juvenile Dermatomyositis and the Inflammatory Myopathies. *Semin Neurol*. 2020 m. birželio;40(3):342–8.
13. Mamyrova G, Rider LG, Ehrlich A, Jones O, Pachman LM, Nickeson R, ir kt. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 m. rugpjūčio;56(8):1342–7.
14. Kwa MC, Silverberg JI, Ardalan K. Inpatient burden of juvenile dermatomyositis among children in the United States. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 m. lapkričio 13 d.;16:70.

15. Sharma A, Bhattarai D, Gupta A, Guleria S, Rawat A, Vignesh P, ir kt. Autoantibody Profile of Children with Juvenile Dermatomyositis. *Indian J Pediatr.* 2021 m. gruodžio;88(12):1170–3.
16. Pachman LM, Khojah AM. Advances in Juvenile Dermatomyositis: Myositis Specific Antibodies Aid in Understanding Disease Heterogeneity. *J Pediatr.* 2018 m. balandžio;195:16–27.
17. Kwiatkowska D, Reich A. The Significance of Autoantibodies in Juvenile Dermatomyositis. *Biomed Res Int.* 2021 m. lapkričio 19 d.;2021:5513544.
18. Okiyama N. Clinical Features and Cutaneous Manifestations of Juvenile and Adult Patients of Dermatomyositis Associated with Myositis-Specific Autoantibodies. *J Clin Med.* 2021 m. balandžio 16 d.;10(8):1725.
19. Pachman LM, Nolan BE, DeRanieri D, Khojah AM. Juvenile Dermatomyositis: New Clues to Diagnosis and Therapy. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2021 m. kovo;7(1):39–62.
20. Wu W, Guo L, Fu Y, Wang K, Zhang D, Xu W, ir kt. Interstitial Lung Disease in Anti-MDA5 Positive Dermatomyositis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 m. balandžio;60(2):293–304.
21. Saini I, Kalaivani M, Kabra SK. Calcinosis in juvenile dermatomyositis: frequency, risk factors and outcome. *Rheumatol Int.* 2016 m. liepos;36(7):961–5.
22. Orandi AB, Fotis L, Lai J, Morris H, White AJ, French AR, ir kt. Favorable outcomes with reduced steroid use in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 m. rugpjūčio 17 d.;19(1):127.
23. Huber AM. Update on the clinical management of juvenile dermatomyositis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 m. gruodžio;14(12):1021–8.
24. Bellutti Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, Constantin T, Dolezalova P, Feldman BM, ir kt. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2017 m. vasario;76(2):329–40.
25. Chung MP, Richardson C, Kirakossian D, Orandi AB, Saketkoo LA, Rider LG, ir kt. Calcinosis Biomarkers in Adult and Juvenile Dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2020 m. birželio;19(6):102533.
26. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, ir kt. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2020 m. vasario;82(2):317–25.
27. Orandi AB, Dharnidharka VR, Al-Hammadi N, Baszis KW. Clinical phenotypes and biologic treatment use in juvenile dermatomyositis-associated calcinosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 m. gruodžio 29 d.;16:84.
28. Le C, Bedocs PM. Calcinosis Cutis. *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2021

29. Toplak N, Pimpale Chavan P, Rosina S, Dallos T, Rotem Semo O, Aguiar CL, ir kt. Is Anti-NXP2 Autoantibody a Risk Factor for Calcinosis and Poor Outcome in Juvenile Dermatomyositis Patients? Case Series. *Front Pediatr.* 2022 m. vasario 23 d.;9:810785.
30. Tansley SL, Betteridge ZE, Shaddick G, Gunawardena H, Arnold K, Wedderburn LR, ir kt. Calcinosis in juvenile dermatomyositis is influenced by both anti-NXP2 autoantibody status and age at disease onset. *Rheumatology (Oxford).* 2014 m. gruodžio;53(12):2204–8.
31. Orandi AB, Baszis KW, Dharnidharka VR, Huber AM, Hoeltzel MF, CARRA Juvenile Myositis subgroup. Assessment, classification and treatment of calcinosis as a complication of juvenile dermatomyositis: a survey of pediatric rheumatologists by the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 m. rugsėjo 21 d.;15(1):71.
32. Kim S, Kahn P, Robinson AB, Lang B, Shulman A, Oberle EJ, ir kt. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus clinical treatment plans for juvenile dermatomyositis with skin predominant disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 m. sausio 11 d.;15(1):1.
33. Campanilho-Marques R, Deakin CT, Simou S, Papadopoulou C, Wedderburn LR, Pilkington CA. Retrospective analysis of infliximab and adalimumab treatment in a large cohort of juvenile dermatomyositis patients. *Arthritis Res Ther.* 2020 m.;22:79.
34. Wendel S, Venhoff N, Frye BC, May AM, Agarwal P, Rizzi M, ir kt. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib - A report of two cases. *J Autoimmun.* 2019 m. birželio;100:131–6.
35. Sözeri B, Demir F. A striking treatment option for recalcitrant calcinosis in juvenile dermatomyositis: tofacitinib citrate. *Rheumatology (Oxford).* 2020 m. gruodžio 1 d.;59(12):e140–1.
36. Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, Kuehn HS, Kim H, Jung L, ir kt. Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain.* 2019 m. lapkričio;142(11):e59.
37. Giri S, Parida JR, Dash M, Panda M. Pamidronate in Treatment of Calcinosis in Juvenile Dermatomyositis. *Indian Pediatr.* 2020 m. sausio 15 d.;57(1):75–6.
38. Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 m. vasario;28(1):135–40.
39. Platter M, Pugmire B, Patel R. Resolution of calcinosis using bisphosphonates in overlap syndrome – a case report. *BMC Rheumatol.* 2021 m. vasario 26 d.;5:6.
40. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, McDonald DW, Ouvrier RA. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol.* 2005 m. rugsėjo;32(9):1837–9.

41. Miyamae T, Sano F, Ozawa R, Imagawa T, Inayama Y, Yokota S. Efficacy of thalidomide in a girl with inflammatory calcinosis, a severe complication of juvenile dermatomyositis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010 m. vasario 4 d.;8:6.
42. Al-Mayouf SM, Alsonbul A, Alismail K. Localized calcinosis in juvenile dermatomyositis: successful treatment with intralesional corticosteroids injection. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2010 m.;13(3):e26–8.

7. PRIEDAI

Priedas 1. Leidimas moksliniam tyrimui atlikti.

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekalui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-04-11 Nr. SR- 8044
| 2022-03-29 Nr. GR-2785

gabriele.minseviciute@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Gabrielė Minseviciūtė** rengdama mokslinį darbą „Progresuojanti kalcinozė sergant jaunatviu dermatomiozitu, dviejų klinikinių atvejų analizė“ naudotų nuasmenintus prašyme pateiktų dviejų pacientų duomenis. Už studentai teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė S. Rusonienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriatui valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

L. Kilaite loriana.kilaite@santa.lt