

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

АНАЛИЗ НА НОЗОЛОГИЧНАТА ПРИНАДЛЕЖНОСТ
НА БОЛНИТЕ С МУСКУЛНА ПАТОЛОГИЯ В УСЛОВИЯТА
НА СТАНДАРТНА РЕВМАТОЛОГИЧНА ПРАКТИКА

Д. Калинова и Р. Рашков

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София

Резюме. Мускулната патология включва широк спектър от болести, които общо се наричат миопатии. Миопатиите са класифицирани в няколко основни групи въз основа на етиопатогенезата: идиопатични възпалителни заболявания на мускулите – миозити (ИВМ), лекарствено индуцирани, ендокринни, токсични, метаболитни, инфекциозни миопатии, мускулни дистрофии. В ревматологичната практика е важно да се диференцират различните видове миопатии, от една страна, а от друга – да се разграничат от ревматичните заболявания, характеризиращи се с мускулна слабост, придружена или не с миалгии. Целта на изследването е да се направи анализ на нозологичната принадлежност на болните с мускулна патология в условията на стандартна ревматологична практика. Бяха проследени 60 пациенти – 47 жени и 13 мъже. При поставяне на диагнозата бяха използвани различни диагностични методи. Установихме идиопатични възпалителни заболявания на мускулите при 64,9% от пациентите; мускулни дистрофии – при 6,7%; ендокринни миопатии – при 5%; лекарствени миопатии – при 5%; токсични миопатии – при 1,7%; вирусни миозити – при 10%; миастенен синдром Eaton-Lambert – при 1,7%. Сред групата с идиопатични възпалителни заболявания на мускулите беше диагностициран дерматомиозит (ДМ) при 35,2% от болните; полимиозит (ПМ) – при 29,7%; миозит, припокриващ се с друго системно заболяване на съединителната тъкан (overlap миозит), – при 27%; тумор-асоцииран миозит – при 8,1%. Сред другите ревматични заболявания с водеща мускулна патология установихме 3 болни с полимиалгия ревматика и 2-ма – с фибромиалгия.

Ключови думи: нозологична принадлежност, мускулна патология, ревматологична практика

D. Kalinova and R. Rashkov. ANALYSIS OF NOSOLOGIC BELONGING OF PATIENTS WITH MUSCLE PATHOLOGY IN THE ROUTINE RHEUMATOLOGY PRACTICE

Summary. Muscle pathology includes broad spectrum diseases, which are referred to myopathies. Myopathies are classified in some main groups on the basis of etiopathogenesis – idiopathic inflammatory myopathies – (IIM), drug-induced, endocrine, toxic, metabolic, infectious myopathies, muscle dystrophy. In the rheumatology practice, it is important to differentiate a variety of myopathies on one hand, as to mark off rheumatic diseases characterized by muscle weakness and/or myalgia on the other hand. Aim of the study was to analyse nosologic entity of patients with muscle pathology in the routine rheumatology practice. Sixty patients (47 women and 13 men) were enrolled in this study. Different diagnostic methods were used to diagnose the patients. There were determined IIM in 64.9% of patients; muscle dystrophies – 6.7%; endocrine myopathies – 5%; drug-induced myopathies – 5%; toxic myopathies – 1.7%; viral myositis – 10%; Eaton-Lambert myastenic syndrome – 1.7%. Among patients with IIM, there were diagnosed dermatomyositis (DM) in 35.2%; polymyositis (PM) – 29.7%; myositis associated with other systemic diseases (overlap myositis) – 27%; tumor-associated myositis – 8.1%. Among other rheumatic diseases with muscle pathology, three patients with polymyalgia rheumatica and two patients with fibromyalgia were diagnosed.

Key words: nosologic belonging, muscle pathology, rheumatology practice

Мускулната патология включва широк спектър от болести, които най-общо се наричат миопатии. Миопатиите са заболявания на мускулите, които обикновено се характеризират с проксимална или дистална мускулна слабост, миалгии в покой, повишени или нормални серумни нива на мускулните ензими – креатинфосфокиназа (КФК),

лактатдехидрогеназа (ЛДХ), алдолаза. Различните **миопатии се развиват като резултат от:** индуциране на автоимунния отговор; генетични дефекти на структурни протеини; наследствени или придобити метаболитни нарушения; инфекции; директно токсично действие на различни лекарства, токсини; като придружаващи прояви

при тумори и системни заболявания на съединителната тъкан [11].

Миопатиите са класифицирани в няколко основни групи въз основа на етиопатогенезата [11]:

1. **Идиопатични възпалителни заболявания на мускулите – миозити (ИВМ).** Това са група аутоимунно медирано заболявания, включващи полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенилен миозит, миозит с включвания, миозит припокриващ се с други системни заболявания на съединителната тъкан (overlap миозит), тумор-асоцииран миозит [2].

2. **Лекарствено индуцирани и токсин-индуцирани миопатии.** Медикаментите с доказан миоцитотоксичен ефект са: кортикостероиди, колхицин, антималярици, пенициламин, статини, хидралазин, IFN- α , прокаинамид, тиазидни диуретици, цитостатици. Тези лекарства действат чрез различни механизми на мускулно увреждане – директен токсичен ефект, индуциране на имунномедиран отговор, или електролитни отклонения с токсичен ефект върху миоцитите [11, 12].

3. **Инфекциозни миопатии,** причинени от вируси (грип А и В, парагрип, аденовируси, ентеровируси особено Coxsackie вируси от група В, хепатит В и С, EBV, CMV, HIV и други), паразити, бактерии, гъби [7, 8].

4. **Метаболитни миопатии.** Разделят се на две групи: 1) първични метаболитни миопатии, включващи митохондриалните миопатии; миопатии, свързани с нарушения в синтеза на гликоген, липиди; 2) вторични – ендокринни миопатии при хиперкортицизъм, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, хиперпаратиреоидизъм; електролитни миопатии [11].

5. **Мускулни дистрофии (дистрофични миопатии).** Това са група наследствени заболявания, при които се развиват мускулна слабост и атрофия в резултат на прогресивна дегенерация на мускулите [9, 11].

6. **Мускулни каналопатии** – група болести, които се дължат на структурни промени на йонните канали на нервните и мускулните клетки, което води до нарушаване на нервно-мускулната трансмисия. Включват различни заболявания като миотонии, myasthenia gravis, синдром на Eaton-Lambert и др. [11].

7. **Неоплазми** (простата, дебело черво, гърди, бял дроб, панкреас) [4, 6, 10].

8. **Други причини.**

В ревматологичната практика е важно да се диференцират различните видове миопатии, от

една страна, а от друга – да се разграничат от ревматичните заболявания, протичащи с водеща мускулна слабост, придружена или не с миалгии [5].

В нашата страна липсват данни за нозологичната структура на миопатиите. Част от болните с мускулна патология посещават неврологичните кабинети, друга част се диагностицират и лекуват в дерматологичните клиники и част от болните търсят помощта на ревматолог.

Целта на изследването е да се направи анализ на нозологичната принадлежност на болните с мускулна патология в условията на стандартна ревматологична практика.

Задачи:

1. Да се определи нозологичната принадлежност на болните с водеща клинична картина мускулна слабост.

2. Да се определят честотата и видът на идиопатичните възпалителни заболявания (миозити) сред изследваните болни.

3. Да се определи видът на другите миопатии (лекарствени, токсични, ендокринни, вирусни, дистрофични) при включените пациенти.

4. Да се определят честотата и видът на другите ревматични заболявания, протичащи с водеща мускулна патология.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Пациенти

Включени са 60 пациенти (47 жени и 13 мъже), след предварително подписано информирано съгласие. Болните са подбрани чрез проспективен подбор в Клиниката по ревматология към УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ – София, за периода 2009-2011 г. Пациентите са селектирани въз основа на анаместични и клинични данни за мускулна слабост (проксимална и/или дистална), придружена или не с миалгии.

Диагнозата ДМ/ПМ беше поставена въз основа на диагностичните критерии на Bohan и Peter (1975), а при диагностициране на болните с миозит, асоцииран с друго системно заболяване – СЛЕ, ПСС, РА, синдром на Sjögren, бяха използвани диагностичните критерии за СЛЕ на ACR (1982 г.), ПСС на Mathies (1983 г.), за РА на ACR (1987 г.), за синдром на Sjögren на European American Consensual Group.

Пациентите са изследвани за HBsAg, анти-HCV IgM, антитела от клас IgM срещу коксаки вируси, EBV, CMV. Диагнозата вирусен миозит се основава на позитивирането на Ат от клас IgM срещу някои от посочените вируси.

Диагнозата тумор-асоцииран миозит е поставена след установяване на карцином. Търсени са карциноми на простатата, дебелото черво, гърдата, панкреаса, белите дробове чрез съответните инструментални изследвания и туморни маркери.

Пациентите с мускулни дистрофии са диагностицирани чрез съответните клинични, лабораторни, хистологични и генетични изследвания.

Диагнозата фибромиалгия е поставена въз основа на критериите на ACR (1990 г.), с тестове и проведена долориметрия с долориметър.

Методи

1. Преглед на болния.

1.1. Оценка на състоянието на мускулатурата.

1.1.1. Мускулна слабост. Оценява се чрез табуретъчен тест, стоене на пръсти, клякане, вдигане на ръце, измерване на мускулната сила чрез силомер.

1.1.2. Болка – спонтанна, при усилие и при долориметрия.

1.1.3. Хипотрофия, хипертрофия, атрофия, оточност, уплътнения.

1.2. Пълен статус на опорно-двигателния апарат.

1.3. Физикален и неврологичен статус.

2. Лабораторни данни за промяна в количеството на мускулните ензими – креатинфосфокиназа (КФК) и лактатдеhidрогеназа (ЛДХ); изследване на острофазови показатели за възпалителна активност – скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), С-реактивен протеин, фибриноген; изследване на чернодробните ензими за диференциране на чернодробно засягане, съответно аланин аминотрансфераза (АЛАТ), аспартат аминотрансфераза (АСАТ), гама-глутамилтранспептидаза (ГГТ), алкална фосфатаза (АФ).

3. Имунологични изследвания. Изследване на антинуклеарни антитела (ANA) чрез ELISA метод или индиректна имуофлуоресценция. Типизиране на антитела срещу екстрахируеми нуклеарни антигени чрез ELISA метод, съответно анти-dsDNA, анти-SSa, анти-SSb, анти-Sm, анти-RNP, анти-Scl-70, анти-CENT, анти-Jo-1. Изследване на различни миозит-специфични антитела (MCAT) и миозит-асоциирани антитела (MAAT) чрез имуоблот метод (анти-OJ, анти-EJ, анти-PL-7, анти-PL-12, анти-SRP, анти-Mi-2, анти-Ku, анти-Ro52, анти-PM/Scl75, анти-PM/Scl100). Изследване на ревматоиден фактор по изотипове IgG, IgM, IgA; изследване на анти-

тела срещу цитрулинирани пептиди (анти-CCP). Изследване на антифосфолипидни антитела – антикардиолипинови (ACL), анти- β_2 GPI, антитела срещу протромбин чрез ELISA метод.

4. Вирусологични изследвания. Изследване на антитела от клас IgM срещу коксаки вируси, грипни, парагрипни вируси, EBV, CMV, анти-HCV IgM, HBsAg.

5. Електроневромиография (ЕНМГ).

6. Кожно-мускулна биопсия.

7. Изследване на щитовидни хормони – TSH, FT4, FT3, TAT, MAT.

8. Изследване на туморни маркери – CA125, CA15-3 (при жени); PSA (при мъже); CEA, CA19-9 (при двата пола).

9. Долориметрия.

10. Генетични изследвания.

11. Образни изследвания – конвенционални рентгенографии; ехография на коремни органи, сърце, опорно-двигателен апарат; компютърна томография на гръден кош, корем; ядреномагнитен резонанс.

РЕЗУЛТАТИ

В условията на стандартна ревматологична практика установихме нозологичната принадлежност на болните с водеща клинична картина на мускулна слабост (фиг. 1).

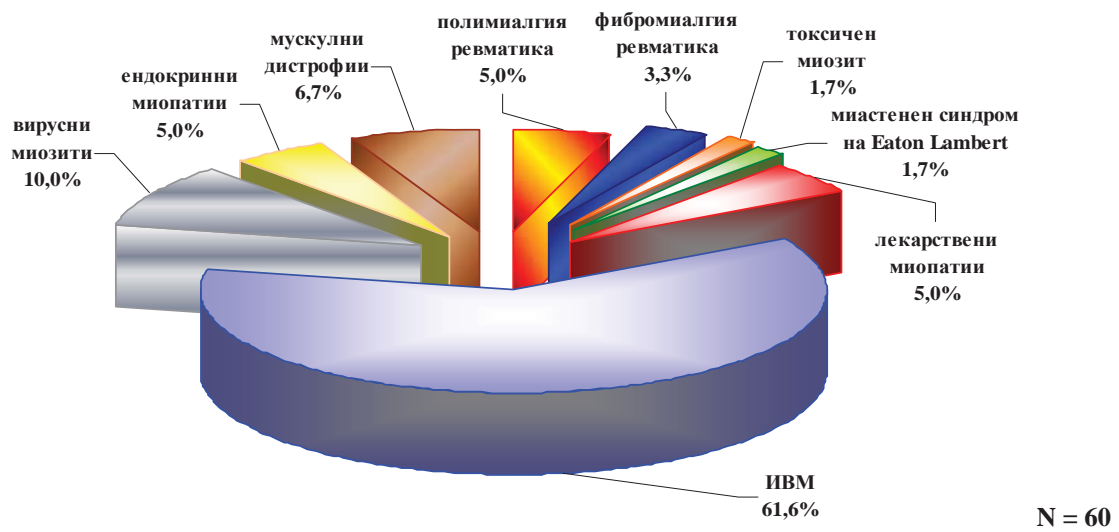
Диагностицирахме идиопатични възпалителни заболявания на мускулите при 37 от изследваните пациенти (64,9%), вирусни миозити – при 6 болни (10%), ендокринни миопатии – при 3 (5%), лекарствени миопатии – при 3 (5%), токсичен миозит – 1 (1,7%), дистрофии – при 4 (6,7%), миастенен синдром на Eaton-Lambert – при 1 (1,7%).

Идиопатичните възпалителни заболявания на мускулите са разпределени и показани на фиг. 2.

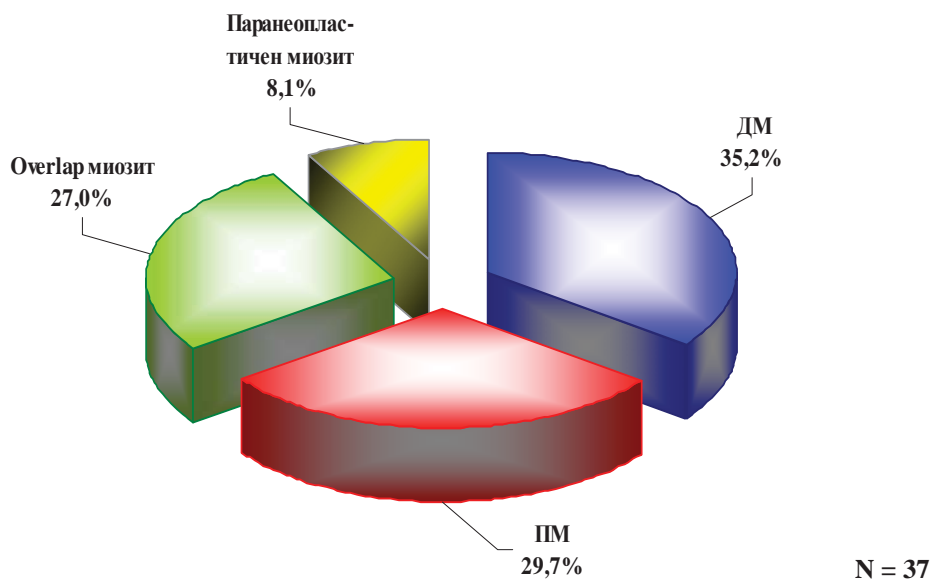
Сред групата болни с ИВМ установихме ДМ при 13 от пациентите (35,2%), ПМ – при 11 (29,7%), миозит, припокриващ се с друго системно заболяване (overlap миозит) – при 10 (27%), паранеопластичен миозит – при 3 (8,1%) от изследваните пациенти (фиг. 2).

В изследването диагностицирахме пациенти с вирусни, лекарствени, дистрофични, токсични и ендокринни миопатии. Анализът е представен на табл.1.

Сред другите ревматични заболявания, протичащи с водеща мускулна патология, установихме полимиалгия ревматика при 3-ма от изследваните пациенти, при 2-ма болни беше диагностицирана фибромиалгия.



Фиг. 1. Разпределение на болните с мускулна патология по нозологични единици



Фиг. 2. Разпределение на болните с различни форми на ИБМ

Таблица 1. Вид, честота, причини при другите диагностицирани миопатии

Вид миопатии	Честота	Причини
Лекарствено индуцирани миопатии	3 (5%)	Статини Кортикостероиди
Вирусни миопатии	6 (10%)	Хепатит В – HbsAg (+) Coxsackie вируси – IgM Ат EBV – IgM Ат Недиференциран грипен вирус В
Дистрофични миопатии	3 (5%)	Мускулна дистрофия с късно начало Хетерозиготен носител на дистрофиновия ген
Ендокринни миопатии	3 (5%)	Тиреоидит на Хашимото – хипотиреоидизъм Хипертиреоидизъм
Токсичен миозит	1 (1,7%)	Пестициди – В58
Миастенен синдром на Eaton-Lambert	1 (1,7%)	Дребноклетъчен карцином на белия дроб

ОБСЪЖДАНЕ

В условията на стандартна ревматологична практика сред болните с водеща мускулна патология в най-висок процент диагностирахме идиопатични възпалителни заболявания на мускулите – при 64,9% от изследваните пациенти. Съответно установихме ДМ – при 35,2% от болните, ПМ – при 29,7%, миозит, припокриващ се с друго системно заболяване на съединителната тъкан (overlap миозит) – при 27%, паранеопластичен миозит – при 8,1% от включените пациенти. При нито един болен не беше поставена диагноза миозит с включвания.

При значително по-малък брой болни диагностирахме други видове миопатии. Вирусни миопатии установихме при 10% от болните, като за вероятни етиологични причинители предполагахме ролята на коксаки вируси, EBV, хепатит В, недиференциран грипен вирус В. При 5% от пациентите беше поставена диагноза ендокринна миопатия в хода на щитовидна патология (хипо- и хипертиреоидизъм). Лекарствени миопатии диагностирахме при 5% от болните, дистрофични миопатии – при 6,7%, токсични миопатии – при 1,7%, миастенен синдром на Eaton-Lambert – при 1,7%.

Сред другите ревматични заболявания, протичащи с водеща мускулна патология, установихме полимиалгия ревматика при 5% от селектираните пациенти, фибромиалгия – при 3,3% от болните.

До момента в България са разработени две дисертации, свързани с мускулните заболявания [1, 3]. В едната от тях – на Л. Дурмишев – Dermatomyositis: Съвременни аспекти, са разгледани въпроси, свързани с епидемиологията, патогенезата, клиничното протичане, диагностиката и терапията на дерматомиозита [1]. Другата е свързана с клиникогенетичното и епидемиологичното проучване на някои наследствени невромускулни заболявания [3].

В литературата има отделни публикации, в които са анализирани болните с мускулни заболявания. R. Henson и сътр. проследяват 200 болни с различни мускулни заболявания в неврологично отделение и установяват най-висока честота при различните форми на мускулни дистрофии, миастения гравис и ендокринни миопатии. Дерматомиозит/полимиозит диагностицират при 17 от изследваните пациенти [9].

На настоящия етап в България не са проучени имунологичните корелации при идиопатичните възпалителни заболявания на мускулите, участието на различни вируси в етиопатогенезата на тази група болести, както и определени антители, които могат да се използват като диагностичен маркер при паранеопластичните миозити.

В условията на стандартна ревматологична практика установихме, че най-честите причини за мускулна слабост са: идиопатичните възпалителни заболявания на мускулите (миозити); вирусните миозити; мускулните дистрофии; ендокринните миопатии; лекарствените миопатии.

Изследването ни е първо по рода си, с идеята да служи за ориентация на практикуващия ревматолог.

Болните все още са малко, но се увеличават непрекъснато, включени са в регистър и данните непрекъснато се актуализират.

Библиография

1. Дурмишев, Л. Dermatomyositis: Съвременни аспекти. Дис., С., 2002.
2. Рашков, Р. и Й. Шейтанов. Практическо ръководство по ревматология, С., ЦИМ, 87, 2002, 131.
3. Търнев, Й. Клинико-генетично и епидемиологично проучване на шест новооткрити наследствени невромускулни заболявания сред ромите в България. Дис., С., 2001.
4. Abu-Shakra, M., et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. – Ann. Rheum. Dis., 60, 2001, 433-441.
5. Baer, A. N. Differential diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. – Curr. Rheumatol. Rep., 8, 2006, 178-187.
6. Casciola-Rosen, L. et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. – J. Exp. Med., 201, 2005, 591-601.
7. Crum-Cianflone, N. F. Bacterial, fungal, parasitic and viral myositis. – Clin. Microbiol. Rev., 21, 2008, 473-494.
8. Dalakas, M. C. Viral related muscle disease. – In: Myology. A. G. Engel. (Ed.). New York, McGraw Hill (in press).
9. Henson, R. Diseases of muscle. – Ann. Phys. Med., 5, 1962, 210-224.
10. Hill, C. L. et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. – Lancet, 357, 2001, 96-100.
11. Hochberg, M. et al. Rheumatology., Elsevier, 5th ed., vol.2, 2011, sec.10 Connective tissue disorders, 1479-1489.
12. Sieb, J. P. Myopathies due to drugs, toxins, and nutritional deficiency. – In: Myology: Basic and Clinical. A. Engel et C. Franzini-Armstrong. (Eds.). 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2004, 1693-1712.

Постъпила за печат на 21 юни 2011 г.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Д. Калинова
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София

✉ Address for correspondence:
D. Kalinova, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia