

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

REUMATSKA POLIMIALGIJA POLYMYALGIA RHEUMATICA

Mirna Sentić ♦ Mislav Cerovec ♦ Branimir Anić

Sažetak

U radu su prikazani etiologija i patogeneza, epidemiologija, klinička slika, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i terapija reumatske polimialgije.

Ključne riječi

reumatska polimialgija

Summary

The etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis and treatment of polymyalgia rheumatica are presented.

Key words

polymyalgia rheumatica

Uvod

Reumatska polimialgija (PMR) je klinički sindrom koji se tipično prezentira intenzivnom boli i ukočenošću proksimalnih mišića ramenog i zdjeličnog obruča te blagom sinovijalnom i periartikularnom upalom proksimalnih zglobova (1,2,4,5). Laboratorijski se bolest očituje porastom akutnih upalnih reaktanata (3) (sedimentacija eritrocita, CRP, IL-6) (6,7) koji su važni za postavljanje dijagnoze ali i praćenje tijeka bolesti. Bolest se često javlja zajedno s drugim, etiološki i klinički povezanim entitetom - gigantocelularnim arteritisom (GCA). Većina bolesnika s razvijenom kliničkom

slikom i postavljenom dijagnozom GCA u početku se prezentirala slikom PMR (23). PMR i GCA se pojavljuju u istoj populaciji bolesnika što sugerira na slične ili iste faktore rizika, odnosno mehanizme nastanka bolesti. Osnovni je faktor rizika za oba klinička entiteta starija životna dob (>50 god.). Promptni odgovor na glukokortikoidnu terapiju koja je i dalje osnova liječenja PMR i GCA je gotovo patognomoničan za bolest. Prognoza bolesnika s PMR i GCA se zadnjih desetljeća znatno poboljšala prvenstveno zahvaljujući boljoj i bržoj dijagnostici.

Etiologija i patogeneza

Reumatska polimialgija je bolest do sada nepotpuno razjašnjene etiologije. Spominju se mogući etiološki faktori no za sada ne postoje studije koje bi jednoznačno i sa sigurnošću potvrdile uzročnika/uzrok ove bolesti. PMR je zasigurno multigenetska bolest. Postoji jasna povezanost s molekulom HLA DR 4, razreda II MHC. No nije još sasvim jasno određuje li ovaj haplotip predispoziciju za razvoj bolesti ili igra ulogu u težini bolesti (10).

Središnju ulogu u patogenetskom slijedu razvoja bolesti ima upala. Osnovna komponenta je aktivacija "nevinog" imunološkog sustava (2). U PMR središnji događaj je sistemska aktivacija monocita/makrofaga, za razliku od GCA gdje je osnovni poremećaj lokalna upala

u stijenci zahvaćene krvne žile. U bolesnika s PMR uočena je povećana koncentracija cirkulirajućih monocita/makrofaga koji spontano izlučuju proinflammatorne citokine (npr. IL-6) (4). Postoji dokazana lokalna produkcija proupalnih citokina (IL-1 β , TGF- β i IL-2) lokalno u stijenkama temporalnih arterija bolesnika s PMR iako histomorfološki bez jasnih znakova upale. U tih se bolesnika radi o subtilnom vaskulitisu *in situ* (4). Iako u većine bolesnika s PMR postoji blaga lokalna vaskulitična komponenta, infiltracija stijenke zahvaćene žile upalnim stanicama je manja, a spektar proupalnih citokina je drugačiji no u GCA. Stijenka krvne žile sadrži dendritičke stanice (DC) cirkularno raspoređene u unutarnjoj adventiciji koje u zdravih pojedinaca imaju primarno protuupalnu

ulogu (4). U bolesnika s PMR kao i GCA DC stanice su aktivirane i diferencirane te izlučuju različite kemokine koji potiču kemotaksiju, aktivaciju i klonalnu ekspanziju CD4 limfocita T (4). Stimulus koji aktivira DC stanice i dalje ostaje nepoznat, no ostaje pitanje infektivnih agensa kao mogućih aktivatora (parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae, humani herpes virus) (11,12). Aktivirani CD4 T limfociti izlučuju brojne proupalne citokine (IFN- γ - dominantno sistemski upalni učinak; IL-2 - dominantno okluzije krvne žile). Djelovanjem IL-2 aktiviraju se makrofazi smješteni lokalno u stijenci zahvaćene

krvne žile koji ovisno o lokaciji u stijenci žile dovode do oštećenja stijenke slobodnim kisikovim radikalima/metalo-proteinazama. Makrofazi također potiču daljnju upalu izlučivanjem drugih citokina (npr. IL-1 ili IL-6). Makrofazi formiraju gigantske stanice na granici intime i medije stijenke te izlučuju faktor aktivacije trombocita (PDGF) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) koji potiču neo-angiogenezu u intimalnom sloju stijenke krvne žile što je osnovni preduvjet za mobilizaciju, migraciju i proliferaciju miofibrila što zaključno dovodi do proliferacije intime i medije te okluzije krvne žile i oštećenja tkiva.

Epidemiologija

Osnovni faktor rizika za PMR i GCA je starija životna dob (>50 god.) (8). Incidencija bolesti raste sukladno s dobi. Uglavnom oboljevaju žene (dvije trećine bolesnika ženskog su spola). Razlike u incidenciji vidljive su i u različitim zemljopisnim regijama. Najveća je incidencija u sjevernoj Europi, naročito u Skandinaviji. Tako je primjerice godišnja incidencija u Velikoj

Britaniji 84/100.000 (4), a u Olmsted County (Minnesota, SAD), regiji koja je bogata doseljenicima skandinavskog podrijetla, 59/100.000 stanovnika starijih od 50 godina (8). Razlike u incidenciji ovisno o zemljopisnoj regiji govore i u prilog mogućeg "clusteringa" gena odnosno okolišnim faktorima u određenoj regiji kao mogućim etiološkim faktorima.

Klinička slika

Klinička slika PMR obilježena je širokim spektrom kliničkih očitovanja bolesti (1,2). Gotovo 90% bolesnika s PMR prezentira se naglim početkom bolova i ukočenosti vrata remena i nadlaktica. Rjeđa je manifestacija izolirano zahvaćanje muskulature zdjeličnog obruča. Mijalgije su najčešće simetrične i najjače su izražene tijekom jutra uz povremeno jutarnju ukočenost. Bolovi u mišićima intenziviraju se aktivnim kretnjama Opseg pokreta obično je ograničen bolima, dok opseg pasivnih kretnji nije ograničen. Bolesnici u pravilu nemaju znatniji gubitak mišićne snage.

Periferna muskulatura najčešće nije zahvaćena bolešću kao niti periferni zglobovi. Uz simptome vezane za muskulaturu, u više od 50% bolesnika, javljaju se i opći, konstitucionalni simptomi kao što su umor, slabost, subfebrilitet i gubitak apetita (1,2). S obzirom na učestalo preklapanje PMR i GCA, često se na kliničku sliku polimialgije nadovezuje klinička slika gigantocelularnog vaskulitisa koja ovisi o veličini arterije zahvaćene arteritisom (glavobolja, ishemija ekstremiteta, klaudikacije čeljusti/jezika, sljepoća, moždani udar, TIA, periferne neuropatije) (9).

Dijagnoza

Postavljanje dijagnoze reumatske polimialgije može predstavljati veliki izazov s obzirom da ne postoji za bolest specifičan test ili nalaz koji bi nesumnjivo ukazao na polimialgiju. U svakodnevnom su radu korisni dijagnostički kriteriji koji su doneseni na temelju kliničkih iskustava (8). No važno je napomenuti da je osnovna primjena ovih kriterija ipak znanstvena i istraživačka. Osnovni zadatak pri dijagnosticiranju polimialgije je isključiti GCA s obzirom na visoku učestalost zajedničkog pojavljivanja ovih kliničkih sindroma te ostalih upalnih vezivnih bolesti (reumatoidni artritis, sindrom rotatorne manšete, polimiozitis/dermatomiozitis, paraneoplastičke mialgije, fibromialgiju). Tako u svakog bolesnika sa suspektnim vaskularnim ispadima u području distribucije arterija najčešće zahvaćenih sa gigantocelularnim arteritisom (torakalna aorta i njene gornje grane, vanjska karotidna arterija s ograncima) potrebno je učiniti biopsiju temporalne arterije, odnosno slikovne radiografske vaskularne metode (digital-

na supstrakcijska angiografija, kompjuterizirana tomografska angiografija).

Labaratorijski parametri koji su nužni za postavljanje dijagnoze (ali i u praćenju tijeka bolesti) su prije svega reaktanti akutne faze kao što su brzina sedimentacija eritrocita (SE), reaktivni protein C (CRP) i interleukin 6 (IL-6) (6,7). Treba imati na umu da oko 10% bolesnika ima uredne vrijednosti SE. Najbolji upalni parametri za praćenje aktivnosti bolesti su CRP i IL-6 koji u usporedbi sa SE bolje prate dinamiku sistemskog upalnog odgovora (6). Većina bolesnika ima blagu do umjerenu normokromnu ili hipokromnu anemiju. U bolesnika je također česta i reaktivna trombocitoza te su povremeno prisutni i povišeni jetreni enzimi, naročito alkalna fosfataza, no ne kao znak afekcije jetre bolešću već u sklopu upalnog odgovora. Mišićni enzimi ostaju u granicama normalnih vrijednosti, isto kao i nalaz elektromiografije ili biopsije mišića (što je bitno u diferencijalnoj dijagnozi prema polimiozitisu/dermatomiozitisu). Kod

postavljanja dijagnoze bitno je isključiti prisutnost autoantitijela koja bi mogla ukazivati na neku drugu upalnu bolest veziva (antinuklearna protutijela, reumatoidni faktor, antitijela na ciklički citrulinirajući peptid, antineutrofilna citoplazmatska antitijela) te dokazati uredne/povišene vrijednosti serumskog komplementa.

U postavljanju dijagnoze PMR, a također i GCA korisne su i slikovne dijagnostičke metode. Prije svega koristimo vaskularne slikovne radiografske metode (digitalna supstrakcijska angiografija, kompjuterizirana tomografska angiografija) kojima isključujemo

Diferencijalna dijagnoza

S obzirom na relativno nespecifične simptome reumatske polimialgije potrebno je isključiti ostale kliničke sindrome i bolesti koje se mogu prezentirati sličnom kliničkom slikom. Prije svega potrebno je isključiti ostale upalne bolesti vezivnog tkiva. Velika je sličnost reumatoidnog artritisa kasnog nastanka i PMR no u daljnjem razvoju bolesti

Terapija

Osnovna terapija PMR su glukokortikoidi (GK) koji se daju u nižim do srednjim dozama uz postupno smanjivanje doze do najmanje efektive kako bi se smanjila učestalost komplikacija steroidne terapije. Inicijalna doza GK je 0,25 mg/kg tjelesne težine prednisolona ili ekvivalent koja se daje prva 2-4 tjedna (4,5,7). Uobičajeno se doza GK smanjuje za 10% svaka 2-4 tjedna, odnosno ovisno o kliničkom stanju bolesnika i nalazi ma upalnih parametara. Bitno je napomenuti da su često potrebne minimalne doze GK za kontrolu aktivnosti bolesti, no i uz ovakvu terapiju oko 50% bolesnika do-

Literatura

1. Salvarani C, Cantini F, Bolardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261-271.
2. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-515.
3. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM. Corelation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1286-1294.
4. Weyand CM, Goronzy JJ. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Elsevier. 2008:1521-1531.
5. Čikeš N, Morović-Vergles J. Reumatska polimialgija. U: Vrhovac B i sur. ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:1402.
6. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L. et al. Acute-phase reactants and the risk of relaps/recurrence in polymyalgia rheumatica: prospective followup study. *Ar-*

afekciju arterija s GCA ili ostalim vaskulitisima. Bitno je napomenuti da je indikacija za prethodno navedene metode postojanje sumnje na vaskularnu afekciju. Od ostalih metoda treba spomenuti ultrazvuk i magnetsku rezonanciju za prikazivanje upalom zahvaćenih periar-tikularnih struktura u bolesnika s PMR (bursitis, tenosinoviti) (4).

Jedan od gotovo patognomoničnih nalaza kod bolesnika oboljelih od PMR je gotovo promptni (1-2 dana) odgovor na *ex iuvantibus* započetu glukokortikoidnu terapiju (4,5,7).

afekcija distalnih zglobova erozivnim artritism razlučuje ove entitete (4). Također je bitno razlučiti PMR od ostalih bolesti vezivnog tkiva (polimiozitis/dermatomiozitis, reumatoidni artritis, sistemski eritemati lupus, vaskulitisi, spondiloartropatije) te ostalih mialgičkih sindroma (paraneoplastički, uzrokovan statinima, infektivni) (4,5)

živi relaps bolesti tijekom smanjivanja doze GK. U liječenju relapsa bolesti često je potrebna samo mala korekcija doze GK za ponovnu remisiju. Za sada niti jedna provedena studija nije pokazala učinkovitost ostalih imunosupresivnih lijekova u liječenju PMR.

Također je potrebno simptomatsko liječenje boli za što se najčešće primjenjuju nesteroidni protuupalni lijekovi. Zbog pojačane pregradnje kosti dijelom zbog same bolesti, a dijelom zbog glukokortikoidne terapije potrebno je bolesnicima uključiti u terapiju i kalcij te vitamin D, a prema potrebi i ostale protektore koštane pregradnje.

thritis Rheum 2005;53:33-38.

7. Weyand CM, Fulbright JW, Evans JM, Hunder GG, Goronzy JJ. Corticosteroid requirements in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1999;159:577-584.
8. Chuang TY, Hunder GG, Ilstrup DM, Kurland LT. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiological and clinical study. *Ann Intern Med* 1982;97:672-690.
9. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-317.
10. Cid MC, Ercilla G, Vilaseca J et al. Polymyalgia rheumatica: a syndrome associated with HLA-DR4 antigen. *Arthritis Rheum* 1988;31:678-682.
11. Rodriguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:39-47.
12. Helweg-Larsen J, Trap B, Obel N, Baslund B. No evidence of parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:445-449.