

Autoimunitná tyreoiditída, polymyozitída, perikarditída a tymóm koexistujúce s myotonickou dystrofiou typu 1 – kazuistika

Ivan Martinka¹, Peter Špalek¹, Iveta Mečiarová², Martin Lučenič³, Ján Radvánszky⁴, Andrea Hergottová¹, Eva Akubžanová⁵

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava - Ružinov

²Alpha medical patológia, s. r. o., Laboratórium patologickej anatómie, Bratislava

³Klinika hrudníkovej chirurgie SZU a UNB, UN Bratislava - Ružinov

⁴Genexpress, s. r. o., Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava

⁵V. Interná klinika LF UK a UN Bratislava - Ružinov

Nádory týmusu tymómy môžu byť asociované so zriedkavými paraneoplastickými autoimunitnými ochoreniami. Asi u 30 % tymómov sa rozvíja myasténia gravis, 20 % tymómov môže byť asociovaných s inými neurologickými (polymyozitída, dermatomyozitída, neuromyotónia, limbická encefalitída, stiff person syndróm), endokrinnými, hematologickými, kardiologickými, reumatologickými a kožnými autoimunitnými ochoreniami. Myotonická dystrofia typu 1 je autozomálne dominantné dedičné svalové ochorenie spôsobené patologickou expanziou CTG tripletu DMPK génu. V kazuistike popisujeme výskyt tymómu, troch zriedkavých autoimunitných ochorení v koexistencii s myotonickou dystrofiou typu 1 u jedného pacienta. Ide o raritnú kombináciu ochorení, ktorá doteraz nebola v odbornej literatúre popísaná.

Kľúčové slová: tymóm, autoimunitná tyreoiditída, polymyozitída, perikarditída, imunosupresívna liečba, myotonická dystrofia typ MD1

Autoimmune thyroiditis, polymyositis, pericarditis and thymoma coexisting with myotonic dystrophy type 1 - case report

Thymomas, the tumors of thymus, are typically associated with paraneoplastic autoimmune diseases. About 30% of thymomas develop myasthenia gravis (MG), 20% of thymomas can be associated with other neurological (polymyositis, dermatomyositis, neuromyotonia, limbic encephalitis, stiff person syndrome), endocrinological, haematological, cardiological, rheumatological and skin autoimmune diseases. Myotonic dystrophy type 1 is an autosomal dominant hereditary muscle disease. We describe in our case study the occurrence of thymoma, three rare autoimmune diseases in coexistence with myotonic dystrophy type I. in one patient. This disease combination is extremely rare, and has not been, until now, described in the literature.

Key words: thymoma, autoimmune thyroiditis, polymyositis, pericarditis, immunosuppressive treatment, myotonic dystrophy type I

Neurológia 2018; 13 (3): 129-132

Úvod

Epiteliálne nádory týmusu tymómy sú charakteristické asociáciou s paraneoplastickými autoimunitnými ochoreniami (asi u 50–60 % tymómov)^{1,2,3}. Príznaky autoimunitného ochorenia bývajú často prvým prejavom tymómu. Asi u 30 % tymómov sa vyskytuje myasténia gravis (MG)^{1,2,3,4,5,6}. Zriedkavejšie sa vyskytuje asociácia s inými neurologickými ochoreniami: polymyozitída a dermatomyozitída (DM), neuromyotónia a Morvanov syndróm, Lambertov-Eatonov myastenický syndróm (LEMS), stiff person syndróm, limbická encefalitída, chorea^{1,2,4}. Okrem neurologických autoimunitných ochorení sa môže objavovať aj asociácia s rôznymi endokrinnými, hematologickými, kardiologickými, reumatologickými, kožnými autoimunitnými ochoreniami^{1,2}. Pri tymómoch bol zaznamenaný súčasný výskyt viacerých autoimunitných ochorení postihujúcich rôzne systémy^{1,2,3}.

Polymyozitída (PM) je ochorenie zo skupiny autoimunitne podmienených zápalových myopatií, je sprostredkovaná celulórnou imunitou^(7,8). Po MG je druhým najčastejším neurologickým autoimunitným ochorením asociovaným s tymómom¹.

Myotonická dystrofia typu 1 (MD 1) je autozomálne dominantne dedičné hereditárne svalové ochorenie spôsobené patologickou expanziou CTG tripletu DMPK génu^(9,10). Je najčastejším geneticky podmieneným svalovým ochorením manifestujúcim sa v dospelom veku^(9,10).

V našej práci popisujeme raritnú asociáciu tymómu a troch autoimunitných ochorení (polymyozitída, autoimunitná tyreoiditída, perikarditída) v koexistencii s MD1 u jedného pacienta.

Kazuistika

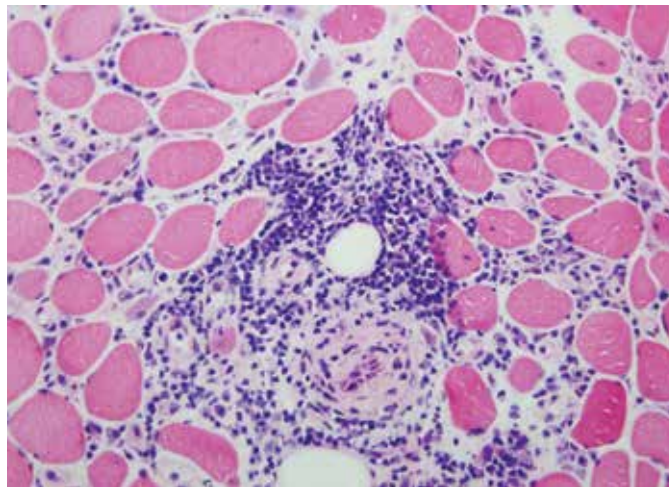
38-ročný pacient mal v minulosti diagnostikovanú autoimunitnú tyreoiditídu, dlhodobo bola v eutyroidnom stave. V rodi-

Obrázok 1. CT nález ohraničeného benígneho tymómu v prednom hornom mediastíne



ne sa nevyskytovali žiadne neuromuskulárne ochorenia. V máji 2014 pacient pozoroval zvýšené potenie, ponámahovú dýchavicu, zvýšenú únavu. V októbri 2014 bol vyšetrený obvodným lekárom, ktorý zistil fibriloflutter predsiení s rýchlou odpoveďou komôr. Pacient bol odoslaný za účelom hospitalizácie na rájonne interné oddelenie. Echokardiografickým vyšetrením srdca sa zistil obraz ťažkej perikarditídy. Na CT hrudníka sa potvrdili známky exsudatívnej perikarditídy a zistila sa solídna formácia v hornom prednom mediastíne charakteru benígneho tymómu (**obrázok 1**). Pacient bol konzultovaný na Klinike hrudnej chirurgie Univerzitetnej nemocnice Bratislava za účelom zváženia operačného zákroku. Začiatkom roku 2015 sa však objavili nové príznaky – myalgie a generalizovaná svalová slabosť. Zvýraznila sa už predtým pociťovaná intolerancia námahy a ponámahová dýchavica. Opakovane boli v sére pacienta zaznamenané zvýšené hladiny kreatínkinázy (CK) 20–25 ukat/l (norma do 2,83 ukat/l). Hrudný chirurg kontraindikoval tymecktómiu a odporučil diagnostické doriešenie v Centre pre neuromuskulárne ochorenia Neurologickej kliniky UN Bratislava – Ružinov v marci 2015. V objektívnom náleze bola prítomná výrazná generalizovaná svalová slabosť horných i dolných končatín, frontálna lyposť, ľahká kognitívna porucha. Pre častú asociáciu tymómov s MG sme v rámci diferenciálnej diagnostiky zvažovali MG, ako príčinu svalovej slabosti. Repetitívna stimulácia n. radialis (snímané z m. anconeus) bola bez dekrementu amplitúdy a arey CMAP. Titre autoprotlátok proti acetylcholínovým receptorom (AChR) a svalovo špecifickej kináze (MuSK) boli negatívne. Diagnóza MG sa vylúčila. V natívnej elektromyografii (EMG) z m. tibialis anterior sa zistila myogénna prestavba akčných potenciálov motorických jednotiek, myotonické výboje, spontánna aktivita (pozitívne ostré vlny, fibrilácie). Skríningovým vyšetrením suchej kvapky krvi sa zistili normálne aktivity alfa-glukozidázy, vylúčila sa Pompeho choroba. Očným vyšetrením sa zistili známky presenilnej katarakty bilaterálne. Pre klinický nález myalgii, svalovej slabosti, opakovanú eleváciu CK v sére, myogénny nález na EMG a známu asociáciu tymómov s polymyozitídou sme ordinovali svalovú biopsiu z m. rectus femoris I. sin. Zistili sa chronické myogénne zmeny (veľkostné abnormality, početné interné

Obrázok 2. Histopatologický nález z m. rectus femoris I. sin. (H & E, 400x): Abnormality vo veľkosti vlákien, difúzne známky ťažkej chronickej aktívnej inflamácie, nekrózy svalových vlákien, fagocytóza, bazofilné regenerujúce vlákna, bez inklúzných častíc vo vláknach, difúzne denzná endo + perimyziálna zápalová celulizácia, často objemné lymfoidné agregáty, predominantne T-bunky (imunohistochemicky CD3+)



jadrá, atrofia vlákien I. typu, „nuclear clumps“) a zároveň významné zápalové infiltráty a nekroticko-fagocytické zmeny (**obrázok 2**). Histopatológ hodnotil nález ako kombináciu zmien typu polymyozitídy v teréne chronicky prebiehajúceho ochorenia z okruhu dystrofických myopatií.

Pacient splnil medzinárodne akceptované diagnostické kritériá podľa Bohana a Petera¹¹ pre definitívnu diagnózu polymyozitídy – svalová slabosť, elevácia CK, pozitívny EMG nález, pozitívny histopatologický nález. Niektoré klinické nálezy pri neurologickom vyšetrení a výsledky paraklinických vyšetrení boli netypické pre polymyozitídu. Frontálna lyposť, ľahký kognitívny deficit, juvenilná katarakta, myotonické výboje v natívnej EMG, fibriloflutter predsiení a generalizovaná svalová slabosť patria ku klinickému obrazu myotonickej dystrofie typ MD 1^(9,10). Realizovali sme molekulárno-genetické vyšetrenie, ktorým sa zistila patologická expanzia CTG tripletu v géne pre DMPK, ktorá potvrdila diagnózu MD1.

V apríli 2015 sme ordinovali kombinovanú imunosupresívnu liečbou polymyozitídy – prednizón v úvodnej dávke 90 mg/deň a azatioprin v dávke 100 mg/deň. V rámci liečby fibriloflutteru mal ordinované antiarytmiká a antikoagulanciá. Pre pretrvávajúcu intermitentnú blokádu prevodu vzruchu na komory 3-4:1 bola v Národnom ústave srdcovo-cievnych chorôb (NÚSCH) vo februári 2016 vykonaná elektrická kardioverzia.

Pri uvedenej imunosupresívnej liečbe došlo k výraznému zlepšeniu svalovej sily, vymizli myalgie, vysoké hladiny CK pri kontrolách postupne klesli na normu. Dosiahla sa výrazná redukcia perikardiálneho výpotku, regresia veľkosti tymómu podľa opakovaných CT kontrol, perzistuje sínusový rytmus. Azatioprin bol neskôr z liečby vysadený, lebo indukoval eleváciu hepatálnych enzýmov, pokračovali sme v dlhodobej liečbe prednizónom. U pacienta boli pri poslednej kontrole v októbri 2018 prítomné len svalové príznaky z myotonickej dystrofie MD1 – mierna slabosť v končatinovom svalstve, intolerancia veľkej fyzickej záťaže, ponámahová dýchavica pri väčšej fyzickej činnosti. PM je na udržiavacej dávke prednizónu 20 mg/deň vo farmakologickej remisii. Tymecktómia nebola indikovaná vzhľadom na veľkostnú redukciu tymómu potvrdenú opakovanými CT

vyšetreniami mediastína. Z odbornej literatúry je známe, že dlhodobá kortikoterapia dokáže spôsobiť redukciu veľkosti aj malígneho tymómu^(2,12).

Diskusia

Tymómy patria medzi epiteliálne nádory týmusu, tvoria asi 20 % nádorov mediastína^(1,2,3). Približne polovica tymómov je diagnostikovaná náhodne rádiodiagnostickým vyšetrením u asymptomatického pacienta^(2,3,6). Symptómy nádorov týmusu môžu byť dané lokálnym rastom tumoru v mediastíne, alebo ide o manifestáciu paraneoplastického syndrómu^(1,2,3,6). Klinické prejavy tymómov môžu byť nešpecifické, patria k nim bolesti v oblasti hrudníka, dýchavica, suchý kašeľ, singultus, dysfónia alebo syndróm hornej dutej žily^(2,3). 2/3 tymómov sú benígne, 1/3 sú malígne^(1,2,3,6). Malígne tymómy majú invázivný rast, extratorakálne metastázy sú zriedkavé (5 %) ^(1,2,3,6). Postihujú obličky, extratorakálne lymfatické uzliny, pečeň, mozog, nadobličky, štítnu žľazu a kosti². Pre tymómy je najčastejšia mnohotvárná klinická manifestácia asociovaných paraneoplastických autoimunitných ochorení^(1,2,3) (pozri text vyššie). U nášho pacienta boli prvými príznakmi námahová dušnosť a potenie, ktoré ho priviedli k lekárovi. Mohlo ísť o kombináciu lokálnych prejavov tymómu v kombinácii so symptómami konkomitantnej perikarditídy či fibriloflutteru predsiení. Tymóm bol potvrdený na základe opakovaných CT vyšetrení mediastína a PET CT mediastína. Operačné riešenie bolo hrudným chirurgom kontraindikované pre závažnú heterogénnu klinickú symptomatológiu. Polymyozitída (PM) je autoimunitné ochorenie sprostredkované celulárnou imunitou, autoimunitná reakcia je primárne namierená proti priečne pruhovaným svalovým bunkám^(2,7,8). PM sa manifestuje po 20. roku života, častejšie postihuje ženy ako mužov^(7,8). Manifestuje sa symetrickou slabosťou flexorov šije a symetrickou slabosťou svalstva ramenného a panvového pletenca, asi jedna tretina pacientov má dysfágiu^(7,8). Myalgie sú časté, obligátne sú prítomné pri akútnom a subakútnom vývoji PM. Pri PM je typicky zvýšená hladina CK, obvykle 5–50-násobne nad hornú hranicu normy^(7,8,11). Pri PM sú dominujúcimi histologickými nálezmi endomyziálne T-CD8+ lymfocytárne infiltráty okolo svalových vlákien a s inváziou do nich, variabilita veľkosti priemeru svalových vlákien, disperzné nekrotické a regenerujúce svalové vlákna, zrnčenie interstícia – endomyzia aj perimýzia^(7,8). EMG vyšetrením sa zisťuje zvýšená inzerčná a spontánna aktivita (fibrilačné potenciály, pozitívne ostré vlny, pseudomyotonické výboje, komplexné repetitívne výboje)^(7,8). Akčné potenciály motorických jednotiek majú krátke trvanie, nízku amplitúdu a polyfázický charakter⁷. Pre definitívne určenie diagnózy PM sú medzinárodne akceptované kritériá podľa Bohana a Petera⁽¹¹⁾: 1. Klinické kritériá. 2. Zvýšená hladina sérovej CK. 3. Myogénny nález v natívnej EMG. 4. Histopatologický nález. Diagnóza PM je definitívna pri splnení všetkých 4 diagnostických kritérií⁽¹¹⁾. Základom liečby PM je imunosupresívna liečba. Liekom voľby je prednizón v iniciálnej dávke 1–1,5 mg/kg denne^(2,7,8). Po dosiahnutí dobrého terapeutického efektu sa dávka postupne znižuje^(7,8). V prípade ťažkej symptomatiky vyžadujúcej dlhodobú kortikoterapiu alebo veľmi vysoké dávky kortikoidov je indikovaná kombinácia s imunosupresívnym prípravkom – najčastejšie azatioprín v dávke 1–3 mg/kg denne^(2,7,8). Alternatívne sa používa cyklofosamid alebo cyklosporín A⁽⁷⁾. Náš

pacient jednoznačne splnil kritériá Bohana a Petera na stanovení definitívnej diagnózy PM. Klinicky bola prítomná svalová slabosť akcentovaná v oblasti pletencov. EMG vyšetrením sa zistili typické myogénne zmeny vo vyšetrených svaloch. Opakovane sme zistili zvýšené hladiny CK v sére. V histologickom obraze boli dominujúce významné zápalové a nekroticko-fagocytické zmeny typické pre PM. Na základe splnenia diagnostických kritérií sme ordinovali kombinovanú imunosupresívnu liečbu (prednizón, azatioprín). Dosiahli sme výrazné zlepšenie svalovej sily, ústup myalgii a pokles hladiny CK na normu. Jednoznačne pozitívny efekt imunoterapie tiež podporil diagnózu PM.

Myotonické dystrofie predstavujú najčastejšie svalové dystrofie v dospelosti^(9,10). Sú charakterizované progresívnou, geneticke podmienenou degeneráciou kostrových svalov. Od ostatných svalových dystrofií sa však líšia ďalšími dvomi fenoménmi – myotóniou a viacerými orgánovými poruchami, ktoré postihujú okrem priečne pruhovaného svalstva hladké svaly, oči, srdce, mozog^(9,10). MD 1 je autozomálne dominantne dedičná choroba podmienená patologickou trinukleotidovou expanziou CTG tripletu v DMPK1 géne. Pre MD 1 je typický fenomén anticipácie – v najstaršej generácii postihnutie vzniká v neskorom veku a je klinicky mierne, v ďalších generáciách sa vek prvých príznakov a závažnosť klinických príznakov stupňujú^(9,10). Typický klinický obraz v dospelosti sa manifestuje obvykle medzi 20.–30. rokom života, vzácne okolo 40 rokov veku^(9,10). Prítomné sú svalové príznaky: svalová slabosť postihujúca predominantne distálne svalové skupiny končatín (extenzory nohy a prstov, flexory ruky a prstov), slabosť mimických svalov (hypomímia, pootvorené ústa), semiptóza viečok, a myotónia postihujúca končatinové svaly, svaly tváre, jazyka a trupu^(9,10). Myotonické príznaky sú však pri MD 1 menej vyjadrené než u kongenitálnych myotónií, môžu aj chýbať^(9,10). Objavujú sa aj ďalšie multiorgánové príznaky: kardiologické (arytmie, AV blokády, náhla srdcová smrť), respiračné (zníženie vitálnej kapacity pľúc, nadmerná denná spavosť), očné (subkapsulárna katarakta), endokrinologické (DM 2. typu, testikulárna atrofia), gastrointestinálne (zápcha, hnačka, pseudoobštrukcia, porucha análneho sfinkteru, abdominálne koliky) a kognitívne (kognitívny deficit, mentálna retardácia, neuropsychologické zmeny)^(9,10). U nášho pacienta sa okrem príznakov PM zistili aj klinické a laboratórne prejavy typické pre MD1 – frontálna lysosť, pomerne výrazné postihnutie distálnych svalov končatín, karaktakta bilaterálne, myotonické výboje v natívnej EMG, poruchy kardiálneho rytmu. Tieto zmeny sú typické pre fenotyp MD 1, diagnózu sme definitívne potvrdili molekulárno-genetickým vyšetrením. Pacient nemal pozitívnu rodinnú anamnézu. Môže ísť o de novo mutáciu, prípadne sa uplatnil fenomén anticipácie s nevýraznými klinickými prejavmi u jedincov v predchádzajúcich generáciách.

U nášho pacienta bol diagnostikovaný tymóm, autoimunitná tyreoiditída, exudatívna perikarditída, polymyozitída a myotonická dystrofia typ 1. Asociácia tymómu s viacerými autoimunitnými ochoreniami je známa, niekoľko prípadov sme popisali u našich pacientov^(2,6,13,14). Súčasná koexistencia tymómu, myasténie gravis a myotonickej dystrofie typ 1 bola popísaná v odbornej literatúre len dvomi zahraničnými autormi^(15,16). V našej práci popisujeme raritnú kombináciu tymómu a troch autoimunitných ochorení (tyreoiditída, polymyozitída, perikarditída) v koexistencii s myotonickou dystrofiou MD 1, ktorá nebola doteraz v odbornej literatúre popísaná.

Záver

U pacienta s tymómom treba vždy myslieť na asociáciu s autoimunitnými ochoreniami, ktoré sa môžu manifestovať súčasne aj viaceré, môžu postihovať rôzne orgány a systémy. U každého pacienta s tymómom a asociovanými autoimunitnými ochoreniami sa môže vzácné v náhodnej koexistencii vyskytnúť genetic-

ky podmienené neuromuskulárne ochorenie. V diagnostickom procese si preto treba všímať tzv. „red flags“ (varovné príznaky) upozorňujúce na prítomnosť neobvyklého geneticky podmieneného neuromuskulárneho ochorenia, u nášho pacienta išlo o myotonickú dystrofiu typu MD1.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka
Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
e-mail: ivan.martinka@gmail.com

Literatúra

1. Špalek P. Tymómy a paraneoplastická imunita. *Cesk Slov Neurol N* 2002; 65/98: 367-373.
2. Špalek P. Thymomy, myasthenia gravis a autoimunitní onemocnění - pohled klinika. V: *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Ed. J. Piřha a kol. Maxdorf Jesenius 2010: 236-254.
3. Rajec J, Varga I. Malígne epitelové nádory týmusu. *Onkológia* 2012; 7: 189–191
4. Špalek P, Schnorrer M, Krajč T. Imunopatogenéza paraneoplastickej myasténie gravis asociovanej s tymómom. *Neurológia* 2010; 5 :7–11.
5. McCombe P, Meenakshi R, Henderson R. A case series of patients with autoimmune myasthenia gravis in association with invasive thymoma. *J Clin Neuromusc Dis* 2016; 17:129–134.
6. Martinka I, Fulová M, Schnorrer M, Cibulčík F, Špalek P. Myasténia gravis asociovaná s tymómom – súbor pacientov v Slovenskej republike (1978–2015). *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112: 552-559.
7. Špalek P. Zánětlivé myopatie - patogeneze, diagnostika a léčba. *Postgrad Med* 2008; 10: 926-936.
8. Distad BJ, Amato AA, Weiss MD. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Opt Neurol* 2011;13: 119–130
9. Mazanec R, Muřová Z. Myotonické dystrofie. *Neurol praxi* 2012; 13:183–187.
10. Radvánszky J, Špalek P, Kádaři L. Register a molekulárna diagnostika myotonickej dystrofie na Slovensku. *Neurológia* 2013; 8: 33-38.
11. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
12. Tandan R, Taylor R, DiCostanzo DP. Metastasizing thymoma and myasthenia gravis. Favorable response to glucocorticoids after failed chemotherapy and radiotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1286-1290.
13. Špalek P, Schnorrer M, Cibulčík F. Kombinovaný výskyt akútnej myasténie gravis a akútnej polymyozitídy u troch pacientov, u dvoch v asociácii s tymómom. *Rozhl Chir* 2000; 79: 468-470.
14. Spalek P, Hancinova V, Schnorrer M, Vincent A. Thymomas, myasthenia gravis, associated autoimmune diseases and antibodies against antigens at neuromuscular junction. *Eur J Neurol* 2006; 13 (Suppl 2): 255-256.
15. Feyma T, Carter GT, Weiss MD. Myotonic dystrophy type I coexisting with myasthenia gravis and thymoma. *Muscle Nerve* 2008; 38: 916-920.
16. Ekmekci O, Karasoy H, Bademkiran F, Akkus DE, Yuçeyar N. Myasthenia gravis and thymoma coexisting with myotonic dystrophy type I. *Neuromusc Dis* 2014; 24: 40-42.