

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Miozitai: klinikinių atvejų palyginimas ir literatūros apžvalga

Myositis: Comparison of Clinical Cases and Literature Review

Studentė Dovilė Urbonaitė, grupė: 15, VI kursas

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas
Klinikinės medicinos institutas. Reumatologijos, ortopedijos – traumatologijos ir
rekonstrukcinės chirurgijos klinika

Darbo vadovė

Asist. Inesa Arštikytė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovė

Prof. dr. Irena Butrimienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-10

Studento elektroninio pašto adresas dovile.urbonaite.2@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Baigiamojo darbo autorė: Dovilė Urbonaitė

Baigiamojo darbo vadovė: asist. Inesa Arštikytė

Darbo tikslas: Aptarti skirtingus raumenų pažeidimus, apžvelgiant klinikinius atvejus ir literatūros duomenis.

Įvadas: Idiopatinės uždegiminės miopatijos, tokios kaip dermatomiozitas, polimiozitas, autoimuninis nekrotizuojantis miozitas, inkluzinių kūnelių miozitas ir kt., yra retos ligos. Esant joms būdingiems klinikiniams požymiams: padidėjusiai kreatinkinazei, specifiniams pokyčiams raumenų biopsijoje, diagnozės tikslinimui papildomai reikėtų tirti miozitam specifinius antikūnus.

Klinikinių atvejų aprašymas: Pristatomi du klinikiniai atvejai. Pirmasis klinikinis atvejis: 53 metų pacientė, serganti pirminiu dermatomiozitu. Ligos eigoje buvo stebėti dermatomiozitu būdingi odos pažeidimai, tipiški klinikiniai simptomai, tačiau nepadidėję kreatinkinazės ir mioglobino koncentracijos. Rasti teigiami antinukleariniai bei anti-Ro-52 antikūnai, asocijuojami su intersticinės plaučių ligos, artrito išsivystymu. Antrasis atvejis: 60 metų pacientė, kurią vargino išreikštas proksimalinių galūnių raumenų silpnumas, apsunkintas kieto maisto rijimas ir gydymo eigoje išliekančios aukštos kreatinkinazės ir mioglobino koncentracijos. Rasti teigiami antikūnai prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimo A reduktazę (anti-HMGCR), buvo patvirtintas su statinų vartojimu siejamas polimiozitas.

Literatūros apžvalga ir aptarimas: Naudojantis *PubMed*, MEDLINE duomenų bazėmis, pasitelkiant MeSH terminų žodyną, atlikta literatūros apžvalga, kurioje apžvelgiant klinikinius atvejus ir literatūros duomenis, analizuoti skirtingų miozitų sukeltų raumenų pažeidimų klinikinio pasireiškimo ir diagnostiniai skirtumai.

Išvados ir pasiūlymai: Izoliuota padidėjusi kreatinkinazės koncentracija – nepakankamas kriterijus raumenų pažeidimui nustatyti, diagnozuojant bet kokias miopatijas reikėtų papildomai remtis kitais raumenų pažeidimų diagnostiniais tyrimais (autoantikūnais, histologiniais, elektroneuromiografija). Miozitam specifiniai antikūnai ir su miozitu asocijuojami antikūnai siejami su jiems būdingais sisteminių ir odos fenotipų deriniais, kurių atpažinimas padeda diagnozuoti miozitą, kartu nustatant jo subtipą.

RAKTAŽODŽIAI

Idiopatinė uždegiminė miopatija, miozitų specifiniai antikūnai, dermatomiozitas, anti-HMGCR antikūnai, kreatinkinazė

SUMMARY

Author of the final thesis: Dovilė Urbonaitė

Thesis supervisor: asist. Inesa Arštikytė

Aim of the study: To analyze the differences between different muscle lesions by reviewing clinical cases and literature data.

Introduction: Idiopathic inflammatory myopathies such as dermatomyositis, polymyositis, autoimmune necrotizing myositis, myositis of inclusion bodies, etc. are rare diseases. In their presence of clinical signs: increased creatine kinase, specific changes in muscle biopsy, myositis-specific antibodies should be tested to clarify the diagnosis.

Description of clinical cases: Two clinical cases are presented. First clinical case: A 53-year-old patient with primary dermatomyositis. Skin lesions characteristic of dermatomyositis in addition to typical clinical symptoms, but no increase in creatine kinase and myoglobin were observed during the course of the disease. Positive antinuclear and anti-Ro-52 antibodies that are associated with the development of interstitial lung disease and arthritis have been found. Case 2: A 60-year-old patient with proximal limb muscle weakness, difficulty in swallowing solid food, and persistent high levels of creatine kinase and myoglobin during the course of the treatment. Positive antibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (anti-HMGCR) were found, and statin-associated polymyositis was confirmed.

Literature review and summary: Using PubMed, MEDLINE databases, using the MeSH glossary, a review of the literature was performed, in which the clinical incidence and diagnostic differences between different myositis-induced muscle lesions were analyzed by reviewing clinical cases and literature data.

Conclusions and Suggestions: Isolated elevated creatine kinase is an insufficient criterion for the detection of muscle damage, any diagnosis of any myopathy should be based on additional diagnostic tests for muscle damage (autoantibodies, histology, electroneuromyography).

Myositis-specific antibodies and myositis-associated antibodies are associated with their characteristic combinations of systemic and skin phenotypes, the recognition of which helps diagnose myositis while identifying its subtype.

KEYWORDS

Idiopathic inflammatory myopathy, myositis-specific antibodies, dermatomyositis, anti-HMGCR antibodies, creatine kinase

ĮVADAS

Kreatinkinazė (anksčiau vadinta kreatinfosfokinaze) – raumenų pažeidimo biologinis žymuo.(1) Kreatinkinazės normos: moterims 0 –167 U/l, vyrams 0 –190 U/l, tačiau jos gali skirtis priklausomai nuo laboratorijos, kurioje atliekami tyrimai.(1,2) Kreatinkinazės (CK) kiekis priklauso nuo amžiaus, lyties ir raumenų masės: vyrų viršutinė normos riba yra didesnė nei moterų, o senėjimas yra susijęs su raumenų masės mažėjimu, todėl vyresnio amžiaus žmonėms gali būti sumažėjęs. Su raumenų pažeidimu susijusios padidėjusios kreatinkinazės koncentracijos priežastys: raumenų ligos (miopatijos), rbdmiolizė, raumenų uždegimai (miozitai).(3) Kreatinkinazės padidėjimas dažnai siejamas su raumenų skausmu, progresuojančiu silpnumu, tačiau padidėjusi kreatinkinazės koncentracija gali būti ir, asimptominė arba minimaliai simptominė. CK gali didėti dėl pirminės neneuromuskulinės ligos (pvz.: dėl endokrininių sutrikimų (hipertireozė (retai), hipotirozė, Kušingo sindromas, hiponatremija ir t.t.); raumenų traumų (sunkus fizinis krūvis, intramuskulinės injekcijos, traukuliai ir t.t.); vaistų (dažniausiai statinų), piktybinių navikų, operacijų, nėštumo, infekcinių, širdies ir kraujagyslių ligų, ir kt.) arba dėl įvairių neuromuskulinių priežasčių (pvz.: dėl raumenų distrofijų, uždegiminių miopatijų, motorinių neuronų ligų ir t.t.).(3) Svarbu paminėti tai, kad nėra aiškios koreliacijos tarp CK aktyvumo ir tikrojo raumenų pažeidimo masto.(1)

Pagrindinės padidėjusios CK koncentracijos reumatologinės priežastys yra idiopatinės uždegiminės miopatijos. Tai heterogeninė autoimuninių ligų grupė, pasireiškianti ne tik raumenų, bet ir odos, plaučių ir/arba kitų sistemų pažeidimu.(4) Joms priskiriamos tokios uždegiminės miopatijos, kaip dermatomiozitas, juvenilinis dermatomiozitas, polimiozitas, autoimuninis nekrotizuojantis miozitas, inkluzinių kūnelių miozitas ir t.t. Esant joms būdingiems klinikiniams požymiams: padidėjusiai CK, specifiniams pokyčiams raumens biopsijoje, diagnozės tikslinimui papildomai reikėtų tirti miozitam specifinius antikūnius.

CK yra nespecifinis raumenų pažeidimo žymuo, miozitų diferenciacijai nuo kitos etiologijos raumenų pažeidimų ir skirtingų miozitų subtipų diferenciacijai tarpusavyje rekomenduojama naudoti miozitui specifinius arba su miozitu asocijuotus antikūnus(5). Apžvelgiant klinikinius atvejus ir literatūros duomenis, analizuoti skirtingų miozitų sukeltų raumenų pažeidimų klinikinio pasireiškimo ir autoimuniniai diagnostiniai skirtumai: ryšys tarp tam tikrų žinomų miozitui specifinių/ su miozitais asocijuotų antikūnų ir klinikinių ligos išraiškos požymių.

Šiame darbe aprašomi du klinikiniai atvejai: dermatomiozitas, pasireiškęs esant normaliai kreatinkinazės koncentracijai, ir statinų sukeltas miozitas, kurio eigoje stebėta ryškiai padidėjusi kreatinkinazės koncentracija. Kadangi, kaip jau minėta, kreatinkinazė yra nespecifinis raumenų pažeidimo žymuo, miozitų diferenciacijai nuo kitos etiologijos raumenų pažeidimų ir skirtingų miozitų subtipų diferenciacijai tarpusavyje rekomenduojama naudoti miozitui specifinius arba su

miozitu asocijuotus antikūnus(5). Apžvelgiant klinikinius atvejus ir literatūros duomenis, analizuoti skirtingų miozیتų sukeltų raumenų pažeidimų klinikinio pasireiškimo ir autoimuniniai diagnostiniai skirtumai: ryšys tarp tam tikrų žinomų miozیتui specifinių ir su miozیتais asocijuotų antikūnų ir klinikinių ligos išraiškos požymių.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS

Klinikinis atvejis Nr. 1

53 metų pacientė planine tvarka buvo hospitalizuota VI-ai ciklofosfamido infuzijai. Bėrimai ir odos paraudimas prasidėjo 2017 m. vasarą veido srityje, vėliau išbėrė krūtinę, pilvą, sėdmenis. Bėrimai niežtintys, padidėdavo pabuvus saulėje. Palaipsniui atsirado didelis nuovargis, buvo sunku pajudėti, pakelti galūnes, atsirado mialgija (žastų, šlaunų, pilvo). Nuo 2017 m. gruodžio mėn. nuovargis pasidarė labai didelis: smarkiai susišukuoti, tapo sunku atsikelti iš lovos, lipti laiptais, buvo sunku išsižioti, pradėjo tinti kūną. Ambulatoriškai vartojo Elocon, prednizoloną per os, be efekto.

2018 m. vasario mėn. pacientė gydyta Dermatovenerologijos skyriuje. Atliktuose tyrimuose rasti antinukleariniai antikūnai (ANA): >1:200 (Teigiama), grūdėtas švytėjimo tipas, CK padidėjimas: CK-114 U/l [norma: 0 –167 U/l], ekstrahuojamų branduolio antigeno tyrime (ENA) rasti Anti -Ro - 52 - stipriai teigiami (+++), konsultuota reumatologo. Iš *m.quadriceps femoris dex.* atliktoje biopsijoje rasti pokyčiai, suderinami su dermatomiozitu (diferencijuotina su sisteminė raudonąja vilklige). Atmesta ginekologinė patologija. Gydimui buvo paskirta metotreksato 20 mg 1 kartą per savaitę leidžiant į poodį ir prednizolono 80 mg dienai bei toliau tęsė metilprednizoloną po keturias 16 mg tabletes per dieną. Būklė kiek pagerėjo, sumažėjo bėrimų krūtinės ir nugaros srityse, veido eritema. Kiek sumažėjo raumenų silpnumas. Po metotreksato injekcijos apie 5 dienas būdavo jaučiamas pagerėjimas, vėliau po truputį pradėdavo blogėti, silpdavo raumenys. Praėjus vienam mėnesiui, metotreksato dozė sumažinta iki 16 mg – to pasėkoje susilpnėjo apatinių galūnių raumenų jėga. Dar po 3 mėnesių pacientė pakartotinai gydyta Dermatovenerologijos skyriuje, kur įvertinus galvos plaukuotosios odos bėrimo elementus, buvo nutarta, jog pakanka duomenų už *Brooke Spiegler* sindromą, kartu diferencijuota ir šeiminė daugybinės trichoepiteliomos diagnozė, paskirta genetiko konsultacija, paimti genetiniai tyrimai (2020 m. vasario mėn. gydytoja genetikė patvirtino *Brooke Spiegler* sindromo diagnozę).

Tolimesniam gydymui ir ištyrimui pacientė tą patį mėnesį (2018m. gegužės mėn.) perkelta į Reumatologijos skyrių. Ištyrus pacientę dėl onkologinio proceso, jis nediagnozuotas.

Atliktoje krūtinės ąstos kompiuterinėje tomografijoje (KT) stebėti pavieniai "matinio stiklo" bei keli smulkūs subpleuriniai židiniai plaučiuose (greičiausiai fibroziniai), skysčio pėdsakai perikarde. Elektroneuromiografijos (ENMG) tyrimo metu rasti elektrofiziologiniai duomenys neprieštarauja neaktyvios eigos miopatiniams pakitimams, vyraujantiems proksimaliniuose galūnių raumenyse. Gydomo Reumatologijos skyriuje metu buvo aptarti skundai, anamnezė, atlikti tyrimai ir konsultacijos, tačiau duomenų už tipinę dermatomozitą ar sisteminę raudonąją vilkligę (SRV) nepakako. Remiantis turimais duomenimis, buvo panašiausia, kad reumatinis sindromas yra antrinis. Imunologinių tyrimų metu radus Laimo ligos IgM antikūnus (9,4 U/ml [norma: <3 U/ml]), konsultuota gydytojo infektologo dėl tolimesnio ištyrimo. Rekomenduota vartoti medrolį (32 mg/parą), o plakvenilį ir metotreksatą atnaujinti po gyd. infektologo konsultacijos. Pacientė infektologo konsultuota 2018 m. birželio mėnesį. Atlikti Laimo boreliozės *WesternBlot* (WB) tyrimai (IgG ir IgM) - neigiami, todėl Laimo boreliozė nepatvirtinta. Tęstas gydymas medroliu, plakveniliu ir metotreksatu (peroraline forma).

Nuo 2018 m. spalio mėnesio sumažinta medrolio dozė iki 24mg per dieną. Pacientės teigimu, po to sustiprėjo raumenų bei naujai atsirado dešinio kelio skausmai. Gydomo laikotarpiu per penkis mėnesius pacientė priaugo 25 kg svorio. Vėliau dozė sumažinta iki 16 mg - pacientės būklė išliko stabili.

2019 m. vasario mėnesį Reumatologijos skyriuje metotrksatas pakeistas į azatiopriną 50 mg du kartus dienoje. Atliktoje krūtinės ąstos KT rasti nespecifiniai fibroziniai židiniai plaučiuose. Dinamikoje abipus dorzaliniuose segmentuose stebėtos nedidelės „matinio stiklo“ zonos, ties kuriomis sustorėjusi pleura. Atlikus funkcinį plaučių tyrimą rasta sutrikusi dujų difuzija (DLCO mmol/kPa min 4.9 [norma: 6.5 - 10.3]). Todėl rekomenduota po 6 mėn. gydymo kartoti plaučių KT ir funkcinis mėginis, esant plaučių pažeidimo progresavimui spręsti dėl gydymo ciklofosfamidų.

Pacientės būklei negerėjant, 2019 m. rugpjūčio mėnesį hospitalizuota į Reumatologijos skyrių tolesniam ištyrimui ir gydymo korekcijai. Tačiau ciklofosfmidas neskirtas dėl infekcijos židinių: dešinės plaštakos III-io piršto pūlinio, kurio gydymui atlikta abscesotomija, paimtame pasėlyje išaugo *Staphylococcus aureus*. Dinamikoje blogėjo dujų difuzija: DLCO 47 proc. [norma: >75 proc.]. Šlapimo pasėlyje išaugo *Escherichia coli*. Gydymui skirta antibakterinė terapija amoksiklavu po 825/125 mg du kartus per dieną. Dėl atsiradusių kraujingų išskyrų iš genitalijų buvo konsultuota onkoginekologo. Gydymui atlikta gimdos abraziacija, histologiskai rasta endometriumo hiperplazija be atipijos. 2019 m. rugsėjo mėnesį atliktoje krūtinės ąstos rentgenogramoje patologinių darinių nebuvo rasta. Lyginant dinamikoje su radinias 2019m. rugsėjo mėnesį, stebėti padidėję tarpuplaučio limfmazgiai. Įvertinus, kad ligos eiga aktyvi, gydymo korekcijai pacientė hospitalizuota į Reumatologijos skyrių. Progresuojant plaučių

pažeidimui, mažėjant DLCO pradėtas gydymas ciklofosfamidu (I-oji 500 mg intraveinė infuzija). Procedūra praėjo be ryškesnių komplikacijų. Nežymiai pykino, tačiau gydymą toleravo patenkinamai. Po mėnesio atlikta II-oji ciklofosfamido 500 mg infuzija (prieš tai buvo atliktas šlapiuojančios kairiojo pakinklio žaizdos pasėlis, kuriame bakterijos neišaugo), toliau kas mėnesį skirta III-ioji 500 mg ir IV-oji 1000 mg ciklofosfamido infuzijos. Dar po dviejų mėnesių – V-oji.

Dinamikoje progresuojant silpnumui, dusuliui bei išliekant raumenų, kelių sąnarių skausmui, bėrimams odoje, vartojant medrolį 12 mg po kartą per dieną, plakvenilį 200 mg po du kartus per dieną ir neįėjant ženklesnio gydymo efekto, hospitalizuota VI-ajai ciklofosfamido infuzijai. Tolimesniam dermatomiozito gydymui skirta azatioprino 100 mg per dieną, metilprednizolono 12 mg per dieną, plakvenilio 400 mg kasdien. Rekomenduota reguliari šeimos gydytojo ir reumatologo priežiūra būklės vertinimui dinamikoje.

2021 m. rugpjūčio mėnesį pakartotinai kreipėsi gydytojos reumatologės pakartotinei konsultacijai dėl gydymo korekcijos prasidėjus viso kūno skausmams (ypač kelių sąnarių, raumenų), bendram silpnumui, progresuojančiam naktiniam, dusuliui. Iki konsultacijos pacientė vartojo medrolį po 12 mg per dieną, plakvenilį po 200 mg du kartus dienoje ir nuo gegužės mėnesio papildomai vartojo azatioprino po 100 mg per dieną (iki tol buvo nutrauktas 15 mėnesių), tačiau žymesnio gydymo efekto neįėjė. Biocheminiuose tyrimuose rasta normali CK: 69 [norma: 0–167](U/l), ir padidėjusi mioglobino (MGB): 72,7 [16–60](μg/l) koncentracija. Koreguojant gydymą buvo paskirta po vieną kartą per dieną plakvenilio 400 mg, azatioprino 100 mg ir metilprednizolono 12 mg. Gydymo korekcijos efektyvumo vertinimui dinamikoje rekomenduota tyrimų kontrolė pas šeimos gydytoją, pakartotinė reumatologo konsultacija.

Klinikinis atvejis Nr. 2

60 metų pacientė 2020 m. kovo mėn. buvo skubiai atsiųsta reumatologo konsultacijai, paguldyta į Reumatologijos skyrių skubios pagalbos suteikimui, diagnozės patikslinimui ir tolimesniam gydymui dėl didelio proksimalinių galūnių raumenų silpnumo, apsunkinto kieto maisto rijimo ir dinamikoje išliekančių ženklių pakitimų kraujyje: aukštos CK ir mioglobino koncentracijos (CK 12629 [norma: 0-167](U/l), mioglobino 2696 [16-60](mcg/l))

Nuo 2019 m. spalio mėnesio pacientė skundėsi be aiškios priežasties prasidėjusiu kojų raumenų silpnumu, sunkumu stojant iš tupimos padėties, keliantis iš lovos, dideliu, progresuojančiu, abipusiu proksimalinių galūnių raumenų silpnumu, naktimis jaučiamu raumenų karščiu. Virš 3 m. dislipidemijos kontrolei vartojo atarvostatino po 30 mg per dieną.

Praėjus trimis mėnesiams (2020-01), pakartotinai atlikus tyrimus, šeimos gydytojos konsultacijos metu stebėtas ženklus kepenų fermentų padidėjimas, CK padidėjimas 100 kartų (1 lentelė), bei kartu didėjanti K koncentracija kraujyje, tirotropinio hormono (TTH) sumažėjimas ir vit. D deficitas. Įtarta toksinė miopatija/rabdomiolizė, galimai sukelta statinų, išprovokuota prasidėjusios hipotirozės ir ženklaus vit. D trūkumo. Pacientei rekomenduota nutraukti statinų vartojimą ir skubos tvarka buvo išsiųsta konsultacijai į Priėmimo skubios pagalbos skyrių. Pacientė buvo konsultuota vidaus ligų gydytojo, kuris patvirtino, kad pakitimai galimai atsiradę dėl statinų vartojimo, rekomenduotas gausus skysčių vartojimas, atorvastatino dozė sumažinta iki 10 mg po vieną kartą per dieną.

Dar po mėnesio (2020-02) pacientė pakartotinai konsultuota šeimos gydytojos dėl išliekančio didelio raumenų silpnumo. Tyrimuose CK koncentracija išliko panaši, kepenų fermentai sumažėjo. Įvertinus visus turimus duomenis diagnozuota miopatija, sukelta statinų vartojimo, išprovokuota išsivysčiusios hipotirozės ir vit. D trūkumo, todėl statinų vartojimas buvo visiškai nutrauktas.

2020 m. kovo mėnesį pacientė vėl guldyta gydymui į stacionarą dėl išryškėjusio pečių juostos, šlaunų raumenų silpnumo. Distalinių raumenų grupių jėga pakankama. Jutimai galūnėse nesutrikę. Taip pat stebėtas skausmingas kairysis petys, riboti jo judesiai. Atlikus laboratorinius tyrimus rasta padidėję CK, mioglobino, kepenų fermentų, (1 lentelė) kalio koncentracijos kraujyje, padidėjusi LDH koncentracija: 1527 (U/L) [norma: 135-214 U/l], mioglobinurija (25,0 mcg/l [norma 0 mcg/l]), leukurija (25 leu/mcl [0-5 leu/mcl]). Stebėti dislipidemijai būdingi požymiai: bendras cholesterolis 8,06 (mmol/l) [norma: 2,6-5,2 (mmol/l)], MTL cholesterolis 5,01 (mmol/l) [norma: 0-2,59 (mmol/l)], triacilgliceridai 3,57 (mmol/l) [norma: <1,7 (mmol/l)]. Atlikus imunologinius tyrimus, rasti teigiami antikūnai prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimo A reduktazę (anti-HMGCR). Atlikus šlaunies raumens biopsiją, histologinio tyrimo metu stebėti pokyčiai artimesnei toksinei (vaistų - galimai stainų sukeltai) miopatijai, įtarta idiopatinė uždegiminė miopatija, tačiau polimiozito kriterijai nepilnai išpildyti – neaptikta intramiocitinių CD8+ limfocitų, endomiziume dominavo CD68+ makrofagai ir CD4+ limfocitai, nebūdingi dermatomiozitimui ar polimiozitimui.

Įvertinus atliktų tyrimų rezultatus, buvo nuspręsta, kad daugiausiai duomenų yra už statinų sukeltą polimiozimą (teigiami antikūnai prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimo A reduktazę, pakitimai biopsijoje). Gydymui skirta po 30 mg prednizolono per dieną palaipsniui mažinant jo dozę. Skiriant gydymą stebėta teigiama laboratorinių tyrimų dinamika (1 lentelė). Pacientė išleidžiant gydytis ambulatoriškai, rekomenduota tęsti paskirtą medikamentinį gydymą, dislipidemijos gydymui skirti kitos grupės vaistą, šeimos gydytojo priežiūroje ir kontrolėje dinamikoje mažėjant CK ir MGB koncentracijoms – mažinti prednizolono dozę iki 5 mg per dieną.

Palaiptnui mažindama dozę pacientė vartojo prednizoloną septynis mėnesius (iki 2020-11), po to vaistų vartojimą nutrukė.

Praėjus trims mėnesiams po prednizolono nutraukimo (2021-02) pablogėjo pacientės savijauta – paskirta pradnizolono po 5 mg per dieną. Po gydymo korekcijos pacientės būklė pagerėjo, tačiau dinamikoje blogėjo tyrimai (1 lentelė), todėl dar kartą padidinta prednizolono dozė iki 15 mg per dieną, tačiau tyrimai negerėjo (1 lentelė). Vis dėl to, pacientės savijauta išliko stabili, raumenų skausmų nejuto. Nuo 2021 m. gegužės mėnesio buvo pradėta dozė mažinti: nuo 2021 m. liepos mėnesio vartojo po 5 mg per dieną. Palaiptnui sumažinus ir nutraukus prednizoloną, po kelių dienų prasidėjo raumenų skausmai, silpnumas, pradėjo intensyviai vakarais svaigti galva. Atnaujinus gydymą prednizolonu 5 mg per dieną, simptomai regresavo.

2021 m. spalio mėnesį konsultuota neurologo, atlikus elektroneurografija (ENG) rasti tyrimo rodmenys be neigiamos dinamikos, lyginant su 2020 m. tyrimo rezultatais. Būklei blogėjat rekomenduota išbandyti pregabalino kapsules po 75 mg vieną kartą per dieną.

2021 m. lapkričio mėnesį pacientė pakartotinai kreipėsi dėl varginančio proksimalinių galūnių raumenų silpnumo, galvos svaigimo atsigulus. Simptomų mažinimui paskirta 5 mg pradnizolono per dieną, 75 mg pregabalino vieną katra dieną ir kalcio po 1000 mg bei vit. D 1000TV per dieną. Būklės dinamikoje vertinimui ir gydymo korekcijai pagal reikalą rekomenduota reguliari šeimos gydytojo ir reumatologo priežiūra.

1 lentelė. Kai kurių laboratorinių tyrimų pokyčiai dinamikoje.

	2020-01-20	Hospitalizacija (2020-03-05/23)	2021 02.08	2021 04.06	2021 05.18	2021 07.13	2021 09.21	2021 11.16
Kreatinkinazė [0 –167 U/l]	13953	12629 → 3859	1635.06	1724.48	1702.27	1724.48	1711.25	2176.97
Mioglobinas [16-60 (mcg/L)]	2696.1	2373,3 → 444,3	444.3	1677,9	677.9	-	470.6	560.6
AST [(0-34 (U/L)]	284	196.4	-	-	64.02	46.77	44.8	-
ALT [0-34 (U/L)]	415	311.2	-	-	47.46	50.58	58.18	-

LITERATŪROS APŽVALGA IR APTARIMAS

Idiopatinės uždegiminės miopatijos (miozitas)

Idiopatinės uždegiminės miopatijos (IUM) yra heterogeninių ligų grupė, dažniausiai pasireiškianti raumenų silpnumu. Odos, sąnarių, plaučių, stemplės ir širdies pažeidimo sunkumas gali varijuoti: nuo nedidelio pažeidimo iki ryškiausio ligos požymio.(6) IUM toliau skirstomos į dermatomiozitą (DM), polimiozitą (PM), imuninės sistemos sukeltą nekrozuojančią miopatiją (IMNM) ir inkluzinių kūnelių miozitą (IBM) bei persidengimo miozitą (OM) pagal specifinių klinikinių pataloginių požymių buvimą ar nebuvimą.(4)

Miozito specifinių autoantikūnų (MSA) sąrašo papildymas naujai atrastais antikūnais padėjo dar geriau apibrėžti uždegimines miopatijas. Iki šiol buvo aprašyta 16 MSA ir apie 70–80% pacientų, sergančių miozitu, turi identifikuojamą MSA. Daugelis MSA buvo atrasti tik neseniai, ir tikėtina, kad kiti MSA bus nustatyti pacientams, kurie šiandien laikomi neturinčiais autoantikūnų. Nustatytas ryšys tarp skirtingų MSA ir klinikinių ligos požymių sergant skirtingų tipų miozita. Tai ir bus aptariama šios literatūros apžvalgos metu.(4,7)

Epidemiologija

Visos miozito formos laikomos retomis ligomis: įvairių šaltinių duomenimis dermatomiozito (DM) paplitimas yra nuo 1 iki 6 / 100 000 suaugusiųjų gyventojų Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV).(10) DM yra labiausiai paplitusi IUM. 2018 metais atlikta Euromiozito registro 3067 pacientų analizė, nustatyta, kad iš visų idiopatinių uždegiminių miopatijomis sergančių pacientų DM nustatytas 31% tiriamųjų, moterys sirgo 2 kartus dažniau nei vyrai, labiausiai paveikta etninė grupė - afroamerikiečiai.(8–10) Pagal kitų autorių atliktus populiacinius miozito paplitimo tyrimus, kliniškai amiopatinis DM (CADM) pasireiškia ≥ 20 % suaugusiųjų, sergančių DM.(9) Juvenilinis yra dažniausia vaikystės uždegiminė miopatija.(10) JDM dažniausiai diagnozuojamas nuo 4 iki 14 metų amžiaus, o suaugusiųjų DM – nuo 40 iki 60 metų amžiaus žmonėms.

Manoma, kad imuninės sistemos sukelta nekrotizuojanti miopatija (IMNM) yra antra pagal dažnį IUM, kuri apima maždaug penktadalį atvejų. Polimiozito (PM) epidemiologija vertinama nevienareikšmiškai: nuo dažnio, kuris yra maždaug 10 iš 100 000 žmonių JAV, 27% Europoje („Euromiozito grupėje“), tačiau kitų autorių nuomone, PM turėtų būti diagnozuojami tik eliminacijos būdu.(4,6,8,11) Manoma, kad inkluzinių kūnelių miozito (IBM) paplitimo dažnis iki 14 / 1 milijonui gyventojų. DM, PM, IMNM moterims pasireiškia dažniau negu vyrams, išimtis – IBM, kuris dažniau stebimas vyrų tarpe. Vaikų ir paauglių populiacijai būdingiausia juvenilinė DM (JDM) forma.(10)

Etiologija

IUM gali būti pirminiai ir antriniai, kai nustatomi (arba įtariami) provokuojantys veiksniai. Pirminiai IUM diagnozuojami, kai nėra kitų galimų miozita/miopatiją provokuojančių veiksnių. Daliai pacientų, sergančių IUM, galima nustatyti konkrečius ligą išprovokavusius veiksnius, tokius kaip įvairios infekcijos, onkologiniai susirgimai, endokrininės funkcijos sutrikimai, nepageidaujami ar toksiniai vaistų ar kitų cheminių medžiagų poveikiai ir kt.(4)

Infekcijos: dažniausi infekcinių ligų sukėlėjai, siejami su IUM, yra virusai. Po infekcijų pasireiškę miozitai būdingiausi vaikams, paprastai praeina savaime. Dažniausiai miozitus provokuoja *Coxsackie*, Echo, gripo, B19, parvo virusai, retrovirusinės infekcijos, įskaitant ŽIV ir žmogaus T-limfotropinį 1 tipo virusą. Nustatytas DM atvejis, sergant *Borrelia burgdorferi* infekcija. Parazitinės infekcijos, susijusios su miozitu: *Trypanosoma cruzi* ir toksoplazmozė. Tačiau, nepaisant asociacijos, raumenų histologiniuose tyrimuose infekcijos sukėlėjų nerandama.(9–11)

Ultravioletinės spinduliuotės poveikis ir vitamino D trūkumas: stebimas ryšys tarp DM sergančiųjų dažnio didėjimo gyvenantiems arčiau pusiaujo, tai leidžia įtarti, kad ultravioletinės spinduliuotės intensyvumas gali turėti įtakos patogenizei.(12) Taip pat yra žinoma, kad vitamino D trūkumas yra kelių autoimuninių ligų, įskaitant sisteminės raudonosios vilkligės (SRV), ir visų klasikinių IUM potipių, įskaitant miozitus susijusių su anti-Jo-1 antikūnais, rizikos veiksnys. Mechanizmas, kaip vitamino D trūkumas padidina IUM riziką, lieka nežinomas.(11)

Vaistai: dažniausia vaistų sukelta miopatija yra susijusi su statinų naudojimu. Šios grupės medikamentų vartojimas yra labai paplitęs; tačiau jų sukelta miopatija pasireiškia retai. Nutraukus vaisto vartojimą, raumenų pažeidimas regresuoja ir prognozė dažniausiai gera. Jei mialgija išlieka, reikėtų apsvarstyti statinų sukeltos toksinės miopatijos diagnozę. Kaip 3-hidroksi-3-metilglutarilo kofermento A reduktazės (HMGCR) inhibitoriai, statinai gali trukdyti energijos gamybai ir sukelti mialgiją. Atkuriant raumenų skaidulas atsiranda anti-HMGCR antikūnai, taip gali išryškėti per didelę HMGCR ekspresiją lemianti autoimuninės būklės išsivystymą (stipriai susijusi su HLA DRB1*1101 aleliu). Greitas klinikinis pagerėjimas nutraukus vaistų vartojimą ir uždegiminių radinių nebuvimas atliekant raumenų biopsiją paprastai atskiria vaistų sukeltą miopatiją nuo toksinės miopatijos. Kiti vaistai, galintys sukelti miopatiją, yra cimetidinas, chlorokvinas, kolchicinas, fibratai ir kt.. (9,13)

Alkoholis gali sukelti rbdomiolizę, o histopatologiniai radiniai – riebalų sankaupos raumenų skaidulose – būdingos ir miozitu.

Gliukokortikosteroidai yra vienas iš pagrindinių miozito gydymo būdų; tačiau jie taip pat gali sukelti miopatiją. Gliukokortikosteroidų sukeltos miopatijos diagnozė pirmiausia nustatoma, jei sumažinus vaistų dozę pagerėja raumenų jėga. Nors steroidų sukeltos miopatijos sąvoka yra žinoma, ją diagnozuoti gali būti sunku, ypač tais atvejais, kai miozitas yra liga, kuriai gydyti skiriami steroidai.

Laboratoriniai tyrimai ir elektromiografinis tyrimas dažniausiai neinformatyvūs, o histologiniame tyrime stebima nespecifinė II tipo pluošto atrofija.(11)

Onkologinių susirgimų sukeltas miozitas: su DM dažniausiai siejami yra kiaušidžių, plaučių, skrandžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnos, kasos ir ne Hodžkino limfoma. Ne visiems pacientams, sergantiems DM, yra didesnė vėžio rizika, tačiau, kai kurie MSA yra susiję su dramatiškai padidėjusia su vėžiu susijusio miozito išsivystymo rizika: pacientai, turintys autoantikūnų, nukreiptų į transkripcijos tarpinį 1-gama faktorių (TIF-1 γ) ir branduolio matricos baltymą 2 (NXP-2), turi ypač didelę su vėžiu susijusio miozito riziką.(4) Pacientams, turintiems anti-3-hidroksi-3-metilglutaril-kofermento A reduktazę (HMGCR), autoantikūnu, kuris dažnai siejamas su statinų vartojimu, atsiranda didesnė rizika paraneoplastinio sindromo pasireiškimui.(4,14)

Pirmo nagrinėjamo klinikinio atveju metu pacientei buvo rasti Laimo ligos IgM antikūniai [9,4 (U/ml), norma: <3], tačiau atlikus Laimo boreliozės WB tyrimus (IgG ir IgM) Laimo boreliozė nepatvirtinta. Taip pat nagrinėjamo atvejo metu pacientė nurodė padidėjusį odos jautrumą šviesai. Taigi provokuojančiu veiksniumi gali būti laikoma tik ultravioletiniai saulės spinduliai. Antro klinikinio atvejo metu stebėti keli provokuojantys veiksniai: vitamino D deficitas, hipotirozė bei statinų vartojimas anamnezėje. Taigi abiejų atvejų metu buvo IUM galėję išprovokuoti veiksniai.

Miozitų diagnostika: klinikinis pasireiškimas, autoantikūnai ir raumenų histologija

1. Dermatomiozitas (DM)

Pradinis pacientų, kuriems įtariamas DM, įvertinimas turi apimti viso kūno odos apžiūrą, objektyvų raumenų jėgos tyrimą ir laboratorinį ištyrimą. Neaiškiais atvejais diagnozė gali būti patikslinama paėmus odos biopsijos mėginį arba naudojant vaizdinius tyrimų metodus.(15)

1.1 Klinika:

Dermatomiozitas (DM) yra idiopatinė uždegiminė miopatija (IUM), kuriai būdingi specifiniai odos pažeidimai ir kliniškai heterogeniškas sisteminio pažeidimo simptomų rinkinys.(6,11)

Pacientams, sergantiems DM, kliniškai stebimi patognominiai odos uždegimo požymiai, tokie kaip *Gottron*‘o papulės nugarinėse plaštakų ir pirštų pusėse, *Gottron* ‘o požymis (eriteminės dėmės arba dėmės ant alkūnių, sąnarių, kelių ir kulkašnių tiesiamųjų paviršių), periorbitalinė edema ir veido eritema (heliotropinis bėrimas priekinėje viršutinėje krūtinės dalyje (V formos kaklas) ar nugarinėje kaklo pusėje (skaros požymis). Taip pat būdinga periungvinalinės eritemos ir telangiektazijos, įtrūkusi, sustorėjusi pirštų ir plaštakų ventralinių ir dorzaliųjų sričių oda („mechaniko rankos“), kurios taip pat yra tipiškas antisintetazės sindromo (ASS) požymis.(9–11) (2 lentelė). Paprastai pažeidimai

būna niežtintys, deginantys ir jautrūs šviesai. Nuolatinis stiprus niežėjimas gali labai paveikti pacientų gyvenimo kokybę.(10)

Maždaug 80% pacientų, sergančių DM, pasireiškia miopatija.(10) Raumenų uždegimas sukelia proksimalinių raumenų silpnumą, kuris gali išsivystyti ūmiai (per kelias dienas) arba poūmiai (nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių). Pacientams sunku vaikščioti ir lipti laiptais, taip pat į viršų kelti rankas ir sunkius daiktus. Kartu gali pasireikšti skausmas, tačiau nebūtinai.(9)

Disfagija, disfonija ir ryjimo sutrikimai rodo galimą ryklės ir stemplės lygiųjų raumenų pažeidimą ir yra susiję su bloga prognoze. Pažymėtina, kad DM nėra susijęs su jutimo praradimu, voko ptoze, ekstraokulinių raumenų įsitraukimu ar nenormaliais refleksais – šie simptomai gali padėti atskirti jį nuo kitų neuromuskulinių sutrikimų.(10)

Yra keletas klasikinio DM variantų, tokių kaip amiopatinis DM (ADM), kuris sudaro apie 20% visų DM atvejų. ADM atveju yra tik odos apraiškų, bet nėra raumenų silpnumo ir nepadidėja serumo CK.(9) ADM gali būti hipomiopatinis (nėra objektyvaus silpnumo, bet laboratorinių tyrimų, biopsijos ar vaizdiniuose tyrimuose yra subklinikinių raumenų pažeidimo požymių).(10) Sergantiems ADM, dažnai pasireiškia plaučių pažeidimas – intersticinė plaučių liga (IPL) – rodo sunkią ligos eigą ir reikalauja agresyvesnio gydymo.(9,11)

Adermatopatinis DM yra priešingas sindromas, kurio metu stebimas raumenų silpnumas ir histologiniai miozito požymiai, panašūs į DM, bet be uždegiminių odos pažeidimų. Tačiau daug labiau tikėtina, kad dauguma šių pacientų yra neteisingai klasifikuojami esant antisintetazės sindromo (ASS) ar kitų persidengiančių miozitų (OM) formų atvejams.(9)

JDM paveikia vaikus ir dažniausiai pasireiškia karščiavimu ir odos bėrimu. Odos kalcinozė yra dažna sergant JDM, o rijimo sutrikimai gali atsirasti sergant visomis sunkiomis DM formomis.(6)

DM būdingi sisteminiai sutrikimai, ekstraraumeninių organų pažeidimai(9):

- Svorio mažėjimas.
- Artritas – panašus į reumatoidinį artritą simetriškas poliartritas, kuris pradžioje paprastai pasireiškia lengva forma.
- Kvėpavimo sistemos pažeidimas dažniausiai pasireiškia kaip difuzinis alveolių pažeidimas (IPL) ir gali išsivystyti antrinė plautinė hipertenzija.
- Dažniausias širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas yra aritmija, kartais stazinis širdies nepakankamumas, antrinis dėl fibrozės ar miokardito.
- Inkstų pažeidimas yra neįprastas, tačiau gali pasireikšti imunoglobulio A (IgA) arba membraninė nefropatija, rbdomiolizė ir ūminė kanalėlių nekrozė(11)

1.2 Raumenų fermentai

Atliekant laboratorinius tyrimus paprastai stebimas reikšmingas raumenų fermentų, tokių kaip, kreatinkinazės, padidėjimas serume, iki 10–50 kartų(9,10), mioglobino, kepenų fermentų (AST, ALT, LDH, aldolazės), padidėjimas yra dažnas, tačiau laboratoriniai raumenų pažeidimo rodikliai gali būti normalūs.

1.3 Autoantikūnai: jų asociacija su klinikiniais požymiais

Miozituui specifiški antikūnai (MSA) yra antikūnai, kurie yra susiję su IUM diagnoze. DM specifiniai antikūnai apima anti-Mi2, su melanomos diferenciacija susijusį baltymą 5 (MDA5), anti-NXP2, anti-TIF1 ir anti-small į ubikvitiną panašų modifikatorių aktyvuojantį fermentą (SAE). Išskyrus anti-Jo1, kuris aptinkamas antisintetazės sindromo atveju, MSA dar nebuvo įtraukti į IUM diagnostikos kriterijus.(10)

Anti-Mi2 antikūnai yra nukreipti prieš branduolinę DNR helikazę, dalyvaujančią transkripcijoje. Paplitimas tarp suaugusių pacientų, sergančių DM, literatūroje svyruoja nuo 4% iki 35%.(10) Šie pacientai serga „klasikiniu dermatomiozitu“, kuriam būdingos patognominės odos apraiškos: veido dermatozė, skaros ženklas, poikiloderma ir žvynelinė eritema. Be to, Mi-2 DM būdingas proksimalinis simetriškas raumenų silpnumas. Nepaisant kliniškai lengvos miopatijos, šiems pacientams CK padidėjimas dažnai yra neproporcingas jų raumenų pažeidimo laipsniui. Tačiau ši DM forma paprastai gerai reaguoja į gydymą. Anti-Mi2 antikūnai yra DM geros prognostinės eigos rodiklis, nėra susiję su padidėjusia piktybinių navikų ar intersticinės plaučių ligos (IPL) išsivystymo rizika.

Anti-Mi2 antikūnai nustatomi nuo 4% iki 10% pacientų, sergančių JDM, o klinikinės apraiškos ir prognozės yra panašios suaugusiems ir vaikams. Šie antikūnai dažniau pasitaiko ispanų kilmės vaikams. Ligos pradžia vyresniame amžiuje (amžiaus mediana 11 metų). Kaip ir suaugusiems, klinikiniai požymiai yra simetriškas, proksimalinis raumenų silpnumas ir patognomoniniai odos radiniai. Įprastai gerai reaguoja į gydymą.(10)

MDA5 antikūnai: Pasireiškia apie 10–30 % DM sergančių pacientų, ypač tais atvejais, kai yra vaskuliniai odos pažeidimai ir sunki IPL, padidėjusi mirtingumo rizika.(10) Nustatomi daugumai suaugusiųjų ir vaikų, sergančių CADM. Anti-MDA5 DM yra susijęs su padidėjusia IPL išsivystymo rizika, kuri kai kuriais atvejais gali greitai progresuoti (RP-IPL)), taip pat dažnai pasireiškia odos

išopėjimu *Gottron*'o papulių ir šoninių nagų raukšlių vietoje; skausmingos delno papulės (vadinamos atvirkštinėmis *Gottron*'o papulėmis), panikulitas.(10,12)

Anti-MDA5 antikūnai aptinkami vaikams, sergantiems JDM. Tikslus anti-MDA5 antikūnų paplitimas sergant JDM nežinomas. Kaip ir suaugusiems vaikams, sergantiems su anti-MDA5 susijusiu DM, padidėja IPL, opinių odos ir gleivinės pažeidimų rizika. Pacientams, sergantiems JDM, kuriems nustatomi šie antikūnai, dažnai pasireiškia silpnėsnis raumenų pažeidimas (nors rečiau pasireiškia amiopatinė liga) ir artritas(12).

Anti-TIF-1 $\alpha/\beta/\gamma$ antikūnai dažnai aptinkami sergant DM, maždaug trečdalis DM atvejų.(9) TIF1 yra naviką slopinantis baltymas, atsakingas už transkripcijos korepresoriaus funkciją. Yra 3 TIF1 baltymo subvienetai (alfa, beta ir gama), kiekvienas subvienetas turi savo atitinkamus autoantikūnus. Antikūnai prieš šią baltymų grupę randami 18–23 % suaugusių pacientų, sergančių DM. Pagrindinė anti-TIF1-gama DM klinikinė reikšmė – stipri asociacija su piktybiniu procesu. TIF1 antikūnai yra susiję su hematologinių ir solidinių piktybinių navikų vystymusi. Literatūroje aprašytas navikų dažnis yra įvairus, bet svyruoja nuo 20% iki 65%.(10,11,14) Kiti požymiai siejami su anti-TIF1: didelis odos jautrumas šviesai bei ryškus pažeidimas su heliotropiniu bėrimu, V ženklų ir *Gottron*'o papulėmis; unikalūs mukokutaniniai radiniai, tokie kaip delno hiperkeratozė, psoriaziforminės plokštelės, hipopigmentinės dėmės su telangiektazijomis; hipomiopatinė liga; virškinimo trakto pažeidimas.

Vaikams, sergantiems JDM, antikūnų prieš TIF1 dažnis yra 18–35%. Klinikinės asociacijos apima sunkią, gydymui atsparią, odos ligą, odos išopėjimą, didesnį raumenų silpnumą, lipodistrofiją ir lėtinę ligos eigą. Vaikams šio antikūno aptikimas nesiejamas su piktybiniais procesais.(10)

Anti-NXP-2 yra dar vienas antikūnas, turintis stiprų ryšį su padidėjusia piktybinių procesų išsivystymo rizika.(10,11) Šiam DM pacientų pogrupiui paprastai būdingi klasikiniai odos radiniai. Periferinė edema gali būti pastebėta ≤ 35 % pacientų, o suaugusiems, sergantiems su anti-NXP-2 susijusiu DM, retkarčiais stebima kalcinozė ir distalinės opos. Suaugusiesiems, turintiems šiuos antikūnus, kalcinozė nustatoma daug rečiau nei vaikams.(9,11)

Anti-NXP2 antikūnai yra antri pagal dažnumą pacientams, sergantiems JDM (nustatoma nuo 20% iki 25%). Antikūnai prieš NXP2 dažniau pasitaiko jaunesniems, kaukaziečių rasės pacientams (amžiaus vidurkis ligos pradžioje – 6 metai). Su NXP-2 susijęs JDM pranašauja prastą prognozę ir reikalauja agresyvesnio gydymo nei kitos JDM formos. Šio pogrupio odos požymis yra odos kalcinozė, kuri pasireiškia > 40 % asmenų, kuriems nustatomi NXP-2 antikūnai. Ši JDM forma taip pat pasireiškia sunkia miopatija, kuri dažnai sukelia funkcinis sutrikimus ir kontraktūrų vystymąsi. Sunki miopatija, susijusi su NXP-2, išsivysto dėl vaskulopatijos sukeltos raumenų išemijos. Ši

vaskulopatija taip pat didina riziką, kraujavimo iš virškinimo trakto. Vaikams, sergantiems NXP-2 JDM, piktybinių navikų atsiradimo rizika yra nepadidėjusi.(10)

Anti-SAE neseniai nustatytas antikūnas, susijęs su ~8% DM atvejų. Šiems pacientams dažnai pasireiškia amiopatinė liga, disfagija ir lengvas ar vidutinio sunkumo IPL(11) Su anti-SAE susijęs DM yra neseniai aprašytas DM pogrupis, kuris pasireiškia ~ 8% suaugusiųjų, nors dažnis skiriasi priklausomai nuo etninės kilmės.(10,12) Šis DM potipis yra stipriai susijęs su HLA-DQB1*03. HLA-DRB1*04 ir 03-DQB1*03 taip pat priskiriami prie rizikos veiksnių. Pacientams, sergantiems šiuo DM pogrupiu, pasireiškia sunkūs odos pažeidimai ir minimali miopatinė liga. Šiems asmenims ilgainiui paprastai išsivysto progresuojantis raumenų pažeidimas ir sunki disfagija. Šio DM pogrupio ryšys su piktybiniais navikais ir IPL vis dar nežinomas.

Vaikams su anti-SAE susiję JDM sudaro tik nedidelę JDM atvejų dalį (6–8% Europos ir 2% Azijos grupėse) ir jam paprastai būdingas sunkus odos pažeidimas ir minimali raumenų liga, panašiai kaip suaugusiesiems.(10)

2 lentelė. Su dermatomiozitu susiję miozito specifiniai antikūnai, su miozitu asocijuojami antikūnai (MAA) ir su jais siejami specifiniai klinikiniai požymiai, būdingi sergantiesiems DM.(16)

	DM specifinis antikūnas	Paplitimo dažnis	Asocijuojami klinikiniai požymiai	Asocijacija su piktybiniu procesu
Miozito specifiniai antikūnai (MSA)	Anti-Mi2	Suaugusių DM4-35%	„Klasikiniai“ odos pažeidimo požymiai, veido dermatozė, skaros požymis, poikiloderma, žvynelinė eritema; proksimalinis, simetriškas raumenų silpnumas su ryškiai padidėjusia CK; reaguoja į gydymą	Nėra
		JDM 4-10%	Dažnesnis ispanų tautybės pacientams, ligos pradžia vyresniame amžiuje; klinikiniai požymiai panašūs į suaugusiųjų	Nėra
	Anti-TIF1	Suaugusių DM 18-23%	Sunki, dideliu jautrumu šviesai pasižyminti liga, delnų hiperkeratozė, psoriaziforminės plokštelės, atrofines hipopigmentines dėmes su telangiektazijomis; dažnai hipomiopatinė; gastrointestinio trakto dalyvavimas	Didelė
		JDM 18-35%	Dažniau serga baltieji pacientai, ligos pradžia jaunesniame amžiuje; sunki, gydymui atspari odos liga, išopėjimas, raumenų silpnumas, lipodistrofija, lėtinės ligos eiga	Nėra

	Anti-MDA5	Suaugusių DM 10-30% JDM 7-50%	Kliniškai amiopatinė liga; intersticinė plaučių liga (gali būti greitai progresuojanti); odos išopėjimas, skausmingos papulės delnuose, panikulitas Odos ir gleivinės opiniai pažeidimai; intersticinė plaučių liga; švelnesnis raumenų įsitraukimas; artritas	Nėra Nėra
	Anti-NXP2	Suaugusių DM 2-25% (varijuoja pagal etniškumą) JDM 20-25%	Klasikiniai odos radiniai; periferinė edema; kalcinozė ir išopėjimas retai Odos kalcinozė; negalią lemianti miopatija; gastrointestinis kraujavimas, susijęs su vaskulopatija	Padidėjusi Nėra
	Anti-SEA	Suaugusių DM 8% (varijuoja pagal etniškumą) JDM 2-8%	Stipri asociacija su HLA; sunkus odos pažeidimas; progresuojanti raumenų liga su disfagija; karščiavimas ir svorio kritimas Sunkus odos ir minimalus raumenų pažeidimas	Nežinoma Nežinoma
Su mitozitu asociuoti (MAA)	Anti-Ro52	9%–46%	IPL, artritas, mechaniko ranka, persidengia su pSS, SSc, sisteminė raudonąja vilklige	-
	Anti-PM/Scl-75/100	4%–11%	Uždegiminė sąnarių liga, Reino sindromas, mechaniko rankos, IPL. Polimiozito-SSc persidengimas	-
	Anti-Ku	1%–3%	Artalgija, Reino sindromas, mechaniko rankos, IPL, persidengia su SSc, SRV	-

Sutrumpinimai: HLA (*human leukocyte antigen*) – žmogaus leukocitų antigenas, pSS-pirminis Sjogreno sindromas, SSc- sisteminė sklerozė, SRV-sisteminė raudonoji vilkligė, IPL-intersticinė plaučių liga.

1.3 Histopatologija

Pacientų, sergančių DM, odos biopsijos mėginiams būdinga hiperkeratozė, epidermio atrofija, bazinės membranos sustorėjimas, derminė edema, pigmento nesulaikymas, mucininės nuosėdos ir perivaskulinis infiltratas, sudarytas iš CD4+ limfocitų. Taip pat gali būti stebimas endotelio ląstelių pažeidimas, kapiliarų praradimas, kraujagyslių išsiplėtimas.(10)

Raumens biopsijoje randama būdinga perifascikulinė atrofija. Tačiau atrofija gali būti nevienoda, o tai gali sukelti klaidingus neigiamus rezultatus.(10) 2017 m. tyrime nustatyta, kad perifascikulinės atrofijos jautrumas yra tik 47 % (nors jis yra 98 % specifinis).(17) Naujausi tyrimai rodo, kad miksoviruso rezistentiškumo baltymo A (MxA) ekspresija raumenų skaidulų citoplazmoje gali būti geresnis raumenų pažeidimo indikatorius, negu pokyčiai biopsijoje(9,10,17) (jautrumas 71%, o specifiškumas 98 %)(17) Uždegiminiai infiltratai yra ir perimiziniai, ir perivaskuliniai ir susideda iš makrofagų, CD20+, B ląstelių, CD4+ T ląstelių, CD25+ plazmos ląstelių ir plazmacitoidinių dendritinių ląstelių. Tipiškas patologinis perifascikulinės atrofijos požymis yra dažnesnis JDM nei DM. Be to, kraujagyslių pažeidimas sergant JDM dažnai yra ryškesnis.(9,10)

Klinikinio atvejo Nr. 1 diagnostikos aptarimas

Aprašyto pirmojo klinikinio atvejo objektyvaus ištyrimo metu stebėti aukščiau aprašyti DM charakteringi odos pažeidimai: plaukuotoje galvos dalyje daugybiniai mazgai rausvai melsvos spalvos, lygūs, standūs, su paviršinėmis kraujagyslėmis, vietomis su serohemoraginiais šašais; DM būdingose lokalizacijose (veidas, krūtinės priekis, nugaros viršutinė dalis (šaliko požymis), viršutinių galūnių priekiniai paviršiai – oda sustorėjusi, rausvo atspalvio, šerpetojanti dilbių srityje) – klinikinis vaizdas būdingas DM.

Visos ligos metu raumenų fermentai (CK ir mioglobinas) išliko nepadidėję, kas neprieštarauja DM diagnozei, tačiau nebuvo nustatytas nei vienas iš DM būdingiausių MSA (2 lentelė). Ligos pradžioje rasti teigiami antinukleariniai antikūnai (ANA), grūdėtas švytėjimo tipas, ir stipriai teigiami anti-Ro-52 antikūnai. Stebėti su anti-Ro52 asocijuojami klinikiniai požymiai (2 lentelė): pacientei nustatyta IPL, artritas, stebėtas mechaniko rankų požymis (sustorėjusi oda). Odos biopsijoje stebėti pokyčiai suderinami su dermatomiozitu, dėl teigiamų ANA ir anti-Ro52 diferencijuota su sisteminė raudonąja vilklige.

ENMG rezultatai neprieštaravo neaktyvios eigos miopatiniais pakitimams, vyraujantiems proksimaliniuose galūnių raumenyse. Įvertinus klinikinius požymius ir tyrimų rezultatus bei nepakankant duomenų už tipinį dermatomozitą ar sisteminę raudonąją vilkligę (SRV), diagnozuotas kitas dermatomiozitas (įtariamas amiopatinis DM).

Vieno iš gydymo etapų metu įvertinus plaukuotosios odos bėrimo elementus, pritarta, jog pakanka duomenų už *Brooke Spiegler* sindromą, diferencijuota su šeimine daugybinės trichoepiteliomos diagnoze, genetiko konsultacijos metu patvirtinta *Brooke Spiegler* sindromo diagnozė. Atliekant literatūros apžvalgą *PubMed* duomenų bazėje, duomenų apie miozito pasireiškimą esant *Brooke Spiegler* sindromui nerasta.

3 lentelė. Pagrindinių miozito tipų klinikinio vaizdo, autoantikūnų, CK ir raumenų patologijos apžvalga (9)

	DM, JDM	NM	PM	OM, ASS	IBM
Ligos pradžia ir eiga	Ūmi/poūmė pradžia; Trumpa, gerybinė ar sunki, lėtinė eiga	Ūmi/poūmė pradžia; Galima lėtinė, lėta progresija	Ūmi/poūmė pradžia; Varijuojanti eiga	Ūmi/poūmė pradžia; Dažniausiai lėtinė eiga	Lėtai progresuojanti; Visada lėtinė
Silpnumas, ekstra raumeniniai simptomai	Amiopatinė/proksimalinė tetraparezė ±disfagija; Specifinis odos ir organų pasireiškimas; Piktybiniai navikai suaugusiems.	Proksimalinė tetraparezė; Retai ekstramuskulinis pasireiškimas: širdis, plaučiai; Piktybinis navikas.	Proksimalinė tetraparezė ±disfagija. Nėra ekstraraumeninių reiškinių.	Proksimalinė tetraparezė; ASS: ILD, mechaniko rankos, artritas, <i>Raynaud</i> 'o sindromas. Kita OM: sklerodermija, SLE	Ilgų pirštų ekstenzoriai, kelių fleksoriai, disfagija
CK kiekis	Normalus arba ~10-50 kartų padidėjęs	~10-50 kartų padidėjęs	~10-50 kartų padidėjęs	~10-50 kartų padidėjęs	Normalus arba ~15 kartų padidėjęs
Autoantikūnai	Mi-2, MDA5 (ILD!), TIF-1γ(piktybiškumas!), NXP2 (piktybiškumas!), SAE	SRP, HMGCR (piktybiškumas!)	Nespecifiškas	ASS: Jo-1, PL-7, PL-12, HA, EJ, KS, Zo, OJ. Kiti: OM: Ku, Ro/SS-A, SS-B, PM/Scl, U-snRNP	cN1A
Raumenų patologija	Perimizinis uždegimas, perifascikulinė atrofija, MHC I klasė, komplementas ant kapiliarų ir (arba) sarkolemos, kapiliarų praradimas.	Išsklaidyta nekrozė; MHC I klasė, komplementas ant kapiliarų ir (arba) sarkolemos.	Endomizinės CD8 + T ląstelės	Perifascikulinė nekrozė, MCH I ir II klasės, komplementas ant sarkolemos	Endomizinės CD8 + T ląstelės, MHC I klasė, amiloidas, vakuolės, tubulofilamentai, mitochondrijų pažeidimas (COX, parakr. inkluzai)

2. Statinų sukelta miopatija

Statinai yra vieni iš plačiausiai skiriamų vaistų pasaulyje.(18) Nors statinai paprastai yra saugūs ir gerai toleruojami, šalutinis poveikis raumenims, kuris svyruoja nuo lengvos mialgijos iki sunkios rbdomiolizės, gali apriboti jų vartojimą daugeliui pacientų.(19) Tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 10 000 tuometinių ir buvusių statinų vartotojų, apie šalutinį poveikį raumenims pranešė atitinkamai 25 % ir 65 % tiriamųjų. Beveik du trečdaliai nustojo vartoti

statinus dėl šalutinio poveikio.(19,20) Šiuo metu nėra vieningos nuomonės dėl terminų, kuriuos gydytojai turėtų vartoti kalbant apie raumenų pažeidimą pacientams, vartojantiems statinus – taigi mialgija, miozitas ir miopatija vartojami pakaitomis.(13)

Pagal skirtingą raumenų pažeidimą, su statinų vartojimu susijusias miopatijas galima suskirstyti į keturias grupes (21):

1. Rabdomiolizė,
2. Sergančius mialgija ar lengva hiperkreatinkinazemija (<5,0 kartų viršija viršutinę normos ribą),
3. Savaimė ribojama toksinė statinų miopatija
4. Autoimuninė (imuninės sistemos sukelta) nekrozuojanti miopatija (IMNM) (uždegiminių miopatijų grupė, kuri 2004 m. buvo atskirta nuo polimiozito, specifinis požymis – anti-HMGCR antikūnai).(21) Taip pat vadinamas su statiniais asocijuota nekrozinė autoimuninė miopatija (SANAM)(13,19)

2.1 Rabdomiolizė – sunkiausia ūminės raumenų ligos forma, susijusi su statiniais, yra labai reta ir paveikia mažiau nei 1 pacientą iš 100 000 per metus gydytų šiais vaistais.

- Sunkiais atvejais raumenų silpnumas gali būti pagrindinis požymis, tačiau dažniausiai jis yra laikinas ir išnyksta praėjus kelioms dienoms po vaisto vartojimo nutraukimo.
- Didelė CK koncentracija (>100 kartų didesnė už viršutinę normos ribą).
- Sindromą patvirtina mioglobinurijos ir inkstų funkcijos sutrikimo požymiai, atsirandantys dėl ūminės kanalėlių nekrozės, sukeltos mioglobino nuosėdų inkstų kanalėliuose.
- Tamsus šlapimas (gali būti supainiotas su hematurija: raudonųjų kraujo kūnelių nebuvimas šlapimo nuosėdose patvirtina mioglobinurijos diagnozę).
- Raumenų biopsija paprastai nėra indikuotina, o kai tai būtina diagnostikos tikslais, ją reikia atlikti praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po klinikinio įvykio.

Rabdomiolizė yra gyvybei pavojinga būklė; dėl saugumo priežasčių statinų vartojimą būtina nutraukti ir daugeliu atvejų jų vengti ateityje.(21)

2.2. Mialgija ir (arba) lengva hiperkreatinkinazemija

Ši lengva statinų toksiskumo sukkelto raumenų pažeidimo forma dažnai stebima klinikinėje praktikoje.

- Mialgija arba raumenų skausmas yra dažniausias simptomas ir dažna statinų vartojimo nutraukimo priežastis.
- Skausmas dažniausiai būna blauzdose ir šlaunyse, kartais būna difuzinis, paveikiantis visus raumenis.
- Gali lydėti nedidelis CK padidėjimas, paprastai pasiekiantis mažiau nei 1000 TV/L (<5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą), o tai savaime.

Nors mialgija yra statinų vartojimo nutraukimo priežastis, tai nėra pavojinga gyvybei, todėl nėra privaloma nutraukti gydymą statiniais. Be to, šio klinikinio sindromo baigtis labai įvairi; jis gali pagerėti arba ne, pašalinus pažeidžiantį vaistą. Kai kurie pacientai ir toliau patiria mialgiją ir (arba) išlieka nedidelis CK padidėjimas net ir nustojus vartoti statinus, o kitų būklė pagerėja, nepaisant tolesnio vaisto vartojimo (21).

2.3. Savaime ribojama toksinė statinų miopatija

Kai kuriems pacientams gydymo statiniais metu išsivysto toksinė miopatija – būklė, kuri nėra sąlygota imuninės sistemos. Būdingi požymiai skiriasi pagal ligos pasireiškimo sunkumą:

- Proksimalinis raumenų silpnumas apsunkina kasdieninę veiklą.
- Aukštas CK kiekis, paprastai nuo 10 iki 100 kartų viršijančiu viršutinę normos ribą (2000–20 000 TV/L).
- Dažnai pasireiškia mialgija.
- Paprastai atliekama raumenų biopsija (galima atidėti 4–6 savaitėms po statinų vartojimo nutraukimo stebint pacientų klinikinę būklę. Jei klinikiniai skundai palaipsniui gerėja, raumenų biopsija nebūtina).
- Patologinis tyrimas rodo nekrozę ir atsinaujinančias raumenų skaidulas, tačiau nėra jokių kitų būdingų imuninės sistemos sukeltų požymių. Raumenų skaidulose gali būti išreikšti MHC I klasės kompleksai, todėl gali būti sunku nustatyti, ar patologiniai radiniai rodo imuninės sistemos sukeltą reiškinį.
- Antikūnų prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktazę (anti-HMGCR antikūnus) nustatymas (būtinai imuninės sistemos sąlygotos būklės atmetimui)(21).

2.4. Autoimuninė nekrotizuojanti miopatija ir anti-HMGCR antikūnai

Paskutinė iš keturių raumenų būklių, susijusių su gydymo statiniais šalutiniu poveikiu, imuninės sistemos sukelta nekrotizuojanti miopatija (IMNM), turėtų būti laikoma tikra autoimunine miopatija. (21,22)

2.4.1 Klinika

Proksimalinis raumenų silpnumas, apimantis abi galūnes, dažnai yra pirminis paciento skundas ir gali būti nustatytas atliekant fizinę apžiūrą.(21,22)

2.4.2 Laboratoriniai ypatumai, elektrofiziologija ir vaizdiniai raumenų tyrimai

Diagnostiniai anti-HMGCR miopatijos kriterijai apima ženkliai padidėjusias serumo CK reikšmes (nuo 10 iki 100 kartų didesnės už viršutinę ribą (2000 ir 20 000 TV/L))(22). Šiuo atveju raumenų pažeidimo dydis yra proporcingas CK padidėjimo serume laipsniui ir gali būti padėti aiškinantis ūminio sunkaus raumenų silpnumo patofiziologiją.(19)

Anti-HMGCR antikūnai yra skiriamasis su anti-HMGCR susijusios miopatijos požymis, atsižvelgiant į didelį jų specifiškumą šiam ligos procesui. Tačiau dėl maždaug 0,7 % klaidingai teigiamų rezultatų, pacientai turėtų būti tiriami ir tikrinami tik esant didelei anti-HMGCR miopatijos tikimybei(22).

Pažymėtina, kad keletas naujausių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys anti-HMGCR miopatija, nustatė šiek tiek padidėjusią vėžio riziką. Ši rizika išlieka mažesnė nei kitų sergančiųjų uždegiminėmis miopatijomis (pvz., dermatomiozitu) ar neigiamų antikūnų IMNM, tačiau yra didesnė nei bendros populiacijos.(22)

Elektromiografinio tyrimo radiniai ir raumenų biopsija paprastai rodo nekrozę su raumenų skaidulų regeneracija ir nedideliu uždegiminiu procesu. Stebimi imuniniam procesui būdingi radiniai: endotelio membranos atakos kompleksas (MAC) nusėdimas nenekrozinėse skaidulose ir I klasės MHC ekspresija yra papildomi patologiniai šios būklės požymiai.(19)

Vienas iš išskirtumų bruožų – statinų nutraukimas nepagerina paciento simptomų, laboratorinių rodiklių. Norint gauti klinikinį atsaką, būtinas imunosupresinis gydymas.(21)

Magnetinio rezonanso tomografija gali būti naudinga priemonė miozitu nustatyti, ypač naudojant STIR techniką. Raumenų biopsija gali padėti nustatyti galutinę diagnozę, tačiau, atsižvelgiant į invazinį pobūdį, ji turėtų būti skirta tik tais atvejais, kai kyla abejonių dėl diagnozės.

Raumenų histologija IMNM atveju atskleidžia raumenų skaidulų nekrozę su ryškia fagocitoze ir kai kur esančiomis bazofilinėmis regeneracinėmis skaidulomis ir kartais nedidele limfocitų

uždegimine infiltracija. MHC-I yra per daug ekspresuojamas IMNM atvejų miofibrų paviršiuje, bet ne toksinės nekrotizuojančios miopatijos ar ūminės rbdomiolizės atveju. (19)

Klinikinio atvejo Nr. 2 diagnostikos aptarimas

Aprašyto Nr. 2 klinikinio atvejo pacientė stacionarizuota esant išreikštam dideliame proksimalinių galūnių raumenų silpnumui, ap sunkintam kieto maisto rijimui – šiuo atveju stebėtas nespecifiškas kliniškas vaizdas, būdingas įvairioms IUM. (2,3 lentelė).

Dinamikoje stebėtas ženklus kepenų fermentų padidėjimas, rasta mioglobinurija, pablogėjusi kreatinino koncentracija – požymiai būdingi rbdomiolizei (3 lentelė), tačiau išliekantis ženklus raumenų fermentų (CK 12629 U/l, mioglobino 2696 mcg/l) koncentracijos serume padidėjimas (nepakankamas rbdomiolizės diagnozei), neregresuojantis, pašalinus provokuojančią priežastį (nutraukus statinų vartojimą), ir ženklių pakitimų be taikyto imunosupresinio gydymo ir gliukokortikosteroidų (GKK) terapijos (4 lentelė) nebuvimas, o nutraukus gydymą GKK, pakartotinai stebėti blogėjantys tyrimai rodė laboratorinių tyrimų dinamiką specifiskai būdingą IMNM. Atlikus imunologinius tyrimus gauti teigiami antikūnai prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimo A reduktazę (anti-HMGCR), specifiniai IMNM. Atliktos šlaunies raumens biopsijos, gautame histologinio tyrimo atsakyme – idiopatinė uždegiminė miopatija: pokyčiai artimesni toksinei (vaistų - galimai statinų sukeltai) miopatijai. Įvertinus atliktų tyrimų rezultatus diagnozuotas statinų sukeltas polimiozitas.

4 lentelė. Statinų sukeltų raumenų pažeidimų palyginimas (21)

	Mialgija ir (arba) lengvai padidėjusi CK	Save ribojanti toksinė miopatija	IMNM	Rbdomiolizė
Simptomai	Mialgija (++) Raumenų silpnumas (-)	Proksimalinių raumenų silpnumas (++) Mialgija (+)	Proksimalinių raumenų silpnumas (+++) Mialgija (++) Disfagija (+/++) Ventiliacijos sutrikimas (+/-)	Mioglobinurija Inkstų nepakankamumas Raumenų silpnumas (++) Mialgija (++)
Didžiausia CK (TV/L)	<5 × UNL [<1000 IU/L]	<100 × UNL [$<20,000$ IU/L]	>10 < 100 × UNL [>2000 < 20,000 IU/L]	>100 × UNL [$>20,000$ IU/L]
Raumenų biopsija	Neprivaloma ^a	Miofibrozinė nekrozė be imuninių radinių	Miofibrozinė nekrozė MHC I klasės padidintas MAC nusėdimas ant nenekrozinų skaidulų	Masyvi nekrozė ^b

Genetiniai veiksniai		SNP <i>SLCO1B1</i> gene	HLA-DRB1*11:01	SNP <i>SLCO1B1</i> gene
Anti-HMGCR antikūnai	Neigiama	Neigiama	Teigiama	Neigiama
Klinikinė eiga po nutraukimo	Nenuspėjama (bet gera išėitis)	Spontaninis pagerėjimas	Persistuojantis/ progresuojantis silpnumas	Visiškas pasveikimas ^c
Rekomenduojama terapija	Nėra	Statinų nutraukimas (ar dozės sumažinimas)	Statinų nutraukimas Imunosupresija	Palaikyti ir vengti statinų ateityje

^aMinimalūs pokyčiai apima citochromo oksidazės (COX) neigiamus pluoštus, vakuolizaciją ir 2 tipo skaidulų atrofiją, kurie yra nespecifiniai.

^bDiagnostikos tikslais raumenų biopsija turėtų būti atliekama praėjus kelioms savaitėms ar mėnesiams po klinikinio įvykio.

^cŽala gali likti.

Sutrumpinimai: IMNM: autoimuninė nekrotizuojanti miopatija (*immune-mediated necrotizing myopathy*); MAC: membranos atakos kompleksas (*membrane attack complex*); MHC: pagrindinis histo suderinamumo kompleksas (*major histocompatibility complex*); SNP: vieno nukleotido polimorfizmas (*single-nucleotide polymorphism*) (simvastatinui); UNL: viršutinė normos riba. (21)

Pastaba: Statinų sukeltų raumenų sutrikimų gydymo gairių nėra. Čia pateiktos rekomendacijos yra pagrįstos tyrėjų klinicine patirtimi ir iš esmės atitinka statinų vartojimo gaires, patvirtintas mokslo draugijų ar darbo grupių.(21)

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Kreatinkinazė – biologinis žymuo, dažniausiai siejamas su įvairių rūšių raumenų pažeidimais, tačiau tai nespecifinis žymuo. Padidėjusi kreatinkinazės koncentracija gali būti ir nesant autoimuninio raumenų pažeidimo, todėl diagnozuojant bet kokias miopatijas reikėtų papildomai remtis kitais raumenų pažeidimų žymenimis ir tyrimo metodais.

Idiopatinių uždegiminių miopatijų, ypač dermatomiozیتų, diferenciacijai nuo kitos etiologijos raumenų pažeidimų bei skirtingų miozیتų subtipų diferenciacijai tarpusavyje vis didesnę reikšmę turi miozیتui specifiniai antikūnai ir su miozitu asocijuojamų antikūnų tyrimai. Šie antikūnai yra susiję su būdingais sisteminių ir odos fenotipų deriniais, kurių atpažinimas gali padėti gydytojams diagnozuoti dermatomiozیتą, kartu nustatant jo subtipą. Specifinių antikūnų nustatymas gali padėti net ir diagnozuojant statinų sukeltą autoimuninę nekrotizuojantį miozیتą. Miozیتams specifinių antikūnų nustatymas yra labai svarbus paciento tolimesnei priežiūrai, gydymo taktikos parinkimui ir gydymo prognozei.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Kim EJ, Wierzbicki AS. Investigating raised creatine kinase. *BMJ*. 2021 m. birželio 23 d.;373:n1486.
2. Kreatinkinazė | ligos.lt [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. gegužės 18 d.]. Adresas: <https://www.ligos.lt/lt/laboratoriniai-tyrimai/kreatinkinaze/152/>
3. MOGHADAM-KIA S, ODDIS CV, AGGARWAL R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med*. 2016 m. sausio;83(1):37–42.
4. Adler BL, Cristopher-Stine L. Triggers of Inflammatory Myopathy: Insights into Pathogenesis. *Discov Med*. 2018 m. vasario;25(136):75–83.
5. Leverenz D, Zaha O, Crofford LJ, Chung CP. Causes of Creatine Kinase Levels Greater Than 1,000 IU/L in Patients Referred to Rheumatology. *Clin Rheumatol*. 2016 m. birželio;35(6):1541–7.
6. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, ir kt. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primer*. 2021 m. gruodžio 2 d.;7(1):1–22.
7. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, ir kt. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open*. 2017 m. lapkričio 1 d.;3(2):e000507.
8. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, ir kt. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis*. 2018 m. sausio;77(1):30–9.
9. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 5(2):109–29.
10. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 m. vasario 1 d.;82(2):267–81.
11. Thompson C, Piguet V, Choy E. The pathogenesis of dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 2018 m. gruodžio 1 d.;179(6):1256–62.
12. Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease – An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 m. vasario 1 d.;34(1):101484.
13. Mammen AL. Statin-Associated Myalgias and Muscle Injury—Recognizing and Managing Both While Still Lowering the Low-Density Lipoprotein. *Med Clin North Am*. 2021 m. kovo;105(2):263–72.

14. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, ir kt. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2017 m.;19:259.
15. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020 m. vasario 1 d.;82(2):283–96.
16. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, Fan KW, Luo SF, Ho HH, ir kt. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2009 m. birželio;28(6):639–46.
17. Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, Hamanaka K, Kuwana M, Watanabe Y, ir kt. Sarcoplasmic MxA expression: A valuable marker of dermatomyositis. *Neurology.* 2017 m. sausio 31 d.;88(5):493–500.
18. Mohassel P, Mammen AL. The spectrum of statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 m. lapkričio;25(6):747–52.
19. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Toxic myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2018 m. spalio;31(5):575–82.
20. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012 m. gegužės 1 d.;6(3):208–15.
21. Selva-O’Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MÁ, ir kt. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 m. kovo;14(3):215–24.
22. Irvine NJ. Anti-HMGCR Myopathy: A Rare and Serious Side Effect of Statins. *J Am Board Fam Med.* 2020 m. rugsėjo 1 d.;33(5):785–8.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

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

2022-04-13 Nr. SR-*d 11a*
| 2022-04-04 Nr. GR-2978

dovile.urbonaite.2@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Dovilė Urbonaitė** rengdama mokslinį darbą „Miozitai: klinikinių atvejų palyginimas ir literatūros apžvalga“ naudotų nuasmenintus prašyme pateiktų 2 pacientų duomenis. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė I. Arštikytė
Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

L. Kilaitė loriana.kilaite@santa.lt

DOVILĖ URBONAITĖ

(Studento vardas, pavardė)

VILNIAUS UNIVERSITETAS MEDICINOS FAKULTETAS

(Mokymo įstaiga / aukštoji mokykla)

VI KURSO MEDICINOS STUDIJŲ PROGRAMOS STUDENTĖ

(pareigos / kursas)

Tel. +37064052771, el. p. dovile.urbonaite.2@mf.stud.vu.lt

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų
Generaliniam direktoriui prof. F. Jankevičiui

PRAŠYMAS
2022-03-01, Vilnius
Data, vieta

Prašau leisti atlikti klinikinių atvejų aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais.

Mokslinio darbo pavadinimas: Miozitai: klinikinių atvejų palyginimas ir literatūros apžvalga /

Myositis: Comparison of Clinical Cases and Literature Review

Tikslas ir uždaviniai: Išanalizuoti skirtingų raumenų pažeidimų skirtumus apžvelgiant klinikinius atvejus ir literatūros duomenis.

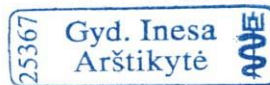
Bus atlikta išsami literatūros apžvalga ir aprašyti pacientų (Vilmos Andruškienės, Aldonos Galečianienės) gydytų Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose klinikinių atvejų aprašymai.

Pridedami rašytiniai pacientų sutikimai.

Tiriamųjų konfidencialumas bus užtikrintas - jų vardas, pavardė, adresas ir kiti asmeniniai duomenys nebus renkami. Tyrimo rezultatai bus skelbiami tik apibendrinti.

Dovile Urbonaite

(studento vardas, pavardė, parašas)



Suderinta su mokslinio darbo vadovu:

(vadovo vardas, pavardė, parašas)

Suderinta su centro / skyriaus vadovu:

(centro/skyriaus vadovo vardas, pavardė, parašas)

Paciento sutikimas dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais

Įvadas

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, registruotos adresu Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, yra asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikianti įstaiga (toliau tekste vadinamos „VUL SK“ arba „mes“), kurioje gydymo, mokymo ir mokslo tiriamasis darbas vyksta tuo pačiu metu. VUL SK yra nuolat vykdomi moksliniai projektai, biomedicininiai ir klinikiniai vaistų bei medicinos prietaisų tyrimai, taip pat mokslininkų grupių, doktorantų ir studentų mokslo tiriamieji darbai. Mokymo procese bei medicinos mokslo pažangai labai svarbūs duomenys apie asmens sveikatą, be šių duomenų nebūtų įrodymais pagrįstų gydymo metodų tobulinimo bei įdiegimo klinikinėje praktikoje, naujų vaistų atsiradimo. VUL SK rūpestingai prižiūri, kad mūsų pacientų asmens duomenys būtų tvarkomi pagal galiojančius įstatymus. Mes renkame ir tvarkome tik tą informaciją, kurios mums reikia žemiau nurodytiems tikslams pasiekti.

Šioje formoje pateikiama Jums skirta informacija dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą. Jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, visus iškilusius klausimus būtinai užduokite gydytojui, pateikusiam šią formą. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

Kokius asmens duomenis apie Jus renkame ir kodėl

Pagrindinis mokslinių tyrimų tikslas – gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje padėtų kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai. Siekiant medicinos mokslo pažangos bei užtikrinant medicinos specialistų mokymo procesą, VUL SK yra reikalingi sveikatos duomenys. Prašome Jūsų sutikimo leisti naudoti **nuasmenintus** Jūsų sveikatos duomenis, kurie būtų surinkti iš VUL SK esančių dokumentų. Jūsų sveikatos duomenis, priklausomai nuo Jūsų sutikimo, kurį bet kada galėsite atšaukti, mes tvarkysime toliau nurodytais tikslais: medicinos studentų mokymo procese, rengiant studentų mokslinius baigiamuosius darbus, publikuojant klinikinio atvejo aprašymą periodiniuose moksliniuose medicinos leidiniuose. Nuasmeninti duomenys reiškia, kad surinkti duomenys apie Jūsų sveikatą ar medicininius vaizdai bus naudojami tokia apimtimi, kad pagal juos nebus galima nustatyti Jūsų tapatybės, tai yra, **nebus** naudojami Jūsų vardas, pavardė, tiksli gimimo data, adresas ar kita kontaktinė informacija.

Pasirašydamas patvirtinu, kad informacija apie sutikimą buvo paaiškinta man suprantamais terminais. Patvirtinu, kad sutikimą dėl sveikatos duomenų naudojimo duodu laisva valia.

Sutinku / **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai).

Sutinku / **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami mokymo procese mokymo tikslais, rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Sutinku / **Nesutinku**, kad būtų naudojami nuasmeninti instrumentinių tyrimų vaizdai medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai), rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Jūsų asmens duomenų saugojimas ir laikymas

VUL SK taikys tinkamas technines ir organizacines priemones, kad apsaugotų Jūsų asmens duomenis pagal taikomus duomenų apsaugos įstatymus.

Jūsų teisės

Jūs galite duoti sutikimą nuasmeninti ir tvarkyti Jūsų sveikatos duomenis arba jo neduoti. Pažymime, kad savo sutikimą Jūs galite bet kada atšaukti – vadovaujantis galiojančių įstatymų sąlygomis ir

reikalavimais, Jūs galite prieštarauti, kad mes tvarkytume Jūsų sveikatos duomenis ir pareikalauti, kad VUL SK nedelsiant ištrintų Jūsų duomenis ir / ar apribotų tokių duomenų tvarkymą. Jūs taip pat galite susisiekti su VUL SK ir paprašyti pateikti mūsų tvarkomus duomenis apie Jus bei paprašyti, kad mes ištaisytume netikslius duomenis ir / ar papildytume neišsamius duomenis.

Norėdami pasinaudoti savo teisėmis, susisiekite su VUL SK duomenų apsaugos pareigūnu pateikdami užklausą el. paštu duomenu.sauga@santa.lt, telefonu 869771503 arba pašto adresu VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Santariškių g. 2, 08661 Vilnius. VUL SK turėtų atsakyti į prašymą dėl Jūsų duomenų per 30 dienų.

Jūsų teisių įgyvendinimo tvarką visada galite rasti tinklalapyje www.santa.lt. Jei nerimaujate dėl Jūsų duomenų tvarkymo būdo, galite kreiptis į savo gydytoją arba Valstybinę duomenų apsaugos inspekciją.

PACIENTAS

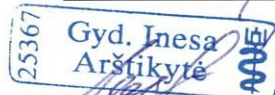
Vardas ir pavardė, gimimo metai

Vilma Andruškienė 1966

2021 02 21

Paciento parašas, data

Andrusk



2021 02 21

Sutikimą gavusio gydytojo vardas, pavardė, parašas, data

Paciento sutikimas dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais

Išvadas

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, registruotos adresu Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, yra asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikianti įstaiga (toliau tekste vadinamos „VUL SK“ arba „mes“), kurioje gydymo, mokymo ir mokslo tiriamasis darbas vyksta tuo pačiu metu. VUL SK yra nuolat vykdomi moksliniai projektai, biomedicininiai ir klinikiniai vaistų bei medicinos prietaisų tyrimai, taip pat mokslininkų grupių, doktorantų ir studentų mokslo tiriamieji darbai. Mokymo procese bei medicinos mokslo pažangai labai svarbūs duomenys apie asmens sveikatą, be šių duomenų nebūtų įrodymais pagrįstų gydymo metodų tobulinimo bei įdiegimo klinikinėje praktikoje, naujų vaistų atsiradimo. VUL SK rūpestingai prižiūri, kad mūsų pacientų asmens duomenys būtų tvarkomi pagal galiojančius įstatymus. Mes renkame ir tvarkome tik tą informaciją, kurios mums reikia žemiau nurodytiems tikslams pasiekti.

Šioje formoje pateikiama Jums skirta informacija dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą. Jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, visus iškilusius klausimus būtinai užduokite gydytojui, pateikusiam šią formą. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

Kokius asmens duomenis apie Jus renkame ir kodėl

Pagrindinis mokslinių tyrimų tikslas – gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje padėtų kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai. Siekiant medicinos mokslo pažangos bei užtikrinant medicinos specialistų mokymo procesą, VUL SK yra reikalingi sveikatos duomenys. Prašome Jūsų sutikimo leisti naudoti **nuasmenintus** Jūsų sveikatos duomenis, kurie būtų surinkti iš VUL SK esančių dokumentų. Jūsų sveikatos duomenis, priklausomai nuo Jūsų sutikimo, kurį bet kada galėsite atšaukti, mes tvarkysime toliau nurodytais tikslais: medicinos studentų mokymo procese, rengiant studentų mokslinius baigiamuosius darbus, publikuojant klinikinio atvejo aprašymą periodiniuose moksliniuose medicinos leidiniuose. Nuasmeninti duomenys reiškia, kad surinkti duomenys apie Jūsų sveikatą ar medicininiai vaizdai bus naudojami tokia apimtimi, kad pagal juos nebus galima nustatyti Jūsų tapatybės, tai yra, **nebus** naudojami Jūsų vardas, pavardė, tikslė gimimo data, adresas ar kita kontaktinė informacija.

Pasirašydamas patvirtinu, kad informacija apie sutikimą buvo paaiškinta man suprantamais terminais. Patvirtinu, kad sutikimą dėl sveikatos duomenų naudojimo duodu laisva valia.

Sutinku / **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai).

Sutinku / **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami mokymo procese mokymo tikslais, rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Sutinku / **Nesutinku**, kad būtų naudojami nuasmeninti instrumentinių tyrimų vaizdai medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai), rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Jūsų asmens duomenų saugojimas ir laikymas

VUL SK taikys tinkamas technines ir organizacines priemones, kad apsaugotų Jūsų asmens duomenis pagal taikomus duomenų apsaugos įstatymus.

Jūsų teisės

Jūs galite duoti sutikimą nuasmeninti ir tvarkyti Jūsų sveikatos duomenis arba jo neduoti. Pažymime, kad savo sutikimą Jūs galite bet kada atšaukti – vadovaujantis galiojančių įstatymų sąlygomis ir

reikalavimais, Jūs galite prieštarauti, kad mes tvarkytume Jūsų sveikatos duomenis ir pareikalauti, kad VUL SK nedelsiant ištrintų Jūsų duomenis ir / ar apribotų tokių duomenų tvarkymą. Jūs taip pat galite susisiekti su VUL SK ir paprašyti pateikti mūsų tvarkomus duomenis apie Jus bei paprašyti, kad mes ištaisytume netikslius duomenis ir / ar papildytume neišsamius duomenis.

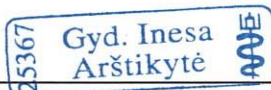
Norėdami pasinaudoti savo teisėmis, susisiekite su VUL SK duomenų apsaugos pareigūnu pateikdami užklausa el. paštu duomenu.sauga@santa.lt, telefonu 869771503 arba pašto adresu VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Santariškių g. 2, 08661 Vilnius. VUL SK turėtų atsakyti į prašymą dėl Jūsų duomenų per 30 dienų.

Jūsų teisių įgyvendinimo tvarką visada galite rasti tinklalapyje www.santa.lt. Jei nerimaujate dėl Jūsų duomenų tvarkymo būdo, galite kreiptis į savo gydytoją arba Valstybinę duomenų apsaugos inspekciją.

PACIENTAS

Vardas ir pavardė, gimimo metai ✓ Aldona Galeckianienė 1960

Paciento parašas, data Agauš 2022 02 15

 Arštikytė 2022 02 15

Sutikimą gavusio gydytojo vardas, pavardė, parašas, data