

# Myozitida s protilátkami proti NXP2

## Myositis with anti-NXP2 antibodies

Vážená redakce, idiopatické zánětlivé myopatie, myozitidy, patří standardně do diferenciálně diagnostické rozvahy při subakutním rozvoji svalové slabosti, přestože roční incidence zdokumentovaných případů není vysoká – 11/1 000 000 obyvatel, incidence 25/100 000 [1]. Z obecné zkušenosti s klinickým obrazem a odezvou na imunosupresivní léčbu výrazně vybočuje případ mladého muže, u kterého jsme diagnostikovali myozitidu s pozitivitou protilátek proti nuclear matrix proteinu 2 (NXP2).

Třiatřicetiletý muž byl neurologem poprvé vyšetřen v listopadu 2020. Stěžoval si na 3 týdny trvající bolesti svalů, nevykonost a pozvolna postupující slabost. Jednalo se o doposud zdravého muže a potížím nepředcházely fyzické vypětí, vliv medikamentů či toxinů. Rodinná anamnéza byla stran myopatie negativní. Objektivně byl normální neurologický nález vč. trofiky a síly proximálních i distálních svalů, kůže byla bez exantému. Sérologické testy nevykazovaly abnormality kromě signifikantní elevace sérové kreatinkinázy CK-s 21  $\mu$ kat/l (referenční rozmezí 0,77–2,85) a myoglobinu 400  $\mu$ g/l (referenční rozmezí 0–110). V jehlové EMG vstupně dominovala patologická spontánní aktivita bez typické myogenní přestavby potenciálů motorických jednotek. K rozvoji objektivního oslabení svalové síly proximálních končetinových svalů ke stupni 3 svalového testu došlo během následujících 3 týdnů, souběžně s korelujícím EMG obrazem myopatie. Hladiny CK-s 120  $\mu$ kat/l a myoglobinu 2 441  $\mu$ g/l svědčily pro rhabdomyolýzu bez klinických či laboratorních známek selhání ledvin. V séru byla zjištěna vysoká pozitivita myozitických protilátek anti-NXP2 a hypoalbuminémie bez proteinurie. Klinický obraz bolestivé myopatie se zhoršoval, pacient zaznamenal nárůst hmotnosti o 8 kg, nápadná byla povšechná pastózní tuhost podkoží. Svalová biopsie v 9. týdnu potížím popsala fokální výskyt nekrotických vláken s úklidovou makrofagickou reakcí a disperzní přítomnost T-lymfocytů s imunofenotypem CD4 v intersticiu. Nález potvrdil diagnózu idiopa-

tické zánětlivé myopatie i přes už zavedenou léčbu intravenózními (i.v.) kortikoidy. Desátý týden potíží se projevila dysfagie. Pacient nadále neměl kožní afekce. Následně opakované podání plné dávky i.v. imunoglobulinů (2 g/kg) vedlo ke snížení hladin CK-s a myoglobinu-s, ale neovlivnilo těžký klinický stav. Do chronické medikace byl zaveden mykofenolát mofetil v dávce 2 g denně. MR svalů provedená v 12. týdnu trvání potíží prokázala výrazný difúzní edém svalů a podkoží (obr. 1), bez změny při kontrole ve 20. týdnu. Kontrolní EMG měla typický myopatický vzorec. PET CT vyloučila malignitu. Nezadržitelná progresse svalové slabosti vedla od 13. týdne onemocnění k imobilitě a nutnosti zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). Během hospitalizace byla 16. týden zjištěna pozitivita testu PCR na COVID-19. Přes absenci klinických projevů infekce byla vzhledem k imunosupresi zavedena léčba remdesivirem. Spontánní ventilace nebyla ovlivněna postupem choroby ani těmito okolnostmi. Léčebný postup a zvažovaná indikace rituximabu byla opakovaně konzultována s odborníky z Revmatologického ústavu v Praze a vedla k rozhodnutí tam pacienta v březnu 2020 přeložit. Pacient byl léčen tofacitinibem (inhibitorem Janus-kinázy), ale ani tato léčba nevedla ke stabilizaci či zlepšení stavu. Pro aspirační pneumonii a následný rozvoj multiorgánového selhání byl pacient 27. týden přeložen na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Motol. S infaustní prognózou byl následně přeložen na lůžko intenzivní péče v místě bydliště, kde v květnu 2020, 30 týdnů od začátku klinických projevů myozitidy, zemřel. Z důvodů restrikcí během pandemie COVID-19 pitva nebyla provedena.

Diagnóza našeho pacienta byla **idiopatická zánětlivá myopatie – adermopatická forma dermatomyozitidy s pozitivitou protilátek anti-NXP2**.

Termín idiopatické zánětlivé myopatie, myozitidy, zastřešuje více jednotek s podobným klinickým obrazem progredující svalové slabosti, signifikantní elevací CK a myoglo-

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**J. Junkerová<sup>1,2</sup>, M. Sabela<sup>1,2</sup>, E. Kovalová<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Katedra a centrum klinických neurověd, LF OU, Ostrava

<sup>2</sup> Neurologická klinika FN Ostrava



**MUDr. Jana Junkerová**

Neurologická klinika

LF OU a FN Ostrava

17. listopadu 1790/5

708 00 Ostrava-Poruba

e-mail: jana.junkerova@fno.cz

Přijato k recenzi: 18. 1. 2022

Přijato do tisku: 16. 3. 2022

binu v séru a různou mírou kožních či systémových příznaků. Kromě myozitidy s inkluzními tělísky (inclusion body myositis; IBM) klinik ani elektromyografista nerozezná tyto etiopatogeneticky unikátní typy. Stěžejní diagnostickými metodami jsou svalová biopsie a průkaz patologických protilátek v séru [2,3].

Typ protilátek a histopatologický nález u našeho pacienta vedl k diagnóze dermatomyozitidy (DM), přestože kožní projevy nemoci nebyly přítomny. Jde o raritní, tzv. adermopatický typ DM, pro který je asociace s protilátkami anti-NXP2 typická. V literatuře je tento typ označován i jako DMSD (dermatomyozitis sine dermatitis) [4].

Protilátky proti NXP2 jsou známy od roku 1997, ale až v roce 2007 jim byl přiřazen klinický a histopatologický obraz juvenilní DM s převážující či výlučně svalovou symptomatikou [3]. Formy s protilátkami anti-NXP2 tvoří 6 % idiopatických zánětlivých myopatií a 12 % DM. U juvenilních DM se protilátky anti-NXP2 vyskytují v 25 %, u adultních DM pouze v 10 % [4].



Obr. 1. MR stehy z 31. 1. 2021 (sekvence T2 kor 3D space, STIR) – difúzní edém svalů a podkoží.

STIR – short tau inversion recovery

Fig. 1. Thighs MRI from January 1, 2021 (T2 kor 3D space, STIR sequences) – diffuse edema of muscles and subcutaneous tissue.

STIR – short tau inversion recovery

Klinicky jsou vždy přítomny těžké projevy myopatie s výraznou elevací CK a myoglobinu v séru. Bolestivá svalová slabost postihuje všechny svalové skupiny končetin, trupu a polykací svaly. Právě dysfagie, rozvinutá časně a intenzivněji než u ostatních forem, je pro anti-NXP2 typ DM typická, vyskytuje se u 74 % případů [4]. Příčně pruhované svaly vč. svalů horní etáže jícnu, hladká svalovina střev a podkoží celého těla jsou výrazně edematózní, což způsobuje nárůst tělesné hmotnosti a redistribuci extracelulární a intracelulární tekutiny s obrazem hypoalbuminémie. Tyto změny lze velmi dobře zobrazit MR svalů, přičemž u anti-NXP2 negativních forem DM se tento obraz nevyskytuje [6]. Může se projevit i kalcinóza podkoží. Není vyšší výskyt intersticiálních plicních procesů, koincidenci s malignitami literární

práce potvrzují [7,8], ale i popírají [9]. Anti-NXP2 typ DM má rychlejší progresi, těžkou intenzitu svalové slabosti, polycyklický průběh a horší prognózu, způsobenou nedostatečnou odpovědí na imunosupresivní léčbu [9]. Mortalita této raritní formy DM není stanovena, kazuistiky ale vždy referují o těžkém průběhu a nutnosti využít kombinovanou imunosupresivní léčbu či nestandardní léčebné postupy. Léčba této i jiných refrakterních forem idiopatických zánětlivých myopatií by měla probíhat ve specializovaných centrech. Revmatolog je stěžejní součástí léčebného týmu – rozhoduje např. o využití inhibitorů Janus-kinázy v případě, že všechny jiné léčebné postupy nejsou dostatečně efektivní.

Případ našeho pacienta byl poučný. Pro stanovení správné diagnózy byl stěžejní

průkaz silné pozitivivity specifických protilátek v séru a histopatologický nále z svalové biopsie. Naše klinická zkušenost se shoduje s literárními poznatky o raritní anti-NXP2 formě DM – šlo o mladého muže, rychle progredující svalová slabost postihla kosterní i polykací svaly a vedla k imobilitě, byl přítomen masivní otok svalů a podkoží s nárůstem tělesné hmotnosti, nevyskytly se kožní příznaky, jako je heliotropní exantém a rash. Přes intenzivní imunosupresivní léčbu se nepodařilo zvrátit ani stabilizovat průběh choroby. Asymptomatická pozitivita one-mocnění COVID-19 průběh choroby neovlivnila. Komplikace velmi těžkého klinického stavu v rámci diagnózy anti-NXP2 formy DM vedly k úmrtí 8 měsíců od začátku potíží.

## Literatura

1. Vencovský J. Idiopatické zánětlivé myopatie. *Vnitř Lék* 2018; 64(2): 155–163.
2. Vencovský J. Idiopatické zánětlivé myopatie – některé novější aspekty. *Neurol Praxi* 2020; 21(6): 477–484.
3. Carstens PO, Schmidt J. Diagnosis, pathogenesis and treatment of myositis: recent advances. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(3): 349–358. doi: 10.1111/cei.12194.
4. Rogers A, Chung L, Shufeng L et al. The cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein-2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res* 2017; 69(12): 1909–1914. doi: 10.1002/acr.23210.
5. Inoue M, Tanboon J, Hirakawa S et al. Association of dermatomyositis sine dermatitis with anti-nuclear matrix protein 2 autoantibodies – NXP2. *JAMA Neurol* 2020; 77(7): 872–877. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0673.
6. Butt Z, Patel L, Das MK et al. NXP-2 positive dermatomyositis: a unique clinical presentation. *Case Rep Rheumatol* 2017; 2017: 4817275. doi: 10.1155/2017/4817275.
7. Schmidt JJ. Current classification and management of inflammatory myopathies. *Neuromuscul Dis* 2018; 5(2): 109–129. doi: 10.3233/JND-180308.
8. Allenbach Y, Benveniste O. Diagnostic Utility of auto antibodies in inflammatory muscle disease. *J Neuromuscul Dis* 2015; 2(1): 13–25.
9. Yan T, Zhang X, Yang H et al. Association of anti-NXP2 antibody with clinical characteristics and outcomes in adult dermatomyositis: results from clinical applications on a myositis-specific antibody. *Clin Rheumatol* 2021; 40(9): 3695–3702. doi: 10.1007/s10067-021-05667.