

Zwapnienia w tkankach miękkich w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego u 5-letniej dziewczynki

Soft tissue calcifications in the course of dermatomyositis of a 5-year-old girl

Danuta Chlebna-Sokół, Jolanta Frasunkiewicz, Agnieszka Kiliańska

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Danuta Chlebna-Sokół

Słowa kluczowe: zwapnienia w tkankach miękkich, zapalenie skórno-mięśniowe, dzieci.

Key words: soft tissue calcifications, dermatomyositis, children.

Streszczenie

Zwapnienia w tkankach miękkich to nieprawidłowe złogi mineralne składające się z soli wapniowo-fosforanowych, pojawiające się jako niespecyficzna reakcja miejscowa lub jeden z objawów choroby ogólnoustrojowej. W artykule przedstawiono opis zwapnień w tkankach miękkich, które pojawiły się u 5-letniej dziewczynki w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego, oraz rezultaty leczenia dożylnym preparatem bisfosfonianów.

Summary

Soft tissue calcifications are mineral depositions consisting of calcium-phosphorous salts that appear as a non-specific regional reaction or as one of the symptoms of specific disease. This is a case report of soft tissue calcifications which appeared in a 5-year-old girl in the course of dermatomyositis and effects of treatment with intravenous bisphosphonate.

Wstęp

Zwapnienia w tkankach miękkich to nieprawidłowe złogi mineralne składające się z soli wapniowo-fosforanowych, umiejscowione najczęściej w skórze, naczyniach krwionośnych, nerkach lub ścięgnach. Zmiany takie mogą powstawać zarówno w wyniku niespecyficznej reakcji miejscowej, jak też być jednym z objawów choroby ogólnoustrojowej. W praktyce wyróżnia się zwapnienia zlokalizowane oraz rozsiane. W diagnostyce różnicowej pod uwagę należy brać zmiany, które można podzielić na:

- metastatyczne – pojawiające się w tkankach nieuszkodzonych, kiedy zewnątrzkomórkowe stężenia wapnia i fosforu są podwyższone (nadczynność przytarczyc, nowotwory, niewydolność nerek),
- dystroficzne – pojawiające się w uszkodzonych tkankach, gdy stężenia wapnia i fosforu znajdują się w za-

kresie wartości prawidłowych (wapnienie naczyń żylnych czy miażdżyca zarostowa tętnic, zmiany pourazowe, pooparzeniowe lub zwapniałe cysty pasożytów),

- idiopatyczne – zaburzenia autoimmunologiczne, przy prawidłowej gospodarce mineralnej organizmu (twardzina, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, *fibrodysplasia ossificans progressiva*).

Poniżej opisano przypadek zwapnień w tkankach miękkich, które wystąpiły w przebiegu choroby układowej u 5-letniej dziewczynki.

Opis przypadku

Dziewczynka, lat 5, została przyjęta do Kliniki z powodu obecności licznych drobnych, twardych guzków w obrębie stawów kolanowych, na klatce piersiowej oraz na pośladkach. Z wywiadu wiadomo, że dziecko

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Danuta Chlebna-Sokół, Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź, tel. +48 42 617 77 15, e-mail: propedeutyka@usk4.umed.lodz.pl

Praca wpłynęła: 20.07.2007 r.

urodziło się o czasie (40 hbd) drogą cięcia cesarskiego – masa ciała 3200 g, długość 55 cm, punktacja w skali Apgar 9. W okresie niemowlęcym rozpoznano dysplazję stawów biodrowych. W 2. roku życia w okolicach stawów kolanowych, a następnie na klatce piersiowej i pośladkach pojawiły się drobne, twarde guzki, które zostały określone przez histopatologa w szpitalu wojewódzkim jako *calcinosis nodularis cutis*, jednak wobec braku innych objawów nie przeprowadzono dalszej diagnostyki. Około pół roku później na podudziu lewym pojawił się naciek zapalny, który został wyleczony po zastosowaniu leczenia objawowego w warunkach szpitalnych. Od tego czasu liczba guzków, szczególnie na kończynach dolnych, zwiększyła się, część z nich uległa również częściowemu wydzieleniu na zewnątrz.

W chwili przyjęcia do Kliniki Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości u dziecka w badaniu fizykalnym stwierdzono pojedyncze zwapniałe guzki w okolicy łopatek, łokci, pośladków oraz liczne nad stawami kolanowymi. Uwagę zwracały również zaniki mięśni kończyn dolnych, osłabienie siły mięśniowej i zmniejszenie ruchomości w stawach zarówno kończyn dolnych, jak i górnych. Dodatkowo obserwowano łuszczące się, zaczerwienione wykwity skórne nad stawami międzypaliczkowymi i łokciowymi (objaw Gottrona), obrzęki i rumień heliotropowy wokół oczu oraz niedobór masy ciała (>5. centyla).

W czasie hospitalizacji przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową, wykluczając nadczynność przytarczyc (PTH 17,8; N: 10–70 pg/ml), gruźlicę (RT 23: 0 mm), uszkodzenie nerek (stężenie mocznika, kreaty-

niny w surowicy w granicach normy dla wieku), zmiany pourazowe oraz pooparzeniowe (wywiad). Stwierdzono natomiast eozynofilię (15%) oraz wysokie miana przeciwciał w klasie IgG przeciwko *Toxocara canis* (>48 NTU; N<11 NTU), jednocześnie wykluczając zakażenie *Toxoplasma gondii* (test na obecność przeciwciał w klasach IgG – ujemny, IgM – ujemny) oraz *Giardia lamblia* (antygen Giardia 65 – nie wykryto). Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych wykazały podwyższenie OB (30/63 mm), podwyższoną aktywność ALAT (55 j./l), AspAT (53 j./l) i dehydrogenazy mleczanowej (1033 j./l) w surowicy. Stężenie wapnia i fosforu w surowicy oraz w dobowej zbiorce moczu przedstawiono w tab. I.

Badania w kierunku chorób autoimmunologicznych wykazały podwyższenie miana przeciwciał ANA (1:80, typ świecenia plamisty; N ≤1:80). Wykonano badanie elektromiograficzne, uzyskując zapis miogenny. Pobrano również wycinek skórno-mięśniowy do oceny histopatologicznej; na podstawie tego wyniku ustalono wstępne rozpoznanie zapalenia skórno-mięśniowego (*dermatomyositis*).

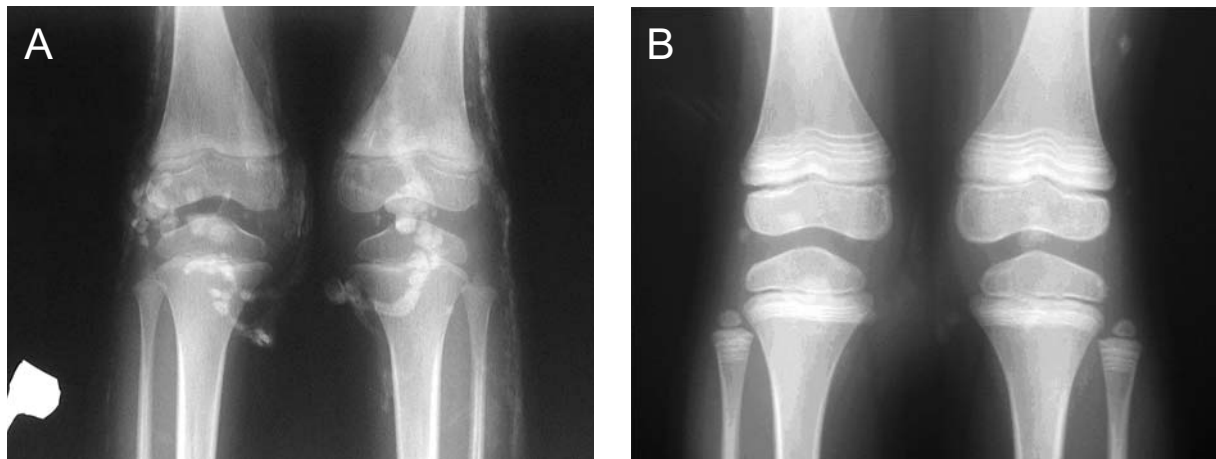
Dziewczynka była konsultowana przez specjalistę reumatologa, który potwierdził rozpoznanie zapalenia skórno-mięśniowego, zalecił szybkie podjęcie steroidoterapii oraz leczenia objawowego w związku z odkładaniem się złogów wapnia (dziewczynka była konsultowana przez specjalistę reumatologa z Kliniki Kardiologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; obecnie jest także pod opieką Poradni Reumatologicznej przy tej Klinice).

Tabela I. Wyniki niektórych badań dodatkowych w czasie kolejnych hospitalizacji dziewczynki ze zwapnieniami w tkankach miękkich

Table I. Results of examinations during following hospitalizations in the girl with soft tissue calcifications

Badane parametry	26.01.2005	29.04.2005	19.08.2005	10.12.2005	14.04.2006
wapń w surowicy [N: 1,8–2,3 mmol/l]	2,17	2,15	2,13	2,33	2,0
wapń w DZM (1–4 mg/kg m.c./dobę)	5,6			7,48	0,38
fosfor w surowicy [N: 0,96–2,09 mmol/l]	2,16	2,09	1,80	1,61	1,48
fosfor w DZM (do 20 mg/kg m.c./dobę)	27,45			28,31	15,95
kinaza kreatynowa (CK) (25–175 j./l)	–	66	44	41,2	56,9
aminotransferaza alaninowa (ALAT) (5–50 j./l)	41	53	26	23	26
aminotransferaza asparagianowa (AspAT)(5–50 j./l)	34	55	19	29	31
dehydrogenaza mleczanowa (LDH)(485–910 j./l)	846	1033	681	521	589
OB mm po 1 i 2 godz.	30/63	37/65	17/40	25/53	18/40

DZM – dobowy zbiórka moczu (mg/kg m.c. na dobę)



Ryc. 1. Zwapnienia w tkankach miękkich (zdjęcie RTG) w okolicy stawów kolanowych przed leczeniem (A) i po leczeniu bisfosfonianem (B).

Fig. 1. Soft tissue calcifications (X-ray picture) of knee joints before treatment (A) and after treatment with bisphosphonate (B).

Przeprowadzono także konsultacje specjalistyczne u kardiologa i okulisty, którzy nie stwierdzili nieprawidłowości w zakresie badanych narządów.

Z uwagi na rozległe zwapnienia w tkankach miękkich, po uzyskaniu pisemnej zgody rodziców, zdecydowano o rozpoczęciu leczenia preparatem dożylnym bisfosfonianów (pamidronian). Dodatkowo (na zlecenie reumatologa) zastosowano glikokortykosteroidy (prednizon 1 mg/kg m.c. na dobę) i leki osłonowe oraz intensywną rehabilitację ruchową w warunkach ambulatoryjnych. Zalecono także przeprowadzenie leczenia przeciwpasożytniczego po wyjściu ze szpitala (preparatem albendazolu).

Dziecko było przez ok. 2 lata leczone regularnie, podczas hospitalizacji w odstępach 4-miesięcznych, dożylnym preparatem bisfosfonianów. W trakcie kolejnych pobytów w Klinice obserwowano normalizację wyników badań (obniżenie OB, obniżenie aktywności enzymów mięśniowych – tab. I). Na wykonanym zdjęciu RTG stawów kolanowych stwierdzono znaczne zmniejszenie liczby złogów, co przedstawiono na ryc. 1A. (RTG stawów kolanowych w chwili przyjęcia) oraz ryc. 1B. (RTG stawów kolanowych po leczeniu). Obecnie stan ogólny dziewczynki jest dobry i pacjentka nie zgłasza dolegliwości bólowych.

W badaniu fizykalnym stwierdza się zwiększenie siły mięśniowej i znaczne zmniejszenie zaników mięśniowych oraz przykurczów w stawach, jak również brak zmian rumieniowo-tuszczących na skórze. Zwapnienia w tkankach miękkich nadal się utrzymują, ale w okresie prowadzonej obserwacji nie pojawiły się nowe wykwity (guzki). W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano także normalizację miana przeciwciał przeciwko

toksokariozie. Rozwój somatyczny w okresie prowadzonej obserwacji nie jest zakłócony.

Omówienie

Zapalenie skórno-mięśniowe jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej, pierwotnie zajmującą skórę i mięśnie [1]. Należy do najczęściej rozpoznawanych idiopatycznych miopatii zapalnych w okresie rozwojowym. Choroba występuje rzadko (2,1–4 nowych przypadków/1 000 000 w roku) [2], częściej u dziewczynek, ze szczytem zachorowania między 4. a 10. rokiem życia [3]. Głównymi objawami choroby są postępujące osłabienie, ograniczenie wydolności ruchowej dziecka oraz bóle stawów i mięśni, czasem z obecnością obręzków. Zmiany w obrębie układu szkieletowego występują symetrycznie i przebiegają z osłabieniem mięśni karku, grzbietu i tułowia, a wraz z postępem choroby dochodzi do osłabienia mięśni kończyn dolnych, co prowadzi do trudności z wstawaniem i chodzeniem [4, 5]. Zaburzeń tego typu nie obserwowano w prezentowanym przypadku, stwierdzono natomiast zmiany skórne, które są często opisywane w tej chorobie.

U naszej pacjentki początek choroby nie był typowy, ponieważ pierwszymi objawami były zwapnienia w tkankach w okolicy stawów kolanowych, co w literaturze jest rzadko przedstawiane. Są one rozpoznawane u ok. 30% pacjentów, najczęściej w zaawansowanym stadium choroby. W diagnostyce różnicowej zwapnień w tkankach miękkich konieczne jest wykluczenie obecności zwapniających cyst pasożytów [6]; u dziewczynki rozpoznano zakażenie *Toxocara canis*. Jednak lokalizacja zwapnień oraz obecność dodatko-

wych objawów skórnych przesądziła o postawieniu wstępnego rozpoznania zapalenia skórno-mięśniowego. Dane z wywiadu, objawy kliniczne i wyniki badań dodatkowych pozwoliły na postawienie rozpoznania zapalenia skórno-mięśniowego zgodnie z wytycznymi rozpoznawania tego zapalenia u dzieci zaproponowanymi przez Tanimoto i wsp. [7, 8].

Leczenie zwapnień w tkankach miękkich w przebiegu *dermatomyositis* nie jest jednoznacznie ustalone [5, 9]. W piśmiennictwie, poza leczeniem chirurgicznym i ewakuacją złogów, stosuje się preparaty bisfosfonianów, probenecyd, warfarynę oraz miejscowe iniekcje z glikokortykosteroidów, jednak żadna z tych metod nie powoduje całkowitego wyleczenia. Dzięki takiemu postępowaniu można uzyskać jedynie remisję choroby, chociaż niekiedy następuje nawrót objawów po zaprzestaniu podawania leków [10]. U opisywanej pacjentki po 2 latach leczenia bisfosfonianem złogi w tkankach miękkich uległy znacznemu zmniejszeniu – zarówno pod względem liczby, jak i wielkości (rozległości) zwapniających guzków. Stosowanie bisfosfonianów jest uznawane za skuteczne przede wszystkim ze względu na hamowanie wytrącania się fosforanów wapnia w tkankach oraz transformację bezpostaciowych fosforanów do hydroksyapatytów, jak również opóźnianie agregacji kryształów do większych skupisk. Jednak nie są znane odległe konsekwencje takiego leczenia. Ze względu na krótki okres obserwacji klinicznych tej grupy leków [11], konieczne jest wnikliwe kontrolowanie procesów rozwojowych.

Dziewczynka nadal pozostaje pod opieką Kliniki, kontynuowane jest leczenie glikokortykosteroidami i metotreksatem, a także bisfosfonianami, przy czym rozważana jest zmiana leczenia z bisfosfonianów dożylnych na lek z grupy blokerów kanałów wapniowych – diltiazem – opisywany jako skuteczny i przynoszący trwałe ustąpienie zwapnień w tkankach miękkich [12].

Piśmiennictwo

1. Buka RL, Cunningham BB. Connective tissue disease in children. *Pediatr Ann* 2005; 34: 225-229, 233-238.
2. Mendez E, Lipton R, Dyer A, et al. The incidence of juvenile dermatomyositis (JDM): results from the NIAMS JDM research registry. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 5300-5316.
3. Rennebohm R. Juvenile dermatomyositis. *Pediatr Ann* 2002; 31: 426-433.
4. Falcini F. Vascular and connective tissue diseases in the paediatric world. *Lupus* 2004; 13: 77-84.
5. Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-982.
6. Guiral J, Rodrigo A, Tello E. Subcutaneous echinococcosis of the knee. *Lancet* 2004; 363: 38.
7. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995; 22: 668-674.
8. Romicka A. Młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe – zasady rozpoznania i leczenia. *Standardy Medyczne* 2000; 6: 46-48.
9. Vinen CS, Patel S, Brucker FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 333-334.
10. Ng YT, Ouvrier RA, Wu T. Drug therapy in juvenile dermatomyositis: follow-up study. *J Child Neurol* 1998; 13: 109-112.
11. Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonates therapy in children. *J Pediatr* 1999; 134: 264-267.
12. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 252-254.