

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkoga bolničkog centra
i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu ♦ Šalata 4 ♦ 10000 Zagreb

PROMJENE KOŽE U REUMATSKIH BOLESTI SKIN CHANGES IN RHEUMATIC DISEASES

Ivan Dobrić

Sažetak

Uvodno su opisane one eflorescencije koje će reumatologu biti dijagnostički korisne. U daljnjem tekstu opisane su četiri skupine reumatskih bolesti. Prva skupina: reumatske, u nas s dermatološkog gledišta najčešće bolesti (eritemski lupus, dermatomiozitis, sistemska sklerodermija, miješana bolest vezivnoga tkiva, alergijski vaskulitis, nodozni periarteriitis). Druga skupina: reumatske bolesti (Wegenerova granulomatoza, reumatoidni artritis, juvenilni reumatoidni artritis, Sjögrenov, Reiterov i Behçetov sindrom te Kawaskijeva bolest) kojima

se u nas dermatolozi rijetko bave. Ovdje je uvršten i psorijatički artritis koji u dermatološkoj praksi nije rijedak, no dijagnostika i terapija ove bolesti pripadaju u područje rada reumatologa. Treća skupina: infekcije (reumatska vrućica, diseminirana gonokokna infekcija, subakutni bakterijski endokarditis i Lyme disease). Četvrta skupina: metabolički poremećaji (urički artritis).

Bolesti prve skupine opisane su u potpunosti, dok su za bolesti druge, treće i četvrte skupine opisane samo promjene kože.

Ključne riječi

reumatske bolesti, promjene kože

Summary

The Introduction includes those efflorescences that might be useful for diagnostics in rheumatology. Further in the text we have described four groups of rheumatic disorders. The first group: rheumatic diseases (lupus erythematosus, dermatomyositis, systemic scleroderma, the mixed connective tissue disease, allergic vasculitis, polyarteritis) which are the most common from the dermatological point of view. The second group: rheumatic diseases (Wegener's granulomatosis, rheumatoid arthritis, Sjögren, Reiter and Behçet syndrome and Kawasaki's disease)

which are rarely of interest to our dermatologists. In this group there is also psoriatic arthritis, which is not rare in dermatology but its diagnostics and treatment belong to rheumatologists' field of expertise. The third group: infections (rheumatic fever, disseminated gonococcal infection, subacute bacterial endocarditis, Lyme disease). The fourth group: metabolic disorders (gout).

The diseases of the first group are described completely. In the second, third and fourth group of the diseases we have included only skin changes.

Key words

rheumatic diseases, skin changes

Uvod

Reumatologija je medicinska specijalnost koja se bavi prevencijom, liječenjem i rehabilitacijom brojnih bolesti zglobova i mišićnoskeletnog sustava (1). S obzirom na navedenu definiciju postavlja se pitanje kakva je povezanost između dermatologije i reumatologije. Odgovor na ovo pitanje jest činjenica da su promjene kože u reumatoloških bolestima koje mogu biti posljedica imunoloških, infekcijskih, metaboličkih i neoplastičkih poremećaja (2) često važan dijagnostički znak. Iz navedenog proizlazi da je reumatologima potrebno, barem u temelj-

nim okvirima, poznavanje eflorescencija, tj. promjena kože i vidljivih sluznica koje upućuju na neku reumatološku bolest. Ne ulazeći u potpunosti u dermatološku semiotiku (znanost o eflorescencijama), u daljnjem tekstu navodimo samo one eflorescencije koje nam se, kao i nekim drugim autorima (2) čine najznačajnijim u prepoznavanju češćih reumatoloških bolesti. To su sljedeće eflorescencije: *macula* - mrlja ili pjega je promjena kože koja se od okoline razlikuje samo bojom; *papula* - čvorić je solidna elevirana promjena promjera do 1 cm; *nodus* -

čvor je upalna tvorba, promjera većeg od 1 cm; promjena do 1 cm u promjeru označava se kao *nodulus*; *vesicula* - mjehurić je mjehurasta tvorba promjera do 0,5 cm; *bulla* - mjehur je mjehurasta tvorba promjera većeg od 0,5 cm; potrebno je istaknuti da je sadržaj vezikula i bula bistar; *pustula* - gnojni mjehurić ili mjehur je mjehurasta tvorba ispunjena gnojem koja nije ograničena veličinom; *urtica* je eflorescencija iznad razine kože, eritematozna ili blijeda, oštro ograničena od okoline, a nastaje kao posljedica edema dermisa; stanična komponenta

u urtike je minimalna, zbog čega urtika brzo nastaje i brzo nestaje; *erosio* je defekt epidermisa uzrokovan patološkim procesom; *ulcus* je defekt epidermisa i dermisa uzrokovan patološkim procesom; *petechiae* je oštro ograničena krvarenja u kožu i/ili u sluznice, promjera 1-5 mm koje najčešće nastaju uslijed defekta u trombocitima ili uslijed defekta vaskularnih stijenki; *purpura* je egzantem sastavljen od petehija; u nekih bolesti, npr. u vaskulitisa pojedine su morfe infiltrirane - palpabilna purpura; *squama* - ljuska je poremećaj rožnatoga sloja koji je obično zadebljan i ljušti se; *sclerosis* - induracija, otvrdnuće kože koja je rezultat prekomjernog stvaranja vezivnog tkiva, tj. fibriloneogeneze u sklerodermije ili poremećaja međustanične tvari u nekih sličnih bolesti; *patergija* - Köbnerov fenomen, tj. nastanak promjena kože u neke dermatoze na prethodno nepromijenjenoj koži na mjestu i najmanjeg traumatskog utjecaja; takva morfa istovjetna je promjenama u temeljne dermatoze. Potrebno je navesti da u nekih reumatoloških bolesti dolazi i do odlaganja patoloških metabolita (depoziti) u kožu i potkožje. Naj-

Tablica. Eflorescencije i depoziti u koži u najčešćih reumatskih bolesti (modificirano prema 2)
Table. Eflorescences and skin deposits in the most common rheumatic diseases (modified 2)

Dijagnoza	Makula	Papula	Nodus	Vezikula/Bula	Pustula	Ulcus	Petechia/Purpura	Skleroza	Depoziti
Lupus erythematosus systemicus	+	+		+		+	+		fibrinoid
Dermatomyositis	+	+				+	+		fibrinoid
Sclerodermia systemica								+	
"Mixed connective tissue disease - Sharp syndrome"								+	fibrinoid
Vasculitis allergica	+	+		+		+	+		fibrinoid
Periarteriitis (polyarteritis) nodosa	+	+				+	+		fibrinoid
Granulomatosis Wegener	+	+		+		+	+		
Arthritis psoriatica	+				+				
Arthritis rheumatoides		+	+			+	+		fibrinoid
"Juvenile rheumatoid arthritis"	+								
Syndroma Sjögren					+		+		
Syndroma Reiter	+				+				
Syndroma Behçet	+	+		+	+	+			
Mb. Kawasaki	+			+					
Febris rheumatica	+	+							
"Disseminated gonococcal infection and subacute bacterial endocarditis"		+					+		
"Lyme disease"	+			+					
Arthritis urica			+						uratni kristali

važniji takvi depoziti jesu fibrinoid (karakterističan za bolesti iz skupine "collagen tissue diseases") te urati (karakteristični za giht). Zbog preglednosti navodimo tablicu (modificiranu prema 2) s popisom dijagnoza, pripadajućim eflorescencijama te s nalazom depozita u koži u onih reumatoloških bolesti koje nam se s dermatološkog gledišta, prvenstveno zbog učestalosti, čine najvažnijim.

U daljnjem tekstu pojedini entiteti bit će svrstani kao i u tablici u četiri skupine. Skupina I: reumatološke bolesti koje su u nas s dermatološkog gledišta česte; Skupina II: reumatološke bolesti koje su u nas s dermatološkog gledišta rijetke; Skupina III: infekcije; i Skupina IV: metabolički poremećaji. Cjelovite kliničke slike iznosimo samo za entitete Skupine I, dok u entitetima Skupina II, III i IV navodimo samo promjene kože.

U slučaju potrebe za više podataka o entitetima skupina II, III i IV, preporučujemo nadopuniti navedeno odgovarajućim tekstovima u udžbenicima dermatologije, kao i u udžbenicima drugih medicinskih specijalnosti.

Skupina I. Reumatološke bolesti koje su u nas s dermatološkog gledišta česte

Lupus erythematosus

Nazivom lupus erythematosus (lupus erythematosus), u daljnjem tekstu LE, označavaju se sljedeće boles-

ti: lupus erythematosus chronicus discoides (discoid lupus erythematosus, DLE, koji zahvaća samo kožu), lupus erythematosus systemicus (systemic lupus erythematosus,

lupus erythematosus visceralis, SLE, koji uz kožu zahvaća i unutarnje organe) i lupus erythematosus chronicus disseminatus superficialis (subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE, oblik bolesti "između" DLE i SLE) (3,4). S obzirom na namjenu ovoga teksta, iz skupine eritematodesa opisujemo samo njegov sistemski oblik.

Sinonimi. Lupus erythematosus visceralis, "systemic lupus erythematosus", SLE. *Definicija.* Lupus eritematosus (SLE) je kronična upalna bolest nedovoljno istražene etiologije, koja se očituje oštećenjem tkiva brojnim autoantijelima i imunskim kompleksima. *Epidemiologija.* Najčešće obolijevaju žene u fertilnoj dobi. Omjer žene : muškarci iznosi 8-10 : 1. Bolest se može pojaviti i u djece. Učestalost SLE u urbanoj populaciji USA iznosi 15-50/100.000. *Etiopatogeneza.* Etiologija SLE nije dovoljno istražena, no bitnu ulogu u nastanku promjena imaju imunološki, genetički i hormonalni čimbenici, te čimbenici okoliša (3,4,5). *Imunološki čimbenici* očituju se neadekvatnom regulacijom imunološke reakcije, hipereaktivnošću T i B limfocita, pojavom brojnih autoantitijela na antigene iz vlastitoga organizma, kao što su npr. autoantitijela na pojedine stanične komponente (jednolančana i dvoančana DNA, histoni, mali nuklearni ribonukleoproteini, antigeni na površini eritrocita i trombocita); neka autoantitijela uzrokuju oštećenja izravnim vezivanjem na antigene unutar stanica, dok se druga autoantitijela vežu na neke antigene, stvarajući imunske komplekse koji se talože na određena mjesta (predjel epidermodermalnog spojišta, područje između endotela i bazalnih membrana kapilara) koji aktiviraju komplement i uzrokuju oštećenja tih struktura. Na *genetičke čimbenike* ukazuju sljedeći podaci: češća pojava bolesti u monozigotnih, nego u dizigotnih blizanaca, 10-15 puta veća vjerojatnost za pojavu bolesti u osoba koje u obitelji imaju oboljelog člana, dokaz genskog biljega C4A_Qo, tj. poremećenog alela potrebnog za kodiranje C4A proteina, koji se nalazi u oko 50% bolesnika te u oko 15% zdravih osoba, predispozicija za pojavu bolesti u haplotipova HLA B8, DR 2 i HLA B7. Na *hormonalne čimbenike* ukazuju poznati utjecaj estrogena na stvaranje antitijela usmjerenih prema DNA te podatak da su većina oboljelih žene. Najvažniji *čimbenici okoliša* su ultraljubičaste zrake, te utjecaj nekih antigena, npr. virusa koji oponašaju strukturu organizma. S obzirom na to da oko 70% oboljelih pokazuju znakove fotosenzibilnosti, utjecaj ultraljubičastih zraka je nedvojbjen, no nije dovoljno istraženo koje ultraljubičaste zrake mogu biti provocirajući čimbenik za nastanak promjena. Pomišlja se da bi to mogle biti UVB, UVB+UVA, ili same UVA zrake. *Mogući utjecaj virusa:* poznato je da neki virusi, npr. virus vezikuloznog stomatitisa kao antigen oponaša nuklearne ribonukleoproteine čovjeka potičući time stvaranje Sm antitijela. *Klinička slika.* *Promjene kože i sluznica* pojavljuju se u oko 80% bolesnika, a najčešće se očituju pojavom leptirastog erite-

ma (trup leptira je na nosu, a krila su na obrazima) ili diskoidnih eritematoznih promjena najčešće smještenih na licu, fotosenzibilitetom, te pojavom ulceracija na sluznici usne šupljine. Uza ove, često se pojavljuju i vaskulitične akralne promjene, tj. eritematozne makule i papule na dlanovima i tabanima, na zaslonima noktiju i na vršcima prstiju, te retikularne lividnoeritematozne promjene na koljenima i ponekad na laktovima. Akralne promjene mogu egzulcerirati. Ponekad, osobito nakon izlaganja suncu mogu se u žarištima pojaviti bule. U nekih bolesnika zahvaćeno je i vlasište s mogućom pojavom nekicatricijelnog telogenog efluvija ili cikatricijelnih diskoidnih promjena. Od *općih simptoma* obično su prisutni povišena tjelesna temperatura, umor i opća slabost. *Sistemske promjene.* Artritis (proksimalni interfalangealni i radiokarpalni zglobovi, u oko 50% bolesnika), serozitis (sterilni pleuritis, perikarditis, peritonitis, u oko 50% bolesnika), oštećenje bubrega (mezangijalni lupus nefritis, fokalni proliferacijski glomerulonefritis i membranski glomerulonefritis, koji se očituju proteinurijom, hematurijom, cilindriurijom, sterilnom leukociturijom, a vide su u oko 50% bolesnika), oštećenja središnjeg živčanog sustava (glavobolja, epilepsija, prolazne ishemičke atake), hematološki poremećaji (leukopenija u oko 60% bolesnika, trombocitopenija u oko 15% bolesnika, anemija u oko 10% bolesnika), oštećenja srca (perikarditis, miokarditis, verukozni, tj. Libman-Sacksov endokarditis), hepatosplenomegalija (25% bolesnika). *Imunološke promjene.* Ovdje su bitne sljedeće promjene: prisutnost antinuklearnih antitijela (ANA, ANF) u oko 95% bolesnika (na WIL 2 ili HEP 2 stanicama); u niskom titru ova su antitijela prisutna i u nekih zdravih osoba, u nekih kroničnih i virusnih infekcija, te kod uzimanja nekih lijekova; prisutnost za SLE specifičnih antitijela (anti-dsDNK i anti Sm prema nuklearnim ribonukleoproteinima); sniženje ukupne hemolitičke vrijednosti komplementa (koje ukazuje na aktivnost bolesti); povišenje koncentracije cirkulirajućih imunskih kompleksa (u aktivne bolesti) te dokaz antifosfolipidnih (antikardiolipinskih protutijela); lažno pozitivni netreponemski testovi na sifilis (oko 10% bolesnika); prisustvo navedenih imunoloških promjena ima dijagnostičko značenje. *Dijagnostički kriteriji za SLE.* Zbog raznolikosti simptomatologije u SLE od strane American Rheumatism Association (ARA) izrađeni su 1971. godine dijagnostički (ARA) kriteriji za SLE, koji su revidirani 1982. godine, te su od tada poznati su kao ACR kriteriji (American College of Rheumatology) kriteriji; naime, naziv ARA naknadno je promijenjen u ACR. Prema ACR (1982.), postoji sljedećih jedanaest kriterija za dijagnozu SLE: 1) leptirasti eritem; 2) diskoidne promjene; 3) fotosenzibilitet; 4) ulceracije u ustima; 5) artritis; 6) serozitis; 7) oštećenje bubrega (proteinurija, redukcija klirensa kreatinina, stanični cilindri); 8) neurološki ili psihijatrijski poremećaji (epilepsija, psihoza);

9) hematološki poremećaji (hemolitička anemija, trombocitopenija, leukopenija); 10) imunološki poremećaji (pozitivna anti-SM ili anti-ds-DNK protutijela) i 11) pozitivna ANA. *Histološki nalaz.* Koža: opažaju se atrofija epidermisa, hidropska degeneracija temeljnog sloja epidermisa, edem dermisa, dermalni upalni infiltrati limfocita, fibrinoidna nekroza vezivnoga tkiva i stijenki krvnih žila uz leukocitoklastički vaskulitis (upravo nalaz vaskulitisa razlikuje SLE od DLE). *Direktna imunofluorescentna pretraga kože (DIF).* DIF pretraga (lupus band test, LBT) pozitivna je u promijenjenoj koži u 95-100% bolesnika; u klinički nepromijenjenoj, suncu izloženoj koži, ista je pretraga pozitivna u oko 80% bolesnika; u klinički nepromijenjenoj, suncu neizloženoj koži, pretraga je pozitivna u oko 70% bolesnika. *Napomena:* DIF pretraga može biti negativna čak i u klinički promijenjenoj koži u promjena starosti ispod dva mjeseca ili u slučaju prethodne sistemske ili lokalne terapije kortikosteroidima; LBT se ponekad opaža i u rozaceje, lišmanijaze, dijabetesa, porfirije i dermatomiozitisa. *Diferencijalna dijagnoza.* Reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, dermatomiozitis, miješana bolest vezivnoga tkiva, sepsa, diseminirana intravaskularna koagulacija, trombocitopenična purpura, neki neurološki poremećaji te pseudo LE (uzrokovani lijekovima, koji može jako sličiti na SLE) i antifosfolipidni sindrom (koji se može pojaviti u okviru SLE). Upravo zbog sličnosti sa SLE, ovdje navodimo pregled bitnih podataka o pseudo-SLE, te o antifosfolipidnom sindromu. *Pseudo-SLE (drug induced SLE).* Riječ je o stanju koje klinički slično sistemskom eritematodesu, a uzrokovano je uzimanjem nekih lijekova (prokainamid, hidralazin, izoniazid, klorpromazin, d-penicilamin, metildopa, fenitoin, interferon, oralni kontraceptivi, tiouracil, neki drugi lijekovi). Promjene kože pojave se u oko 25% bolesnika, a slične su onima u SLE. Od sistemskih promjena opažaju se povišena tjelesna temperatura, artralgijske i serozitiske, a najčešće nema zahvaćenosti mozga i bubrega. Laboratorijski nalazi: minimalne histološke promjene u smislu SLE, prisustvo ANA i anti ss-DNK, dok je nalaz anti-ds DNK negativan. Terapija: obično se provodi simptomatska terapija artralgijske, uz eventualno kratkotrajnu sistemske terapije kortikosteroidima. Korisna je lokalna primjena kortikosteroida. Prognoza: nakon isključenja uzročnog lijeka simptomi postupno (tijekom 6 mjeseci), iščezavaju. *Antifosfolipidni sindrom* (antiphospholipid syndrome, anticardiolipin syndrome, Hughes syndrome): bolest se može pojaviti u okviru SLE i drugih autoimunih bolesti, te kao samostalna bolest. Promjene na koži opažaju se u oko 50% bolesnika, a one se najčešće očituju promjenama koje se mogu opaziti i u nekih bolesnika sa SLE, a to su livedo racemosa, ulceracije i gangrene donjih udova, sy. Raynaud, purpura, ekhimoze i subungvalne hemoragije. Ostale promjene: plućna embolija, tromboza vena (jetre, bubrega, retine,

nadbubrežnih žlijezda), ishemija miokarda i mezenterija, trombocitopenija, recidivni pobačaji (najčešće u drugom tromjesečju trudnoće) i neke druge promjene (vidi: odgovarajuće poglavlje u reumatološkom udžbenicima). U serumu bolesnika mogu se dokazati antikardiolipinska protutijela, te pozitivan lupus-antikoagulans test (LAC). Terapija pripada u područje rada reumatologa. *Dijagnoza SLE* postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje se na temelju dokaza protutijela (ANA, anti-ds DNK, anti Sm), histološke i DIF pretrage kože, a potrebno je učiniti i mnoge druge pretrage, kao što su: kompletna krvna slika, biokemijski i koagulacijski parametri, pregled urina i pretrage za ispitivanje bubrežne funkcije. U specifičnim situacijama potrebno je učiniti i neinvazivne morfološke pretrage (rtg, UZV, MR, CT) za ispitivanje zahvaćenosti pojedinih organa. *Terapija SLE* obuhvaća: 1) liječenje oštećenja zahvaćenog organa, odnosno organskog sustava, i 2) liječenje temeljnog (imunološkog poremećaja). Sukladno navedenom, dermatološka terapija obuhvaća fotoprotekciju (kreme koje štite u UVA i u UVB području) te lokalnu primjenu kortikosteroida. Liječenje temeljnog imunološkog poremećaja obuhvaća primjenu sljedećih lijekova: kortikosteroida u visokim dozama, npr. 1-2 mg prednizolona ili ekvivalenta/dan ili metilprednizolona u pulsnoj terapiji (0,5-1,0 g i.v. kroz 3 dana, ponavljano svakih 3-4 tjedna), "kortikosteroid-štedecih lijekova", tj. citostatika (ciklofosamid 50-150 mg/dan, azatioprin 50-150 mg/dan, ponekad metotreksata ili klorambucila) te primjenu nekih drugih metoda (rtg obasjavanje limfnih čvorova, plazmafereza, ekstrakorporalna fotofereza, i.v. primjena imunoglobulina, IVIG). Čim je moguće ranije, s ciljem suzbijanja nuspojava, navedene doze lijekova treba sniziti na dozu održavanja. U svakom slučaju, u terapiji SLE potrebna je suradnja s reumatologom, a u slučaju SLE u trudnoći i suradnja s ginekologom! *Prognoza:* ovisi o više čimbenika, a prije svega o proširenosti SLE. Ako nema zahvaćenosti bubrega i središnjeg živčanog sustava prognoza je dobra. U posljednjih 50 godina prognoza se bitno promijenila: od 50%-tnog (1955.) do 85%-tnog preživljavanja (1995.).

Neonatalni lupus erythematosus. U djece oboljelih trudnica (u oko 5% slučajeva) može se pojaviti neonatalni eritematodes. Promjene su prisutne kod rođenja ili se pojave koji dan nakon rođenja, a očituju se eritemom, često anularnog ili circinarnog izgleda, koji je smješten na licu i na trupu. Može se pojaviti i trajni atrioventrikularni blok. Laboratorijski se mogu dokazati anti-Ro protutijela (koja obično iščeznu nakon 6-9 mjeseci). Terapija promjena kože obično nije potrebna (promjene spontano iščezavaju). Terapija kardioloških problema, od kojih ovisi prognoza, pripada u područje rada pedijatra.

Dermatomyositis/polymyositis

Definicija. Dermatomiozitis je upalni proces kože i poprečnog mišića muskulature vjerojatno autoimunog

podrijetla. Polimiozitis je s dermatomizitisom usko povezana inflamatorna miopatija bez promjena na koži. *Epidemiologija*. Prema podacima Mayo klinike godišnja incidencija iznosi 6/1.000.000 stanovnika, a žene oboljevaju dvostruko češće. *Etiopatogeneza* dermatomizitisa/polimiozitisa nije dovoljno istražena, no pomišlja se da bitnu ulogu u nastanku bolesti imaju genetički utjecaji, humoralna i stanična imunost te prisustvo malignih tumora (3,6). Genetički utjecaji: na ove utjecaje upućuje povezanost s HLA B 8, HLA-DR 3 i s HLA DR w 52, a pomišlja se i na mogućnost da u osoba s genetičkom sklonošću za pojavu bolesti RNK virusi mogu biti inicijalni antigen i potaknuti stvaranje autoantijela usmjerenih prema mišićnim stanicama; međutim, PCR tehnikom nisu dokazani virusi. Humoralna imunost: na ovu mogućnost upućuju nalazi poliklonske hipergamaglobulinemije, nalaz serumskih autoantijela, npr. RF i ANA, nalaz antitijela specifičnih za miozitis, a to su anti-aminoacil-t-RNK sintetaze, npr. anti-Jo 1, te nalaz antitijela vezanih uz miozitis, npr. anti-PM-Scl, anti Mi 2; sva navedena autoantitijela mogu se češće ili rjeđe opaziti u bolesnika s dermatomiozitisom, odnosno polimiozitisom (vidi: Laboratorijski nalazi); humoralno autoimuno oštećenje inače je karakteristično za dermatomiozitis (tj. za oštećenja u koži), a posredovano je komplementom; jedna od bitnih patogenetskih promjena u tog oblika oštećenja jest mikroangiopatija, tj. riječ je o sličnom patogenetskom mehanizmu kao u vaskulitisa. Stanična imunost: bitna uloga ovdje pripada CD-8 + citotoksičnim stanicama i makrofazima; navedene stanice ulaze u tkivo te putem citokina dovode do oštećenja sarkolema. Prisustvo malignih tumora: studije nekih autora pokazuju da je u 15-20% oboljelih od dermatomiozitisa, te u 3-10% oboljelih od polimiozitisa prisutan visceralni maligni tumor, a najčešće je riječ malignim tumorima pluća i probavnog sustava (u muškaraca), te o tumorima dojke i jajnika u žena. *Klasifikacija dermatomiozitisa i polimiozitisa* (Bohan i Peter, 1975.; cit. u Braun- Falco i sur, *Dermatology*, 2000): polymyositis (P) 35%, dermatomyositis (D) 30%, P+D uz malignom 10%, P+D u djece 5%, "Overlap syndromes" + miozitis s granularnim vakuolama u mišićnim vlaknima 20%. *Klinička slika*. U dermatomiozitisa *promjene kože* su raznovrsne, no uvijek s visokom vjerojatnošću upućuju na dijagnozu. U većine bolesnika opažaju se eritem i edem lica, a osobito karakteristične promjene jesu eritem (obično crvenkastoljubičaste boje) i edem suncu izloženog dijela gornje vjeđe (heliotropni edem i eritem). Od ostalih predjela, eritem se osobito često opaža na obrazima, na laktovima i koljenima, na hrptovima šaka i prstiju ruku, na zaslonima noktiju ruku te presteralno. S vremenom se na hrptovima prstiju opažaju papule i plakovi. Iščezavanjem promjena pojavljuje se atrofijska. Na zaslonima noktiju mogu se kao i na sluznici gingive pojaviti teleangiektazije; ponekad se opažaju vezikule

te područja nekroze. Mogu se pojaviti difuzna alopecija te lokalizirana hipertrichoza. U djece eritem lica i vjeđa lica može biti osobito upadljiv (lilac disease), a u mekim tkivima (prsti, laktovi, stražnjica), nerijetko se opažaju kalcifikati i ulceracije. Zbog zahvaćenosti subkutisa i njegove induracije, uza već navedene kalcifikate dobiva se dojam sklerodermije (CREST, vidi kod sklerodermije). *Promjene mišića*. Karakteristična je slabost pojedinih skupina mišića (rame, zdjelica, vratna muskulatura, grkljan, jednjak), što se klinički očituje redukcijom mišićne snage (slab stisak ruku kod rukovanja, otežano uspinjanje stubama, teškoće kod sjedenja, hodanja i ustajanja, promuklost, ostale tegobe). U oko 75% bolesnika distalna muskulatura nije zahvaćena. Kontraktura i atrofija mišića pojave se u oko 10% bolesnika. Mišići najčešće nisu bolni. Gotovo nikad nisu zahvaćeni mišići oka. U oko 20% bolesnika oštećenje mišića pojavi se nakon deset i više godina od početka bolesti. *Sistemske promjene*. Najčešće su zahvaćena pluća, a te su promjene uvjetovane slabošću respiratorne muskulature i miokarda, smetnjama provođenja, intersticijskom fibrozom pluća, a moguća je i aspiracijska pneumonija. Klinički se ove promjene očituju kašljem, dispnejom, tahipnejom i respiratornom insuficijencijom. Promjene na srcu vezane su za već navedene smetnje provodljivosti, a rijetko im je uzrok miokarditis. U probavnom sustavu moguća je pojava disfagije te refluksnog ezofagitisa. U slučaju jake nekroze mišića može se pojaviti renalna insuficijencija, a opisan je i fokalni mezangioproliferativni glomerulonefritis. Moguća je i pojava vaskularnih poremećaja u obliku Raynaudova fenomena. *Opći simptomi*: vrućica, slabost, mršavljenje i umor. *Tijek bolesti* može biti akutan, a klinička slika razvije se unutar nekoliko dana, ili kroničan, u kojega se klinička slika razvija postupno kroz više tjedana ili mjeseci. Inače, tijek bolesti karakteriziran je remisijama i egzacerbacijama. *Laboratorijski nalazi*. *Nespecifične laboratorijske pretrage*. Sedimentacija eritrocita obično je ubrzana, a mogu se opaziti leukocitoza s limfopenijom i eozinofilijom. *Specifične laboratorijske pretrage*. Od posebnog su značenja *pretrage koje ukazuju na oštećenje mišića*, a najvažniji je nalaz povišene vrijednosti CPK (creatinine phosphokinase); transaminaze, aldolaza, kao i LDH (lactic dehydrogenase) također mogu pokazivati povišene vrijednosti; povišena vrijednost kreatina u 24-satnom urinu može biti prvi simptom bolesti. Autoantitijela Jo 1 opažaju se u oko 30% bolesnika, a osobito su često pozitivna u bolesnika s oštećenjem pluća te u bolesnika rezistentnih na primjenu steroida. Autoantijela PM-Scl pozitivna su u oko 10% bolesnika s dermatomiozitisom (uz istovremeno postojanje sklerodermije: vidi Sharpov sindrom). Nalaz anti Ku autoantijela pozitivan je kod preklapanja polimiozitisa sa SLE. RF je pozitivan u oko 20% bolesnika, dok je ANF je pozitivan u oko 20%, a prema nekim autorima u oko 50% bo-

lesnika; anti Mi-2 antitijela specifična za dermatomiozitis pozitivna su u oko 10-30% bolesnika. *Elektromiografija*: promjene u ovoj metodi pretrage dobro koreliraju s porastom vrijednosti serumskih enzima i s mišićnom snagom. Samo oko 10% bolesnika s dermatomiozitisom imaju uredan nalaz ove pretrage. *Histološki nalaz*: u većine bolesnika histološki izgled promijenjene kože je nekarakterističan, dok se u nekih bolesnika opažaju promjene slične onima u lupus erythematosus. Promjene u mišićima. Potrebno je dobro odabrati mjesto za probatornu eksciziju, jer promjene nisu difuzne nego fokalne; najčešće se uzima materijal iz m. deltoideusa, a mjesto probatorne ekscizije određuje se pomoću elektromiografije. Histološki se opažaju edem i gubitak poprečne prugavosti mišića, hijalinizacija sarkoplazme (fibrinoidna nekroza), proliferacija jezgara sarkolema, fragmentacija vlakana, granularna i vakuolarna degeneracija vlakana te upalna infiltracija oko krvnih žila i u perimiziju. U starijim promjenama opaža se fibroza. U subkutisu se može opaziti sluzava degeneracija te područja kalcifikacije. *Diferencijalna dijagnoza*: denervacijske bolesti (spinalna mišićna atrofija, amiotrofična lateralna skleroza), neuromuskularni poremećaji (miastenija gravis), mišićne distrofije, kongenitalne, metaboličke i toksičke miopatije, akutne rabdomiolize, sklerodermija, trihinoza te neke druge bolesti. *Dijagnoza* se postavlja na temelju kliničke slike i laboratorijskih pretraga. Za postavljanje dijagnoze dermatomiozitisa/polimiozitisa primjenjuju se sljedeći *dijagnostički kriteriji*: 1) simetrična slabost poprečnoprugaste muskulature; 2) dokaz miozitisa biopsijom; 3) povišene vrijednosti mišićnih enzima; 4) promjene u elektromiografiji koje ukazuju na dermatomiozitis, i 5) karakteristične promjene kože. Dijagnoza polimiozitisa: konačna je ako su prisutna 4 od navedenih 5 kriterija. Dijagnoza dermatomiozitisa: konačna je ako su prisutna 3 od prvih 4 kriterija i 5. kriterij. *Terapija* (3,4,6). U akutnoj fazi bolesti potrebno je mirovanje uz rasterećujući položaj bolnih udova. Terapija izbora jest primjena prednizolona (1 mg/kg/dan) ili metilprednizolona (0,8 mg/kg/dan), a prvi učinci takve terapije vidljivi su nakon nekoliko tjedana. Snižavanje doze kortikosteroida započinje tek nakon sniženja vrijednosti mišićnih enzima; smanjenje doze kortikosteroida iznosi 5% od ukupne doze svakih 7 dana, a doza održavanja iznosi 0,2-0,4 mg prednizolona/kg/dnevno. Kineziterapija započinje u vrijeme povratka mišićne snage i pada vrijednosti mišićnih enzima. Oporavak je obično spor. Ukoliko primjena kortikosteroida na gorenavedeni način ne pokaže učinak preporučuje se uza kortikosteroide u terapiju uvesti metotreksat (7,5-25 mg/tjedno) ili azatioprin (2,5 mg/kg/dnevno). U teških slučajeva bolesti dolazi u obzir primjena ciklosporina A (3-5 mg/kg/dan) te i.v. primjena humanih globulina (400 mg/kg/dan). Ako postoji insuficijencija respiratorne muskulature potrebna je ventilacijska potpora, a

ako je zahvaćena muskulatura jednaka potrebna je prehrana nazogastričkom sondom. Lokalna terapija: na promjene kože primjenjuju se kortikosteroidne kreme, no potrebno je istaknuti da ove promjene znatnije regrediraju tek na navedenu sistemsku terapiju. *Prognoza*. U većine bolesnika opaža se oporavak, a 5-25% bolesnika umiru tijekom prve godine trajanja bolesti, najčešće zbog kardijalne ili respiratorne insuficijencije. U slučaju da je dermatomiozitis/polimiozitis vezan uz tumorski proces, prognoza ovisi o tijeku malignog tumora.

Sclerodermia

Pod pojmom sklerodermija podrazumijeva se skupina bolesti u kojih nakon početnih upalnih promjena koža postane tvrda (indurirana, sklerotički izmijenjena). (Promjene kože koje se očituju otvrdnućem, ali se klinički i etiopatogenetski razlikuju od sklerodermije označavaju se nazivom pseudosklerodermija). Klinički se razlikuju dva temeljna oblika sklerodermije, a to su: sclerodermia systemica (sclerodermia diffusa, progressive systemic sclerosis) i sclerodermia circumscripta (morphea, localized scleroderma), koja zahvaća samo kožu (3,4,7). S obzirom na namjenu ovoga teksta, u ovoj skupini bolesti bit će opisana samo sistemaska sklerodermija.

Definicija. Sistemaska sklerodermija je teška sistemaska bolest nepoznate etiologije, obično kroničnoga tijeka koja nakon nekoliko godina trajanja može završiti letalno. *Epidemiologija*. U USA se opaža 3-12 novih slučajeva bolesti godišnje/1.000.000 stanovnika s mortalitetom od 2-4/1.000.000/godišnje. Omjer žene: muškarci iznosi 3:1, a prema nekim autorima taj omjer iznosi 5:1. *Etiologija*, kao što je već navedeno nije dovoljno istražena, no pomišlja se da bi ulogu mogli imati sljedeći čimbenici: genetička predispozicija, vaskularne promjene, autoimuni utjecaji, mikrohimerizam, poremećaji u regulaciji sinteze kolagena te čimbenici okoliša (3,4,7). U daljnjem tekstu navodimo opažanja koja upućuju na značenje pojedinih pretpostavljenih etiopatogenetskih čimbenika. Genetička predispozicija: ponekad opažena povezanost s HLA B 8, osobito u bolesnika s težim oblicima te povezanost s HLA DR 12 i DR 5 u bolesnika s lakšim oblicima bolesti. Vaskularne promjene: proliferacija endotela u arterijama prstiju ruku, bubrega i pluća, vrlo često prisustvo Raynaudova sindroma koji prethodi induraciji prstiju ruku, tj., sklerodaktiliji; opisana stanja proliferacijom endotela i vaskularnom opstrukcijom kao i hiperaktivitetom krvnih žila, vjerojatno hipoksemijom i posljedičnom tkivnom hipoksijom stimuliraju prekomjerno stvaranje kolagena i pojavu skleroze. Autoimuni utjecaji: ANA pozitivna u velikog broja bolesnika, ponekad opaženo smanjenje T-limfocita u perifernoj krvi, toksicitet limfocita usmjeren prema muskulaturi i fibroblastima. Mikrohimerizam: dokaz fetalnih "stem cells" u nekih oboljelih žena, koje možda stimuliraju slijed zbivanja sličan onome u "graft-versus-host disease"; naime, u kro-

ničnom obliku reakcije transplantata protiv primatelja, tj u "graft-versus-host disease" nakon transplantacije matičnih stanica nerijetko se opažaju sklerodermiformne promjene. Poremećaji regulacije sinteze kolagena: prekomjerno stvaranje kolagena u oboljelih osoba; naime, u kulturi tkiva fibroblasti bolesnika sa sklerodermijom sintetiziraju znatno više kolagena od fibroblasta kontrolne skupine. Čimbenici okoliša: iradijacija te neki drugi utjecaji. *Klinička slika.* Prodromi. Riječ je o nespecifičnim pojavama, kao što su npr. opća slabost, glavobolja, akrocijanoza, cutis marmorata, parestezije, sklonost depresiji te povišenje tjelesne temperature (niskog stupnja). Nakon pojave skleroze mogu se razlikovati *dva glavna oblika bolesti*, a to su: *ograničena sistemska skleroza (limited systemic sclerosis)* koja je smještena akralno, sporog je tijeka (prema osobnom iskustvu autora bolest može trajati 15-ak i više godina) i obično je udružena s pojavom antitijela prema centromerama i *difuzna sistemska skleroza (diffuse systemic sclerosis)* koja zahvaća trup i unutrašnje organe, potencijalno je agresivnog tijeka i često je udružena s pojavom Scl-70 antitijela. Osim ova dva glavna oblika, bolesti još nekoliko oblika bolesti koji se prema dominantnom udjelu pojedinih simptoma svrstavaju kao: *CREST sindrom* (calcinosis, Raynaudov sindrom, ezofagealna bolest, sklerodaktilija, teleangiektazije), *CREST sindrom s teškom pulmonalnom bolešću* i s često pozitivnim antitijelima prema fibrilarinu (U3-RNP), te "*dermatomyositis/systemic sclerosis overlap*" s pojavom antitijela PM-Scl (PM-1). U daljnjem tekstu opisujemo bitne promjene u lokalizirane i difuzne sistemske skleroze. *Lokalizirana sistemska skleroza (sclerodactylia, acrosclerosis)* je najčešći oblik sistemske sklerodermije, a mnogo je češći u žena nego u muškaraca. Započinje edemom s kasnijom pojavom induracije na prstima ruku te s posljedičnom pojavom kontraktura (dermatogene kontrakture). Moguća je i pojava promjena na prstima nogu. Vršci prstiju su zašiljeni te sličje prstima Madone na slikama renesansnih majstora (Madonna fingers). Na prstima se mogu pojaviti ulceracije. Obično su prisutne subungvalne hiperkeratoze te sitna krvarenja na zaslonima noktiju. Osim prstiju ruku, gotovo redovito je zahvaćeno i lice koje ja karakterističnog izgleda; nos je induriran i zašiljen, usni otvor je sužen (microstomia), indurirane usnice ne prekrivaju zube, a zbog reducirane mimike lice djeluje poput maske. Na licu se često vide teleangiektazije koje nastaju uslijed dilatacije kapilara površinskog krvožilnog spleta; naime, kapilare dubokog krvožilnog spleta koji se nalazi između retikularnog dermisa i subkutisa, tj. na mjestu najintenzivnije fibriloneogeneze iščezavaju, dok kapilare površinskog krvožilnog spleta koji se nalazi na granici papilarnog i retikularnog dermisa kompenzatorno dilatiraju. U 60-90% oboljelih od ovog oblika sistemske sklerodermije prisutan je Raynaudov sindrom koji nerijetko prethodi pojavi induracije prstiju.

Otvrdnuta koža obično je bjelkastožućkaste boje. Osim teleangiektazija, na koži se mogu pojaviti i ostale promjene, kao npr. hipopigmentacije i depigmentacije, hiperpigmentacije, atrofija (koja uz već navedene teleangiektazije koži daje poikilodermatski izgled), ožiljkasta alopecija, suhoća kože zbog gubitka lojnica i znojnice te calcinoza (bedra, prsti, laktovi, koljena). *Difuzna sistemska skleroza.* Ovaj oblik bolesti započinje edemom i kasnijom induracijom kože trupa te se širi periferno, na udove. Za razliku od lokaliziranog oblika koji je češći u žena, ovaj oblik sistemske skleroze češći je u muškaraca. Raynaudov sindrom pojavi se obično kasnije, tj. usporedno sa zahvaćenošću prstiju ruku. Obično se vrlo rano pojavljuju promjene na zglobovima, muskulaturi i na unutrašnjim organima. Zahvaćenost pojedinih struktura u postocima: koža (90-95%), jednjak (45-75%), crijevo (10-57%), pluća (40-60%), srce (50-90%), perikard (11%), bubrezi (21%), zglobovi (25-50%), tetive i njihove ovojnice (25%) te skeletna muskulatura (20%). Potrebno je istaknuti da uz navedene promjene probavnoga sustava, dolaze u obzir i drugi poremećaji, disfagija i ezofagealni refluks, redukcija peristaltike, atonija, dilatacija i ulceracije crijeva, tako da gastrointestinalne poremećaje ima ukupno oko 90% bolesnika. U 27% bolesnika prisutna je anemija, dok se u 21% oboljelih opaža anemija. Kao što je već navedeno može se pojaviti preklapanje s dermatomiozitisom. *Promjene pluća, srca, bubrega i mišićnoskeletnog sustava.* Pluća: difuzna intersticijska fibroza, pulmonalna hipertenzija, cor pulmonale. Srce: difuzna intersticijska fibroza, smetnje provodljivosti, fibroza perikarda. Bubrezi: nefroskleroza s proliferacijom intime krvnih žila, proteinurija, reducirana klirens kreatinina s hipertenzijom, oligurija. Mišićnoskeletni sustav: fibroza tetiva i njihovih ovojnica, artritis, erozije kostiju, cistične i sklerotične promjene kostiju prstiju ruku. Tijek ovog oblika bolesti je dvojak: u akutnog malignog oblika smrt nastupi za nekoliko mjeseci, a u nešto sporijeg tijeka za 3-5 godina. *Promjene sluznica:* suhoća usta (skleroza kanala slinovnica), atrofija sluznice usta i jezika, smanjena pokretljivost jezika (retrakcija frenuluma), periodontalne promjene (oštećenje periodontalnih ligamenata), promuklost (zahvaćenost glasiljki), suhoća oka uza raniju pojavu katarakte. *Laboratorijski nalazi.* U ranome stadiju bolesti vide se oko krvnih žila površinskog i dubokog krvožilnog spleta upalni infiltrati limfocita uz nešto eozinofila. Osobito gusti upalni infiltrati opažaju se u predjelu u kutano-supkutane granice s prodorom infiltrata u subkutis. U dermisu se opažaju edem te zadebljanje pojedinih snopova kolagena. U kasnome stadiju bolesti upalni infiltrati iščezavaju, a opaža se proliferacija veziva (skleroza). Lojnice i folikuli dlaka rano iščezavaju, a znojnice koje dulje perzistiraju, potisnute novostvorenim vezivom nalaze se visoko u dermisu; u poodmaklom tijeku bolesti i znojnice su reducirane, kako brojem, tako i veličinom.

Elastična vlakna su održana, a u gornjem dermisu su uslijed pritiska novostvorenim kolagenim vlaknima izravnanata i položena su usporedno s epidermisom. Lumeni krvnih žila su suženi, tako da krvne žile imaju izgled uskih pukotina. Ultrastrukturalno se opaža povećanje količine tankih kolagenih vlakana (tanjih od zrelih kolagenih vlakana), te zadebljanje endotela i bazalnih membrana krvnih žila. Sedimentacija eritrocita je ubrzana, a često se opažaju anemija i povećani broj neutrofila. U serološkim i imunološkim testovima mogu se opaziti sljedeće promjene: porast vrijednosti C-reaktivnog proteina, pozitivitet klasičnih seroloških reakcija na sifilis (5%), ANA (na HEP 2 stanicama, pozitivna u > 90% bolesnika sa sistemskom difuznom sklerozom te u 50% bolesnika s lokaliziranom sistemskom sklerozom). Pozitivitet ostalih antitijela prema antigenima: nukleolarni ribonukleoproteini, (nRNP, 50%, difuzna i lokalizirana skleroza), RNA polimeraza (25%, difuzna skleroza), nuklearni proteini PM-1 (PM-Scl), Ku (< 5%, "scleroderma/dermatomyositis overlap"), proteini centromera (CENP, 50%, lokalizirana skleroza, CREST sindrom), topoizomeraza 1 (Scl-1, 25%, difuzna skleroderma, prognostički nepovoljan znak), histoni (50%, lokalizirana skleroderma), RF (30%). Ostali testovi: služe za otkrivanje oštećenja pojedinih organa (srca, bubrega, pluća, jednjaka, mišićno-skeletnog sustava, ostalo). *Diferencijalna dijagnoza.* U potpuno razvijenih kliničkih oblika bolesti diferencijalna dijagnoza ne zadaje poteškoća. U nepotpuno razvijenih kliničkih slika u obzir dolaze sljedeće bolesti: pseudosklerodermije (eozinfilni fasciitis), miješana bolest vezivnoga tkiva, Sjögrenov sindrom/sklerodermija "overlap". *Dijagnoza* se postavlja na temelju kliničke slike, te po potrebi na temelju ostalih laboratorijskih dijagnostičkih metoda (kojima se utvrđuje stupanj oštećenja pojedinog organa, a time neke od tih metoda imaju i prognostičko značenje). *Terapija* je usmjerena na ublažavanje upalnih i vaskularnih promjena te na ublažavanje skleroze. Upalne promjene (prisutnost upalnog infiltrata u histološkom preparatu): u obzir dolazi sistemska primjena kortikosteroida, iako o njihovoj učinkovitosti nema suglasnosti; nadalje, prema nekim podacima kortikosteroidi mogu pogoršati stanje na bubrezima; dobar učinak kortikosteroidi su pokazali u popravku stanja u zahvaćenim mišićima; ciklofosamid (pulmonalne tegobe). Vaskularne promjene: vazodilatatori (antagonisti kalcija), fizikalna terapija. Skleroza: UVA 1, PUVA-"bath", penicilamin, ekstrakorporalna fotofereza, gama interferon. Lokalno (ulceracije): masti s nitroglicerinom. Ostalo: fizikalna terapija (održavanje pokretljivosti zglobova). Terapiji treba pristupiti timski (internist, dermatolog, fizijatar). *Prognoza* bolesti ovisi u kliničkom obliku. Općenito uzevši, lokalizirani oblici sistemske skleroze prognostički su povoljniji od difuznih oblika. Najčešći uzroci smrti su kardiovaskularna, renalna i pulmonalna oštećenja.

"Mixed connective tissue disease" (MCTD, Sharp syndrome)

Naziv Sharpov sindrom ili miješana bolest vezivnoga tkiva primjenjuje se u slučaju *istovremenog postojanja kliničkih slika sistemske sklerodermije, sistemske eritematodesa i dermatomiozisa* (3,4,8). Većina oboljelih su žene u četvrtom desetljeću života. Bolest obično započinje pojavom umora i artralgijska, a od kutane simptomatologije mogu se opaziti: Rynaudov fenomen, induracija prstiju ruku, artralgijska, mialgijska, miozitis, eritem lica, diskoidni infiltrati, difuzna alopecija te periungvalne teleangiektazije. U kasnijem tijeku bolesti mogu se pojaviti sistemske promjene, npr. disfagija, fibroza pluća (preklapanje sa sistemskom sklerodermijom), serozitis, mezenterijski vaskulitis i oštećenja središnjeg živčanog sustava (preklapanje s LE). *Dijagnoza* bolesti postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje se dokazom antitijela prema ekstraktibilnom nuklearnom antigenu (ranije ENA, danas anti-U 1-RNP). *Terapija:* odgovara terapiji pojedinih bolesti koje čine kliničku sliku. U dijagnostici i terapiji preporučuje se suradnja s internistom. *Prognoza* je ovisna o težini kliničke slike. Najčešći uzrok smrti je plućna hipertenzija.

Vasculitis allergica

Sinonim. Leucocytoclastic vasculitis, anaphylactoid purpura. *Definicija:* simetrični purpurični egzantem uzrokovan oštećenjem kutanih kapilara i venula imunskim kompleksima. *Epidemiologija.* Česta bolest. *Etiopatogeneza:* odlaganje imunskih kompleksa između endotela i bazalnih membrana kapilara i venula; riječ je o "complex chain reaction" koja uključuje aktivaciju komplementa, aktivaciju mastocita, kemotaksiju leukocita, oslobađanje citokina i lizosomskih enzima, destrukciju stijenki krvnih žila, reparaciju, obliteraciju lumena i ishemički infarkt. Najčešći "triggeri": virusi (hepatitis B i C, CMV, herpes simpleks), bakterije (streptokok, Borelia burgdorferi), gljive (candida, dermatofiti- id reactio, paraziti (ascaris lumbricoides), tumorski antigeni (limfomi, leukemije, mnogi solidni tumori), krioglobulinemija, gamopatije, autoimune bolesti (LE, sistemska sklerodermija, reumatoidni artritis, dermatomyositis), lijekovi (antibiotici, sulfonamidi, fenitoin), hrana (konzervansi - salicilati). *Klinička slika* (9). Promjene se najčešće pojavljuju simetrično na donjim udovima, što se osobito često opaža u hemoragičnog oblika vaskulitisa karakteriziranog gusto diseminiranim purpuričnim papulama poznatoga pod nazivom purpura rheumatica Schönlein-Henoch; uza promjene na koži, opaža se i oteklina zglobova, te moguća gastrointestinalna krvarenja (hematemeza, kolike). Moguća je i pojava hemoragičnih papula, nodusa, vezikula i bula s pojavom ulceracija. Katkada se pojavljuju i urtikarijske morfe koje prelaze u hemoragične nekrotične promjene (urticaria vasculitis). Vaskulitičke promjene mogu se pojaviti i u unutrašnjim organima (pluća,

srce, bubrezi, središnji živčani sustav, probavni sustav). *Tijek bolesti* je subakutan ili kroničan, recidivirajući. *Bitni laboratorijski nalazi*. Histološki se opaža suženje lumena i nabubren endotel u zahvaćenim krvnim žilama. Stijenke zahvaćenih krvnih žila su zadebljane, a u njima se vidi fibrinoidna nekroza i infiltracija neutrofilnim leukocitima s karioreksom (nuclear dust). Bitni su i testovi oštećenja bubrežne funkcije (albuminurija, eritrociturija), nalaz krvarenja u probavnome sustavu (pregled stolice benزيدinskim testom), a važni su i testovi za otkrivanje uzročne antigene stimulacije. Određivanje cirkulirajućih imunskih kompleksa također je jedan od dijagnostički važnih testova. *Diferencijalna dijagnoza*: purpura kod hemoragične dijateze, papulonekrotički tuberkulid te pityriasis lichenoides acuta et varioliformis. *Dijagnoza* vaskulitisa postavlja se na temelju kliničke slike, a potvrđuje se histološki. *Terapija*. Lokalno: visoko potentni glukokortikoidi uz okluziju. Sistemski: prednizolon (ili ekvivalent) u dozi od 60/mg/ dan nekoliko tjedana, a nakon toga doza prednizolona postupno se snižava. U slučaju bolova: nesteroidni antiflogistici. Ostale terapijske mogućnosti: kolhicin, dapson, plazmafereza. Osobito teški slučajevi: u terapiju se dodaje azatioprin (ili drugi citostatik). Uvijek po potrebu pokušati otkriti i ukloniti "trigger". *Prognoza*: dobra u većine oboljelih (bolest brzo prolazi nakon isključenja "triggera"), no u slučaju postojanja kronične bolesti (npr. reumatoidni artritis), promjene su dugotrajne; u slučaju idiopatskih oblika (nepoznat "trigger"), bolest je kroničnog tijeka, recidivirajuća. Rijetki su, ali mogući oblici bolesti s oštećenjem bubrega ili gastrointestinalnog trakta, te je u takvih bolesnika prognoza ovisna o stupnju tih oštećenja.

Periarteriitis (polyarteritis) nodosa

Sinonim. Panarteriitis nodosa. *Definicija*: rijetka bolest karakterizirana multisistemskim nekrotizirajućim vaskulitisom malih i srednje velikih arterija (osobito njihovih bifurkacija). *Etiologija*: nije poznata. Ima mišljenja da je riječ o hipersenzitivnom odgovoru organizma na različite egzogene i endogene antigene (virusi C i B hepatitisa, streptokokni antigeni, krioglobulinemia i ostale autoimune bolesti, neki lijekovi i toksini, HIV) (9,10).

Skupina II. Reumatske bolesti koje su u nas s dermatološkim gledišta rijetke

Granulomatosis Wegener

Definicija: granulomatozni nekrotizirajući vaskulitis gornjih dišnih putova, pluća, bubrega i kože. *Etiopatogeneza*. Specifično je prisustvo cANCA, ali njihova uloga nije poznata (9,10). *Klinički*, razlikuju se rani i kasni stadij bolesti. Rani stadij: u više od 2/3 bolesnika opažaju se sinusitis i infiltrati pluća. Kasni stadij: pojavljuju se znaci sistemskog vaskulitisa (povišenje tjelesne temperature, opća slabost, gubitak tjelesne težine, multiorganska oštećenja). *Promjene kože*: opažaju se u oko 50% bolesnika (urtikarijski, makulopapulozni, purpurični

Patogeneza i histološka slika (u promjenama kože). U nodularnoj leziji opažaju se infiltracija stijenki arterija dubokog krvožilnog spleta neutrofilima i eozinofilima, fibrinoidna nekroza i tromboza. *Klinički*, promjene kože opažaju se u oko 1/3 bolesnika, a očituju se kao livedo racemosa (neki autori navode livedo reticularis), bolni nodusi i ulceracije, purpura, ekhimoze, panikulitis i ožiljci. Mogu se pojaviti i palpabilni nodusi (promjera 0,5-2,0 cm) smješteni duž subkutanih i mukokutanih arterija. *Lokalizacija promjena*: najčešće su bilateralno zahvaćene potkoljenice, ali se promjene mogu pojaviti i na drugim mjestima (glava, nadlaktice, trup, vrat, stražnjica). *Sistemske promjene*: nekrotizirajući glomerulonefritis (70% bolesnika), periferni živci (50% bolesnika), središnji živčani sustav (25% bolesnika), uz moguću zahvaćenost gastrointestinalnog trakta (krvarenje, perforacija) i srca (smetnje provodljivosti, infarkt). Prisutni su i opći simptomi (vrućica, opća slabost, atralgije, gubitak tjelesne težine). *Diferencijalna dijagnoza*: ostali vaskulitisi, panikulitis. *Dijagnoza* se postavlja na temelju kliničke slike, histološke pretrage i ostalih pretraga (renalna angiografija, leukocitoza, eozinofilija). *Terapija*. Prednizolon 1 mg/kg/dan uz ciklofosamid, 2 mg/kg/dan. Nakon poboljšanja stanja prvo se reducira doza prednizolona, a nakon 3-6 mjeseci reducira se i doza ciklofosamida (do 15-20 mg svakih 3-4 tjedna). Mogu se primijeniti i azatioprin i metotreksat, a u bolesnika s hepatitisom B i C dolazi u obzir primjena alfa interferona. *Prognoza*: moguć je smrtni ishod (oštećenje bubrega, perforacija crijeva, kardijalne komplikacije). Suvremena terapija takve mogućnosti znatno reducira.

Periarteriitis nodosa cutanea. Riječ je o nodoznom periarteritisu, bez sistemskih promjena. Klinički, u takvih je slučajeva riječ o promjenama tipa livedo racemosa smještenim na potkoljenicama i na hrptovima stopala, a mogu se pojaviti nodusi i ulceracije. Histološki, promjene su istovjetne gore opisanim. *Tijek*: kroničan, recidivirajući. *Terapija*: kortikosteroidi lokalno, nesteroidni antireumatici, povremeno sistemska primjena glukokortikoida. Samo u rezistentnih ulceracija dolazi u obzir azatioprin. Bolesnici moraju biti povremeno kontrolirani u smislu pojave sistemske bolesti.

osip, subkutani nodusi, tj. panikulitis). Vidljive sluznice: ulceracije tvrdoga nepca, hiperplazija gingive. *Bitni laboratorijski nalazi*: cANCA (>95%); histološki nalaz (u koži): nekrotizirajući vaskulitis s neutrofilima. Hematološki nalazi: trombocitoza i leukocitoza. *Diferencijalna dijagnoza*: ostali vaskulitisi, polyarteritis nodosa, pyoderma gangrenosum, tuberkuloza, sarkoidoza, sifilitička guma, duboka mikoza. *Dijagnoza* se postavlja na temelju kliničke slike, a potvrđuje se gore navedenim laboratorijskim pretragama. *Terapija*: kao što je opisano u poliarteritisa; druga mogućnost je primjena pulsne terapije ciklo-

fosfamidom, a u slučajeva s blažim organskim oštećenjima može biti uspješna primjena trimetoprim sulfametoksazola. *Prognoza*: uz citostatsku terapiju oko 90% bolesnika prežive bolest.

Arthritis psoriatica (psoriasis arthropathica)

Definicija: seronegativni, često akralni artritis asociran s psorijazom (u 6-10% bolesnika), koji obično ima tipičan radiološki nalaz. *Etiopatogeneza* nije poznata, ili točnije, u nastanku ove bolesti nije objašnjena etiopatogenetska povezanost psorijaze (misli se na promjene kože) i oštećenja zglobova. *Klinička slika* (11,12). Postoji više oblika bolesti, a to su: *asimetrični psorijatički oligoartritis* (najčešći oblik bolesti kojeg ima više od 70% bolesnika s psorijatičkim artritismom) koji se može pojaviti i kao monoartritis, a tipično su zahvaćeni distalni digitalni zglobovi; *distalni interfalangealni artritis* koji je obično simetričan (5-10% bolesnika); *mutilirajući psorijatički artritis* (< 5% bolesnika) koji osim prstiju zahvaća i sakroilijakalni predjel; *simetrični psorijatički artritis* koji je vrlo sličan reumatoidnom artritisu (15% bolesnika) i *psorijatički spondiloartritis* (oko 5% bolesnika). Kod zahvaćenosti digitalnih zglobova prsti su otečeni, crveni, bolni, često kobasičastog izgleda, a u oko 70% bolesnika oštećeni su i nokti. *Bitni laboratorijski nalazi*: negativni reumatološki serološki testovi, karakterističan radiološki nalaz. *Diferencijalna dijagnoza, dijagnoza, terapija, tijek bolesti i prognoza*: pripadaju u područje djelatnosti reumatologa (zbog čega je ova bolest u ovome prikazu i uvrštena u ovu skupinu).

Arthritis rheumatoides

Najčešće promjene kože jesu: reumatoidni noduli (noduli rheumatosi), intersticijski granulomatozni dermatitis, reumatoidni neutrofilni dermatitis, različite vaskularne promjene uključujući i vaskulitis, ulceracije, fistule te promjene noktiju (3). *Reumatoidni noduli*: čvorići do veličine trešnje, boje kože, palpatorno tvrdi, a nalaze se na ularnoj strani laktova, na prstima, ali i na drugim predjelima kože. Mogu ulcerirati. Histološki, riječ je većim područjima fibrinoidne nekroze u dermisu, a na rubu nekrotičkih promjena nalaze se palisadni histiocitarni granulomi. *Intersticijski granulomatozni dermatitis*: riječ je o pojavi linearnih subkutanih tračaka koji imaju karakterističan smještaj (pazušne jame, trup). Histološki, riječ je o područjima fibrinoidne nekroze u donjoj polovici dermisa uz infiltraciju neutrofilima i eozinofilima; postoji sličnost s reumatoidnim nodulima (vjerojatno je riječ o varijanti istog zbivanja). *Reumatoidni neutrofilni dermatitis*: riječ je o pojavi papula i nodusa u predjelu laktova i koljena, a histološki se opaža upalni infiltrat u kojemu dominiraju neutrofilni. Nema vaskulitisa. *Vaskularne promjene (osim vaskulitisa)*: palmarni eritem, livedo racemosa, livedo reticularis, a vrlo rijetko Raynaudov fenomen. *Vaskulitis*: riječ je o pojavi leukocitoklastičnog vaskulitisa koji se klinički očituje infarktima i ulceracijama

smještenim najčešće na vršcima prstiju ruku. *Ulceracije*: mogu se pojaviti venske i arterijske ulceracije na potkoljenicama te genitalne i perianalne ulceracije; ulceracije su uzrokovane vaskularnim oštećenjem nastalim u tijeku temeljne bolesti, krioglobulinemijom (površinske ulceracije) ili uslijed asocijacije s drugim bolestima (pyoderma gangrenosum). *Fistule*: preko fistula dreniraju se reumatoidni noduli ili periartikularne ciste. *Promjene noktiju*: infarkti u ležištima noktiju, crvenkasto obojene lunule, "yellow nail syndrome". *Ostale, rjeđe opažene promjene*: neutrofilni panikulitis, skleroza (osobito kod sindroma preklapanja reumatoidnog artritisa/systemic sclerosis). *Značenje navedenih promjena*: klinički izgled promjena kože te histološki nalaz fibrinoidne nekroze, granulomatozne upale ili vaskulitisa upućuju na moguću dijagnozu reumatoidnog artritisa.

"Juvenile reumatoid arthritis"

U oko 25% bolesnika može se pojaviti makulopapulozni osip smješten na trupu, ponekad i na licu, uz moguću pojavu Köbnerova fenomena (3). Histološki, osip je nekarakterističan.

Syndroma Sjögren (sicca syndrome)

Glavne promjene na koži jesu suhoća (uslijed smanjenog znojenja) te petehije, palpabilna purpura, kronična urtikarija, "urticaria-vasculitis", leukocitoklastički vaskulitis i neožiljkasta alopecija (13).

Syndroma Reiter

U oko 10% bolesnika opažaju se psorijaziformne promjene te hiperkeratoze dlanova i tabana koje mogu biti slične kalusu (keratoderma blenorrhagicum). Na spolovilu se opaža balanitis circinata (te slične promjene na bukalnoj sluznici) (12). Jezik može biti izmijenjen u smislu lingua geographica. Prsti ruku mogu biti kobasičastog izgleda. Histološki, promjene kože su istovjetne onima u psorijazi.

Syndroma Behçet

Prisutne su genitalne ulceracije (skrotum, penis, labija, vagina), a ponekad se opažaju i promjene u smislu nodoznog eritema, superficijalnog tromboflebitisa i vaskulitisa (bez palpabilne purpure). Vrlo rijetko pojavljuju se pustule, ponekad uz pseudofolikulitis. Nerijetko se opaža patergija; naime, nakon neznatnih traumatskih utjecaja (intradermalna injekcija fiziološke otopine), na mjestu primjene pojavi se pustula (13).

Mb. Kawasaki

(mucocutaneous lymph node syndrome)

U više od 90% bolesnika, obično između 3-5 dana od početka bolesti pojavi se makulopapulozni, obično pruritični osip na trupu i na udovima, kojemu prethodi eritem dlanova i tabana (9,10). Uz navedeni osip mogu se pojaviti i urtike, skarlatiniformne makule, te promjene u smislu eritema multiforme. Na usnicama se mogu pojaviti eritem, ragade i kruste. Vrlo često se vidi malinasti jezik. Histološki, promjene nisu karakteristične. Promjene kože su simetrične, a 2-3 tjedna nakon pojave iščezavaju uz ljuštenje.

Skupina III. Infekcije

Febris rheumatica

Najčešće promjene na koži jesu reumatoidni noduli (vidi: arthritis rheumatoides), koji se pojave u oko 10% bolesnika (14), a najčešće su smješteni iznad koštanih prominencija, duž tetiva ekstenzora ruku i nogu te uz kralježnicu. Nadalje, u oko 8% bolesnika pojavljuje se anularni eritem (erythema marginatum), koji je obično smješten na trupu, osobito često periumbilikalno.

Diseminirana gonokokna infekcija (DGI) i subakutni bakterijski endokarditis (SBE)

U oko 0,5-3% bolesnika s gonorejom pojave se promjene u smislu diseminirane gonokokne infekcije (15). U 60-97% slučajeva DGI obolijevaju žene. Promjene su uzrokovane *N. gonorrhoeae* protein I a fenotipa, a u oko 5-15% bolesnika postoji prirodni defekt komplementa C5-C9. Promjene se očituju pojavom epizoda s vrućicom, poliartritisom i pustulama. Promjene zglobova (arthritis, tenosinovitis, otok zglobova) opažaju se u oko 40% bolesnika, a obično su zahvaćeni zglobovi prstiju ruku, koljenski i skočni zglobovi. Pustule, te ponekad hemoragične papule obično su smještene akralno (mogu se zamijeniti s ubodima, odnosno s ugrizima kukaca). U promjenama se rijetko kulturom uspijeva dokazati uzročnika; međutim, u većine oboljelih to je moguće imunofluorescentnim tehnikama te elektronskom mikroskopijom. Moguća je i zahvaćenost drugih organa (jetra, endokard, meningealne ovojnice, oka - scleritis, iritis, iridocyclitis, kosti - osteomyelitis) (15). Diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir meningococcemia, ostali oblici sepsa i vaskulitis. Slične promjene mogu se pojaviti i u SBE (16).

"Lyme disease"

U "Lyme disease" (Lyme borreliosis), slično kao i u drugih spirohetoza uglavnom se razlikuju 3 stadija bolesti (17). Pojedini stadiji mogu izostati, a mogu se i preklapati. U *prvome stadiju*, koji se pojavljuje 3-30 dana nakon uboda (ugriza) krpelja mogu se opaziti *erythema*

chronicum migrans i *lymphadenosis cutis benigna* (*lymphocytoma*). Početna promjena u *erythema chr. migrans* je papula koja nastaje na mjestu uboda (ugriza) krpelja; nakon nekoliko dana (ili nakon nekoliko mjeseci) pojavi se crvenkasti plak, uz središnju regresiju i periferno širenje, tako da nastaje crvenkasti, neznatno eleviran prstenasti eritem koji se postupno povećava; takav prstenasti eritem može imati promjer nekoliko cm do nekoliko desetaka cm. *Lymphadenosis cutis benigna* (*lymphocytoma*) je B-stanični pseudolimfom koji se klinički očituje prisutnošću većega solitarnoga, oštro ograničenoga, mekoga plavkastocrvenkastog plaka koji se najčešće opaža na lubulusu uške, na bradavici dojke, u pazušnim jama, na skrotumu te na hrptovima stopala. Sve ove promjene nakon nekoliko tjedana mogu regresirati. U *drugome stadiju bolesti*, koji nastaje nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci nakon infekcije dominiraju simptomi od strane središnjega živčanog sustava. *Treći stadij bolesti* opaža se nekoliko mjeseci ili nekoliko godina nakon infekcije, a najvažnija promjena kože u tome stadiju je *acrodermatitis chronica atrophicans*; promjene se najčešće opažaju na ekstenzornim stranama donjih udova, a u većine oboljelih prve se promjene opažaju na hrptovima prstiju ruku, na hrptovima šaka i stopala te na laktovima i koljenima. Na podlakticama i potkoljenicama, koje su također često zahvaćene promjenama opažaju se vrpčasti infiltrati duž ulne, odnosno tibije. Bolest se može proširiti na kožu čitava tijela, uključujući i lice. Inače, u razvitku promjena kože razlikuju se dva stadija: upalno-eritematozni i atrofični stadij. U upalno-eritematoznom stadiju koža zahvaćenih područja je edematozna, plavkasta, a subjektivnih tegoba nema. U atrofičnom stadiju bolesti koža je tanka poput cigaretnog papira i mlohava. Kroz stanjenu kožu prosijavaju krvne žile. U zahvaćenim područjima moguća je pojava karcinoma, sarkoma, pseudolimfoma te malignih limfoma.

Skupina IV. Metabolički poremećaji

Arthritis urica

Glavne promjene na koži jesu tophi urici (18), nodusi koji nastaju kao posljedica nakupljanja kristala urične kiseline u dermisu i subkutisu. Rani tofi su sitni bjelkasti ili žućkasti čvorići, dok su stariji tofi crvenkasti čvorovi do veličine lješnjaka koji mogu ulcerirati ili se pojavljuju

fistule kroz koje se ispražnjuju nakupljeni urati. Promjene se najčešće opažaju na interdigitalnim zglobovima, na laktovima, u predjelu Achillovih tetiva te na heliksi uške. Histološki, riječ je o depozitima urata u dermisu ili subkutisu koji su okruženi gustim upalnim infiltratom. Urati se osobito dobro opažaju pod polarizacijskim svjetlom.

Literatura

1. Liang MH, Esdaile JM. Impact and cost effectiveness of rheumatic care. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. *Rheumatology*. 2 izdanje. London, Philadelphia, St Louis, Sydney, Tokyo: Mosby. 2000:5(5.1-5.12).
2. George DL, Wiener SG. Skin and rheumatic disease. U: *eadem*: 5(5.1-5.12).
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf

WHC. Disease of Connective Tissue. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:751-832.

4. Dobrić I, Marinović B, Stipić T. Bolesti vezivnog tkiva. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast. 2005:211-230.

5. Bosnić D, Anić B. Sustavni eritemski lupus. U: Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:1385-1389.
6. Bosnić D, Mayer M. Dermatomiozitis i polimiozitis. U: *eadem*: 1392-1394.
7. Anić B. Sustavna skleroza (sklerodermija). U: *eadem*: 1389-1391.
8. Čikeš N. Sindromi preklapanja bolesti vezivnog tkiva. U: *eadem*: 1394-1395.
9. Budimčić D. Bolesti krvnih i limfnih žila. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast. 2005:237-251.
10. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the Blood Vessels. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:882-954.
11. Dobrić I, Pašić A. Eritemoskvamozne i papulozne dermatoze. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast. 2005:167-180.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematous-Papulo-Squamous Diseases. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:571-647.
13. Idem: Diseases of the Lips and Oral Mucosa. U: *eadem*: 1163-1194.
14. Radić B. Reumatska vrućica. U: Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak. 2003:506-508.
15. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Gonorrhoea. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:245-252.
16. Mahowald ML. Gonococcal arthritis. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. *Rheumatology*. 2. izdanje. London, Philadelphia, St Louis, Sydney, Tokyo: Mosby. 2000:3(3.1-3.8).
17. Dobrić I, Tudorić M, Bolanča-Bumber S, Ljubović S. Bolesti kože uzrokovane borelijama (Lyme borreliosis). U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast. 2005:113-115.
18. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Disorders of Purine Metabolism. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, ur. *Dermatology*. 2. potpuno prerađeno izdanje. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 2000:1345-1348.