

## СИСТЕМСКИ ЕРИТЕМСКИ ЛУПУС И ДЕРМАТОМИОЗИТИС

Горица РИСТИЋ<sup>1</sup>, Зоран ПАУНИЋ<sup>2</sup>, Данило ВОЈВОДИЋ<sup>3</sup>, Милан ПЕТРОНИЈЕВИЋ<sup>1</sup>,  
Бранислава ГЛИШИЋ<sup>1</sup>, Душан СТЕФАНОВИЋ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника за реуматологију и клиничку имунологију, Војномедицинска академија, Београд;

<sup>2</sup>Клиника за нефрологију, Војномедицинска академија, Београд;

<sup>3</sup>Институт за медицинска истраживања, Војномедицинска академија, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Удруженост системског еритемског лупуса (СЕЛ) и идиопатског полимиозитиса или дерматомиозитиса је, према подацима из литературе, 4-16%. Миозитис може да се испољи пре или после појаве СЕЛ, а ређе се обе болести испољавају истовремено. Код 36-годишње болеснице су дијагностиковани Рејноов (*Raynaud*) феномен, полиартралгија малих зглобова прстију шака и промене на кожи које одговарају Готроновом знаку. Касније су се развили симетрична слабост проксималних мишића екстремитета, фебрилност до 40°C, хелиотропни раш уз еритематозне промене на лицу, надлактицама и раменима. Лабораторијске анализе су показале повећање вредности неспецифичних параметара упале, хипохромну анемију, лимфопенију и повећање концентрације свих ензима мишића. Имуносеролошке анализе: ANA, анти-Sm и антикардиолипинска антитела (aCL) су била позитивна, док су анти-дсДНК антитела, анти-Ro, анти-La и анти-Jo-1 антитела била негативна. Такође су утврђени хипокомплементемија и повећање циркулишућих имунских комплекса. Анализом урина су утврђени патолошки седимент и протеинурија, док је биопсијом бубрега дефинисан лупус нефритис (Iva класа према класификацији болести Светске здравствене организације). Патохистолошки налаз биопсије еритематозне промене са леђа је одговарао леукоцитокластичном васкулитису. Електромиографским прегледом доњих екстремитета забележене су миопатске промене. Запаљењске промене у мишићима су потврђене прегледом натколеница магнетном резонанцијом. Закључено је да су се код болеснице истовремено испољиле две болести – СЕЛ и дерматомиозитис. Болесница је испуњавала како класификационе критеријуме Америчког удружења за реуматологију (*American College of Rheumatology – ACR*) за СЕЛ, тако и општеприхваћене дијагностичке критеријуме Бохана (*Bohan*) и Питера (*Peter*) за дерматомиозитис. Лечење је почело пулсним дозама метилпреднизолона, после чега је настављена његова перорална примена уз резохин (*Resochin*), као и терапија пулсним дозама циклофосамида. После шест недеља лечења постигнута је биохуморална ремисија обе болести, док је опоравак снаге мишића постигнут после четири месеца.

**Кључне речи:** системски еритемски лупус; дерматомиозитис; полимиозитис

### УВОД

Удруженост идиопатског миозитиса и системског еритемског лупуса (СЕЛ) је, према подацима из литературе, 4-16% [1-5]. Миозитис се најчешће испољава неколико година после СЕЛ, понекад може и да претходи СЕЛ, или, што је најређи случај, да се обе болести испоље истовремено. Приказујемо болесницу код које је клиничка слика болести управо одговарала истовременом испољавању СЕЛ и дерматомиозитиса.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

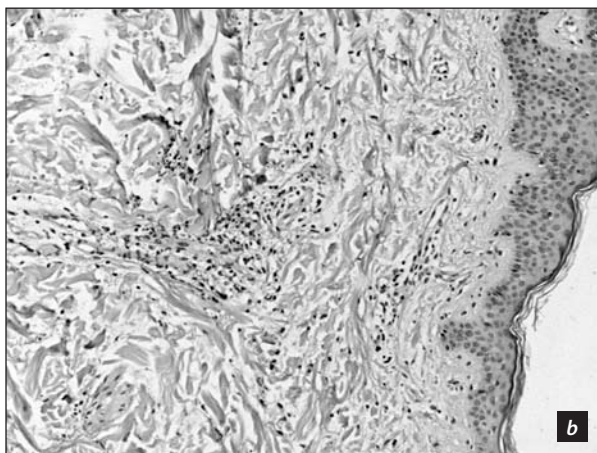
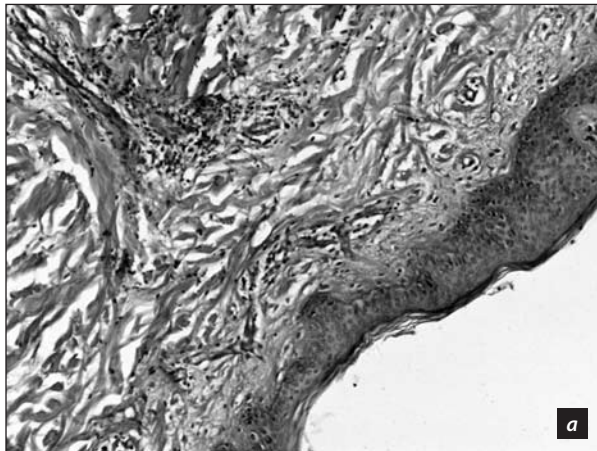
Болесница стара 36 година се разболела почетком 2004. године, када је дијагностикован Рејноов (*Raynaud*) феномен на шакама. Врло брзо су се јавиле полиартралгије малих зглобова прстију шака и еритематозне промене на екстензорним странама метакарпофаланксних зглобова (Готронов знак). После три месеца се испољила слабост проксималних мишића горњих и доњих екстремитета, као и свакодневна фебрилност у поподневним часовима до 40°C. Уследиле су промене на кожи на надлактицама и раменима, а неколико дана пре пријема у болницу и на лицу. Све време болесница је била малаксала и лоше подносила напор. При пријему на Клинику

за реуматологију и клиничку имунологију Војномедицинске академије у Београду болесница је била фебрилна до 39,5°C, са хелиотропним рашом и макуло-папулозним променама на лицу, надлактицама и леђима. Уочена је слабост проксималних група мишића горњих и доњих екстремитета, као и предњих флексора врата, која је брзо прогредирала до потпуне везаности за постељу. Обострано перималеоларно јавили су се тестаста едеми.

Лабораторијске анализе су показале повећање вредности неспецифичних параметара упале: седиментација 87 mm/h, фибриноген 3,4 g/l,  $\beta_2$  микроглобулин 2,4 mg/l, уз нормалан C-реактивни протеин (<3 mg/l). У крвној слици су забележени нормалан број леукоцита са лимфопенијом од 517/mm<sup>3</sup>, као и хипохромна анемија (*Er* 3,4×10<sup>12</sup>/l, *Hb* 98 g/l), док је у биохемизму крви утврђен пораст концентрација мишићних ензима (*CK* 6992 ИЈ/l, *LDH* 3079 ИЈ/l, *AST* 834 ИЈ/l, *ALT* 350 ИЈ/l). Азотне материје су биле у границама нормалних вредности, док је налаз хипоалбуминемије (албумини 16 g/l), уз налаз активног седимента урина и протеинурије до 2,7 g/24 h, указивао на лезију бубрега. Имуносеролошке анализе су показале следеће: хипергамаглобулинемија са вредностима *IgG* до 25 g/l, ANA позитивна (++++), мрљастог типа флуоресценције, анти-Sm у концентрацији већој од 100 ИЈ/ml, антикардиолипинска (aCL) антитела позитивна у обе класе (*IgG* 52 ИЈ/ml, *IgM* 21

ИЈ/ml), реуматоидни фактор нефелометријски 59 ИЈ/ml. Анти-дсДНК, анти-*Ro*, анти-*La* и анти-*Jo-1* антитела су била негативна, као и криоглобулини. Такође је забележена хипокомплементемија: *C3* 0,66 g/l и *C4* 0,08 g/l, док су циркулишући имунски комплекси били повећани: мерени преко *C1q* – до 7  $\mu$ g/l, а по *PEG* методи – до 817 оптичких јединица.

Ехокардиографским прегледом су уочени перикардни излив од 3 mm у дијастоли и дискретан пролапс митралне валвуле. Испитивањем функције плућа забележен је поремећај вентилације рестрикцијског типа, средње тешког степена (*FVC* 62%), уз смањење трансфер-фактора за *CO* (64%) и коефицијента трансфера (75%). Одмах по пријему у болницу код болеснице је урађена биопсија промене коже рамена чији је патохистолошки налаз одговарао леукоцитокластичном васкулитису (Слика 1a,b). Због знака лезије бубрега с очуваном општом функцијом бубрега, урађена је и биопсија бубрега. Патохистолошки налаз је упућивао на мембранопролиферациони гломерулонефритис, који одговара класи *IVa* лупус нефритиса с индексом активности од 5/24 и индексом хроничности од 1/12 (Слика 2a,b). Због изражене слабости проксималних мишића екстремитета, примењена је електромиографија (ЕМГ), чији налаз је



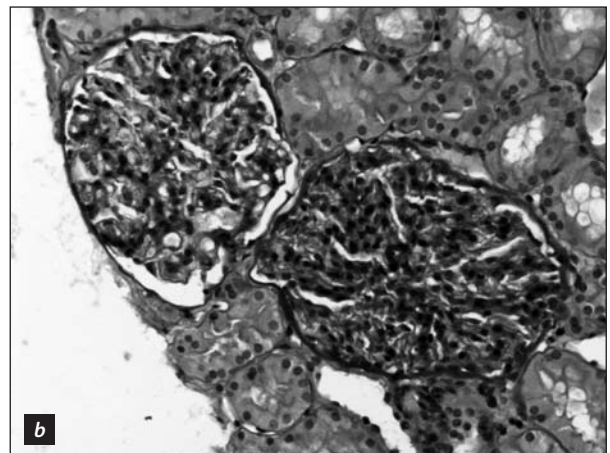
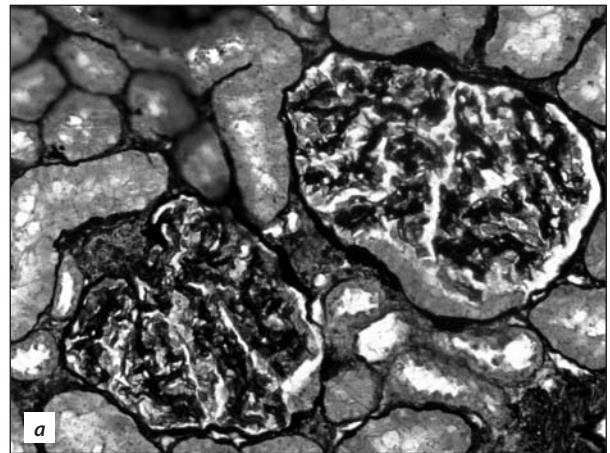
**СЛИКА 1.** *Vasculitis cutis* – леукоцитокластичан тип са хипоцелуларним запаљењем.

a) *HE* бојење, увећање  $\times 5$ ; b) *PAS* бојење, увећање  $\times 50$

**FIGURE 1.** *Vasculitis of the skin* – leukocytoclastic type with hypocellular inflammation.

a) *HE* staining, magnification  $\times 5$ ; b) *PAS* staining, magnification  $\times 50$

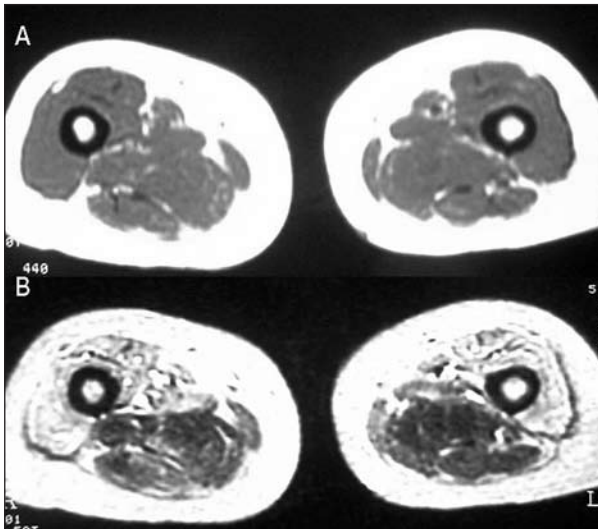
показао појачану инсерциону активност и кратко трајне полифазичне потенцијале моторних јединица ниских амплитуда. Такође су забележена високо-фреквентна пражњења. С обзиром на јасан клинички и ЕМГ налаз у смислу миозитиса, као и повећање концентрације ензима мишића, те узимајући у обзир да су већ урађене две биопсије ради постављања дијагнозе, одлучено је да се уместо биопсије мишића уради преглед магнетном резонанцијом (МР). На МР прегледу мишића натколенице уочене су јасне запаљењске промене симетрично распоређене, доминантно у мишићима предње ложе. Овакав налаз, уз изостанак масне инфилтрације и значајније атрофије мишића, типичан је за запаљењске миопатије типа дерматомиозитиса (Слика 3).



**СЛИКА 2.** Лупус нефритис (*IVa* класа према класификацији *C30*). Гломерули су умерено изражене хиперцелуларности, док је мезангијски матрикс наглашен. Гломерулске базалне мембране код већине капилара су задебљале, а код појединих делова удвојене. Тубули су нормалне ширине лумена са дегенерацијом и некрозом појединих епителних ћелија. У интерстицијуму се налазе појединачне и мање групе једноједарних ћелија, које су претежно распоређене периваскуларно.

a) *PAS* бојење, увећање  $\times 200$ ; b) *JONES* бојење, увећање  $\times 200$

**FIGURE 2.** Lupus nephritis (class *IVa* according to World Health Organization classification). Hypercellular glomerular infiltration and distinct mesangial matrix. Thickness of glomerular basal membranes is increased in most of the capillaries, and in some of them the membrane is doubled. Tubular lumen is normal with degeneration and necrosis of sporadic epithelial cells. Single mononuclear cells or small groups of mononuclear cells are present in the interstitium, mainly perivascularly. a) *PAS* staining, magnification  $\times 200$ ; b) *JONES* staining, magnification  $\times 200$



**СЛИКА 3.** Налаз магнетне резонанције мишића натколенице. T1 секвенца: нормално мишићно ткиво – хомогена тамна зона која одговара малом интензитету сигнала. Нема измене интензитета сигнала мишића натколенице. T2 секвенца: Запаљењске промене у мишићима – светла поља која одговарају појачаном интензитету сигнала. Јасна измена интензитета сигнала види се у мишићима квадрицепса у целини, као и грацилиса и семимембранозуса обострано. Мишићи задње ложе показују дискретне знаке измене сигнала.

**FIGURE 3.** Magnetic resonance imaging of femoral area of lower limbs. T1 sequence: no change in signal intensity of muscles in femoral area. Normal muscle tissue – homogenous shaded zone with low signal level. No change in signal intensity of muscles. T2 sequence: change in signal intensity of entire quadriceps muscle as well as in areas of sulcus gracilis and m. semimembranosus on both sides. Image demonstrates inflammatory changes in the muscles – bright areas reflecting increased signal intensity. Discrete change in signal intensity in posterior area.

На основу клиничке презентације болести и учињених испитивања закључено је да је болесница оболела и од СЕЛ и од дерматомиозитиса. Болесница је испуњавала како класификационе критеријум Америчког удружења за реуматологију (*American College of Rheumatology – ACR*) за СЕЛ [6] (лимфопенија, позитивна ANA, анти-Sm и aCL антитела, перикардитис, лезија бубрега), тако и дијагностичке критеријуме Бохана (*Bohan*) и Питера (*Peter*) за дерматомиозитис (слабост проксималне мускулатуре екстремитета и предњих флексора врата, повећање концентрација ензима мишића, ЕМГ налаз, хелиотропни раш, Готронов знак) [7]. Лечење је почело пулсним дозом метилпреднизолона од 3×500 mg, после чега је лечење настављено дозом од 2 mg/kg на дан уз резохин (*Resochin*). Такође је почела примена пулсних доза циклофосамида (15 mg/kg једном месечно). После шест недеља лечења постигнути су нормализација неспецифичних параметара упале и ензима мишића, нормалан налаз седимента урина и протеинурије. Доза кортикостероида је постепено смањивана с преласком на алтернативну терапију са просечном дозом од 0,2 mg/kg на дан, уз резохин од 250 mg на дан. Потпуни опоравак снаге мишића постигнут је после четири месеца. Октобра 2004. године болесница је примила шесту пулсну дозу циклофосамида, када је потврђено да се одржава клиничка и биохуморална ремисија обе болести.

## ДИСКУСИЈА

Системски еритемски лупус је често удружен са другим аутоимунским болестима (АИБ) неспецифичним, односно специфичним за орган. Према подацима Мекдона (*McDonagh*) и Ајзенберга (*Isenberg*) [3], учесталост истовременог јављања СЕЛ и других АИБ је 30%. Најчешће се јавља удружен са Сјогреновим (*Sjögren*) синдромом, реуматоидним артритисом и антифосфолипидним синдромом. Удруженост СЕЛ и идиопатског миозитиса је, према наводи ове студије, само 3%. Дајал (*Dayal*) и Ајзенберг [4] су испитивањем 300 болесника са СЕЛ дијагностиковали идиопатски миозитис код десет болесника (код седам је утврђен дерматомиозитис, а код три полимиозитис). Болест се обично манифестовала пре или после испољавања СЕЛ, док су се код само два болесника обе болести јавиле истовремено. Гартон (*Garton*) и Ајзенберг [5] су урадили другачије поређење. Анализом 30 болесника с идиопатским полимиозитисом или дерматомиозитисом код девет болесника су дијагностиковали сигуран СЕЛ. Њихови резултати указују на то да је миозитис код ових болесника подједнако тешког облика као и код оних с изолованим примарним миозитисом, те да је због тога потребно агресивно лечење.

Иако већина аутора потврду миозитиса заснива на налазима биопсије мишића, МР преглед се данас сматра врло сензитивним методом за локализацију запаљењских промена у мишићима [8, 9]. У питању је неинвазивни поступак чија је предност и испитивање великог волумена мишића, чиме се постиже реална процена степена раширености болести. С обзиром на то да смо код болеснице већ урадили две биопсије, а да њено клиничко стање није било најпогодније за нов инвазивни дијагностички метод, одлучили смо да уместо биопсије мишића урадим МР преглед мишића натколенице. Уочене су јасне запаљењске промене, што је уз убедљив клинички и ЕМГ налаз, као и велико повећање концентрације ензима мишића омогућило да поставимо дијагнозу миозитиса и без биопсије мишића. Налаз МР, који иде у прилог запаљењској болести мишића и који је компатибилан са клиничким параметрима, данас се сматра довољним не само за постављање дијагнозе миозитиса, већ и за одређивање почетка лечења и без биопсије мишића [10].

## ЗАКЉУЧАК

Многи аутори постављају следеће питање: да ли удруженост СЕЛ са другим АИБ представља преклапање аутоимунских болести или манифестацију исте болести? Тако се, на пример, код приказане болеснице може спекулисати о томе да ли је реч само о СЕЛ, код којег је водећи клинички знак миозитис. Међутим, болесница је испуњавала дијагностичке критеријуме како за сигуран СЕЛ, тако и за сигуран дерматомиозитис. Према томе, оваквог болесника можемо сврстати у групу оних који имају тзв. синдром преклапања, тј. удруженост две одвојене болести. Општи став је да је код ових болесника потреб-

но агресивно лечење [5]. Који тип имуносупресивне терапије ће бити примењен зависи од водеће и најтеже клиничке манифестације обе болести. Код наше болеснице су то, свакако, били миозитис и лезија бубрега. Протокол лечења који је примењен дао је одличан клинички и биохуморални одговор. У сваком случају, код болесника са АИБ увек морамо имати на уму могућност развоја друге АИБ, било на почетку или у току надгледања болесника, што би захтевало корекцију терапије.

### ЗАХВАЛНИЦА

Посебну захвалност за љубазност на уступљеним сликама дугујемо др Л. Золотаревском (Слика 1а,б), проф. др Ј. Димитријевићу (Слика 2а,б) и доц. др Љ. Марковићу (Слика 3).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Tsokos GC, Moutsopoulos HM, Steinberg AD. Muscle involvement in systemic lupus erythematosus. *J Am Med Assoc* 1981; 246:766-8.
2. Foot RA, Kimbrough SM, Stevens JC. Lupus myositis. *Muscle Nerve* 1982; 5:65-8.
3. McDonagh JE, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:230-2.
4. Dayal NA, Isenberg DA. SLE/myositis overlap: are the manifestation of SLE different in overlap disease? *Lupus* 2002; 11:293-8.
5. Garton MJ, Isenberg DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1067-74.
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 334-47; 403-7.
8. Reimers CD, Finkenstaedt M. Muscle imaging in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:457-85.
9. Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, et al. Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 1991; 18:1693-9.
10. Olsen NJ, Park JH. Inflammatory myopathies: issues in diagnosis and management. *Arthritis Care Res* 1997; 10:200-7.

## SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND DERMATOMYOSITIS – CASE REPORT

Gorica RISTIĆ<sup>1</sup>, Zoran PAUNIĆ<sup>2</sup>, Danilo VOJVODIĆ<sup>3</sup>, Milan PETRONIJEVIĆ<sup>1</sup>, Branislava GLIŠIĆ<sup>1</sup>, Dušan STEFANOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Military Medical Academy, Belgrade; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Military Medical Academy, Belgrade; <sup>3</sup>Institute for Medical Research, Military Medical Academy, Belgrade

### ABSTRACT

The association of systemic lupus erythematosus (SLE) with idiopathic polymyositis or dermatomyositis is reported to occur in the range of 4-16%. Myositis can occur before or after SLE, or sporadically both diseases can be present simultaneously. This case report concerns a 36-year-old female patient suffering from Raynaud's phenomenon, polyarthralgia in the small joints of the hands, and skin changes compatible with Gottron's indications. Symmetric proximal muscle weakness of the extremities, fever of up to 40°C, heliotrope rashes with erythematous changes in the face, upper arms, and posterior shoulders occurred subsequently. Laboratory analyses revealed increased acute phase reactants, hypochromic anaemia, lymphopenia, and increased levels of all muscle enzymes. Immunoserology demonstrated positive ANA, anti-Sm, and anticardiolipin antibodies (aCL), while anti dsDNA, anti Ro, anti La, and anti Jo-1 antibodies proved negative. Hypocomplementaemia and elevated levels of immune complexes were also detected. Pathologic sediment and proteinuria were revealed via urine analyses, while a kidney biopsy confirmed lupus nephritis (type IVa according to the World Health Organisation classification). Biopsy of erythematous changes of the posterior shoulder demonstrated leukocytoclastic vasculitis. Electromyogra-

phy of the lower extremities established myopathic changes. Inflammation of the muscles was confirmed via magnetic resonance imaging. The patient was categorised as having two separate coexistent diseases – SLE and dermatomyositis. Both the classification criteria of the American College of Rheumatology for SLE and the diagnostic criteria for dermatomyositis, proposed by Bohan and Peter, were fulfilled simultaneously. Treatment commenced with pulses of methylprednisolone and continued with oral therapy, including Resochin. Pulses of intravenous cyclophosphamide were also administered. After six weeks of therapy, biohumoral remission of both diseases was achieved, while complete recovery from muscle weakness was accomplished after four months.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; dermatomyositis; polymyositis

Gorica RISTIĆ  
Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju  
Vojnomedicinska akademija  
Crnotravska 17, 11000 Beograd  
Tel: 011 360 8375  
E-mail: goricaris@eunet.yu

\* Рад је саопштен на Конгресу Удружења алерголога и клиничких имунолога Србије и Црне Горе септембра 2004. у Нишкој Бањи.