POLYMYALGIA RHEUMATICA KAO ДИФЕРЕНЦИЈАЛНО ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРОБЛЕМ – приказ случаја

Софија Субин-Теодосијевић¹, Јелена Звекић-Сворцан², Кармела Филиповић³, Тања Јанковић⁴

POLYMYALGIA RHEUMATICA AS A PROBLEM IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS – case report

Sofija Subin-Teodosijević, Jelena Zvekić-Svorcan, Karmela Filipović, Tanja Janković

Сажетак

Увод. Полимиалгија реуматика (ПМР) је клинички синдром повезан са гигантоцелуларним артеритисом који се углавном испољава код особа старије животне доби. Најзначајнији симптоми су болови и осећај укочености у мишићима вратно-раменог и карличног појаса, повишена температура, малаксалост, губитак телесне тежине, док у лабораторијским налазима доминира убрзана седиментација, повишене вредности осталих реактаната запаљења уз одсуство RF и ANA. Са клиничког аспекта значајна је диференцијална дијагноза према малигним и инфективним болестима.

Приказ болесника. Код болеснице старе 70 година јавили су се болови и укоченост у врату, ждрелу, а затим и у карличном појасу, уз изразит осећај малаксалости и губитак телесне тежине, субфебрилне температуре. Након неуспешног лечења нестероидним антиинфламаторним лековима упућена је неурологу, добија симптоматску терапију са slabим ефектом, те је урађена опсежна радиолошка дијагностика – RTG C и LS кичме, CT вратне и MR LS кичме, EMNG, што је трајало преко 6 месеци. Лечена је под дијагнозом цервикобрахијалгије и лумбоисхијалгије и повремено добијала депокортикоиде након чега се привремено боље осећала. С обзиром на то да су се временом

Summary

Introduction. Polymyalgia rheumatica (PMR) is a clinical syndrome connected to gigantocellular artheritis, mostly exhibited in elder patients. The most significant symptoms are pain and subjective stiffness in muscles of neck, shoulder and pelvis region, increased temperature, fatigue, loss of weight, and in laboratory tests there are increased sedimentation rate, higher values of other inflammation reactants and absence RF and ANA. From clinical aspect, differential diagnosis against malignant and infectious diseases is highly important.

Case description. In female patient, age 70, pain and stiffness in neck, larynx and in pelvic region were present, with distinct fatigue and loss of body weight and sub-febrile temperature. After unsuccessful treatment with NSAID, she was referred to the neurologist and received a symptomatic therapy with little effect; subsequently extensive diagnostics was done – RTG of C and LS spine, CT of cervical and MR of LS spine, EMNG, which all took more than 6 months. Patient was treated by diagnosis of cervicobrachialgia and lumboischialgia, intermittently received depocorticoids that caused her to feel better for a time. Since symptoms were increased by time, she was referred to further laboratory tests, and due to increased sedimentation of over 100 was sent to

¹ Др Софија Субин-Теодосијевић, лекар специјалиста интерне медицине, Општа болница „Ђорђе Јовановић“, Зрењанин.

² Мр мед. др Јелена Звекић-Сворцан, лекар специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, Специјална болница за реуматске болести, Нови Сад.

³ Мр мед. др Кармела Филиповић, лекар специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, Специјална болница за реуматске болести, Нови Сад.

⁴ Др Тања Јанковић, лекар специјалиста физикалне медицине и рехабилитације, субспецијалиста реуматолог, Специјална болница за реуматске болести, Нови Сад.

симптоми појачавали, упућена је на лабораторијско испитивање и због уочене убрзане седиментације преко 100 упућена реуматологу, када је на основу важећих ACR/EULAR критеријума постављена дијагноза ПМР, започета терапија гликокортикоидима на коју је промтно одреаговала субјективним побољшањем и нормализацијом лабораторијских поремећаја.

Закључак. С обзиром на старење светске популације, па и наше, важно је имати на уму могућност оболевања од ове болести и правовремено доћи до дијагнозе да би се избегла непотребна и скупа дијагностика.

Кључне речи: полимиалгија реуматика, гигантоцелуларни артеритис, убрзана седиментација.

the rheumatologist. On the basis of valid ACR/EULAR criteria, PMR diagnosis was established and glucocorticoid therapy began immediately, which promptly caused subjective improvement and normalization of laboratory results.

Conclusion. Since global population is ageing, our country included, it is important to have in mind the possibility of this disease. It is essential to establish diagnosis in time, in order to introduce adequate therapy, therefore avoiding unnecessary and expensive diagnostic procedures.

Key words: polymyalgia rheumatica, giantocellular arteritis, increased sedimentation.

УВОД

Полимиалгија реуматика (ПМР) је клинички синдром повезан са гигантоцелуларним артеритисом који се углавном испољава код особа старије животне доби. Најзначајнији симптоми су болови и осећај укочености у мишићима вратно-раменог и карличног појаса, повишена температура, малаксалост, губитак телесне тежине, док у лабораторијским налазима доминира убрзана седиментација, повишене вредности осталих реактаната запаљења уз одсуство реуматоидног фактора (RF) и антинуклеарних антитела (ANA)⁽¹⁾.

Полимиалгија реуматика је најчешћа запаљенска болест особа старије животне доби, а преваленца болести у старијим добним групама је слична оној код реуматоидног артритиса и износи од 0,5 до 1% код особа старости преко 50 година у Сједињеним Америчким Државама⁽²⁾.

У Европи подаци о инциденци варирају од 13/100.000 у Италији до 113/100.000 у

Норвешкој, болест је учесталија са порастом географске ширине⁽³⁾. Енглески аутори наводе инциденцу 84 оболела на 100.000 становника годишње⁽⁴⁾, док податке о оболевању у нашој земљи још немамо. Болест је два пута чешћа код жена^(3, 4).

Гигантоцелуларни артеритис је најчешћи облик примарног васкулитиса у чијој основи је грануломатозни артеритис аорте и њених главних грана, нарочито екстракранијалних грана каротидних артерија, врло често захвата темпоралну артерију, обично код особа старијих од 50 година. Сматра се да се болест може клинички испољити у више клиничких синдрома: као темпорални артеритис (кранијални облик), као реуматска полимиалгија, као комбиновани облик са симптомима прва два и као системски облик у коме доминирају само општи симптоми – повишена температура и малаксалост^(5, 6). Етиологија је недовољно јасна, али се зна да је патогенетски механизам у основи аутоимунски инфламаторни одговор на непознати антиген, који се налази у

адвентицији крвних судова, а могуће је да је то еластин измењен старењем^(1, 5, 6, 7).

Клиничке манифестације гигантоцелуларног артеритиса и реуматске полимиалгије су резултат два различита имунопатогенетска процеса.

Запаљенске ћелије инфилтришу зидове артерија и структурним оштећењима доводе до васкуларних компликација, што је последица активности стечене имуности, а истовремено је код већине болесника присутан и системски инфламаторни одговор који изгледа није реакција на васкуларно оштећење него последица различитог патогенетског механизма запаљења—ексцесивно активисаног урођеног имуног система^(8, 9).

Патохистолошким испитивањима захваћених крвних судова доказано је присуство Т ћелија, углавном CD 4+, које продукују проинфламаторне цитокине на месту лезије зида артерије, подлежу клоналној експанзији и продукују интерферон гама (INF- γ), који представља стимулус за миграцију и диференцијацију макрофага и формирање циновских ћелија и запаљенских гранулома.

Макрофаги у адвентицији продукују проинфламаторне цитокине, и то интерлеукин – 1 (IL-1) и интерлеукин – 6 (IL-6), док у медији и интими продукцијом металлопротеиназа и азотног оксида директно оштећују зид крвног суда, те долази до његове деградације, стварања хиперпластичних промена зида крвног суда у коме се налазе инфламаторне ћелије, што води оклузији лумена^(1, 8, 9).

Клиничка слика са својим неспецифичним симптомима – болом и укоченошћу вратно-раменог и карличног појаса, у почетку подсећа на класичне реуматске тегобе, те се болесници лече антиреуматцима, са краткотрајним и неповољним ефектом. У даљем току болести јавља се повишена температура, малаксалост, губитак апетита и телесне тежине, болови у мишићима напредују, те болесник отежано покреће руке и устаје из

чучња и седећег положаја. Код половине болесника се јавља неерозивни артритис руку, колена, скочних зглобова, али и малих зглобова прстију шака уз еластични едем, субакромијални и субделтоидни бурзитис. Уз лабораторијске поремећаје – убрзану седиментацију, повишене вредности CRP, умерену анемију, одсуство реуматоидног фактора и антинуклеарних антитела, јасно је да је диференцијална дијагностика врло широка и да обухвата друге реуматске болести (вратна и лумбална спондилоза, реуматоидни артритис, системске болести везивног ткива), малигнитете (коштане метастазе, мултипли мијелом, леукемија), инфективна обољења (ендокардитис, туберкулоза, остеомијелитис), ендокринолошке болести (хипотироидизам)^(1, 5, 10, 11).

ЦИЉ

Указати на диференцијално дијагностичке проблеме и истаћи најновије класификационе критеријуме реуматске полимиалгије, како би се скратило време до исправне дијагнозе и правовремене терапије.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Приказујемо ток болести болеснице В.Љ, старе 70 година, која се децембра 2011. јавила реуматологу због болова и укочености врата, мишића вратно-раменог и карличног појаса, субфебрилних температура, губитка апетита и телесне тежине. Од ранијих болести наводи хипертензију и остеопорозу са преломом кука, због чега има имплантирану ендопротезу. Прве тегобе је почела да осећа почетком маја 2010. године у виду печења ждрела, болова у врату, затим се јавио осећај укочености врата и оба рамена те је од свог лекара јула 2010. године упућена на неуролошки преглед. Започето је лечење цервикалног болног синдрома нестероидним антиреуматцима, што је довело до краткотрајног побољшања, а

затим је почела да осећа болове и укоченост и лумбалног дела кичме и мишића вратно-раменог и карличног појаса, уз повремене потиљачне главобоље и субфебрилне температуре до 37,5 С, приметила је да губи у телесној тежини, око 4 кг за два месеца. Поново се јавила неурологу када је констатовано да болује од цервикобрахиалгије и лумбоишиалгије, те је упућена на RTG цервикалне и лумбалне кичме, при чему су визуализовани знаци спондилозе, полидископатије и остеопорозе кичмених пршљенова. Повремено је добијала депокортикоиде парентерално и привремено се боље осећала. Како су се тегобе поново јављале и постајале све интензивније, након EMNG прегледа и констатоване радикулопатије старијег датума, упућена је и на СТ вратне кичме, а потом и MR лумбалне кичме, што је трајало неколико месеци, а добијени налази нису битно одступали од рендгенских. Ординиран јој је парентерално депокортикоид, након чега се добро осећала готово месец дана. Након повратка тегоба урађен је доплер крвних судова врата, описано је присуство калцификованих атероматозних плакова у бифуркацијама артерије каротис интерне са стенозом лумена до 25% уз уредан проток у вертебралним артеријама, осим антиреуматика, ординирани су јој миорелаксанти и аспирин. Крајем новембра 2011. године упућена је на физикалну терапију, која је била неефикасна, те је препоручено даље испитивање. У лабораторијским налазима је уочена веома убрзана седиментација, преко 100 mm/h, повишене вредности CRP 78,4 mg/dl, умерена анемија Hb 101, реуматски фактор негативан, док су остали биохуморални налази и урин били уредни. Децембра 2011. године се јавља реуматологу. У клиничком налазу нема артритиса, постоје болни и ограничени покрети вратне кичме у свим правцима уз палпаторну болну осетљивост оба рамена и мишића вратно-раменог појаса, благу хипотрофију проксималне мускулатуре екстремитета, негативан Лазаревићев знак, отежано устаје

из седећег положаја, тел. температура 37,2 С. Потом су урађени ултразвучни прегледи абдомена, бубрега, дојки, мале карлице, радиографија плућа и сви налази су били у физиолошким границама, у хематолошком размазу нису виђени патолошки елементи, ANA су негативна, TSH у референтним границама, у електрофорези протеина нема моноклонских протеина, урин на Бенс-Джонсове протеине негативан, мишићни ензими у серуму су уредних вредности. Ултрасонографским прегледом оба рамена визуализован је обострани субделтоидни бурзитис. Постављена је дијагноза полимиалгије реуматике на основу клиничке слике и важећих ACR/EULAR класификационих критеријума и започета је терапија гликокортикоидима, преднизолом per os у дневној дози 15 mg, уз пратећу терапију (инхибиторе протонске пумпе, бисфосфонате и суплементе калцијума и витамина Д), што је након недељу дана довело до промптог субјективног побољшања, а након месец дана и до нормализације лабораторијских поремећаја. Тада је дневна доза преднизона редукована на 12,5 mg, а након следећих месец дана на 10 mg, док даља редукција за сада није била могућа због поновне појаве тегоба. Болесница се редовно јавља на контролне прегледе и за сада се добро осећа.

ДИСКУСИЈА И ЗАКЉУЧАК

Полимиалгија реуматика се по правилу јавља код старијих особа, те је јасно да период до постављања правовремене дијагнозе због диференцијално-дијагностичких дилема и присутних коморбидитета траје по неколико месеци, па и дуже од годину дана, као што је био случај код наше болеснице. С обзиром на то да не постоји патогномоничан тест за дијагнозу ПМР, дијагноза болести се поставља на основу истовременог присуства више симптома и знакова груписаних у класификационе или дијагностичке критеријуме који су

се временом развијали и примењивали у клиничком раду^(1, 5, 15).

Bird и сарадници су 1979. године формулисали дијагностичке критеријуме⁽¹²⁾:

- животна доб преко 65 година,
- обострана болна осетљивост и укоченост рамена,
- трајање јутарње укочености преко 1 сат,
- депресија или губитак у телесној маси,
- брзина седиментације преко 40 mm/h,
- палпаторна осетљивост рамена,
- почетак болести унутар две недеље.

За дијагнозу су потребна било која 3 критеријума од наведених (сензитивност 92%, а специфичност 80%).

Jones и Hazleman 1981. године објављују следеће критеријуме за дијагнозу ПМР⁽¹³⁾:

- болна осетљивост раменог и карличног појаса,
- трајање тегоба преко 2 месеца,
- осећај јутарње укочености,
- брзина седиментације преко 30 mm/h или CRP преко 6 mg/dl,
- брз и драматичан одговор на терапију кортикостероидима.

За дијагнозу болести болесник мора да испуни све наведене критеријуме.

Dasgupta и сарадници из групе EULAR/ACR 2012. године објављују нове класификационе критеријуме који укључују и ултразвучне налазе⁽¹⁴⁾.

Сви болесници морају да задовољавају следеће: да су стари бар 50 година, да имају обострани бол у раменима и да имају абнормалне налазе седиментације и/или CRP.

Осим ових услова за класификацију ПМР је потребно да имају 4 и више бодова (од могућих 6) уколико се не користи ултразвук, или 5 и више бодова (од могућих 8) уколико се користи ултразвук од следећег:

	бодови без УЗ (0-6)	бодови са УЗ (0-8)
• трајање јутарње укочености >45 минута	2	2
• бол или ограничени покрети у куку	1	1
• одсуство RF или antiCCP-At	2	2
• одсуство артритиса других зглобова	1	1
• бар 1 раме са субделтоидним бурзитисом и/или теносиновитисом бицепса и/или гленохумералним синовитисом и бар један кук са синовитисом и/или трохантеричним бурзитисом	-	1
• оба рамена са субделтоидним бурзитисом, теносиновитисом бицепса или глено-хумералним синовитисом	-	1

Подразумева се да су клиничком лекару критеријуми за дијагнозу помоћ у раду и да се током испитивања морају елиминисати болести које се могу презентовати сличним симптомима и знацима, у првом реду малигне, затим инфективне, ендокрине, друге реуматске болести^(1, 5, 10, 11, 16). Препоручује се да се у оквиру лабораторијског испитивања обавезно ураде следеће лабораторијске анализе^(15, 16): акутни запаљенски реактанти (седиментација, С-реактивни протеин), креатин фосфокиназа (у циљу искључења инфламаторних миопатија), хепатограм, азотне материје, калцијум, алкална фосфатаза, Т4, TSH, имуноглобулини, електрофореза серумских протеина, RF (евентуално anti CCP-At у циљу елиминације атипичног почетка реуматоидног артритиса старијих), ANA, ANCA (негативни налази за искључење системских болести везивног ткива и других примарних васкулитиса).

Од визуализационих процедура потребно је да се уради RTG плућа ради искључења малигнитета^(5, 6, 15, 16), а уколико је могуће ултразвучни преглед рамена и/или кукова

који могу да одговарају синовитису или бурзитису^(14, 15, 16) (мада се мора напоменути да сличан налаз може постојати и у реуматичном артритису старијих особа), RTG шака где је карактеристично одсуство јукстаартикуларне остеопорозе⁽⁵⁾, као и ултразвук и/или биопсија темпоралних артерија уколико постоји клиничка сумња на истовремено постојање темпоралног артритиса^(15, 16).

Основна терапија ове болести су гликокортикоиди, који се примењују орално, са почетном дозом 15 mg преднизона на дан^(1, 5, 15, 16) бар три недеље, затим 12,5 mg дневно наредне три недеље, 10 mg дневно током наредних 6 недеља, а затим покушати снижавати по 1 mg сваких 1 до 2 месеца⁽¹⁶⁾. Код већине болесника лечење траје две године^(1, 5).

Карактеристичан је брз терапијски одговор, до кога долази унутар 48 сати од започињања лечења, а уколико изостане, потребно је преиспитати дијагнозу⁽¹⁵⁾.

У циљу смањења ризика нуспојава кортикостероидне терапије, код рефракте-

рности на терапију кортикостероидима и код појаве релапса могу се применити имуносупресивни лекови (метотрексат, азатиоприн)^(1, 5, 15, 16).

С обзиром на то да се ради о старијој популацији, препоручује се превенција развоја остеопорозе суплементацијом витамина Д и препаратима калцијума одмах по започињању лечења, а код болесника са више фактора ризика за остеопорозу и бисфосфонатима^(1, 16).

Праћење болесника подразумева контроле на три недеље у прва два месеца, а затим тромесечно⁽¹⁶⁾.

Имајући у виду да су становници наше земље на петом месту у Европи по старости популације и да је сваки шести становник старији од 65 година, а знајући да се ПМР јавља баш у овој старосној групи, можемо очекивати већи број оболелих у будућности.

Из тих разлога смо желели да истакнемо диференцијално дијагностичке проблеме у свакодневной клиничкој пракси, као и најсавременије ставове за постављање дијагнозе и спровођење терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стефановић Д, *Реуматичка полимиалгија*, Acta rheum Belgrad 2007; 37(1): 9–14.
2. Lawrence R, Helmick C, Arnett F et al. *Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States*. Arthritis Rheum 1998; 41: 778–99.
3. Cimmino M, Zaccaria A. *Epidemiology of polymyalgia rheumatica*. Clin Exp Rheumatol 2000; 18 (20): 9–11.
4. Smith L, Cook C, Hall AJ. *Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990–2001*. Ann Rheum Dis 2006; 65(8): 1093–8.
5. Петровић Р, *Системски васкулитиси*. У: „Пилиповић Н, 'Реуматологија'", Завод за уџбенике и наставна средства, Београд, 2000; 457–9.
6. Митровић Д, Вукосављевић М, Татић В, *Темпорални артеритис и реуматична полимиалгија*. Београд, ГИП „Илианум", Шид, 2000; 1–3.
7. Gonzalez-Gay MA et al. *Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: pathophysiology and management*. Drugs Aging 2006; 23(8): 627–49.
8. Weyand C, Goronzy J. *Arterial wall injury in giant cell arteritis*. Arthritis rheum 1999; 42: 844–53.
9. Weyand C, Goronzy J. *Giant-Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica*. Ann Intern Med. 2003; 139: 505–15.

10. Eppery DT, Moore EK, Harrover DJ. *Polymyalgia Rheumatica and Temporal Arteritis*. Am Fam Physician 2000; 62(4): 789–796.
11. Bijlma WJ Johannes et al. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*, BMJ Publishing Group and European League Against Rheumatism 2009; 330–9.
12. Bird H, Esselincks W, Dixon A et al. *An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica*. Ann Rheum Dis 1979; 38: 434–39.
13. Jones JG, Hazleman BL. *Prognosis and management of polymyalgia rheumatica*. Ann Rheum Dis 1981; 40: 1–5.
14. Dasgupta B, Cimmino M, Maradit-Kremers H, Schmidt W, Schirmer M, Salvarani C et al. *2012 Provisional Classification Criteria for Polymyalgia Rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative*. Ann Rheum Dis 2012; 71: 484–492.
15. Watts R, Clunie G, Hall F et Marshall T. *Oxford Desk Reference Rheumatology*, Oxford University Press, New York, 2009; 320–1.
16. Dasgupta B. et al. *BSR and BHPR guidelines for the management of polymyalgia rheumatica*. Rheumatology 2010; 49(1): 186–90.

Контакт: Др Софија Субин-Теодосијевић, лекар специјалиста интерне медицине, Општа болница „Ђорђе Јоановић“, Др Васе Савића бр. 5, Зрењанин, e-mail: subinsvs@gmail.com