

## POLIMIOZITIS I SISTEMSKA SKLEROZA U ISTOG BOLESNIKA – PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

### POLYMYOSITIS AND SYSTEMIC SCLEROSIS OVERLAP – A CASE REPORT AND A REVIEW OF THE LITERATURE

Marin Petrić, Dušanka Martinović Kaliterna, Ivona Božić, Marija Nuić, Dijana Perković

Klinički odjel za reumatologiju i imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti,  
Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Marin Petrić, dr. med.

Pujanke 20, 21000 Split, Hrvatska

tel.: 021 377 899

mob.: 099 570 2989

e-mail: petrinjo19@gmail.com

Primljeno: 01. 06. 2015.

Prihvaćeno: 09. 09. 2015.

**KLJUČNE RIJEČI:** Polimiozitis – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; Sistemska skleroza – dijagnoza, farmakoterapija, komplikacije; Glukokortikoidi – terapijska primjena; Metilprednizolon – terapijska primjena

**SAŽETAK.** Polimiozitis (PM) autoimunosna je bolest koja primarno zahvaća poprečnoprugastu muskulaturu. U mlađoj životnoj dobi najčešće se radi o idiopatskom obliku povezanom sa specifičnim autoprotutijelima (anti Jo), dok je u zreloj dobi češće povezana s novotvorinama. PM može biti udružen s drugim autoimunskim bolestima kao što je sistemska skleroza (SSc), rijetka progresivna bolest kojoj je glavno obilježje patološka fibroza tkiva i organa.

65-godišnji bolesnik, dugogodišnji pušač, primljen je u bolnicu zbog bolnog edema podlaktica i potkoljenica te izražene slabosti proksimalnih mišića udova. Iako mišićni enzimi nisu bili povišeni, dijagnoza PM-a postavljena je na osnovi karakterističnoga patohistološkog nalaza. Na trupu su uočene kožne promjene koje bi mogle odgovarati SSc-u, ali nije bilo pozitivnih autoprotutijela ni drugih dijagnostičkih kriterija SSc-a. Nakon iscrpne obrade zbog moguće maligne bolesti započeta je terapija glukokortikoidima (GK) koja je dovela do jenjavanja edema i jačanja mišićne snage. Već nakon četiri tjedna bolesnik se javlja sa simptomima koji upućuju na SSc: Raynaudov sindrom, disfagija i izrazito zadebljanje kože prethodno otečenih dijelova udova.

PM je nerijetko pridružen SSc-u. U ovom slučaju nije jasno je li egzacerbacija latentnog SSc-a potaknuta višim terapijskim dozama GK ili se radi o jednostavnom preklapanju dviju bolesti s različitim početkom. Premda ne postoje terapijske smjernice za liječenje preklapanja PM-a i SSc-a, nužna je oprezna primjena GK već i kod diskretnih naznaka SSc-a zbog poznatog učinka viših doza GK na razvoj i tijek bolesti.

**KEYWORDS:** Polymyositis – diagnosis, drug therapy, complications; Scleroderma, systemic – diagnosis, drug therapy, complications; Glucocorticoids - therapeutic use; Methylprednisolone – therapeutic use

**ABSTRACT.** Polymyositis (PM) is an autoimmune disease which affects skeletal muscles. In young age, it usually occurs as an idiopathic disorder associated with specific autoantibodies (anti-Jo), while in older age it is often associated with neoplasms. It can present with symptoms of other autoimmune diseases, such as systemic sclerosis (SSc), a rare progressive disease characterized by collagen deposits in various tissues and organs.

A 65-year-old patient, long-time smoker, came to the ER because of painful edema in the distal parts of his limbs and proximal muscle weakness of his arms and legs. Although his muscle enzymes were not increased, PM was confirmed by the characteristic pathohistological finding. The patient had sclerodermal skin lesions on his back, but he did not have other typical SSc symptoms, and the specific autoantibodies were negative. He received glucocorticoid therapy (GC) after we had finished screening for malignant tumors. He felt better, his muscle strength returned, and the

limb edema disappeared. Four weeks later, he developed symptoms which are more typical of SSc, such as dysphagia, Raynaud's phenomenon, and skin thickening of the limbs that had been swollen.

PM is often associated with SSc. It is not clear if the exacerbation of latent SSc was stimulated by GC, or if it was just a simple overlap of the two diseases with different onsets. There are no therapy guidelines for the treatment of this combination of diseases. Careful use of GC is necessary even if SSc symptoms are discreet, because of the well-known effects of GC in SSc.

## Uvod

Polimiozitis (PM) sistemska je upalna reumatska bolest, koja se svrstava u idiopatske upalne miopatije. U oboljelih dolazi do progresivne simetrične slabosti proksimalne skupine mišića, a bolest može zahvatiti i gastrointestinalni i dišni sustav. Ako su prisutne kožne promjene, onda se radi o dermatomiozitisu (DM).<sup>1</sup> DM/PM temeljno je autoimunosna bolest, koja se 2 do 2,6 puta češće javlja u žena.<sup>2,3</sup> Prevalencija varira između država i kontinenta pa je tako u SAD-u 0,55 – 6, a u Japanu 13,2 na 100.000 osoba.<sup>4,5</sup> Prosječna incidencija iznosi 9,5 – 13 na milijun ljudi na godinu.<sup>2,4,5</sup> Iako se u bolesnika često nalaze povišene serumske vrijednosti mišićnih enzima, biopsija mišića još je ključna za dijagnozu i klasifikaciju miopatije.<sup>6,7</sup> Za postavljanje dijagnoze DM/PM-a mogu pomoći kriteriji prema Bohanu i Peteru iako se radi o klasifikacijskim kriterijima (tablica 1.).<sup>8</sup> Oni ne uključuju miozitis s inkluzijskim tijelima i druge upalne miopatije, kao što su granulomatozni ili eozinofilni miozitis te je u tijeku njihova reevaluacija. U liječenju se najčešće rabe glukokortikoidi (GK) i ostali imunosupresivni lijekovi, a katkad i fotoprotekcija.<sup>1</sup> Sistemska skleroza (SSc) generalizirana je bolest vezivnog tkiva obilježena zadebljanjem i fibrozom kože te zahvaćanjem intersticija unutarnjih or-

TABLICA 1. Bohanovi i Peterovi klasifikacijski kriteriji za polimiozitis / dermatomiozitis (prema referenciji br. 8)

TABLE 1 Bohan's and Peter's classification criteria for polymyositis / dermatomyositis (according to reference No. 8)

| Klasifikacijski kriterij   | Bodovi* |
|--|---------|
| 1. Slabost proksimalne skupine mišića; najčešće simetrična   | 1       |
| 2. Povišene serumske vrijednosti mišićnih enzima: CK, aldolaza   | 1       |
| 3. Karakteristične EMG promjene: miopatski potencijali (niske amplitude, skraćena trajanja i polifaznih akcijskih potencijala) | 1       |
| 4. Tipične histološke promjene bioptiranog mišića: nekroza, fagocitoza, regeneracija, upala                                    | 1       |
| 5. Karakteristični osip, Gottronove papule ili heliotropni osip  | 1       |

\* Za konačnu dijagnozu DM-a ukupan zbroj bodova mora biti  $\geq 4$ , s prisutnim kožnim manifestacijama. Za konačnu dijagnozu PM-a ukupan zbroj mora biti 4 (bez kožnih simptoma). Ukupan zbroj 3 označava da je dijagnoza PM/DM-a vjerojatna, a ako je ukupan zbroj bodova jednak 2, radi se o mogućoj dijagnozi PM/DM-a. / Patients with a total score of  $\geq 4$  and with present skin lesions are classified as having definite DM. Patients with a total score of  $\geq 4$  without skin lesions are classified as having definite PM. If the total score is 3, the diagnosis of PM/DM is probable; if the total score is 2, the diagnosis of PM/DM is possible.<sup>8</sup>

gana (npr. bubreg, pluća, srce i probavni sustav). Ženski spol i crna rasa poznati su čimbenici rizika od nastanka bolesti.<sup>9</sup> Prevalencija SSc-a iznosi 7 – 489, a godišnja incidencija 0,6 – 122 na milijun osoba.<sup>10</sup> Dijagnoza SSc-a primarno je klinička, a pri tome se mogu rabiti nadopunjeni dijagnostički kriteriji ACR/EULAR-a iako se radi o klasifikacijskim kriterijima (tablica 2.).<sup>11</sup> Terapija SSc-a je imunosupresivna i simptomatska.<sup>12–15</sup>

## Prikaz bolesnika

65-godišnji bolesnik hospitaliziran je krajem listopada 2014. godine zbog oteklina distalnih dijelova udova i slabosti proksimalnih mišića udova (slika 1.). Tužio se na nepodnošenje napora. U više navrata prebolio je upalu pluća, a dvaput je bio hospitaliziran u Klinici za pulmologiju zbog plućne tuberkuloze. Također, prebolio je pijelonefritis i toksični hepatitis. Zna za žučne kamence, ima

TABLICA 2. Klasifikacijski kriteriji ACR/EULAR-a za sistemska sklerozu (prema referenciji br. 11)

TABLE 2 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis (according to reference No. 11)

| Kriterij  | Potkriterij  | Bodovi* |
|---|--|---------|
| Otvrdnuće kože prstiju obiju šaka proksimalno od metakarpofalangealnih (MCP) zglobova | –  | 9       |
| Otvrdnuće kože prstiju <sup>†</sup>   | Edematozni prsti   | 2       |
|   | Sklerodaktilija (distalnije od MCP zglobova, ali proksimalnije od proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova) | 4       |
| Lezije vrhova prstiju <sup>†</sup>  | Digitalne ulceracije   | 2       |
|   | Ožiljci na vrhovima prstiju  | 3       |
| Teleangiiektazija   | –  | 2       |
| Abnormalni kapilaroskopski nalaz  | –  | 2       |
| Bolest pluća  | Plućna hipertenzija i/ili intersticijska bolest pluća  | 2       |
| Raynaudov fenomen   | –  | 3       |
| Autoprotutijela tipična za SSc  | Anticentromerna, antipoloizomeraza I, anti-RNA polimeraza III  | 3       |

\* Za konačnu dijagnozu SSc-a ukupan zbroj bodova mora biti  $\geq 9$ .<sup>11</sup> / Total score  $\geq 9$  confirms definite SSc.<sup>11</sup>

<sup>†</sup> Prilikom zbrajanja bodova u obzir valja uzeti samo veće iznose.<sup>11</sup> / In adding up the score, choose the higher value.<sup>11</sup>

hipertrofiju prostate i hiperlipidemiju. Godine 2009. prebolio je cerebrovaskularni inzulit (CVI), nakon čega je zaostala monoparezna lijeve noge. Fiziološke funkcije bile su uredne. Pušač je, u posljednjih 20 godina puši do 40 cigareta na dan, alkohol konzumira prigodno, a ne uzima nikakvu kroničnu terapiju.

U fizikalnom nalazu uočena je diskretna bljedoća kože i vidljivih sluznica, a nad plućima auskultacijski diskretno tiši šum disanja uz difuzne bronhalne šumove. Na koži leđa bila je vidljiva hiperpigmentirana morfeja, koja se protezala od gornjeg dijela torakalne do donjeg dijela slabinske regije (slika 1.). Na udovima su bili uočljivi oteklina podlaktica i potkoljenica, varikozni sindrom potkoljenica te hipotrofija proksimalnih skupina mišića udova (slika 2.).

Klinička slika upućivala je na edematoznu formu PM-a premda su serumske vrijednosti mišićnih enzima bile uredne, dok je EMG nalaz bio karakterističan za polimiozitis. Učinjena je biopsija mišića kojom je potvrđena žarišna miofagocitoza uz obilan upalni infiltrat s mnoštvom T-limfocita i makrofaga. Poznato je da je u starijoj dobi PM često udružen s malignim bolestima.<sup>16</sup> Stoga je uči-



SLIKA 1. Hiperpigmentirana morfeja na leđima pacijenta  
FIGURE 1 Hyperpigmented morphea on patient's back



SLIKA 2. Hipotrofija proksimalnih skupina mišića lijeve ruke  
FIGURE 2 Proximal muscle hypotrophy of the left arm

njena iscrpna obrada u smislu maligne bolesti uključujući i PET-CT. Nalazi tumorskih markera bili su u granicama referentnih vrijednosti. Zbog suspektne sklerodermijske morfeje na trupu učinjena je dopunska obrada kojom nisu potvrđeni kriteriji SSc-a. Serološki nalazi protutijela specifičnih za DM/PM i SSc bili su negativni. Nisu potvrđene promjene gastrointestinalnog sustava tipične za SSc, a promjene na plućima odgovarale su centrolobularnom emfizemu. Osnovni hematološki i biokemijski nalazi krvi bili su u granicama normale, s izuzetkom blaže povišene vrijednosti serumskoga C-reaktivnog proteina (CRP) (najviše do 44,8 mg/L; R. I. < 5 mg/L), dok su vrijednosti hemoglobina (Hb) bile blago snižene (najniže 117 g/L; R. I. 138 – 175 g/L).

U liječenju su primijenjeni sistemski glukokortikoidi (GK), metilprednizolon u dnevnoj dozi od 60 mg, metotreksat (MTX) u dozi od 15 mg na tjedan i inhibitor protonske crpke. Na kontrolnom pregledu mjesec dana nakon hospitalizacije bolesnik se subjektivno nešto bolje osjećao, ali su i dalje bile prisutne slabost proksimalne skupine mišića udova i intolerancija napora, u manjoj mjeri nego prije, dok je tada naveo da otežano guta suhu hranu i da je primijetio pojavu simptoma koji upućuju na Raynaudov fenomen. Klinički je uočeno zadebljanje kože prethodno otečenih dijelova ruku i nogu. Zbog temeljite kliničke sumnje na razvoj SSc-a snizili smo dozu GK i MTX-a uz razmišljanje o uvođenju pulsne terapije ciklofosfamidom.

## Rasprava

Pretraživanjem literature nismo našli puno podataka o povezanosti DM/PM-a i SSc-a, a u sklopu sindroma preklapanja opisan je sklerodermatomiozitis. Rodriguez-Reyna i Alarcon-Segovia navode da se simptomi objiju bolesti javljaju istodobno te da je tijekom bolesti prilično agresivan iako dolazi do regresije simptoma nakon primjene terapije.<sup>17</sup> U posljednjih 20 godina objavljeno je malo radova koji bi služili kao podloga za izradu smjernica o terapiji kombinacije ovih dviju bolesti, vjerojatno zbog malog broja takvih bolesnika.<sup>18,19</sup> U našem slučaju diferencijalnodijagnostički dolazi u obzir miopatija koja se razvija u sklopu SSc-a, pa iako su zadovoljeni kriteriji za dijagnozu PM-a, pitanje je radi li se o dvije bolesti ili možda samo o SSc-u.<sup>20</sup> Posebice je važno izražavanje simptoma SSc-a nakon primjene viših doza GK. Ovo potvrđuje već poznati učinak GK na klinički tijek SSc-a,

osobito naspram razvoja sklerodermijske bubrežne križe.<sup>21</sup> U literaturi smo naišli na slične prikaze bolesnika gdje je opisano zahvaćanje brojnih organskih sustava uključujući gastrointestinalne i plućne komplikacije, ali bez podataka o terapiji i o daljnjem kliničkom tijeku.<sup>22–26</sup>

### Zaključak

PM može biti pridružen SSc-u iako se može raditi i o preklapanju dvaju entiteta. U svakom slučaju u bolesnika s dijagnozom PM-a u kojih se javljaju i diskretne naznake SSc-a valja biti oprezan pri primjeni viših doza GK zbog moguće progresije sklerodermijskih simptoma. Terapijske su mogućnosti citostatici i biološki lijekovi poput tocilizumaba i rituksimaba.

### Zahvala

Autori zahvaljuju osoblju Kliničkog odjela za reumatologiju i imunologiju KBC-a Split na pomoći tijekom pisanja ovog članka.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

### LITERATURA

- Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):363–73.
- Nagy-Vincze M, Bodoki L, Griger Z, Dankó K. [Epidemiology of idiopathic inflammatory myopathy in Hungary]. *Orv Hetil.* 2014;155(41):1643–6. (članak na mađarskom jeziku).
- Ohta A, Nagai M, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H. Age at onset and gender distribution of systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, and systemic sclerosis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2013;23(4):759–64.
- Furst DE, Amato AA, Iorga ŞR, Gajria K, Fernandes AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve.* 2012;45(5):676–83.
- Ohta A, Nagai M, Nishina M, Tomimitsu H, Kohsaka H. Prevalence and incidence of polymyositis and dermatomyositis in Japan. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):477–80.
- Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol.* 2013;40(5):550–64.
- Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. The diagnosis and classification of polymyositis. *J Autoimmun.* 2014;48–49:118–21.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344–7.
- Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A311–8.
- Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223–35.
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J i sur. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1747–55.
- Kowal-Bielecka O, Distler O. Use of methotrexate in patients with scleroderma and mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(Suppl 61):S160–3.
- Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(12):1595–9.
- Garcia de la Pena Lefebvre P, Nishishinya MB, Pereda CA i sur. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2015;35(9):1447–59.
- Launay D, Sitbon O, Le Pavec J i sur. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):490–500.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B i sur. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet.* 2001;357(9250):96–100.
- Rodriguez-Reyna TS, Alarcon-Segovia D. Overlap syndromes in the content of shared autoimmunity. *Autoimmunity.* 2005; 8(3):219–23.
- De Angelis R, Cutolo M, Gutierrez M, Bertolazzi C, Salaffi F, Grassi W. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by a tight videocapillaroscopic assessment. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30 (Suppl 71):S67–70.
- Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinoy H i sur. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(12):1786–91.
- Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Gelber AC. Myopathy in scleroderma, its identification, prevalence, and treatment: lessons learned from cohort studies. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26(2):124–30.
- Iudici M, van der Goes MC, Valentini G, Bijlsma JW. Glucocorticoids in systemic sclerosis: weighing the benefits and risks – a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(Suppl 76): 157–65.
- Gutiérrez-Ramos R, Gonz Lez-Díaz V, Pacheco-Tovar MG, López-Luna A, Avalos-Díaz E, Herrera-Esparza R. A dermatomyositis and scleroderma overlap syndrome with a remarkable high titer of anti-exosome antibodies. *Reumatismo.* 2008; 60(4):296–300.
- Ambade GR, Dhurat RS, Lade N, Jerajani HR. Childhood sclerodermatomyositis with generalized morphea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;4(2):148–50.
- Kubo N, Sawayama Y, Okada K i sur. [A case of amyopathic dermatomyositis with systemic sclerosis sine scleroderma presenting abnormal vermiculation]. *Ryumachi.* 2002;42(4): 676–81. (članak na japanskom jeziku).
- Kamei N, Yamane K, Yamashita Y i sur. Anti-Ku antibody-positive scleroderma-dermatomyositis overlap syndrome developing Graves' disease and immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med.* 2002;41(12):1199–203.
- Shoda T, Kotani T, Takeuchi T, Makino S, Hanafusa T. [A fulminant case of systemic sclerosis/dermatomyositis complicating thrombotic microangiopathy and diffuse alveolar hemorrhage]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2009;47(3):227–31. (članak na japanskom jeziku).