

Paraneoplastická polymyozitida u karcinomu prostaty – kazuistika

Paraneoplastic Polymyositis – a Case Report

Souhrn

Pro diagnostiku myopatie je důležitý klinický obraz, biochemické a EMG nálezy, nezbytná a pro další diferenciaci myopatie nezastupitelná je biopsie svalu. U staršího muže s polymyalgiemi a rychlým rozvojem svalové slabosti včetně přepadání hlavy s dysfagií byla diagnostikována polymyozitida s fokálními endomyziálními CD8+ lymfocytárními infiltráty ve svalové biopsii. Při hospitalizaci byl zjištěn pokročilý karcinom prostaty a v mozkomíšním moku anti-Ri paraneoplastické protilátky. Jednalo se tedy o paraneoplastickou polymyozitidu, která se u karcinomu prostaty vyskytuje výjimečně.

Abstract

Clinical findings, biochemical results and EMG investigation are important in the diagnosis of myopathy, and muscle biopsy is unavoidable for its further differentiation. In an older man with muscle pain and rapid development of muscle weakness with head-drop and dysphagia, polymyositis with focal endomyzial CD8+ lymphocytic infiltrates was diagnosed on muscle biopsy. Once the patient had been hospitalized, an advanced carcinoma of the prostate and anti-Ri paraneoplastic antibodies were found. A paraneoplastic polymyositis was diagnosed, which is a rare diagnosis in patients with prostate cancer.

J. Latta¹, J. Zámečník², E. Ehler¹

¹ Neurologická klinika FZS UP a Pardubická krajská nemocnice, a.s.

² Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN v Motole, Praha



MUDr. Jan Latta
Neurologická klinika
FZS UP a Pardubická krajská nemocnice, a.s.
Kyjevská 44
530 03 Pardubice
e-mail: janci82@gmail.com

Přijato k recenzi: 2. 5. 2011

Přijato do tisku: 16. 5. 2011

Klíčová slova

dysfagie – slabost šijových svalů – EMG – kreatinkináza – svalová biopsie – paraneoplastická polymyozitida

Key words

dysphagia – neck muscles weakness – EMG – creatin kinase – muscle biopsy – paraneoplastic polymyositis

Úvod

Paraneoplastické syndromy se vyskytují asi u 8 % nemocných s nádory [1]. Mezi paraneoplastické syndromy patří řada neurologických projevů – senzitivní či senzitivně-motorická polyneuropatie, senzitivní neuronopatie, stiff-person syndrom a paraneoplastická polymyozitida [2]. Tyto syndromy jsou podmíněny působením protilátek, které lze prokázat v séru nemocných. Pokud jsou ve sva-lech výrazně zastoupeny infiltráty lymfocytů, tehdy se jedná o polymyozitidu [3]. A u této polymyozitidy je nutno zvážít pa-

raneoplastickou patogenezí. Pokud převažují nekrotické změny svalových vláken a infiltráty chybí, nález se pak označuje jako paraneoplastická nekrotizující myopatie [4]. Postižení svalů u nádorových onemocnění není časté. Vyskytuje se u mužů s nádory plic, prostaty, zažívacího traktu a u žen s gynekologickými nádory a karcinomem prsu [5]. Jedná se o buď polymyozitidu s rychlou progresí, anebo o dermatomyozitidu s primárním postižením cév [2,6].

Na Neurologické klinice v Pardubicích jsme hospitalizovali staršího muže s bo-

lestmi svalů a rychlým rozvojem svalové slabosti. V rámci diagnosticko-terapeutického procesu jsme se seznámili s mnoha důležitými klinickými fakty i výsledky pomocných vyšetření. Jsme přesvědčeni, že tyto informace jsou nejen zajímavé, ale mají i velký význam pro racionální postup. Proto jsme se rozhodli publikovat toto kazuistické sdělení.

Kazuistika

Jednasedmdesátiletý muž byl v prosinci 2009 přijat na neurologickou kliniku pro dva měsíce rychle progredující slabosti šijového

svalstva s přepadáním hlavy až ke sternu, od počátku s poruchou polykání, s kašlem při polykání s opakovanou aspirací, celkovou slabostí. Již od srpna 2009 si stěžoval na bolesti svalů a kloubů, otoky kloubů, zhoršené dýchání. Proto byl přijat na interní kliniku, kde koronarograficky prokázána nemoc tří tepen. Nález byl indikací k provedení aorto-koronárního bypassu, avšak pro nejasné svalové onemocnění byla pouze zavedena duální antiagregační léčba. V říjnu a listopadu prodělal opakovanou aspirací s následnou pneumonií.

V předchorobí byla v roce 1989 provedena operace hiátové hernie, v roce 1994 prodělal infarkt myokardu, od té doby se léčí pro hypertenzi a hyperlipoproteinemii. Před třemi lety byla zjištěna benigní hypertrofie prostaty.

Nemocný užíval Anopyrin (100 mg), Plavix (75 mg), Betaloc ZOK 15 mg, Tritace 1,25 mg, Prednizon 10 mg, Furon 10 mg, Diclofenac Duo při bolesti. Statin (Ortonal 20 mg) byl vysazen již před dvěma měsíci.

Při přijetí na neurologii byl nemocný velmi pomalý, měl unavený vzhled, pomalou řeč, hlava přepadala až k hrudní kosti. Obtížně dotáhl pohled do stran, bez diplopie, patrové oblouky byly níže uloženy, avšak zvedaly se symetricky, pomalá diadochokinéza jazyka, na HK byl zadržovaný pokles paží oboustranně a přitom měl silný stisk rukou. Nalezli jsme výrazné oslabení trupových a kořenových svalů končetin s atrofii. Chůze byla nestabilní, kolébavá, měl tendenci k záklonu trupu a nesvedl dřep. Palpace svalů paží i šíje byla bolestivá.

V laboratoři bylo nalezeno ALT 1,88 ukat/l (0,10–0,78), AST 3,72 ukat/l (0,05–0,72), CK 65,83 ukat/l (0,58–3,87), CKMB 7,24 ukat/l (0,00–0,10), přitom normální hodnoty bilirubinu (8 umol/l), GMT (0,39 ukat/l). Volný myoglobin v séru byl 1574 µg/l (25,0–72,0). PSA byla zvýšena 22,1 ng/ml (0,00–4,00).

V likvoru bez buněk, bílkovina 0,44 g/l, mírná elevace beta-2-mikroglobulinu, po-

zitivita anti-Ri a ANNA 2, s podezřením na paraneoplastický syndrom (Topelex, Praha).

EMG byly nalezeny velmi četné fibrilace, pozitivní vlny, místy fascikulace. Akční potenciály motorických jednotek byly převážně užíší a nižší, často polyfázické (až 29 %), avšak malá část z nich měla vyšší amplitudu a delší trvání (tab. 1). Senzitivní i motorická neurografie vykazovaly normální nález.

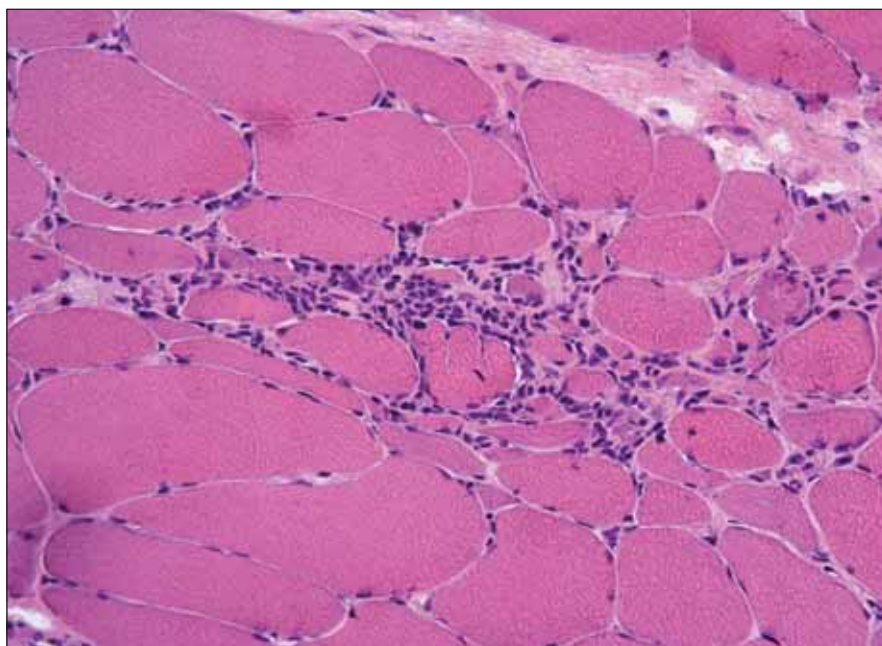
V biopsii m. biceps brachii vpravo byl nalezen myozitický vzorec změn s fokální endomyziální CD8+ lymfocytární infiltrací při silné difuzní expresi HLA-1 na povrchu. IBM-inkluze při elektronmikroskopickém vyšetření nebyly nalezeny. Biopsie svědčila pro polymyozitidu (obr. 1, 2).

Při urologickém vyšetření zjištěna zvětšená prostata a provedena punkční biopsie prostaty. Byl diagnostikován karcinom prostaty s následnou urologickou operační i medikamentózní léčbou. Terapie

polymyozitidy byla zahájena intravenózní aplikací metylprednizolonu (1 g po pět dnů) s následným perorálními podáváním prednizonu v denní dávce 80 mg. Po třech týdnech došlo k poklesu hladiny kreatin kinázy a prednizon bylo možno postupně redukovat až na 30 mg obden. Došlo k podstatnému zlepšení myopatického syndromu, a to zejména slabosti šíjových svalů, polykání, abdukce paží. Nemocný velmi dobře toleroval léčbu karcinomu prostaty (operaci i chemoterapii) a po stabilizaci již nedošlo k dalšímu zhoršení myopatického nálezu. Nemocný je sledován praktickým lékařem a neurologem.

Diskuze

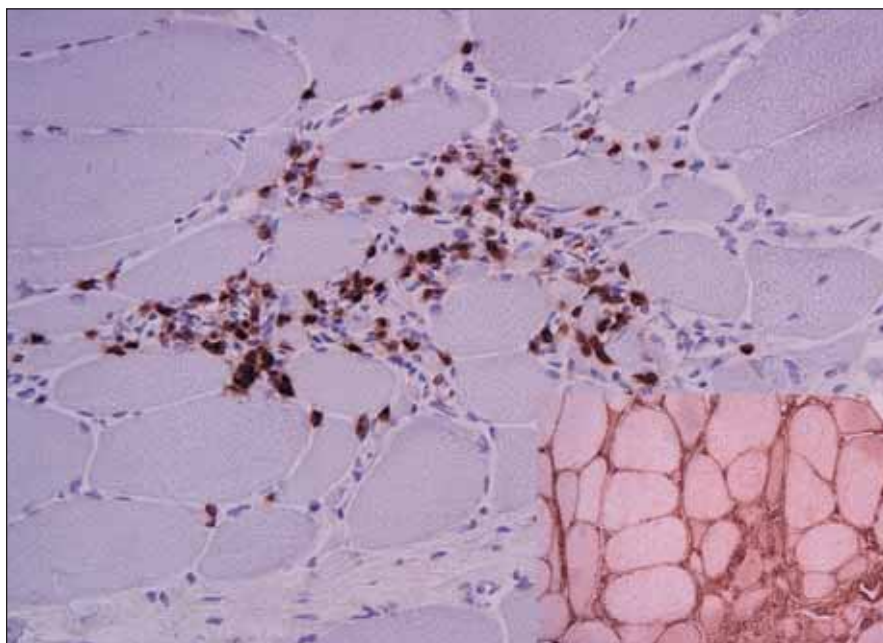
Klinický nález s bolestmi svalů, přepadáním hlavy, dysfagií, dysartrií, opakovanou aspirací a kořenovou slabostí zejména horních končetin je charakteristický pro myogenní poruchu [5,7,8]. Může se však vyskytovat i u neurogenních lézí, zvláště



Obr. 1. Polymyozitida – v přehledném barvení je zřetelný myopatický vzorec změn s kolísáním velikosti svalových vláken od normy po atrofii, s degenerací svalových vláken a přítomností endomyziálního lymfocytárního infiltrátu. Barvení hematoxylinem a eozinem, originální zvětšení 200x.

Tab. 1. Výsledky jehlové EMG našeho nemocného.

Sval	ST	Fibs/pv/fasc	Nábor	Amplituda (uV)	Trvání (ms)	Frekvence pálení (Hz)
L biceps brachii	4	3/0/1	1	570	6,27	< 14
L extensor dig comm	4	2/1/1	4/5	460	7,04	< 12
R vastus lateralis	3	3/1/2	1	320	6,20	< 15



Obr. 2. Imunohistochemický průkaz antigenu CD8 T lymfocytů zánětlivého infiltrátu.

Imunoperoxidázová metoda, zvětšení 200x. Výřez: Difuzní pozitivita povrchu svalových vláken v imunohistochemickém průkazu antigenu HLA-I. Imunoperoxidázová metoda, zvětšení 200x.

ALS či některých neuropatií (CIDP, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie). Přepadání hlavy (dropped-head syndrome) se vyskytuje u mnoha chorob a je předmětem rozsáhlé diferenciální diagnostiky (tab. 2). Bývá spojeno s dysartrií, dysfagií a následně i s epizodami aspirace, infekcí dýchacích cest i úbytkem hmotnosti [9]. U našeho nemocného se nejprve objevily bolesti svalů a po dvou měsících nárůst svalové slabosti s přepadáním hlavy, dysfagií a dysartrií. Nález při jehlové EMG nebyl jednoznačně myogenní (převážně užší a nižší MUP, ale některé s vyšší amplitudou a prodlouženým trváním; pří-

tomnost fascikulací), takže jsme v rámci diferenciální diagnostiky zvažovali i kombinaci s neurogenním postižením (motoneurony, axonální neuropatie) a diagnózu IBM (myopatie s inkluzními tělísky). Na podkladě biopsie svalu byla diagnostikována polymyozitida s endomyziálními infiltráty CD8+ T lymfocytů a difuzní expresí HLA-1 na povrchu svalových vláken.

Dosud byl popsán paraneoplastický syndrom přibližně u 100 nemocných s karcinomem prostaty. Většinou byl diagnostikován u nemocných s agresivní formou karcinomu prostaty a v pokročilém stadiu. Přitom ve více než 70 % byl paraneo-

plastický syndrom také iniciálním příznakem nádorového procesu a pouze u více než 20 % se jednalo o nemocné již s dříve diagnostikovaným karcinomem prostaty [10]. V dostupné literatuře byly popsány čtyři případy polymyozitidy u karcinomu prostaty, z nichž tři byly hodnoceny jako paraneoplastické syndromy a jeden jako sekundární – ve vztahu k léčbě nádoru acetátem leuprolidu. U dvou nemocných byla diagnóza stanovena na podkladě biopsie svalu [11–14]. Paraneoplastické poruchy kosterního svalu je možno rozdělit do dvou skupin. Polymyozitida se vyskytuje zřídka, má rychlou progresi, postiženy jsou převážně proximálně lokalizované svaly, symetricky, rozvoj je krátký (2–3 měsíce). Je zvýšená kreatinkináza a vyskytuje se malobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu, adenokarcinomu gastrointestinálního traktu [4,15,16]. U dermatomyozitidy stále probíhá diskuze, zda se jedná o pravý paraneoplastický syndrom. Je sdružena s výskytem anti-Jo-1 protilátek [8,15]. Primární je angiopatie svalových arterií vzniklá mechanismem působení protilátek. Vyskytuje se u adenokarcinomů (ovaria, plic, pankreatu, žaludku, kolorektálního) a non-hodgkinských lymfomů [2,6,17]. Biopsie svalu našeho nemocného prokázala endomyziální CD8+ lymfocytární infiltráty při silné difuzní expresi HLA-1 na povrchu. Klinický obraz s přepadáním hlavy, rychlou progresí, přítomností anti-Ri protilátek, vysoké hladiny kreatinkinázy i biopsie svalu svědčily pro paraneoplastickou polymyozitidu.

Polymyozitida je diagnostikována na podkladě klinického obrazu, laboratorního nálezu (vyšší ALT, AST, několika násobně CK, event. volný myoglobin v séru, aldoláza), svalové biopsie a EMG nálezu. Stanovení přesné diagnostiky polymyozitidy vyžaduje nejen vyhodnocení svalové biopsie, ale rovněž aktivní vyloučení jiných příčin klinického syndromu (tab. 3) [7,18].

Elektromyografické nálezy u akutní polymyozitidy se u 60–100 % nemocných vyznačují spontánní aktivitou s fibrilacemi, pozitivními vlnami a komplexními repetitivními výboji. Vysoká frekvence fibrilací a pozitivních vln je dle Oha [19] nápadným a charakteristickým rysem akutní polymyozitidy. Akční potenciály motorických jednotek (MUP) jsou krátké, mají nízkou amplitudu

Tab. 2. Různé příčiny slabosti šijového svalstva s přepadáním hlavy (dropped-head syndrom).

Myogenní	dystrofie (LGMD, FSH MD, MD, Beckerova), metabolické myopatie (deficit kyselé maltázy, deficit karnitinu), zánětlivé (IBP, PM, DM, nekrotizující myopatie, fokální myozitidy)
Neurogenní	ALS, spinální svalová atrofie, Kennedyho spinobulbární atrofie, CIDP
Lokální příčiny	osteoporóza, ankylozující spondylitida, zlomeniny obratle, cervikální spondylóza
Movement disorders	poruchy stoje a chůze věkem podmíněné, parkinsonismus, dystonie
Různé příčiny	hyperparatyreóza, paraneoplastické projevy

Tab. 3. Polymyozitida a další myogenní příčiny myopatického syndromu.

Polymyozitida
Myozitida s inkluzními tělísky
Dermatomyozitida bez kožních projevů
Overlap syndromu (myozitida jako součást jiné choroby pojiva)
Nekrotizující myopatie (sdružená s nádorem či jinou chorobou pojiva)
Myozitida s anti-Jo-1 či anti-SRP protilátkami (signal recognition particles)
Zánětlivá myopatie sdružená s infekcí (např. HIV, hepatitis B či C)
Svalové dystrofie (facioskapulohumerální, dysferlinopatie, limb-girdle dystrofie)
Proximální myotonická myopatie
Amyloidní myopatie
Metabolická myopatie s rabdomyolýzou
Endokrinní myopatie (např. hypotyreóza)
Lékově podmíněné myopatie (statiny, amiodaron)
Spinální svalová stropie (včetně Kennedyho choroby)
Polymyalgia rheumatica

a častou jsou polyfázické. Tyto „myogenní MUP“ se vyskytují u 89–100 % nemocných a vyznačují se rychlým náborem; sval má malou sílu kontrakce a přitom se rychle zapojuje velké množství malých jednotek. Je však charakteristické, že tyto MUP mají v počátečních fázích polymyozitidy normální frekvenci a že nedochází ke zrychlení tvorby výbojů motoneuronů („frekvence pálení“) jako odpověď na nízkou sílu kontrakce svalu. Až u pokročilé polymyozitidy se sníží časný nábor MUP, protože se více zapojují ty motoneurony, které se vyznačují rychlou stimulací („mají vyšší frekvenci pálení“) [4,20]. Pro chronickou polymyozitidu je charakteristické i delší trvání MUP s asynchronií MUP [21]. U těžkých polymyozitid dochází až k výpadku celých motorických jednotek [9]. EMG nález našeho nemocného byl charakterizován difuzní přítomností fibrilací, pozitivních vln i fascikulací. Přitom menší část MUP byla polyfázická a měla vyšší amplitudu, větší část spíše myogenní – krátkého trvání s nízkou amplitudou. EMG nález nebyl charakteristický pro myogenní lézi. Na podkladě EMG jsme uvažovali i o kombinaci s neurogenní či míšní poruchou. Nález fibrilací i pozitivních vln byl ekvivalentem léze membrány svalových vláken, tedy akutní a těžká léze svalových vláken.

Při komplexním pátrání po původu polymyozitidy jsme diagnostikovali karcinom prostaty (PSA i biopsie prostaty, scintigrafie skeletu). Vztah mezi nádorem a roz-

vojem svalových změn je zprostředkovan protilátkami [4,18,22]. V terapii paraneoplastické polymyozitidy se zdůrazňuje jak rychlý a výrazný efekt pulzu kortikoidů, tak i efekt léčby vlastního nádoru prostaty na tíži myopatického syndromu [1,9,14]. My jsme prokázali anti-Ri protilátky v likvoru. Po intravenózním podání 5 g metylprednizolonu s navazující perorální kortikoterapií došlo k výraznému zlepšení hybnosti, včetně zlepšení držení hlavy, poruchy polykání, abdukce paží. I když byl nemocný v předchorobí léze statiny, tyto léky byly vysazeny bez podstatnějšího zlepšení hybnosti. Naopak po zavedení kortikoterapie a zejména po zahájení léčby karcinomu prostaty se svalová síla podstatně zlepšila.

Závěr

U 71letého muže s bolestmi svalů, postupným rozvojem poruch polykání, dysartrií, přepadáním hlavy dopředu a oslabením paží jsme diagnostikovali polymyozitidu. Vzhledem k tomu, že jsme prokázali karcinom prostaty a k tomu i paraneoplastické protilátky (anti-Ri) v likvoru, jsme přesvědčeni, že se jednalo o polymyozitidu paraneoplastického původu. Toto naše podezření bylo potvrzeno zlepšením klinického nálezu po imunosupresi i po operační léčbě nádoru prostaty. Diagnostika této velmi vzácně se vyskytující polymyozitidy je založena na zhodnocení klinického obrazu, laboratorní aktivity (CK), EMG nálezu a potvrzena a blíže určena biopsií svalu.

Literatura

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(9): 838–854.
2. Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Neurologic Clinics* 1991; 9(4): 919–936.
3. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *New Engl J Med* 2003; 349(16): 1543–1554.
4. Amato AA, Russel JA. *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw Hill Medical 2007.
5. Minisini AM, Pauletto G., Bergonzi P, Fasola G. Paraneoplastic neurological syndrome and breast cancer. Regression of paraneoplastic neurological sensorimotor neuropathy in a patient with metastatic breast cancer treated with capecitabine: a case study and mini-review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105(2): 133–138.
6. Mowzoon N, Flemming KD. *Neurology board review: an illustrated study guide*. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press 2007.
7. Amato AA, Greenberg SD. Inflammatory myopathies. *Continuum* 2006; 12(3): 140–168.
8. Bednařík J et al. *Nemocnost kosterního svalstva*. Praha: Triton 2001.
9. Dalakas MC, Karpati G. Inflammatory myopathies. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC (eds). *Disorders of voluntary muscles*. 8th ed. Cambridge: Cambridge University Press 2010, 427–452.
10. Hong MK, Kong J, Namdarian B, Longano A, Grummet J, Hovens CM et al. Paraneoplastic syndromes in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7(12): 681–692.
11. Crayton H, Bohlmann T, Sufit R, Graziano FM. Drug induced polymyositis secondary to leuprolide acetate (Lupron) therapy for prostate carcinoma. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(5): 515–528.
12. Nakanishi S, Hatayama T. Adenocarcinoma of the prostate associated with anti Jo-1 antibody positive polymyositis. *Hinyokika Kyo* 2006; 52(4): 289–291.
13. Park Y, Oster MW, Olarte MR. Prostatic cancer with an unusual presentation: polymyositis and mediastinal adenopathy. *Cancer* 1981; 48(5): 1262–1264.
14. Tembe AG, Ramteke S, Joshi VR, Balakrishnan C. Dermatomyositis/polymyositis associated with malignancy: our experience with ten patients and review of relevant literature. *Internat J Rheum Dis* 2008; 11(3): 269–273.
15. Dalakas MC. The future prospects in the classification, diagnosis and therapies of inflammatory myopathies: a view to the future from the “bench-to-bedside”. *J Neurol* 2004; 251(6): 651–657.
16. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy. Clinical and pathologic features. *Neurology* 1998; 50(3): 764–767.
17. Suber TL, Casciola-Rosen L, Rosen A. Mechanisms of disease: autoantigens as clues to the pathogenesis of myositis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(4): 201–209.
18. Dankó K, Ponyi A, Molnar AP, András C, Constantin T. Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21(6): 594–598.
19. Oh SJ. *Clinical electromyography. Case studies*. Baltimore: Williams & Wilkins 1998.
20. Pourmand R. *Immune-mediated neuromuscular diseases*. Basel: Karger 2009.
21. Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ. *Neuromuscular function and disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2002.
22. Hewer E, Goebel HH. Myopathology of non-infectious inflammatory myopathies – the current status. *Pathol Res Pract* 2008; 204(9): 609–623.