

Јелена Митровић¹, Никола Митровић²

¹Дом здравља „Др Симо Милошевић“, Београд, Србија
²Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар
Србије, Београд, Србија

Паранеопластични дерматомиозитис у раду лекара опште медицине

Кључне речи:

инфламаторне миопатије,
дерматомиозитис,
паранеопластични синдром,
карцином колона

Сажетак

Увод. Дерматомиозитис је системско аутоимуно обољење које се одликује карактеристичним променама на кожи уз постојање прогресивне слабости скелетних мишића. Заједно са полимиозитисом припада групи инфламаторних миопатија. Инциденција оболевања је 2-7 оболелих на милион становника. Дерматомиозитис је код једне трећине оболелих повезан са неком другом аутоимуном болешћу, а у 10-30% одраслих са малигним обољењем. Најчешће неоплазме са којима је повезан су карцином дојке, плућа, оваријума, дебелог црева, утеруса, као и различити лимфоми.

Приказ случаја. Приказан је случај педесетосмогодишњег мушкарца који се јавио лекару због промена по кожи и изражене прогресивне слабости у мишићима. Био је афебрилан, жалио се на отежано гутање. Лична анамнеза: *diabetes mellitus* и *status post infarctum myocardii*. У породичној анамнези негира постојање аутоимуних обољења или карцинома. Промене по кожи су биле у виду ливидног еритема и ливидно еритематозних папула на лицу, врату, прстернално, на раменима и леђима. Лабораторијске анализе су показале следеће: седиментација еритроцита (*SE*) 2,8 mm/h, крвна слика-*b.o.*, аспартат аминотрансфераза (*AST*) 176 IU/L, аланин аминотрансфераза (*ALT*) 74 IU/L, лактатдеhidрогеназа (*LDH*) 725 IU/L, креатин киназа (*CK*) 3364 IU/L. Хоспитализован је на Клиници за дерматовенерологију. Започета је терапија системским кортикостероидима и имunosупресивном терапијом. Због бола у абдомену послат је хирургу у Ургентни центар. На учињеном скенеру абдомена уочена промена суспектна на карцином дебелог црева. Преведен је на хирургију, на отпусту промене на кожи у регресији уз поновно погоршање мишићне слабости. На Првој хируршкој клиници током операције је преминуо.

Закључак. Приказан је типичан случај паранеопластичног дерматомиозитиса. Класична клиничка слика уз јасно повишење вредности мишићних ензима у серуму. Без обзира на примењену терапију болест је имала лош исход због неколико фактора: карцином се појавио истовремено са појавом дерматомиозитиса, пацијент је имао отежано гутање а аутоантитела су била негативна, што све прејудицира лош исход обољења. Неопходно је пажљиво праћење оваквих пацијената од стране лекара опште медицине.

Увод

Дерматомиозитис (ДМ) представља ретко инфламаторно обољење које погађа кожу и мишиће. Припада инфламаторним миопатијама или идиопатским миозитисима и с полимиозитисом (ПМ) формира хетерогену групу мишићних болести непознате етиологије, које се карактеришу појавом прогресивне мишићне слабости и запаљења¹. Дерматомиозитис се у литератури први пут помиње 1863. године, када је Вагнер (*Wagner*) објавио опис пацијента са овом болешћу². Инциденција инфламаторних миопатија је 2-7 на милион становника на годишњем нивоу³. Клинички постоји неколико врста идиопатских инфламаторних миопатија које се разликују у односу на етиологију, хистопатолошки налаз, етиопатогенезу и прогнозу: Полимиозитис; Дерматомиозитис; Дерматомиозитис *sine* миозитис; Јуvenilни полимиозитис и дерматомиозитис; Миозитис инклузионих телашаца; Паранеопластични миозитис; Миозитис повезан са болестима везивног ткива; Еозинофилни миозитис; Грануломатозни миозитис; Фокални или нодуларни миозитис; Окуларни или орбитални миозитис⁴. Предмет овог приказа случаја је паранеопластични дерматомиозитис. Паранеопластични синдроми представљају скуп обољења која нападају одређени орган или органе, а узроковани су карциномом, али се у телу налазе удаљени од примарног карцинома или метастазе. Дерматомиозитис може да се јави у вези са карциномом као паранеопластични феномен⁵. Дерматомиозитис је код 1/3 болесника удружен са неком другом аутоимуном болешћу.

Приказ случаја

Августа 2010. године педесетогодишњи пацијент из Београда се јавио свом изабраном лекару опште медицине жалећи се на тегобе које трају већ 7-8 дана: слабост и малаксалост, болове у мишићима руку и ногу, као и на неке промене по кожи које су се јавиле после излагања сунцу. Промене на кожи га нису сврбеле. Био је афебрилан и жалио се на отежано гутање. Физикалним прегледом су уочене кожне промене у виду ливидног еритема и ливидно еритоматозних папула, на појединим местима сливених, и то на лицу, врату, прстернално, на раменима и леђима. Анамнестички, добијен податак да се сунчао, скинувши мајцу. У устима није било енантема уз благу хиперемiju фаринкса, дисајни шум је био нормалан, срчана акција ритмична, тонови јасни. Оно што је било индикативно, поред кожних промена које нису указивале на уртикарију, био је приметан напор у подизању мајице у току прегледа од стране болесника, при слушању плућа и анамнестички податак да једва подиже руке, једва хода и да је сваким даном све горе. Дат му

је упут за лабораторијске анализе. Кортикостероиди нису ординирани да се не би евентуално маскирала клиничка слика. У лабораторијским анализама које је донео били су следећи резултати: *SE* 2,8 *mm/h*, вредности крвне слике уредни, *C*-реактивни протеин <20 *mg/L*, гама-глутамил трансфераза 56 *IU/L*, гликемија 12 *mmol/L*, триглицериди 9,92 *mmo/L*, холестерол 5,30 *mmol/L*, *LDH* 725 *UI/L*, *AST* 176 *UI/L*, *ALT* 74 *UI/L*, уреа 7,9 *mmol/L*, креатинин 112 $\mu\text{mol/L}$. С обзиром на повећање вредности мишићних ензима и промене по кожи упућен је под дијагнозом *Dermatomyositis suspecta* инфектологу, неурологу и дерматологу у Клинички центар Србије (КЦС). Прегледан је на Инфективној клиници, постављена је сумња мишићне лезије, затим и у Клиници за неурологију где су поновљене лабораторијске анализе и урађена креатинкиназа (*CK*) 3364 *UI/L*, *LDH* 737 *IU/L*, након чега је хоспитализован у Клиници за дерматовенерологију КЦС.

При пријему је поред описаних кожних промена, физикалним прегледом уочено постојање почетних Готронових (*Gotttron*) папула у пределу интерфалангеалних и метакарпофалангеалних зглобова. Започето је лечење; добијао је системске кортикостероиде - ампуле метил преднизолона по схеми 40+40+20 *mg*, уз примену инхибитора протонске пумпе, затим имуносупресивну терапију (азатиоприм 50 *mg* 3x1), *CaCO₃* 1x1, хидроксиолекалциферол 2x1 укупно 27 дана, уз осталу интернистичку терапију. Од дијагностичких процедура понављане су лабораторијске анализе; *SE* се кретала од 12-80 *mm/h*, *kks-b.o.*, гликемија се мењала и ишла је до 23 *mmol/l*. Остале биохемијске анализе су биле у границама нормале, осим мишићних ензима који су били у распону *ALT* 84...89...63...75...63...103 *UI/L*; *LDH* 866...768...604...762...657...4009 *UI/L*; *CK* 4170...3623...2546...1708...2735 *IU/L*. Фактори система комплемента *C3*, *C4* и *C1c* били су у физиолошким границама, аутоантитела (*ANA*, *ENA SCREEN*, антимиохондријална антитела, антиглаткомишићна антитела, *ANA Jo*) и криоглобулини су били негативни, вредности електрофорезе протеина плазме и имуноелектрофорезе у границама нормале; туморски маркери (*CA 19-9*, *PSA* и *CEA*) су били у физиолошким границама. Столица на окултно крварење је била такође негативна. Рендгенски снимак плућа је био уредан. Патохистолошки налаз коже је показао да су крвни судови папиларног дерма дилатирани и да се око њих налази умерени запаљењски инфилтрат с понеким еозинофилом. Због болова у абдомену упућен је хирургу у Ургентни центар. Учињен је *Eho* абдомена, на коме се у пројекцији *colon descendens* видело неколико дистендираних вијуга и суспектна течна колекција промера 35 *mm*. Послат је убрзо на скенер абдомена, који је показао некротизирајући тумор. Преведен је у Прву хируршку клинику због сумње на неоплазију

црева. Што се тиче кожных промена, оне су биле у регресији уз поновно погоршање болова у мишићима и малаксалост. У Првој хируршкој клиници је оперисан, али је у току операције дошло до смртног исхода. Од преегзистирајућих обољења је имао дијабетес мелитус и стање после инфаркта миокарда 2008. године, уз нападе бола у грудима у току хоспитализације. У породичној анамнези отац је боловао од шећерне болести, а отац и мајка су боловали од коронарног синдрома.

Дискусија

Приказан је класичан пример паранеопластичног дерматомиозитиса. Будући да је у уводу поменута ниска инциденција болести, приказ случаја има за циљ да упозори лекаре на ову потенцијално тешку болест. Постоји пет критеријума за дијагнозу дерматомиозитиса: прогресивна симетрична слабост проксималних мишића; налаз запаљењског инфилтрату у биоптату мишићног ткива; пораст мишићних ензима у серуму; електромиографски доказ миопатије; кутане ерупције карактеристичне за дерматомиозитис. Барем два критеријума морају бити испуњена за могући, а три за вероватни дерматомиозитис⁶. Овај пацијент је имао 3 од 5 критеријума, мада је могао имати и свих 5, али биопсија мишића и електромиографија као инвазивни методи нису рађени.

Што се тиче промена на кожи, за дерматомиозитис је типичан хелиотропни еритем око очију, Готронове (*Gottron*) папуле (пурпурне папуле и плакови који се налазе на коштаном израштајима, као што су метакарпофалангеални и интерфалангеални зглобови). Поред ових патогномоничних знакова, осип се може проширити и на остатак лица, предњу и V линију врата, горњи део рамена⁷. Видели смо да је наш болесник имао управо овакву дистрибуцију кожных промена. Треба истаћи да би се код промена на лицу морало мислити и на системски еритемски лупус, а код промена на кожи шака на псориазу⁷. Такође је познато да UV радијација представља значајан декланширајући фактор у патогенези кутаних лезија, што је и овде случај пошто су промене настале након излагања коже сунцу⁷. Пораст мишићних ензима био је изразит, а посебну пажњу треба обратити на чињеницу да је од јетриних ензима била повишена *AST* а не *ALT*, што упућује на њихово мишићно порекло. Овај податак је веома користан у условима лекара опште медицине који не може понекад да уради опсежнију лабораторијску палету анализа, па само повишење једног јетриног ензима у односу на други (тзв. инверзија трансминаза) може бити од користи. Такође, треба бити опрезан са проглашавањем алергија за сваки осип који се појави на кожи, јер би се давањем кортикостероидне терапије по неодговарајућој схеми могла маскирати

клиничка слика у дужем периоду и на тај начин пацијенту нанети далеко више штете него користи. У ординацији лекара опште медицине велики број пацијената се жали на болове у мишићима, уз нејасан анамнестички податак „све ме боли“, па би у оваквим случајевима требало објективно испитати мишићну снагу, јер се сама миалгија јавља као пропратни симптом различитих болести. Присуство отежаног гутања као симптома такође указује на тежу природу болести. На крају, не сме се занемарити аспект дерматомиозитиса као паранеопластичног феномена. Наиме, временски, карцином се може појавити пре, за време или након опоравка од дерматомиозитиса. Фреквенција од студије до студије варира од 3% до 40% пацијената са паранеопластичном формом дерматомиозитиса⁸. Најчешћи тумори повезани са дерматомиозитисом су карцином јajника, колоректални карцином, карцином плућа, карцином дојке, карцином панкреаса и нон Хочкин лимфом⁹. Сматра се да уколико се дерматомиозитис и тумор симултано појаве, ток болести је много озбиљнији него када се дерматомиозитис јави неколико година пре појаве карцинома¹⁰. Такође, присуство аутоантитела специфичних за дерматомиозитис и преклапање с другим болесима везивног ткива значајно смањује могућност постојања или појаве карцинома¹¹. Требало би да оперативно одстрањивање карцинома доведе до ремисије дерматомиозитиса¹², што је доказ самог постојања ДМ као паранеопластичног феномена. Етиопатогенетски механизми ДМ нису сасвим јасни. Једна од претпоставки је да имуносупресиви који се дају у терапији доводе до промене имуног система и последичног развоја карцинома¹³. Друга теорија говори о томе да одређене туморске ћелије експримирају миозитис специфичне аутоантигене, баш као и регенеришући миобласти у захваћеним мишићима код оболелих од ДМ, што указује на антигенску сличност између две ћелијске популације па је могуће да имуни одговор који је усмерен на туморске ћелије укрштено реагује са мишићним ћелијама¹⁴. Што се овог случаја тиче занимљиво је да су туморски маркери, као и резултат столице на окултно крварење били негативни као скрининг за карцином колоне. С обзиром на постојање дерматомиозитиса трагало се за даљом примарном локализацијом евентуалног малигнитета. Испоставило се да болесник има карцином гастроинтестиналног тракта. Стручњаци данас препоручују следећи спектар анализа које треба учинити код пацијената оболелих од дерматомиозитиса јер се карцином код њих може јавити и неколико година после појаве инфламаторне миопатије: лабораторијске анализе, скенер грудног коша и абдомена, или макар ултразвук абдомена, скенер или ултразвук мале карлице, тест на окултно крварење, мамографија и гинеколошки преглед¹⁵. Иако је у нашим условима, пре свега због високе цене ових дијагностичких процедура, понекад тешко све ово

извести, лекар опште медицине мора врло пажљиво да прати пацијенте који су боловали од дерматомиозитиса и да уради што више доступних анализа ради откривања евентуалног малигнитета.

Закључак

Дерматомиозитис представља ретко и потцијално тешко обољење. С обзиром на могућу удруженост с појединим типовима карцинома, дијагностиковању и

лечењу овог обољења мора се посветити пуна пажња. Препрека постојању опсежнијих студија је чињеница да је инциденција овог обољења врло ниска. Такође, код дијагностикованих форми болести присутна је пристрасност истраживача, јер се у старту тражи малигнитет пошто се код ових пацијената и очекује. Због тога немамо јасне податке о повезаности дерматомиозитиса са карциномима различитих локализација. Без обзира на све, опрез и вишегодишње праћење ових болесника од стране лекара опште медицине је неопходно.

.....

Jelana Mitrović¹, Nikola Mitrović²

¹Primary Health Care Center „Dr Simo Milošević“,
Belgrade, Serbia

²Clinic for Infectious and Tropical Disease, Clinical Center
of Serbia, Belgrade, Serbia

Paraneoplastic dermatomyositis in the work of general practitioner

Key words:

inflammatory myopathies,
dermatomyositis,
paraneoplastic syndrome,
colon carcinoma

Abstract

Introduction. Dermatomyositis is a systemic autoimmune disease characterized by skin manifestations associated with progressive weakness of skeletal muscles. Term Inflammatory myopathy encompasses dermatomyositis and polymyositis. The incidence of the disease is 2–7 patients per million. In 1/3 of the patients dermatomyositis is associated with some other form of *autoimmune* disorder, and in 10–30% adults it is associated with malignancy. The most common cancers associated with dermatomyositis are breast cancer, lung cancer, ovarian cancer, colon cancer, uterine cancer, and different kinds of lymphoma.

Case report. This case report is about fifty-eight year old man with complaints of skin changes and strong progressive muscle weakness at presentation. He didn't have a fever but complained of difficult swallowing. Personal history reveals diabetes and acute myocardial infarction. Family history is negative for autoimmune disorders and cancer. Skin lesions were in the form of livid erythema and livid erythematic papules on face, neck, presternal region, on shoulders and back. Laboratory tests revealed: ESR 2.8mm/h, normal CBC, AST 176 IU/L, ALT 74 IU/L, LDH 725 IU/L, CK 3364 IU/L. He was admitted in Clinic of dermatology and treated with systemic corticosteroids and immunosuppressants. Due to abdominal pain the patient was surgically evaluated in the emergency center, where CT scan revealed the mass suspected of colon cancer. He was transferred to surgery ward, skin manifestation were in remission but the muscle weakness started to deteriorate again. During the operation the patient has died.

Conclusion. Hereby, a typical case of the paraneoplastic dermatomyositis is presented. Classical clinical presentation with obvious elevation of the muscle enzymes in serum. Regardless the given therapy, the disease had lethal outcome due to several reasons: cancer was diagnosed at the same time as dermatomyositis, the patient had swallowing problems and auto antibodies were all negative, which implies bad outcome. Therefore constant monitoring of these patients is required.

Литература

References

1. Dalakas MC. *Polymiositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis*. N Engl J Med. 1991;325:1487-98.
2. Todd D, Levine. *History of dermatomyositis*. Arch Neurol. 2003;60:780-2.
3. Jorizzo JL, Carroll CL, Sanguenza OP. *Dermatomyositis*. In: Dermatology. 2nd ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Ed. 575-84. Mosby Elsevier, St. Louis, 2008.
4. Miller FW. *Classification and prognosis of inflammatory muscle disease*. Rheum Dis Clin North Am. 1994;20:811-26.
5. Warrell D, Cox TM, Firth JD. *Paraneoplastic syndromes*. In Oxford textbook of medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2004.
6. Bohan A, Peter JB. *Polymyositis and dermatomyositis*. N Engl J Med. 1975;292:344-7.
7. Callen JP. *Dermatomyositis*. Lancet. 2000;355:53-7.
8. Fardet L, Dupuy A, Gain M, Kettaneh A, Chérin P, Bachelez H, et al. *Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis*. Medicine. 2009;2:91-7.
9. Huang YL, Chen YJ, Lin MW, Wu CY, Liu PC, Chen TJ, et al. *Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population based study*. Br J Dermatol. 2009;161:854-60.
10. András C, Csiki Z, Ponyi A, Illés A, Dankó K. *Paraneoplastic rheumatic syndromes*. Rheumatol Int. 2006;26:376-82.
11. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. *Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients*. Medicine (Baltimore) 2005;84:231-49.
12. Raccanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. *Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes*. Autoimmunity Rev. 2008;7:352-8.
13. Szekanecz E, András C, Sándor Z, Antal-Szalmás P, Szántó J, Tamási L, et al. *Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases*. Autoimmun Rev. 2006;6:42-47.
14. Zampieri S, Biral D, Adami N, Ghirardello A, Rampudda ME, Tonello M, et al. *Expression of myositis specific autoantigens during postnatal myogenesis*. Neurol Res. 2008;30:145-8.
15. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. *Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study*. Lancet 2001; 357: 96-100.

Примљен • Received: 08. 01. 2011.
Прихваћен • Accepted: 10. 03. 2011.