

# Idiopatyczne miopatie zapalne w praktyce dermatologicznej (część I)

## Idiopathic inflammatory myopathies in dermatological practice (part I)

Maria Błaszczuk

Warszawa

Przegl Dermatol 2010, 97, 291–302

### SŁOWA KLUCZOWE:

*dermatomyositis*, dziecięce zapalenie skórno-mięśniowe, *dermatomyositis* związane z nowotworami, *dermatomyositis amyopathica*, przeciwciała swoiste dla *myositis*, MSA.

### KEY WORDS:

dermatomyositis, juvenile dermatomyositis, cancer related dermatomyositis, amyopathic dermatomyositis, myositis specific antibody.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.  
Maria Błaszczuk  
ul. Na Uboczu 10/36  
02-791 Warszawa  
e-mail:  
maria.blaszczuk1@gmail.com

### STRESZCZENIE

Idiopatyczne miopatie zapalne stanowią heterogenną grupę chorób mięśni szkieletowych, w której stwierdza się osłabienie siły mięśni oraz, w części przypadków, charakterystyczne zmiany skórne. Dermatolog spotyka się najczęściej z zapaleniem skórno-mięśniowym (*dermatomyositis* – DM). Zmiany skórne w DM wyprzedzają zwykle objawy mięśniowe i mają znaczenie rozpoznawcze. Ze względu na pewne szczególne cechy kliniczne oraz przebieg choroby wyróżnia się, obok klasycznego DM, dziecięce zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe związane z nowotworami oraz DM bez objawów klinicznych zajęcia mięśni, w którym może się rozwinąć śródmiąższowa choroba płuc. Pomocne w diagnostyce i rokowaniu u chorych z DM jest oznaczanie w surowicy przeciwciał swoistych dla *myositis* – Mi-2 oraz przeciwciał skierowanych przeciw t-RNA syntetazom, natomiast znaczenie diagnostyczne i prognostyczne nowo wykrytych przeciwciał z tej grupy (CADM-145 i p-155) wymaga dalszych badań. Podstawowe znaczenie w leczeniu DM ma ogólna kortykosteroidoterapia. Ponadto stosuje się różne leki immunosupresyjne (m.in. metotreksat i azatioprynę), wlewy dożylnie immunoglobulin, a ostatnio pojawiły się doniesienia o próbach terapii lekami biologicznymi – rytuksymabem i inhibitorami TNF- $\alpha$ , których skuteczność wymaga dalszych badań. *Dermatomyositis* u osób dorosłych jest uznanym zespołem paraneoplastycznym i dlatego w każdym przypadku należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku nowotworów narządów wewnętrznych, które stwierdza się średnio u 50% chorych. Należy wykonać również dokładne badania w kierunku śródmiąższowej choroby płuc, która rozwija się u części pacjentów z DM i może stanowić zagrożenie życia.

### ABSTRACT

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are characterized by proximal, skeletal muscle involvement of not fully elucidated immunological pathogenesis and, in part, by skin manifestations. The most frequent IIM seen by dermatologists is dermatomyositis (DM), affecting both adults and children. DM is identified by characteristic skin changes which commonly precede muscle weakness. In about 50% of cases dermatomyositis in adults is associated with internal organ malignancy, while in children such an association is not noticed. Of special interest for dermatologists are cases of so-called clinically amyopathic dermatomyositis, characterized by skin changes without symptoms of muscle involvement. In a pro-

portion of these cases interstitial lung disease may develop. Of some diagnostic and prognostic value are myositis-specific antibodies (MSA) – Mi2 and anti-tRNA synthetase antibodies found in 5-20% of DM patients. Diagnostic and prognostic significance of newly detected MSA – CADM-145 and p-155 antibodies – is not fully known. Systemic corticosteroids are the initial treatment of choice, and various immunosuppressant drugs (e.g. methotrexate, azathioprine) and intravenous immunoglobulin are the second line agents. In the last few years, biological drugs – rituximab and TNF-alpha antagonists – have been introduced. Further investigations on the efficacy of these drugs in IIM are necessary.

## WPROWADZENIE

Idiopatyczne miopatie zapalne (ang. *idiopathic inflammatory myopathies* – IIM) są heterogenną grupą nabytych chorób mięśni szkieletowych, których wspólną cechą jest osłabienie siły i zmiany zapalne mięśni [1, 2]. W obecnej klasyfikacji IIM [2], która zastąpiła wcześniejszą klasyfikację Bohana i Petera [3], wyróżnia się: zapalenie wielomięśniowe (*polymyositis* – PM), zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis* – DM) oraz zapalenie wtrętowe mięśni (ang. *inclusion body myositis* – IBM). W klasyfikacji tej nie zostały uwzględnione zmiany zapalne mięśni, które występują w przebiegu zdefiniowanych chorób tkanki łącznej (ang. *connective tissue disease* – CTD), jak również miopatie zapalne, które są składową zespołów nakładania różnych kolagenoz (ang. *overlap syndrome*).

Etiopatogeneza IIM nie jest wyjaśniona. Przyjmuje się, że w PM i IBM uszkodzenie mięśni zależy od limfocytów T CD8+, które atakują włókna mięśniowe wykazujące ekspresję antygenów zgodności tkankowej klasy pierwszej (HLA I) [4, 5], natomiast w *dermatomyositis* pierwotne procesy patologiczne dotyczą śródbłonna kapilarów mięśniowych [6], a zmiany zapalne (nacieki złożone głównie z limfocytów B i limfocytów T CD4+) i destrukcja mięśni są wtórne w stosunku do zmian naczyniowych [7].

Za udziałem procesów autoimmunologicznych w patogenezie IIM przemawia ich częste współwystępowanie z innymi chorobami autoimmunologicznymi oraz obecność w surowicach części chorych z miopatiami zapalnymi autoprzeciwciał swoistych dla *myositis* (ang. *myositis specific antibodies* – MSA). Należą do nich przeciwciała przeciwko t-RNA syntetazom biorące udział w syntezie białek oraz przeciwciało SRP (ang. *signal recognition particle*) i przeciwciało Mi-2, które pełni funkcję podobną do jądrowych helikaz [8]. Inną grupę autoprzeciwciał stwierdzanych u pacjentów z IIM stanowią przeciwciała towarzyszące zapaleniu mięśni (ang. *myositis*

*associated antibodies* – MAA) – U1RNP, PMScl i Ku, które nie są swoiste dla *myositis*, natomiast są ważnym kryterium diagnostycznym zespołów nakładania chorób tkanki łącznej [8, 9].

Nadal nie jest wiadome, jakie czynniki zapoczątkowują procesy zapalne i immunologiczne w IIM. Istnieją dane wskazujące, że mogą to być różne infekcje wirusowe (wirusy Coxsackie, parwowirusy, wirus cytomegalii, wirus Epsteina-Barr), jednak do chwili obecnej nie udało się wykazać genomów wirusów we włóknach mięśniowych [10]. Najbardziej prawdopodobny jest związek IIM z infekcją retrowirusami [11]. W ostatnich latach opisano przypadki IIM, w których czynnikiem indukującym zmiany mięśniowe i/lub zmiany skórne były leki. Niejasna jest również rola MSA i MAA w patogenezie *myositis*. Wiadomo, że w mięśniach zmienionych zapalnie, a szczególnie w regenerujących się komórkach mięśniowych, wzrasta ekspresja autoantygenów, przeciwko którym przeciwciała te są skierowane [12]. Dane te sugerują, że regenerujące się, uszkodzone w wyniku procesu zapalnego komórki mięśniowe mogą być źródłem autoantygenów swoistych dla *myositis* i na tej drodze pobudzać autoreaktywne limfocyty T [12].

Najczęstszą miopatią zapalną, z którą spotyka się dermatolog, jest zapalenie skórno-mięśniowe.

## ZAPALENIE SKÓRNO-MIĘŚNIOWE

### Etiopatogeneza

Etiologia i patogeneza *dermatomyositis* są niewyjaśnione – podejrzewa się, że dużą rolę odgrywają wirusy Coxsackie i picorna [13] oraz wirusy HTLV [14]. W patogenezie DM, podobnie jak w innych IIM, mają znaczenie również czynniki genetyczne oraz czynniki środowiskowe [15, 16]. Za rozwój zmian zapalnych w mięśniach odpowiedzialne są, nie do końca poznane, procesy autoimmunologiczne.

Uważa się, że pierwotne zmiany dotyczą drobnych naczyń i polegają na zaniku kapilarów w otoczeniu włókien mięśniowych oraz obecności w pozostałych naczyniach składowych kompleksu C5–C9 (ang. *membrane attack complex* – MAC). Złogi MAC w naczyniach stwierdza się bardzo wcześnie, natomiast nacieki zapalne, głównie w *perimysium*, pojawiają się w późniejszych stadiach procesu patologicznego [6]. Przypuszcza się, że uszkodzenie naczyń jest związane z reakcją przeciwciał z komórkami śródbłonka [17], tworzeniem kompleksów immunologicznych wiążących komplement (MAC), co prowadzi do uszkodzenia i/lub martwicy kapilarów oraz reakcji zapalnej. Efektem końcowym tego procesu jest niedokrwienie i destrukcja włókien mięśniowych [1]. Do chwili obecnej hipotezy tej nie potwierdzono.

### Obraz kliniczny

#### Zmiany skórne

W *dermatomyositis* stwierdza się charakterystyczne, sugerujące rozpoznanie zmiany skórne. Są to: rumień i/lub obrzęk okolice oczodołów albo tzw. rumień heliotropowy na powiekach (ryc. 1.), zmiany rumieniowe na przedniej powierzchni klatki piersiowej w kształcie litery V (ryc. 2.), rumień zlokalizowany na barkach i ramionach (objaw szala) (ryc. 3.), a także ogniskowe rumienie na łokciach, kolanach i w okolicy kostek [9]. Ponadto u pacjentów z DM stwierdza się na grzbietach rąk różowo-fioletowe plamy lub grudki (objaw/grudki Gottrona), zlokalizowane nad stawami międzypalczkowymi i stawami śródrečno-palcowymi (ryc. 4.) oraz rumienie i niekiedy wybroczyny w obrębie wałów paznokciowych. U niektórych chorych można zaobserwować w tej samej lokalizacji rozszerzone pętle naczyń włosowatych (ryc. 5.). Zmiany w obrębie rąk są charakterystyczne i przemawiają za rozpoznaniem *dermatomyositis*. W późniejszym okresie choroby występują zmiany poikilodermiczne oraz stwardnienia związane, jak się wydaje, z odkładaniem złogów mucyny [18].

Mniej typowe objawy skórne to tzw. ręka mekhanika (hiperkeratoza, złuszczenie, pękanie skóry palców rąk) [19], zmiany pęcherzykowe i pęcherzowe oraz trudno gojące się owrzodzenia zlokalizowane głównie nad stawami [16]. Opisano również przypadki ze zmianami przypominającymi *pityriasis rubra pilaris* [20] oraz pacjentów, u których obserwowano na ramionach, pośladkach, udach lub brzuchu bolesne, zapalne guzy w tkance podskórnej odpowiadające *panniculitis* [21].

Objawem stwierdzanym u ok. 10% dorosłych i u 30–70% dzieci z DM jest odkładanie się złogów



Rycina 1. *Dermatomyositis*. Rumień i obrzęk powiek oraz zmiany rumieniowe na twarzy

Figure 1. *Dermatomyositis*. Erythema and oedema of the upper eyelids and erythematous lesions on the face



Rycina 2. Zmiany rumieniowe na dekolcie (V-sign)

Figure 2. Erythematous lesions on the upper chest (V-sign)



Rycina 3. Objaw szala

Figure 3. Shawl sign

wapnia (*calcinosis*) [16]. Mogą to być pojedyncze, twarde blaszki albo guzki zlokalizowane w powierzchownych warstwach skóry lub zmiany głębsze umiejscowione w powięziach międzymięśniowych [22].



Zmiany występują głównie w okolicach narażonych na urazy (łokcie, kolana), ale mogą być także uogólnione [9], są często bardzo bolesne, mogą powodować



Rycina 4. Grudki Gottrona na grzbietach rąk  
Figure 4. Gottron's papules on the dorsa of the hands



Rycina 5. Dermatomyositis. Widoczne rozszerzone naczynia włosowate w obrębie wałów paznokciowych  
Figure 5. Dermatomyositis. Dilated capillary loops at the base of fingernails



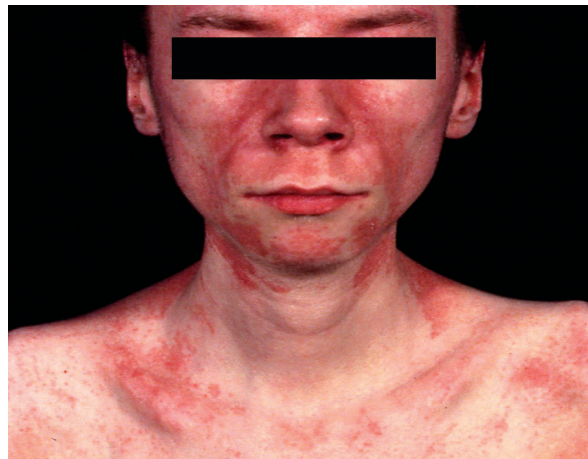
Rycina 6. Próby świetlne u pacjentki z dermatomyositis. Przedłużone utrzymywanie się odczynów rumieniowych po dawce > 2 MED  
Figure 6. Phototests in a patient with dermatomyositis. Prolonged duration of erythema after the dose > 2 MED

powstawanie owrzodzeń oraz przykurczów stawowych i zaników mięśni [23]. Mechanizm powstawania złogów wapnia nie jest jasny. Uważa się, że rozwijają się one w mechanizmie dystroficznym polegającym na uwalnianiu się wapnia z mitochondriów zajętych komórek mięśniowych do macierzy zewnątrzkomórkowej [22, 24]. Nie stwierdza się zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Zdaniem niektórych autorów odkładanie się złogów wapnia w przypadkach JDM jest związane z cięższym przebiegiem choroby, często z zajęciem mięśnia sercowego [25].

Część chorych z *dermatomyositis* podaje w wywiadzie niekorzystny wpływ słońca, które może zaostrzać lub nawet prowokować nowe zmiany [26]. Mechanizm nadwrażliwości na światło w DM nie jest jasny [27]. Przypuszcza się, że może mieć ona związek z polimorfizmem -308 genu TNF- $\alpha$  [28]. W materiale Warszawskiej Kliniki Dermatologicznej nadwrażliwość na UV potwierdzoną próbami świetlnymi (ryc. 6.) stwierdzono u 60% chorych na DM [29].

#### Zmiany mięśniowe

U większości pacjentów zmiany skórne wyprzedzają zmiany mięśniowe, które dotyczą mięśni proksymalnych, głównie pasa barkowego i biodrowego, i rozwijają się zwykle wolno – w ciągu tygodni, a nawet miesięcy [1], a tylko niekiedy mają ostry początek [9, 30]. W rzadkich przypadkach mogą być zajęte mięśnie karku (opadanie głowy), mięśnie przełyku (objawy dysfagii), mięśnie oddechowe, a także mięsień sercowy [1]. Głównym objawem jest osłabienie siły mięśniowej, natomiast bóle mięśni występują tylko u ok. 30% chorych [1]. Ponadto w przebiegu choroby, zwykle w jej okresie późniejszym, stwierdza się różnie nasilone zaniki mięśniowe (ryc. 7.).



Rycina 7. Przewlekły dermatomyositis. Nasilone zaniki mięśniowe na policzkach  
Figure 7. Chronic dermatomyositis. Pronounced muscle atrophy

W badaniu histopatologicznym stwierdza się objawy martwicy włókien mięśniowych oraz ich regenerację, zaniki wokół wiązek mięśniowych (*atrophia perifascicularis*), zmiany naczyniowe z mikrozaawałami i zanikiem kapilarów oraz nacieki zapalne w tkance łącznej międzymięśniowej [31].

Choroba może mieć ostry przebieg i gorączkowy początek, częściej jednak rozwija się stopniowo – w ciągu tygodni lub miesięcy [16]. Pierwszym objawem u większości chorych są zmiany skórne, rzadziej natomiast zmiany mięśniowe [32]. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji pomiędzy nasileniem zmian skórnych i aktywnością zmian mięśniowych [16].

*Dermatomyositis* u osób dorosłych jest uznanym zespołem paraneoplastycznym. Częstość występowania nowotworów złośliwych narządów wewnętrznych waha się w szerokich granicach, a obraz kliniczny DM związanego z nowotworami może mieć pewne cechy szczególne (zob. niżej).

Ponadto u 30–50% chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym występuje tzw. śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease* – ILD), która pogarsza rokowanie i może być nawet przyczyną zgonu [33, 34].

#### Odmiany kliniczne

Bohan i Peter [3] wyróżnili w swojej klasyfikacji, poza klasycznym zapaleniem skórno-mięśniowym, trzy szczególne odmiany DM: dziecięce zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie skórno-mięśniowe związane z nowotworami oraz zapalenie skórno-mięśniowe bez zajęcia mięśni. Wyróżnianie tych odmian ma duże znaczenie w praktyce, ponieważ wykazują one pewne różnice w obrazie klinicznym, przebiegu i rokowaniu, co wpływa również na postępowanie diagnostyczne i leczenie [9, 30].

**Dziecięce zapalenie skórno-mięśniowe** (ang. *juvenile dermatomyositis* – JDM) – dotyczy dzieci między 2.–15. rokiem życia i charakteryzuje się większym nasileniem zmian naczyniowych (*vasculitis*), większą nadwrażliwością na światło oraz częściej stwierdzaną wapnicą [16]. Ponadto u ok. 30% dzieci występuje świąd i zmiany skórne na owłosionej skórze głowy przypominające łuszczycę [16]. Początek JDM może nie mieć cech charakterystycznych, a diagnostyczne zmiany skórne (rumień heliotropowy i/lub objaw Gottrona) występują rzadziej niż niespecyficzne osutki rumieniowe na kończynach oraz zmiany zapalne (rumień) w obrębie wałów paznokciowych [35]. Choroba częściej rozpoczyna się i przebiega ostro, a śmiertelność związana z uogólnionymi zmianami naczyniowymi, infekcjami układu oddechowego lub posocznica wynosi ok. 2% [36]. W JDM mogą wystąpić również masywne krwawienia z przewodu pokarmowego związane ze zmianami

naczyniowymi, które mogą stanowić zagrożenie życia [35]. Ponadto u dzieci częściej dochodzi do powstawania przykurczów i zaników mięśniowych oraz poikilodermicznych zmian skórnych [9]. U pacjentów z JDM na ogół nie stwierdza się ILD i nowotworów złośliwych narządów wewnętrznych.

**Zapalenie skórno-mięśniowe związane z nowotworami** (ang. *cancer related dermatomyositis* – CRDM) – rozwija się zwykle u osób dorosłych z istniejącymi nowotworami narządów wewnętrznych, tylko niekiedy wyprzedza objawy choroby nowotworowej [37]. Przyjmuje się, że istnieje związek między DM a nowotworem, gdy czas pomiędzy wystąpieniem obu chorób nie jest dłuższy niż 2 lata [9]. U mężczyzn są to najczęściej raki płuc i przewodu pokarmowego, natomiast u kobiet raki piersi i jajników [9]. Obraz kliniczny CRDM ma wszystkie cechy kliniczne idiopatycznego zapalenia skórno-mięśniowego. Współistnienie nowotworu należy podejrzewać w przypadkach źle odpowiadających na leczenie oraz u osób starszych, częściej u mężczyzn [38]. Ponadto na rozpoznanie CRDM mogą wskazywać niegojące się, martwicze owrzodzenia w obrębie zmian skórnych (ryc. 8.), świąd [39], a także osutka pęcherzykowa lub pęcherzowa [9, 16, 38]. W piśmiennictwie toczy się dyskusja, czy w każdym przypadku DM, gdy nie ma żadnych danych wskazujących na CRDM, należy wykonywać badania w kierunku choroby nowotworowej, czy też wykonywać je tylko u chorych z grupy zwiększonego ryzyka [38, 40]. Jednak ze względu na to, że nowotwory złośliwe stwierdza się u ponad połowy dorosłych pacjentów z DM, a czynniki ryzyka nie są w pełni określone, należy w każdym przypadku, szczególnie u starszych chorych, wykonać dokładne badania w kierunku sprawy nowotworowej. Zalecane postępowanie to: dokładny wywiad i badanie przedmiotowe, podstawowe badania dodatkowe



Rycina 8. Niegojące się owrzodzenia u pacjenta z CRDM  
Figure 8. Long-lasting skin ulceration in a patient with CRDM



i badanie radiologiczne klatki piersiowej, a u kobiet ponadto mammografia i badanie ginekologiczne. U pacjentów, u których nie wykryto nowotworu i u których objawy DM ustąpiły po leczeniu, należy przeprowadzać badania kontrolne co 6 miesięcy przez okres od 2 do 5 lat. Badanie wyłącznie markerów nowotworowych nie jest wystarczające.

**Zapalenie skórno-mięśniowe bez objawów mięśniowych** (ang. *amyopathic dermatomyositis* – ADM). Termin ten został wprowadzony w 1979 roku [41] dla określenia przypadków, w których stwierdzano charakterystyczne dla DM zmiany skórne bez współistnienia zmian mięśniowych. W kryteriach rozpoznawania tej odmiany *dermatomyositis* uwzględniono czynnik czasu – ADM można rozpoznać, jeżeli u pacjenta w ciągu 2 lat obserwacji od pojawienia się zmian skórnych nie stwierdza się klinicznych objawów *myositis* [42]. Rozpoznanie ADM może być trudne. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić układowy toczeń rumieniowaty, fotodermatozy, kontaktowe zapalenie skóry, łuszczycę oraz łojotokowe i atopowe zapalenie skóry [42].

Wprowadzenie pojęcia *dermatomyositis amyopathica*, nazywanego również skórną odmianą DM, nie rozwiązało jednak trudności diagnostycznych w tej grupie chorych. W codziennej praktyce spotykamy się również z przypadkami odpowiadającymi klinicznie ADM, w których w badaniach dodatkowych (enzymy mięśniowe, biopsja mięśniowa, rezonans magnetyczny) stwierdza się odchylenia wskazujące na proces zapalny w mięśniach (ang. *hypomyopathic dermatomyositis* – HDM) [43, 44]. Obecnie przypadki ADM i HDM klasyfikuje się razem jako zapalenie skórno-mięśniowe bez klinicznych cech zajęcia mięśni (ang. *clinically amyopathic dermatomyositis* – CADM) [43].

Badania Gerami i wsp. [45] wskazują, że osoby z CADM stanowią znaczącą grupę chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym zgłaszających się do dermatologów. Przebieg CADM może być różny. U części pacjentów obserwuje się rozwój klasycznego *dermatomyositis*, a u części rozwój ILD lub współistnienie choroby nowotworowej [45, 46]. Należy podkreślić, że ILD, która rozwija się w ciągu pierwszych 6 miesięcy od wystąpienia zmian skórnych, ma najczęściej ostry, kończący się niepomyślnie przebieg i dlatego jej wczesne wykrycie i wdrożenie odpowiedniego, agresywnego leczenia ma zasadnicze znaczenie rokownicze [44–48].

Kontrowersyjnym problemem jest postępowanie terapeutyczne w przypadkach CADM. Jedni autorzy [42] uważają, że powinno być ono takie samo jak w klasycznym DM (zapobieganie rozwojowi zmian mięśniowych), natomiast inni są zdania, że w przypadkach tych agresywna terapia nie jest potrzebna [1].

Zapalenie skórno-mięśniowe bez klinicznych objawów zajęcia mięśni opisano także u dzieci [49]. Gerami i wsp. [50], analizując 68 przypadków dziecięcego CADM opisanych w anglojęzycznej literaturze w latach 1963–2006, stwierdzili, że miały one zwykle łagodny przebieg, bez współistnienia ciężkich zmian naczyniowych, ILD i nowotworów. W 18 (26%) przypadkach obserwowano przejście w klasyczny JDM. Autorzy uważają, że w przypadkach dziecięcego CADM nie ma wskazań do wczesnego rozpoczynania agresywnego leczenia immunosupresyjnego, natomiast dzieci te należy dokładnie obserwować, okresowo kontrolować aktywność kreatynofosfokinazy i stosować objawowe leczenie zmian skórnych [50].

## Diagnostyka

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie *dermatomyositis* ustala się na podstawie kryteriów Bohana i Petera [3], które uwzględniają zarówno obraz kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych (tab. I). Kryteria te dotyczą wszystkich postaci DM z wyjątkiem CADM, a warunkiem pewnego rozpoznania jest spełnienie 4–5 z nich. Różnicowanie dotyczy przede wszystkim miopatii w przebiegu innych CTD i zespołów nakładania, a ponadto należy wykluczyć boreliozę ze zmianami mięśniowymi [9], a także zmiany zapalne mięśni innego pochodzenia, np. w przebiegu sarkoidozy, związane z AIDS lub miopatie wywołane lekami [9].

Badania dodatkowe mające znaczenie w rozpoznawaniu DM

### Oznaczanie aktywności enzymów mięśniowych

Oznaczanie aktywności enzymów mięśniowych, szczególnie aktywności kinazy kreatyninowej (CK) i jej izoenzymu MM, którego wzrost powyżej 6% ogólnej aktywności CK świadczy o chorobie mięśni szkieletowych, ma ważne znaczenie diagnostyczne. Oznacza się również aktywność aldolazy, transami-

**Tabela I.** Kryteria rozpoznawania *dermatomyositis* wg Bohana i Petera [3]

**Table I.** Diagnostic criteria of *dermatomyositis* according to Bohan and Peter [3]

1. Proksymalne, symetryczne osłabienie mięśni postępujące w ciągu tygodni lub miesięcy
2. Stwierdzenie miopatii zapalnej w badaniu histopatologicznym mięśnia
3. Podwyższone enzymy mięśniowe
4. Zmiany odpowiadające miopatii w badaniu EMG
5. Zmiany skórne typowe dla <i>dermatomyositis</i>

naz i dehydrogenazy mleczanowej. Należy jednak pamiętać, że aktywność tych enzymów może być zwiększona nie tylko u chorych z DM, ale również u pacjentów z chorobami wątroby [16].

#### Badanie elektromiograficzne (EMG)

Charakterystyczny dla zapalenia skórno-mięśniowego jest zapis świadczący o pierwotnym uszkodzeniu jednostki mięśniowej. Na wynik badania może wpłynąć czas trwania choroby oraz stosowane leczenie [51].

#### Badanie histopatologiczne

Biopsja mięśniowa powinna być wykonywana w każdym przypadku. Wynik badania histopatologicznego zależy, podobnie jak badania EMG, od czasu trwania choroby i leczenia. Brak nacieków zapalnych w badanym mięśniu nie wyłącza rozpoznania DM.

Obraz histopatologiczny zmian skórnych nie ma cech charakterystycznych [9].

#### Badania immunologiczne

Przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *antinuclear antibody* – ANA) stwierdza się w 60–80% przypadków DM [52, 53]. Obecność ANA o niezidentyfikowanej swoistości nie jest pomocna w rozpoznawaniu *dermatomyositis*, natomiast stwierdzenie przeciwciał swoistych dla *myositis* pozwala na bliższą identyfikację podtypu DM oraz ma pewne znaczenie rokownicze [54, 55]. MSA obecne w surowicach części pacjentów z DM to przeciwciała Mi-2 oraz przeciwciała skierowane przeciw t-RNA syntetazom.

Przeciwciała Mi-2 (ryc. 9.) stwierdza się u 15–20% chorych z *dermatomyositis*, w tym również u dzieci z JDM [56, 57]. Zwykle są to przypadki typowe, dobrze odpowiadające na leczenie, o łagodniejszym przebiegu, bez towarzyszącego nowotworu i ILD [54].

Przeciwciała skierowane przeciw aminoacylo-tRNA syntetazom (ryc. 10.), głównie przeciwciała Jo-1 (przeciw syntetazie histydylowej), stwierdza się u 3,5% dorosłych z DM i tylko w pojedynczych przypadkach dziecięcego zapalenia skórno-mięśniowego [57]. W przypadkach tych, oprócz charakterystycznych zmian skórnych oraz objawów *myositis*, często występuje ILD [33], a ponadto objawy zapalenia stawów i objaw Raynauda. Określa się je mianem zespołu syntetazowego. Należy podkreślić, że u pacjentów z CADM występowanie śródmiąższowych zmian w płucach nie ma związku z obecnością przeciwciał przeciw syntetazom [44].

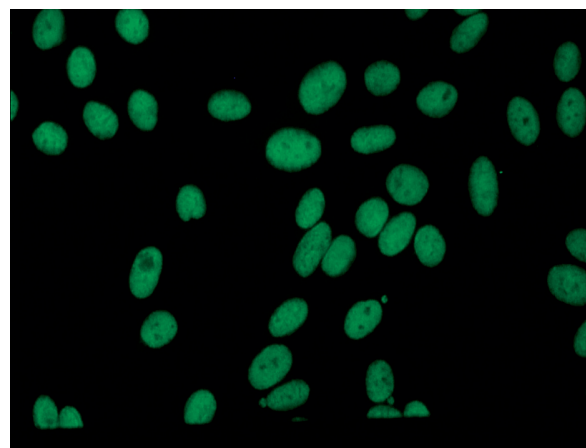
W ostatnich latach w surowicach chorych z *dermatomyositis* wykryto 2 nowe przeciwciała należące do grupy MSA [58, 59]. Jedno z nich, nazwane anty-CADM-140 wydaje się markerem CADM ze współistniejącą, przebiegającą ostro ILD [58, 60], natomiast

drugie, tzw. anty-p-155, było obecne w surowicach chorych z różnymi formami *dermatomyositis*, najczęściej w przypadkach DM związanych z nowotworami [59]. Wartość diagnostyczna i prognostyczna tych przeciwciał wymaga potwierdzenia na większym materiale i w różnych grupach etnicznych [54].

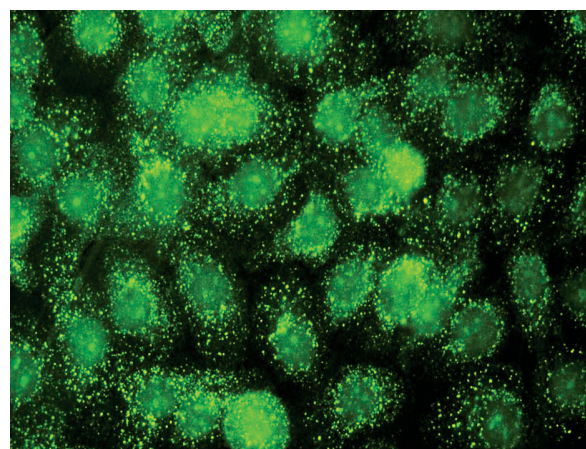
W surowicach niektórych pacjentów z DM można stwierdzić również przeciwciała Ro/SSA, jednak nie ma dowodów na ich związek z fotonadwrażliwością, obserwowaną u ponad połowy chorych z DM [28].

#### Inne badania

Pomocne w rozpoznaniu zapalenia skórno-mięśniowego może być badanie kapilaroskopowe wałów paznokciowych, w którym stwierdza się charakterystyczne dla DM, tzw. krzaczaste naczynia włosowate. Należy również wykonać próby świetlne, aby



Rycina 9. Pośrednia metoda immunofluorescencji. Charakterystyczny typ świecenia przeciwciał Mi-2 na przetyku małpy  
Figure 9. Indirect immunofluorescence. Characteristic Mi2 pattern on monkey oesophagus



Rycina 10. Pośrednia metoda immunofluorescencji. Charakterystyczny typ świecenia przeciwciał przeciw t-RNA syntetazom na komórkach HEP2

Figure 10. Indirect immunofluorescence. Characteristic pattern of anti-tRNA antibody on HEP2 cells

obiektywnie potwierdzić nadwrażliwość na promieniowanie UV. W razie podejrzenia współistnienia nowotworu należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w tym kierunku, a u chorych z przeciwciałami przeciw syntetazom powinno się w celu stwierdzenia lub wykluczenia ILD wykonać, poza zwykłym badaniem radiologicznym, HRCT (ang. *high resolution computed tomography*) płuc oraz badania czynnościowe układu oddechowego.

## Leczenie

Nie ma ogólnie przyjętych protokołów leczenia DM. Niewiele jest również kontrolowanych badań klinicznych porównujących różne metody terapeutyczne [61]. Wszyscy autorzy są zgodni, że w terapii należy uwzględnić zarówno zmiany mięśniowe, jak i zmiany skórne. Leczenie powinno być dostosowane do wieku pacjenta, postaci klinicznej oraz ciężkości przebiegu DM, a także do chorób współistniejących. Tabela II przedstawia schemat leczenia DM zaproponowany przez Callena w 2006 roku [62].

Podstawowe znaczenie w terapii wszystkich form *dermatomyositis* mają ogólne kortykosteroidy stosowane same lub w skojarzeniu z różnymi lekami immunosupresyjnymi [9]. Obecnie coraz częściej stosuje się również wlewy dożylnie immunoglobulin oraz pojawiają się nieliczne próby stosowania w DM leków biologicznych.

ta powinna być utrzymana do uzyskania wyraźnej poprawy klinicznej i spadku aktywności CK (ok. 1 miesiąca). Kortykosteroidy podajemy w jednej dawce ranej, tylko u niektórych chorych konieczny jest podział dawki dobowej [30]. Dawki Ks należy zmniejszać bardzo wolno, a leczenie powinno trwać średnio około jednego roku. Pewną wskazówką skuteczności terapii jest obniżanie poziomu kreatynofosfokinazy, ale u części pacjentów nie obserwuje się równoległości pomiędzy poprawą kliniczną i spadkiem aktywności enzymów mięśniowych. Ponadto, w niektórych przypadkach obserwuje się znaczącą poprawę zmian mięśniowych, natomiast leczenie nie ma wyraźnego wpływu na zmiany skórne. Stosując przewlekłe Ks, należy pamiętać o możliwości wystąpienia powikłań z nimi związanych, w tym pokortykosteroidowej miopatii, której na ogół nie towarzyszy wzrost aktywności CK [64].

W przypadkach ciężkich, w tym również u dzieci z JDM, można zastosować dożylnie pulsy kortykosteroidowe (500–1000 mg metyloprednizolonu przez 3–5 dni) w skojarzeniu z podawanymi doustnie mniejszymi dawkami Ks. Leczenie takie (megadawki Ks) pozwala w części przypadków na skrócenie czasu kortykosteroidoterapii [64].

## Leki immunosupresyjne

Leki immunosupresyjne należą do leków tzw. II rzutu i są podawane zwykle w skojarzeniu

Tabela II. Schemat leczenia *dermatomyositis* wg Callena [62]

Table II. Treatment of *dermatomyositis* according to Callen [62]

Terapia pierwszego rzutu	Terapia drugiego rzutu	Terapia trzeciego rzutu
Skórna postać choroby <sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kremy z filtrem chroniące przed UV</li> <li>• miejscowe preparaty kortykosteroidowe</li> <li>• leki przeciwmalaryczne</li> </ul>	Skórna postać choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>• takrolimus lub pimekrolimus</li> <li>• metotreksat</li> <li>• mykofenolan mofetilu</li> <li>• IVIG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dapson w terapii postaci skórnej</li> <li>• diltizem w terapii kalcynozy</li> <li>• etanercept</li> <li>• inflyksimab</li> </ul>
Mięśniowa postać choroby <sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kortykosteroidy ogólnie</li> <li>• leki immunosupresyjne – metotreksat, azatiopryna</li> </ul>	Mięśniowa postać choroby <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne leki immunosupresyjne – cyklofosfamid, chlorambucil, mykofenolan mofetilu, cyklosporna</li> <li>• IVIG</li> </ul>	

<sup>1</sup>Skórna postać choroby – zapalenie skórno-mięśniowe bez klinicznych objawów zajęcia mięśni (CADM)

<sup>2</sup>Mięśniowa postać choroby – wszystkie pozostałe odmiany DM

## Kortykosteroidy

Leczenie DM zarówno u dorosłych, jak i u dzieci rozpoczyna się od podawania enkortonu, enkortolonu lub metyloprednizolonu w dawce początkowej 1 mg/kg m.c./dzień [9, 63, 64]. Jeśli w ciągu 7–8 dni nie ma poprawy klinicznej, zwiększa się dawkę kortykosteroidów (Ks) (do 1,5–2,0 mg/kg m.c.). Dawka

z Ks. Obecnie najczęściej stosowane są metotreksat i azatiopryna. Ponadto stosuje się cyklofosfamid, chlorambucil, mykofenolan mofetilu i cyklosporynę [62].

Metotreksat (MTX) podaje się zwykle doustnie w dawkach od 7,5 do 25 mg na tydzień, rzadziej jest stosowany dożylnie [9, 62, 64]. Należy unikać podawania domięśniowego MTX, ponieważ może pobudzać uwalnianie kinazy kreatyninowej z mięśni.



Czas leczenia zależy od stanu klinicznego i jest ustalany indywidualnie. Lek jest przeciwwskazany u pacjentów zagrożonych włóknieniem płuc (chorzy z ILD).

Azatiopryna jest stosowana w dawkach 1,5 mg/kg m.c./dzień w połączeniu z różnie wysokimi dawkami Ks. Nie nadaje się do leczenia przypadków ostrych, ponieważ efekty jej działania są widoczne późno, nawet po kilku lub kilkunastu tygodniach od rozpoczęcia terapii [64].

Cyklofosfamid jest rzadko stosowany w leczeniu chorych z DM. Podawano go zarówno doustnie (1–3 mg/kg m.c./dzień), jak i w pulsach (500 mg *i.v.* raz w miesiącu), ale jego skuteczność jest trudna do oceny [62, 64].

Chlorambucil był stosowany u niektórych pacjentów opornych na same Ks. Dzienna dawka to 4 mg, a leczenie powinno być prowadzone przez rok, a nawet 2 lata [62, 64].

Cyklosporyna ze względu na swój szybki efekt działania nadaje się do leczenia ostrych, opornych na Ks przypadków DM, w tym także JDM [66–68]. Jest najczęściej stosowana w monoterapii w dawkach 3–5 mg/kg m.c. u dorosłych i 2,5 mg/kg m.c./dzień u dzieci), rzadziej w skojarzeniu z małymi dawkami Ks [67].

Mykofenolan mofetilu stosowany w dawkach 500–1000 mg 2 razy dziennie w nielicznych przypadkach DM, opornych na inne metody terapii był na ogół dobrze tolerowany i u części pacjentów (10/12) powodował w ciągu 4–8 tygodni poprawę [69], jednak jego przydatność kliniczna wymaga dalszych badań.

#### Wlewy dożylnie immunoglobulin G

Skuteczność wlewów dożylnych immunoglobulin G (ang. *intravenous immunoglobulin* – IVIG), stosowanych zwykle w różnych postaciach DM jako leczenie skojarzone [70–73] wykazano zarówno w badaniach otwartych, jak i w nielicznych badaniach kontrolowanych [71].

Leczenie polega na podawaniu w wolnym wlewie kroplowym immunoglobulin w dawce 2,0/kg m.c. na cykl (0,4 g/kg m.c. przez 5 kolejnych dni lub 1,0 g/kg m.c. przez 2 dni), cykle powtarza się co 28 dni, a czas leczenia wynosi zwykle 3–6 miesięcy. Leczenie to jest uważane za bezpieczne i dobrze tolerowane. Mechanizm działania IVIG nie jest jasny. Wydaje się, że mają one wiele działań immunomodulujących, przeciwdziałają aktywacji komplementu, hamują zależne od MAC uszkodzenie kapilarów, wpływają na produkcję miotoksycznych cytokin (TNF- $\alpha$ , IL-1), wiążą przeciwciała antyidiotypowe oraz blokują receptor Fc na makrofagach i hamują zjawiska fagocytozy [71, 74, 75].

#### Leki biologiczne

W ostatnich latach ukazały się w piśmiennictwie nieliczne doniesienia dotyczące stosowania leków biologicznych, głównie rytuksymabu [76–78], a także efalizumabu [79] oraz antagonistów TNF- $\alpha$  – etanerceptu [80] i infliksymabu [81], które wg propozycji Callena [62] należą do terapii trzeciego rzutu (tab. II). Leczenie tymi preparatami było prowadzone w pojedynczych przypadkach, a wyniki nie są jednoznaczne.

Levine [76] w otwartym badaniu obejmującym 7 dorosłych chorych stosował rytuksymab dożylnie 1 raz w tygodniu, przez 4 tygodnie, w dawce początkowej 100 mg/m<sup>2</sup> zwiększonej następnie do 375 mg/m<sup>2</sup>. We wszystkich przypadkach obserwowano poprawę siły mięśniowej, która utrzymywała się różnie długo w okresie rocznej obserwacji po leczeniu. Terapia była dobrze znoszona i nie spowodowała żadnych poważniejszych objawów niepożądanych. Podobne wyniki uzyskali Cooper i wsp. [77] w 4 przypadkach JDM, i to niezależnie od obecności w surowicach chorych przeciwciał z grupy MSA. O korzystnych wynikach terapii miopatii zapalnych rytuksymabem na podstawie analizy 49 przedstawionych w piśmiennictwie przypadków, w tym także chorych z *dermatomyositis*, donoszą również autorzy hiszpańscy, którzy zwracają uwagę na konieczność przeprowadzenia badań na większym materiale w celu ustalenia protokołu leczenia [78].

Huber i wsp. [79] stosowali z dobrym efektem klinicznym efalizumab – przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw CD11a – podcząsteczce  $\alpha$  LFA1 (ang. *leukocyte-function-associated antigen*) w dawce 1 mg/kg m.c./tydzień, u pacjentki z DM opornym na leczenie kortykosteroidami i metotreksatem.

Inhibitory TNF- $\alpha$  – infliksymab i etanercept – stosowano również tylko w pojedynczych przypadkach DM. U chorych leczonych etanerceptem uzyskano zachęcające wyniki [79, 80], natomiast opinie co do skuteczności infliksymabu są kontrowersyjne. Hengstman i wsp. [81] uważają, że lek ten jest skuteczny, natomiast Datsmalchi i wsp. [82] są zdania, że infliksymab nie jest alternatywną metodą leczenia przypadków *myositis* opornych na inne metody terapii. Dalsze, kontrolowane i prowadzone na większym materiale badania być może ustalą wskazania do leczenia zapalenia skórno-mięśniowego inhibitorami TNF- $\alpha$ . Należy podkreślić, że w piśmiennictwie pojawiają się również prace przedstawiające przypadki zapalenia skórno-mięśniowego wywołanego antagonistami TNF [83–85].

#### Inne leki

W przypadkach DM z nasiloną wapnicą można próbować leczenia bifosfonianami [9] oraz diltiazemem.

mem [24, 62], natomiast u chorych, u których uzyskuje się poprawę objawów mięśniowych, a zmiany skórne nie odpowiadają na leczenie, pomocne mogą być środki przeciwmalaryczne [64, 86] lub sulfony [87]. Sereda i Werth [88] zwracają uwagę na korzystny wpływ na zmiany skórne u kobiet z DM terapii antyestrogenowej.

W leczeniu miejscowym stosuje się kremy i maści z kortykosteroidami oraz takrolimus i pimekrolimus [62]. Duże znaczenie ma stosowanie środków chroniących przed światłem o wysokim wskaźniku protekcji [30].

Leczenie *dermatomyositis* powinno być prowadzone wspólnie z neurologami i internistami, a w przypadkach JDM konieczna jest ścisła współpraca z pediatrą.

*Dermatomyositis*, zarówno klasyczny, jak i CADM, jest najczęstszą, ale nie jedyną miopatią zapalną, z którą spotyka się dermatolog. Inne choroby z tego kręgu przebiegające ze zmianami skórnymi, m.in. *scleromyositis* i mieszana choroba tkanki łącznej, będą przedmiotem drugiej części pracy.

#### Piśmiennictwo

- Dalakas M.C., Hohlfeld R.: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003, 362, 971-982.
- Mastaglia F.L., Phillips B.A.: Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin N Am* 2002, 28, 723-741.
- Bohan A., Peter J.B.: Polymyositis and dermatomyositis (part I and II). *N Engl J Med* 1975, 292, 344-347, 403-407.
- Arahata K., Engel A.G.: Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: II, phenotypes of autoinvasive cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1984, 16, 209-215.
- Dalakas M.C.: Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 1995, 37 (Suppl. 1), S74-86.
- Emslie-Smith A.M., Engel A.G.: Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990, 27, 343-356.
- Dalakas M.C.: Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991, 325, 1487-1498.
- Seelig H.P., Moosbrugger I., Ehrfeld H., Fink T., Renz M., Genth E.: The major dermatomyositis-specific Mi-2 autoantigen is a presumed helicase involved in transcriptional activation. *Arthritis Rheum* 1995, 38, 1389-1399.
- Jabłońska S., Błaszczuk M.: Miopatie zapalne. [w:] *Choroby nerwowo-mięśniowe*. I. Hausmanowa-Petrusewicz (red.), Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2005, 219-240.
- Leon-Monzon M., Dalakas M.C.: Absence of persistent infection with enteroviruses in muscles of patients with inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 1992, 32, 219-222.
- Leon-Monzon M., Illa I., Dalakas M.C.: Polymyositis in patients infected with HTLV-1: the role of virus in the cause of the disease. *Ann Neurol* 1994, 36, 643-649.
- Casciola-Rosen L., Nagaraju K., Plotz P., Wang L., Levine S., Gabrielson E. i inni: Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 2005, 201, 591-601.
- Sciraldi O., Iandolo E.: Polymyositis accompanying Coxsackie virus B2 infection. *Infection* 1978, 6, 32-34.
- Plotz P.H., Rider L.G., Targoff I.N., Raben N., O'Hannion T.P., Miller F.W.: NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med* 1995, 122, 715-724.
- Reed A.M., Ytteberg S.R.: Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2002, 28, 891-916.
- Kovacs S.O., Kovacs S.C.: Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39, 899-920.
- Cervera R., Ramirez G., Fernández-Solà J.: Antibodies to endothelial cells in dermatomyositis. Association with interstitial lung disease. *BMJ* 1991, 302, 880-881.
- del Pazo J., Almagro M., Martinez W.: Dermatomyositis and mucinosis. *Int J Dermatol* 2001, 40, 120-124.
- Kowalska-Oleędzka E., Błaszczuk M., Jabłońska S.: Idiopatyczne miopatie zapalne. *Przegl Dermatol* 2001, 88, 113-123.
- Polat M., Lenk N., Ustun H., Oztas P., Artuz F., All N.: Dermatomyositis with a pityriasis rubra pilaris-like eruption: an uncommon cutaneous manifestation in dermatomyositis. *Ped Dermatol* 2007, 24, 151-154.
- Solans R., Cortes J., Selva A., Garcia-Patos V., Jimenez J.F., Pascual C. i inni: Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, S148-150.
- Bowyer M., Blane C.E., Sullivan D.B.: Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983, 103, 882-888.
- Itchi Y., Akiyama T., Shimosawa N., Suzuki Y., Kondo N., Kitajima Y.: An extremely severe case of cutaneous calcinosis with juvenile dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2001, 144, 894-897.
- Wojas-Pelc A., Lipko-Godlewska S., Brudnik U., Wiśniewska J.: Leczenie rozległej wapnicy u dorosłego mężczyzny z zapaleniem skórno-mięśniowym diltiazemem i fizykoterapią. *Przegl Dermatol* 2004, 91, 51-57.
- Sallum A.M., Pivato F.C., Doria-Filho U., Ajkawa N.E., Liphaut B.L., Marie S.K. i inni: Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2008, 84, 68-74.
- Cheong W.K., Hughes G.R.V., Norris P.G., Hawk J.L.: Cutaneous photosensitivity in dermatomyositis. *Br J Dermatol* 1944, 131, 205-208.
- Werth V.P., Bashir M., Zhang W.: Photosensitivity in rheumatic diseases. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004, 9, 57-63.
- Werth V.P., Callen J.P., Ang G., Sullivan K.: Association of tumor necrosis factor alpha and HLA polymorphisms with adult dermatomyositis: implications for a unique pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2002, 119, 617-620.
- Wolska H., Bystrzanowska D., Błaszczuk M.: Nadwrażliwość na światło w zapaleniu skórno-mięśniowym. *Przegl Dermatol* 2004, 91, 253.
- Błaszczuk M.: Dermatomyositis – etiopatogeneza, klinika, diagnostyka, leczenie. *Med Sc Rev* 2002, 1, 80-86.
- Jabłońska S., Chorzelski T.P.: *Histopatologia skóry*. PZWL, Warszawa, 1965.
- Rockersie N.H., Woo T., Callen J.P.: Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol* 1989, 20, 629-632.
- Selva-O'Callaghan A., Labrador-Horrillo M., Muñoz-Gall X, Martínez-Gomez X, Majó-Masferrer J, Solans-Laqué R. i inni: Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus* 2005, 14, 534-542.
- Marie I., Hachulla E., Cherin P., Dominique S., Hatron P.Y., Hellot M.F. i inni: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002, 47, 614-622.



35. **Peloro T., Miller O.F., Hahn T.F., Newman E.D.:** Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of 30-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45, 28-34.
36. **Pachman L.M.:** An update on juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1995, 7, 437-441.
37. **Hunger R.E., Durr C., Brand C.U.:** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001, 202, 123-126.
38. **Chen Y.J., Wu C.Y., Shen J.L.:** Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001, 144, 825-831.
39. **Shirani Z., Kucenic M.J., Carroll C.L., Fleischer A.B., Feldman S.R., Yosipovitch G. i inni:** Pruritus in adult dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol* 2004, 29, 273-276.
40. **Callen J.P.:** When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol* 2002, 138, 969-971.
41. **Pearson C.M.:** Polymyositis and dermatomyositis. [w:] *Arthritis and allied conditions*. D.J. McCarthy (red.), wyd 9, Lea & Febiger, Filadelfia, 1979, 742.
42. **Euwer R.L., Sontheimer R.D.:** Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991, 24, 959-966.
43. **Sontheimer R.D.:** Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, 626-636.
44. **el Azhary R.A., Pakzad S.Y.:** Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, 560-565.
45. **Gerami P., Schope J.M., McDonald L., Walling H.W., Sontheimer R.D.:** A systematic review of adult-onset amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 597-613.
46. **Cao H., Parikh T.N., Zheng J.:** Amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like skin disease: retrospective review of 16 cases with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009, 28, 979-984.
47. **Ye S., Chen X., Lu X., Wu M., Deng J., Huang W. i inni:** Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2007, 26, 1647-1654.
48. **Ideura G., Hanaoka M., Koizumi T., Fujimoto K., Shimajima Y., Ishii W. i inni:** Interstitial lung disease associated with amyopathic dermatomyositis: review of 18 cases. *Resp Med* 2007, 101, 1406-1411.
49. **Eisenstein D.M., Paller A.S., Pachman L.M.:** Juvenile dermatomyositis presenting with rash alone. *Pediatrics* 1997, 100, 391-392.
50. **Gerami P., Walling H.W., Lewis J., Doughty L., Sontheimer R.D.:** A systematic review of juvenile-onset clinically amyopathic dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2007, 157, 637-644.
51. **Hausmanowa-Petrusewicz I.:** Rola elektromiografii w diagnostyce chorób mięśni. [w:] *Choroby nerwowo-mięśniowe*. I. Hausmanowa-Petrusewicz (red.), PWN, Warszawa, 1999, 26-62.
52. **Targoff I.N.:** Laboratory manifestations of polymyositis/dermatomyositis. *Clin Dermatol* 1988, 6, 76-92.
53. **Jabłońska S., Chorzelski T.P., Błaszczuk M., Jarzabek-Chorzelska M., Kumar V., Beutner E.H.:** Scleroderma/polymyositis overlap syndromes and their immunologic markers. *Clin Dermatol* 1993, 10, 457-472.
54. **Mimori T., Imura Y., Nakashima R., Yoshifuji H.:** Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19, 523-529.
55. **Targoff I.N.:** Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12, 475-481.
56. **Targoff I.N., Reichlin M.:** The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1985, 28, 796-803.
57. **Rider L.G., Miller F.W., Targoff I.N., Sherry D.D., Samayoa E., Lindah M. i inni:** A broadened spectrum of juvenile dermatomyositis. Myositis-specific autoantibodies in children. *Arthritis Rheum* 1994, 37, 1534-1538.
58. **Sato S., Hirakata M., Kuwana M., Suwa A., Inada S., Mimori T. i inni:** Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 1571-1576.
59. **Targoff I.N., Mamyrova G., Trieu E.P., Perurena O., Koneru B., O'Hanion T.P. i inni:** A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 3682-3689.
60. **Sato S., Hoshimo K., Satoh T., Fujita T., Kawakami Y., Fujita T. i inni:** RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 2193-2200.
61. **Wiendl H.:** Idiopathic inflammatory myopathies: current and future therapeutic options. *Neurotherapeutics* 2008, 4, 548-557.
62. **Callen J.P.:** Zapalenie skórno-mięśniowe. *Dermatomyositis*. [w:] *Leczenie chorób skóry*. M.G. Lebwohl, W.R. Heyman, J. Berth-Jones, I. Coulson (red.), Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2007, 364-365.
63. **Drake L.A., Dinehart S.M., Farmer E.R., Goltz R.W., Graham G.F., Hordinsky M.K. i inni:** Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 824-829.
64. **Ghate J., Katsambas A., Augerinou G., Jorizzo J.L.:** Review article: a therapeutic update on dermatomyositis/polymyositis. *Int J Dermatol* 2000, 39, 81-87.
65. **Kasteler J.S., Callen J.P.:** Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36, 67-71.
66. **Zabel P., Leimenstoll G., Gross W.L.:** Cyclosporine for acute dermatomyositis. *Lancet* 1984, 1, 343.
67. **Correia O., Polonia J., Nunes J.P., Resende C., Delgado L.:** Severe acute form of adult dermatomyositis treated with cyclosporine. *Int J Dermatol* 1992, 31, 5170-519.
68. **Heckmatt J., Hasson N., Saunders C., Thompson N.F., Peters A.M., Cambridge G. i inni:** Cyclosporine in juvenile dermatomyositis. *Lancet* 1989, 1, 1063-1066.
69. **Edge J.C., Outland J.D., Dempsey J.R., Callen J.P.:** Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2006, 142, 65-69.
70. **Ritter A., Luger T.A.:** High-dose intravenous immunoglobulin: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 1010-1024.
71. **Dalakas M.C., Illa I., Dambrosia J.M., Souiedan S.A., Stein D.P., Ottero C. i inni:** A controlled trial of high-dose intravenous globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993, 329, 1993-2000.
72. **Collet E., Dalac S., Maerens B., Courtois J.M., Izac M., Lambert D.:** Juvenile dermatomyositis: treatment with intravenous gammaglobulin. *Br J Dermatol* 1994, 130, 231-234.

73. **Błaszczyk M., Misiewicz-Wroniak J., Kłos M.:** Wlewy dożylnie immunoglobulin (IVIG) w dermatomyositis. Wstępne wyniki leczenia. *Przeł Dermatol* 2003, 90, 453-459.
74. **Basta M., Dalakas M.C.:** High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994, 94, 1729-1735.
75. **Dalakas M.C.:** Clinical benefits and immunopathological correlates of intravenous immunoglobulin in the treatment of inflammatory myopathies *Clin Exp Immunol* 1996, 104 (Suppl. 1), 55-60.
76. **Levine T.D.:** Rituximab in the treatment of dermatomyositis. An open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 601-607.
77. **Cooper M.A., Willingham D.L., Brown D.E., French A.R., Shih F.F., White A.J.:** Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 3107-3111.
78. **Rios Fernandez R., Callejas Rubio J.L., Sanches Cano D., Saez Mreno J.A. Ortego Ceneno N.:** Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27, 1009-1016.
79. **Huber A., Gaffal E., Bieber T., Tuting T., Wenzel J.:** Treatment of recalcitrant dermatomyositis with efalizumab. *Acta Derm Venereol* 2000, 86, 254-255.
80. **Efthimiou P., Chwartzman S., Kagen L.J.:** Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 1233-1236.
81. **Hengstman G.J., van den Hoogen F.H., Barrera P., Netea M.G., Pieterse A., van de Putte L.B. i inni:** Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol* 2003, 50, 10-15.
82. **Dastmalchi M., Grundtman C., Alexanderson H., Mavragani C.P., Einarsdottir H., Helmers S.B. i inni:** A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 1670-1677.
83. **Klein R., Rosenbach M., Kim E.J., Werth V.P., Dunham J.:** Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2010, 146, 780-784.
84. **Brunasso A.M., Scocco G.L., Massone C.:** Dermatomyositis during adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010, 37, 1549-1550.
85. **Błaszczyk M.:** Leki jako czynnik prowokujący choroby tkanki łącznej. *Przeł Dermatol* 2010, 97, 159-170.
86. **Ang G.C., Werth V.:** Combination of antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2005, 141, 855-859.
87. **Cohen J.B.:** Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *Int J Dermatol* 2002, 41, 182-184.
88. **Sereda D., Werth V.P.:** Improvement in dermatomyositis rash associated with the use of antiestrogen medication. *Arch Dermatol* 2006, 142, 70-72.

**Otrzymano:** 2 IX 2010 r.

**Zaakceptowano:** 10 IX 2010 r.