

## DERMATOMYOZITÍDA – PATOGENÉZA, KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ A LIEČBA

Peter Špalek

Polymyozitída (PM), dermatomyozitída (DM) a myozitída s inkluzívnymi telieskami (IBM) predstavujú 3 základné kategórie idiopatických zápalových myopatií. Tieto ochorenia sa líšia klinicky, histologicky a patogeneticky. Práca je zameraná na problematiku imunopatogenézy, klinickej manifestácie, diagnostiky a liečby DM. Imunopatogeneticky je DM spôsobená humorálne sprostredkovanou mikroangiopatiou. DM postihuje častejšie ženy. Môže sa manifestovať v ktoromkoľvek veku, najčastejšie vzniká vo veku 5-15 rokov (juvenilná DM) a vo veku 45-65 rokov. Vznik proximálnej a symetrickej svalovej slabosti je zvyčajne subakútne (niekoľko týždňov), niekedy akútne (niekoľko dní), alebo chronický (niekoľko mesiacov). Myalgie sa vyskytujú cca u 50% pacientov. Kožné zmeny zvyčajne sprevádzajú alebo predchádzajú manifestáciu svalovej slabosti. Dospelí pacienti s DM majú zvýšený výskyt malígnych nádorových ochorení. V diagnostike DM sa osvedčili klinické, laboratórne, EMG a histopatologické kritériá podľa Bohana a Petera. DM obvykle reaguje dobre na kortikoidy (prednizón je liekom voľby) a na imunosupresívne preparáty (azatioprin, cyklofosfamid). V prípadoch, ktoré sú rezistentné na kortikoidy a imunosupresíva, bývajú účinnéIVIg a plazmaferéza.

**Kľúčové slová:** humorálna autoimunita, mikroangiopatia, svalové a mimosvalové príznaky, paraneoplastická DM, diagnostické kritériá, prednizón, imunosupresia, IIVIg

### DERMATOMYOSITIS – PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, DIAGNOSTIC CRITERIA AND TRATMENT

Polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) and inclusion body myositis (IBM) are three major categories of idiopathic inflammatory myopathies. These disorders are clinically, histologically, and pathogenetically distinct. Immunopathogenetically is DM a humorally mediated microangiopathy. DM is more prevalent in females. DM can present at any age. Most childhood cases manifest between 5 and 15 years (juvenile DM) and most adult cases present between 45-65 years of age. Onset of proximal and symmetrical muscle weakness is typically subacute (over weeks), although it can develop abruptly (over days) or insidiously (over months). Myalgias occur in approximately 50% of patients. Characteristic rash usually accompanies or precedes the onset of muscle weakness. An increased incidence of underlying malignancy (10-40%) occurs in adult DM. Bohan's and Peter's clinical, biochemical, EMG and histopathological criteria are practical and sensitive for diagnosis of DM. DM is usually responsive to corticosteroids (prednisone is the treatment of choice in DM) and to immunosuppressive agents (azathioprine, cyclophosphamide, etc). In cases of DM refractory to corticosteroids and immunosuppressive agents have IIVIg and plasmapheresis beneficial responses.

**Key words:** humoral autoimmunity, microangiopathy, muscular and extramuscular symptoms, paraneoplastic DM, diagnostic criteria, prednisone, immunosuppressive agents, IIVIg

Neurológia 2007; 2 (3): 161-168

### Úvod

Dermatomyozitída patrí do heterogénnej skupiny imunitne sprostredkovaných myopatií, ktoré sa označujú ako idiopatické myozitídy. Tieto ochorenia sa manifestujú ako samostatné formy, v kombinácii s inými autoimunitnými ochoreniami alebo v kombinácii s malígnymi nádorovými ochoreniami<sup>(1-5)</sup>. Na základe klinických, imunopatologických, histologických kritérií, na základe rôznej responzibility na kortikoterapiu a iné formy imunoterapie, k idiopatickým myozitídám patria tri základné nozologické jednotky: polymyozitída (PM), dermatomyozitída (DM) a myozitída s inkluzívnymi telieskami (inclusion body myositis-IBM). Včasné určenie správnej diagnózy u týchto ochorení je veľmi dôležité, lebo predstavujú v dospelosti, ale aj u detí, najväčšiu skupinu získaných myopatií, ktoré sú potenciálne dobre liečiteľné. Skutočná incidencia PM, DM a IBM nie je známa, pre všetky tri ochorenia sa odhaduje na 10/1000000<sup>(1,2,4,5)</sup>. Podľa nedávnej epidemiologickej štúdie z Austrálie (Limaye a spol. 2007) má DM inciden-

ciu 1,4 na milión a PM 6,6 na milión populácie<sup>(6)</sup>. V minulom čísle tohto časopisu (Neurológia 2007; 2: 79-83) sme podrobne referovali o polymyozitíde<sup>(1)</sup>. Cieľom tejto práce je podať prehľad súčasných poznatkov o patogenéze, klinickej symptomatológii, diagnostike, liečbe a prognóze dermatomyozitídy.

### Dermatomyozitída

#### I. Patogenéza

Dermatomyozitída je *autoimunitné ochorenie sprostredkované humorálnou imunitou*, na rozdiel od polymyozitídy, ktorá je sprostredkovaná celulárnou imunitou<sup>(1-5,7,8)</sup>. Autoimunitné humorálne mechanizmy sú pri DM namierené proti endotelu endomyziálnych kapilár, niekedy aj proti endotelu iných drobných ciev, a v konečnom dôsledku spôsobujú mikroangiopatiu. Protílátky aktivujú komplementový systém, vedú k depozitám imunokomplexov v kapilárach a drobných cievach, resp. spôsobujú okluzívnu kapilaritídu, resp. vaskulitídu. Autoimunitný proces spô-

sobuje edém endoteliálnych buniek, kapilárnu trombózu a nekrózu. V dôsledku hypoperfúzie a ischémie dochádza k perifascikulárnej atrofii svalových vlákien, príležitostne až k mikroinfarktom svalových vlákien<sup>(2,4,5,7-9)</sup>. V patogenéze sa uplatňujú B-lymfocyty, plazmatické bunky a CD4<sup>+</sup> bunky. Neskôr do okolia postihnutých svalových vlákien prestupujú aj makrofágy<sup>(1,2,5,9,12,13)</sup>. Cieľový antigén tejto humorálnej autoimunitnej reakcie nie je známy. Rovnako nie je známy ani jej spúšťajúci mechanizmus. Hypoteticky sa pripúšťa, že vírusová infekcia by mohla nepriamo spustiť autoimúnnny proces v dôsledku skríženej reakcie so špecifickým antigénom endotelu kapilár, zmenou expresie autoantigénu na endoteliálnych bunkách alebo stratou fyziologickej autotolerancie<sup>(2,7)</sup>.

## II. Histopatologický nález

Pre DM je typická *multifokálnosť patologického procesu*, pričom frekvencia a závažnosť histopatologických abnormít je vo svalových vzorkách značne variabilná<sup>(2,5,7-9)</sup>. Charakteristickým histologickým nálezom je *perifascikulárna atrofia svalových vlákien*<sup>(2,4,5,7-9)</sup>. Tento nález je prítomný cca u 50 % adultných foriem DM a u cca 90 % juvenilných foriem DM<sup>(8,9)</sup>. Včasnou a častou histologickou abnormitou pri DM sú *depozitá C5b-9 komplementu* alebo membránového útočného komplexu („membrane attack complex“) v kapilárach, drobných cievach alebo aj okolo nich<sup>(8,9)</sup>. Dochádza k ukladaniu aj iných komponentov komplementu, aj k ukladaniu imunoglobulínu M a zriedkavejšie i imunoglobulínu G. Časovo tieto depozitá predchádzajú zápalové a iné štrukturálne zmeny vo svalových vláknach.

*Zápalové bunkové infiltráty* sú tvorené najmä B-lymfocytmi, CD4<sup>+</sup> lymfocytmi a makrofágmi<sup>(2,7-9)</sup>. Lokalizované sú predovšetkým perivaskulárne a perimyziálne. Okluzívny zápal kapilár, drobných ciev spôsobuje často ischemické zmeny príslušného okrsku svalových vlákien a tiež redukcii hustoty kapilár. Výsledkom týchto zmien je už spomenutá perifascikulárna atrofia svalových vlákien. Perifascikulárna oblasť zahŕňa drobné degenerované svalové vlákna, atrofické, ale aj normálne svalové vlákna<sup>(9)</sup>. Prítomné bývajú roztrúsené nekrotická vlákna, ktoré nebývajú na rozdiel od PM a IBM infiltrované<sup>(7-9)</sup>.

*Histopatologické odlišenie DM od PM*<sup>(1,2,5,7,9)</sup>:

Pri DM sú v zápalových infiltrátoch prítomné aj CD4<sup>+</sup> T-bunky a plazmatické bunky, ktoré pri PM chýbajú. Pri PM nie je prítomná, na rozdiel od DM, perifascikulárna atrofia svalových vlákien. Pri PM majú cievy, kapiláry normálnu štruktúru, na rozdiel od patologických nálezov pri DM (depozitá imunokomplexov, kapilárna trombóza, nekróza; redukcia kapilár).

## III. Klinický obraz

### I. Svalové príznaky:

DM sa môže manifestovať v ktoromkoľvek veku života, má však dva vekové vrcholy výskytu<sup>(3-5)</sup>. Na rozdiel od PM, ktorá sa vyskytuje u detí extrémne vzácnne, má DM prvý vrchol svojho výskytu vo veku 5 - 15 rokov – *juvenilná forma DM*<sup>(3,5,10,11)</sup>. DM však môže vzniknúť aj v predškolskom ve-

ku, dokonca aj v dojčeneckom období<sup>(9)</sup>. Druhý vrchol výskytu DM je vo veku od 45 do 65 rokov – *adultná forma DM*<sup>(3,9)</sup>. DM postihuje častejšie ženy ako mužov<sup>(3,5,6,9)</sup>.

DM sa manifestuje symetrickou slabosťou flexorov šije, symetrickou slabosťou pektorálneho svalstva, svalov ramenného a panvového pletenca<sup>(3-5,8,9,11)</sup>. Tieto svaly sú postihnuté ako prvé a v najväčšej intenzite. Pacienti sa sťažujú na neschopnosť zdvihnúť ruky nad hlavu, majú ťažkosti, alebo nedokážu vstať zo sedu a chodiť po schodoch. Distálne svaly končatín sú postihnuté zriedkavo a vždy menej výrazne ako proximálne svaly.

Vývoj svalovej slabosti je najčastejšie subakútny, v trvaní niekoľkých týždňov – *subakútna forma PM*. Niekedy je vývoj náhly v trvaní niekoľkých dní – *akútna forma DM* alebo pozvoľný s vývojom niekoľkých mesiacov – *chronická forma DM*<sup>(9)</sup>. Myalgie sú relatívne časté, viac sú vyjadrené pri rýchlejšej progresii DM<sup>(2,4,5,9)</sup>. Juvenilná forma DM sa najčastejšie vyvíja pod subakútnym klinickým obrazom svalovej slabosti a myalgií, ktorým predchádza únava, subfebrilie a kožné prejavy<sup>(9)</sup>.

Jedna tretina pacientov s DM má dysfágiu, ktorá je dôsledkom postihnutia orofaryngeálneho a ezofageálneho svalstva<sup>(3,5,8,9)</sup>. Pri jeho výraznejšom postihnutí sú pacienti ohrození možnosťou vzniku respiračnej pneumónie. Zriedkavo býva prítomná slabosť tvárového, mimického svalstva a svalov jazyka, čo sa prejaví ťažkosťami pri hryzení, žuvaní potravy a dysartriou<sup>(5,9)</sup>.

*Hyperakútna fulminantná rabdomyolytická forma* predstavuje najzávažnejšiu formu DM, jej výskyt je našťastie vzácny. Dochádza pri nej k rozsiahlej nekróze svalových vlákien, k výraznej myoglobínemii. Klinický stav sa môže komplikovať myoglobínúriou, pacient je vitálne ohrozený rizikom akútneho renálneho zlyhania a metabolickým rozvratom<sup>(2-5,11)</sup>.

*Objektívny neurologický nález*<sup>(5,8,9)</sup>: šlachovookosticové reflexy sú výbavné, všetky modalities citlivosti sú intaktné, svalstvo býva asi u polovice pacientov citlivé na pohmat, trofické zmeny svalov v prvých týždňoch (akútna, subakútna forma), mesiacoch (chronická forma) trvania DM nie sú prítomné.

*Svalový test*: je nezastupiteľný pri hodnotení svalovej sily a priebehu DM<sup>(1,8)</sup>.

### 2. Kožné príznaky:

DM je zvyčajne charakteristická kožným exantémom, ktorý sprevádza alebo predchádza vznik svalových príznakov<sup>(2-5,8,9)</sup>.

Typické kožné zmeny, ktoré uľahčujú diagnostiku DM, sú<sup>(3-5,9)</sup>:

*Heliotropný exantém* – purpurové sfarbenie očných viečok často združené s periorbitálnym edémom

*Gottronove papuly* – vyvýšené papulárne, erytematózne, šupinaté lézie nad členkami

Z ďalších kožných prejavov sa môžu vyskytovať<sup>(4,5,8,9)</sup>:

*Príznak V* – plochý na slnko citlivý erytém na tvári, šiji a prednej stene hrudníka v tvare V

*Šalový príznak* – plochý erytém na ramenách a hornej časti chrbta

*Príznak puzdra na pištoľ* – plochý erytém na bedrách

*Gottronov príznak* – plochý erytém nad extenzormi v oblasti lakťov, kolien a členkov

Niektorí pacienti s DM majú v *lôžkách nechto dilatované kapilárne kľučky*, ktoré sú niekedy trombotizované alebo spojené s hemorágiami<sup>(9)</sup>.

*Kalcinóza podkožia a kože* – vyskytuje sa u 30-70 % detí s juvenilnou DM, u dospelých je výnimočná<sup>(4,5,9,10)</sup>. Kalcinóza má tendenciu vzniknúť na miestach vystavených tlaku – lakte, kolená, členky. Kalcifikáty môžu spôsobovať závažné deformity. U veľmi ťažkých foriem juvenilnej DM alebo u neadekvátne liečenej juvenilnej DM dochádza k ulcerácii kože a uvoľneniu kalcifikovaného tkaniva<sup>(9)</sup>. Exulcerované kalcifikáty sa môžu ľahko infikovať.

### 3. Klasifikácia dermatomyozitíd podľa charakteru manifestácie svalových a kožných príznakov<sup>(2,12)</sup>:

- Klasická DM* – s typickými vyššie uvedenými svalovými a kožnými príznakmi
- DM sine myositis* – hypomyopatická DM, amyopatická DM
- DM sine dermatitis* – kožné postihnutie je minimálne alebo subklinické, manifestná je len myozitída. V týchto prípadoch ochorenie imponuje ako polymyozitída, ide však o dermatomyozitídu, čo potvrdí typický histopatologický nálež<sup>(2)</sup>

*Hypomyopatická DM* – prítomnosť kožných DM zmien v trvaní 6 mesiacov a dlhšie u jedincov, ktorí nemajú žiadne príznaky svalovej slabosti, ale pri paraklinických laboratórnych vyšetreniach majú určité prejavy svalového postihnutia, resp. zápalu (sérová kreatínkináza, elektromyogram, svalová biopsia, magnetická rezonancia)<sup>(12)</sup>.

*Amyopatická DM* – prítomnosť kožných DM zmien v trvaní 6 mesiacov a dlhšie u pacientov, ktorí nemajú žiadne príznaky svalovej slabosti, majú normálnu hladinu sérovej kreatínkinázy a nemajú prítomné ani laboratórne príznaky myozitídy<sup>(2,12)</sup>.

Pacienti s hypomyopatickou a amyopatickou formou DM sú diagnostikovaní, liečení a sledovaní dermatológmi. Asi u 10 % týchto pacientov dôjde niekoľko mesiacov až rokov po vzniku kožných príznakov aj ku klinickým prejavom myozitídy<sup>(12)</sup>. U ďalších 10 % pacientov do 6 mesiacov od vzniku kožných zmien dochádza k manifestácii potenciálne fatálnej pľúcnej fibrózy (interstitial lung disease) bez akýchkoľvek príznakov myozitického postihnutia<sup>(12)</sup>. Pre tento subfenotyp DM nedávno Geromi a spol. (2006) navrhli termín „*pre-myopatická dermatomyozitída*“ a zdôraznili nutnosť jej včasnej diagnostiky a agresívneho život zachraňujúceho terapeutického manažmentu<sup>(12)</sup>.

### 4. Asociované mimosvalové príznaky:

- *Srdcové*<sup>(3,5,8,9)</sup>: Samostatné formy kardiálnych ochorení sú pri DM zriedkavé, môže ísť o perikarditídu, myokar-

ditídu a kongestívne kardiálne zlyhávanie. U juvenilnej DM aj adultnej DM sa pomerne často však vyskytujú EKG abnormality, vrátane kondukčných porúch a arytmií. Echokardiograficky sa zisťujú komorové a septálne kinetické abnormality a redukcia ejekčnej frakcie ľavej komory.

- *Pľúcne*<sup>(3,5,9,12)</sup>: *Intersticiálne pľúcne postihnutie (pľúcna fibróza)* – sa vyskytuje asi u 10 % pacientov s adultnou DM, môže sa vyskytovať aj u juvenilnej formy DM. Symptómy pľúcnej fibrózy (dyspnoe, neproduktívny kašeľ) sa môžu vyvíjať postupne, alebo môžu vzniknúť náhle, a často predchádzajú manifestáciu svalovej slabosti – pozri premyopatická dermatomyozitída<sup>(9,12)</sup>. Klinický obraz pľúcnej fibrózy je pri DM podstatne závažnejší ako pri polymyozitíde. Asi 50 % pacientov s pľúcnou fibrózou a DM má pozitívne protilátky proti histidyl transfer RNA syntetáze, tzv. anti-Jo-1<sup>(9,13)</sup>.

U pacientov so významnou orofaryngeálnou a ezofageálnou svalovou slabosťou môže vzniknúť aspiračná pneumónia.

- *Gastrointestinálne*<sup>(3,5,9)</sup>: Zápal priečne pruhovaného svalstva a hladkého svalstva pažeráka a hltanu môže viesť k dysfágii a oneskorenému vyprázdňovaniu žalúdka. Vaskulitída, okluzívne vaskulopatie tráviaceho traktu môžu viesť k závažným komplikáciám. Vyskytujú sa hlavne u juvenilnej formy DM, zriedkavejšie sú u adultnej formy. Vaskulopatie môžu spôsobovať slizničné lézie, perforácie a život ohrozujúce krvácania.
- *Kĺbové*<sup>(3,5,9)</sup>: Artralgie s alebo bez súčasnej artritídy sú častým prejavom DM. Artritída je typicky symetrická a postihuje veľké aj malé kĺby. U juvenilnej DM, menej často u adultnej DM, dochádza k úľave artralgií a myalgii, ak sú končatiny flektované. Žiaľ, u detí to vedie k vývoju flekčných kontraktúr nad veľkými kĺbmi<sup>(3,9)</sup>. Kontraktúra spôsobujúca plantárnu flexiu v členku spôsobuje chôdzu po špičkách a patrí k pomerne včasným príznakom DM u detí<sup>(9)</sup>.
- *Nekrotizujúca vaskulopatia*<sup>(5,9)</sup>: Okrem zmien na svaloch, koži a tráviacom trakte môže spôsobovať postihnutie očí (sietnica, spojivka), obličiek a pľúc.
- *Obličky*<sup>(3,5,9)</sup>: Môžu byť poškodené okluzívnou nekrotizujúcou vaskulitídou alebo masívnou nekrozou svalového tkaniva pri akútnych a fulminantných formách DM<sup>(3,9)</sup>. V týchto prípadoch vedie excesívna myoglobínémia k myoglobínúrii a akútnej renálnej tubulárnej nekroze. Pacienti sú v tomto stave ohrození na živote akútnym obličkovým zlyhaním a metabolickým rozvratom.

### 5. DM združená s iným autoimunitným ochorením alebo kolagenózou:

Zisťuje sa asi u 10 % pacientov<sup>(3,5,7-9,14)</sup>. Z autoimunitných ochorení bývajú s DM najčastejšie asociované autoimunitná tyreoiditída, psoriáza a reumatoidná artritída<sup>(3,5,9,14)</sup>. Myastenia gravis, ktorá býva relatívne často asociovaná s polymyozitídou a tymómom, sa v kombinácii s dermatomyozitídou vyskytuje len výnimočne<sup>(14)</sup>. Zriedka sa DM

môže vyskytnúť v kombinácii so sklerodermiou a systémovým lupus erythematosus. Myozitidy boli popísané aj v asociácii so zmiešanou (overlap) kolagenózou. Táto má klinické prejavy sklerodermie, SLE, reumatoidnej artritídy a súčasnej DM, len vzácné ide o PM<sup>(1,9)</sup>.

#### 6. DM a malígne nádorové ochorenia:

Pri adultnej DM vo veku nad 40 rokov s rovnakým stupením pohlaví sa zistil zvýšený výskyt malígneho nádorového ochorenia, podľa rôznych štúdií sa pohybuje v rozpätí od 6 % do 45 %<sup>(8,9,15,16)</sup>. U detí s juvenilnou DM sa vyšší výskyt malignít nezistil. Pri DM ide najčastejšie o karcinómy ovárií, pľúc, čriev, pankreasu a non-Hogkinov lymfóm<sup>(9,15,16)</sup>. Vo väčšine prípadov sa malígne nádory manifestujú v priebehu prvých dvoch rokov po vzniku DM<sup>(8,9)</sup>. U žien s DM je potrebné pravidelné vyšetrenie prsníkov a malej panvy, u mužov vyšetrenie testes a prostaty<sup>(9)</sup>. Rovnako sú indikované pravidelné kontroly hrudníka a brušnej dutiny počítačovou tomografiou, a tiež kolonoskopie<sup>(9,15)</sup>. Medzi závažnosťou DM a prítomnosťou alebo neprítomnosťou nádorov nie je žiadny korelát<sup>(9)</sup>.

Paraneoplastická DM sa môže vzácné vyskytnúť pri malígnych tymómoch, o niečo častejšie sa pri nich však vyskytuje PM<sup>(17)</sup>. Po myasténii gravis predstavujú PM a DM druhé najčastejšie paraneoplastické autoimunitné neurologické ochorenia, ktoré sa manifestujú v asociácii s tymómami predného mediastína<sup>(17)</sup>.

### IV. Laboratórne nálezy

#### 1. Zvýšená hladina sérovej kreatínkinázy (CK), a ďalších svalových enzýmov a substancií:

Nekróza svalových vlákien vedie v sére k zvýšeniu kreatínkinázy, aldolázy, myoglobínu, laktát dehydrogenázy, aspartát aminotrasferázy (AST) a alanín aminotrasferázy (ALT). Sérová CK je najcitlivejší a špecifický marker svalového poškodenia<sup>(3-5,9,11,18)</sup>. CK sa nachádza voľne v sarkoplazme svalového vlákna a má nízku molekulovú váhu. Preto už pri ľahkom zápalovom poškodení svalových vlákien dochádza k vzostupu CK v sére. Sérová CK je skoro u všetkých pacientov s DM zvýšená 5 až 50-násobne oproti norme. Hladina sérovej CK nekoreluje so stupňom svalovej slabosti. Sledovanie sérovej kreatínkinázy je užitočné pri monitorovaní reakcie na liečbu. Zreteľný pokles sérovej kreatínkinázy je predzvesťou nástupu zlepšovania klinického stavu u pacientov s DM<sup>(11)</sup>. So vzostupom sérovej CK dochádza v sére aj k vzostupu AST a ALT, čo pomerne často vedie k mylnému podozreniu na ochorenie pečene. Diagnosticky je významné, že hepatálne špecifický enzým GMT je normálny; v norme je aj hladina bilirubínu.

#### 2. Myoziticko - špecifické autoprotílátky (myositis-specific autoantibodies - MSA):

Súčasťou abnormálnych imunitných reakcií pri DM a PM sú autoprotílátky proti nukleárnym a cytoplazmatickým antigénom<sup>(13)</sup>. Väčšina týchto autoprotílátok patrí k myoziticky asociovaným autoprotílátkam (MAA), ktoré nie sú špecifické pre myozitidy a vyskytujú sa napr. aj

u kolagenóz bez prítomnosti myozitidy<sup>(13)</sup>. Časť pacientov však má aj autoprotílátky typu MSA - *myositis specific autoantibodies*, ktoré sú namierené proti cytoplazmatickým ribonukleo-proteínom uplatňujúcim sa v procesoch translácie<sup>(13)</sup>. Diferenciálna diagnostika pacientov s príznakmi suspektnými s DM alebo PM zahŕňa rôzne neuromuskulárne ochorenia. Hengstman a spol. (2005) vyšetrili séra 97 pacientov s DM alebo PM a séra 107 pacientov s rôznymi dobre definovanými neuromuskulárnymi ochoreniami na prítomnosť MSA<sup>(13)</sup>. Prítomnosť MSA zistili u 43 (42,0%) pacientov s DM alebo PM a len u jedného (0,9%) zo skupiny s rôznymi neuromuskulárnymi ochoreniami. Senzitivita MSA pre DM a PM je na úrovni cca 42% aj podľa iných štúdií<sup>(2,13)</sup>. Veľmi významný je však fakt, že všetky tri najčastejšie MSA (anti-Jo-1; anti-Mi-2; anti-SRP) sú vysoko špecifické (99%) pre DM a PM<sup>(13)</sup>.

MSA sú asociované so špecifickým HLA haplotypom a každý pacient s DM alebo PM môže mať len jeden typ MSA<sup>(9,13)</sup>. Patogenetický vzťah týchto protílátok k DM a PM nie je známy. Anti-Jo-1 protílátky, ktoré sú asociované s pľúcnou fibrózou a artritídou, bývajú prítomné cca u 15% pacientov s idiopatickými myozitidami<sup>(9)</sup>. Prítomnosť anti-Jo-1 protílátok je asociovaná s miernou reakciou na liečbu a nepriaznivou dlhodobou prognózou, čo však súvisí s pľúcnou fibrózou a nie priamo s myozitídou. Dôležité je zistenie, že prítomnosť anti-Jo-1 autoprotílátok, ale aj anti-Mi-2 a anti-SRP vylučuje diagnózu inclusion body myositis - IBM<sup>(1,13)</sup>.

#### 3. Elektromyografia:

Charakteristické EMG nálezy pri idiopatických myozitidách sú<sup>(2,5,9,18,20)</sup>:

- zvýšená inzerčná a spontánna aktivita s fibrilačnými potenciálmi, pozitívne ostré vlny, a niekedy pseudomyotonické výboje a komplexné repetitívne výboje
- akčné potenciály motorických jednotiek krátko trvania, nízkej amplitúdy a polyfázického charakteru
- rýchly nábor akčných potenciálov motorických jednotiek pri voluntárnej kontrakcii

Uvedené EMG nálezy sa zisťujú najmä pri akútnejších formách DM.

Pri dlhšom trvaní zápalového ochorenia svalu (najmä chronická DM) sa často stretávame s ťažšie interpretovateľnými nálezmi a v diferenciálnej diagnostike môže byť užitočné aj vyšetrenie vodivosti periférnych vlákien<sup>(20)</sup>. V neskoršom priebehu myozitíd sa môžu zaznamenať veľké polyfázické potenciály, ako prejav chronicity ochorenia so štiepením svalových vlákien a súčasne aj ich regeneráciou. Pri DM, ale aj pri PM so zlou odpoveďou na liečbu môže postupne dochádzať k poklesu inzerčnej aktivity v dôsledku väzivovej prestavby svalového tkaniva<sup>(9)</sup>.

EMG môže byť nápomocné v situácii, ak sa u pacienta s DM, ktorá dobre reagovala na liečbu, znovu objaví svalová slabosť. Táto svalová slabosť môže byť buď prejavom exacerbácie myozitidy, alebo prejavom atrofie svalových vlákien typu 2 pri vzniku steroidnej myopatie.

Pri exacerbácii DM sa natívnym EMG vyšetrením zisťuje abnormná inzerčná a spontánna pokojová aktivita. Pri steroidnej myopatii (izolovaná atrofia svalových vlákien typu 2) spontánna EMG aktivita chýba. Tieto dva stavy umožňuje odlišiť aj vyšetrenie hladiny sérovej CK. Pri svalovej slabosti v dôsledku exacerbácie myozitidy je hladina sérovej CK zvýšená. Pri svalovej slabosti v dôsledku steroidnej myopatie je aktivita sérovej CK v norme.

#### 4. Magnetická rezonancia:

MR na základe priečných rezov šijových, trupových a končatinových svalov môže poskytnúť informáciu o charaktere svalového postihnutia<sup>(9)</sup>. MR zisťuje v postihnutých svaloch abnormné signálové zmeny v dôsledku zápalu, edému alebo v dôsledku väzivovej prestavby. MR vyšetrenie v žiadnom prípade nemôže nahradiť kvalitné klinické neurologicko-myologické vyšetrenie.

### V. Diagnostika DM

Bohan a Peter v r. 1975 vypracovali diagnostické kritériá pre dermatomyozitídu<sup>(18)</sup>:

#### 1. Klinické kritériá:

- a. *Svalové príznaky* – symetrická slabosť proximálneho svalstva (flexory šije, svaly ramenného pletenca, svaly panvového pletenca)
  - progresívny vývoj v trvaní týždňov až mesiacov
- b. *Kožné príznaky* – heliotropný exantém, periorbitálny edém, Gottronove papuly, V príznak, šálový príznak, Gottronov príznak, kalcinóza kože

#### 2. Zvýšená aktivita sérovej kreatínkinázy

3. *EMG nálezy* – zvýšená inzerčná a spontánna aktivita, malé polyfázické potenciály, včasný nábor AP motorických jednotiek pri vôľovej kontrakcii

4. *Svalová biopsia* – perifascikulárna atrofia svalových vlákien, okluzívny zápal kapilár a drobných ciev, redukcia hustoty kapilár, infiltráty B<sup>-</sup> a CD4<sup>+</sup> lymfocytov.

*Diagnóza DM je definitívna* pri splnení všetkých 4 diagnostických kritérií. Diagnóza DM je definitívna aj pri splnení 3 diagnostických kritérií, ak sú prítomné kožné nálezy<sup>(18)</sup>. Ak sú prítomné dve diagnostické kritériá a kožné nálezy, je *diagnóza DM pravdepodobná*. Obvykle ide o pacientov, ktorí spĺňajú klinické a laboratórne alebo elektromyografické kritériá diagnózy DM, a v histopatologickom obraze chýbajú príznaky zápalu. Najčastejšou príčinou, prečo sa nezachytí zápalový nález v bioptickej vzorke, je fokálna disperznosť myozitického procesu<sup>(2,3,5,7,9,11,19)</sup>.

Dalakas a Hohlfeld (2003) podrobili diagnostické kritériá podľa Bohana a Petera kritike<sup>(7)</sup>. Namietajú, že tieto diagnostické kritériá kladú na rovnakú úroveň klinický obraz, stanovenie CK, EMG a svalovú biopsiu, čo umožňuje stanoviť diagnózu DM alebo PM aj v prípade chýbania špecifického zápalového histologického nálezu<sup>(7)</sup>. V súvislosti s polymyozitídou poukazujú aj na fakt, že endomyziálne zápalové infiltráty môžu byť príležitostne prítomné aj u pacientov s rôznymi formami svalových dystrofií (facioskapulohumerálne, kongenitálne, pletencové dystrofie,

dysferlinopatie) a u idiopatických nekrotizujúcich myopatií<sup>(7)</sup>. Podľa Dalakasa o Hohlfelda (2003) je PM diagnózou per exclusionem, čo znamená, že stanoví definitívnu diagnózu PM možno len vtedy, ak ide o subakútny, chronický vývoj symetrickej proximálnej svalovej slabosti, so zvýšenou CK, myogénym EMG nálezom, zápalovým nálezom v svalovom tkanive, pričom sú vylúčené všetky iné možné príčiny zápalu. Dalakas a Hohlfeld (2003, 2004) k biopticým kritériám zápalu pre DM a pre PM vyžadujú špecializované imunohistochemické vyšetrenia, ktoré však nie sú bežne dostupné<sup>(2,7)</sup>.

Diagnostické kritériá pre DM a PM podľa Behana a Petera (1975) sú klinicky praktické, senzitivne a osvedčili sa v širokom klinickom používaní<sup>(1,4,8,9,11,18,21)</sup>. Pri nízkej incidencii PM a DM je potrebné, aby sa zložitej problematike ich diagnostiky a liečby venovalo v Slovenskej republike špecializované centrum. Špalek a spol. (2007) v rokoch 1978-2007 diagnostikovali (podľa klinických, laboratórných, elektromyografických a histopatologických kritérií Bohana a Petera), liečili a dispenzarizovali 108 pacientov s DM a PM<sup>(21)</sup>.

### VI. Liečba

Hoci v posledných rokoch sa dosiahli významné pokroky v objasňovaní idiopatických myozitíd, ich liečba zostáva prevažne empirická, neselektívna – postihujúca veľa častí imunitného systému a aj iných orgánov, čo sa prejavuje viacerými nežiaducimi účinkami<sup>(1,4,5,9,21,22)</sup>. Identifikácia cieľových antigénov pri idiopatických myozitídach umožní v budúcnosti používať viac špecifickú a lepšie tolerovanú terapiu<sup>(2,21)</sup>. Hlavným cieľom liečby je zlepšovanie svalovej sily, čo možno počas liečby dokumentovať aj svalovým testom<sup>(1,8,21)</sup>.

#### 1. Kortikoidy:

**Prednizón – je liekom voľby pre všetky formy DM.** S ohľadom na okluzívnu kapilaritídu/vaskulitídu je u všetkých foriem DM najvhodnejšie začať liečbu s **intravenóznym podávaním metylprednizolónu** v bolusoch 0,5 g denne počas 5 dní, alebo 1 g denne počas 3 dní<sup>(1,5,9,21,22)</sup>. Vzápätí sa podáva prednizón perorálne v iníciaľnej terapeutickú dávku 1-1,5 mg/kg telesnej hmotnosti denne. U detí s juvenilnou DM sa odporúčajú vyššie dávky 1,5-2 mg/kg telesnej hmotnosti denne<sup>(5,21)</sup>. Vysoké dávky prednizónu významne zlepšujú svalovú silu a svalové funkcie, upravujú kožné nálezy a redukujú morbiditu. So zlepšovaním svalovej sily dochádza u pacientov s DM k postupnému poklesu hladiny sérovej CK<sup>(11,21)</sup>. Pokles sérovej CK môže predchádzať zlepšovaniu svalovej sily, ale dôležitý je poznatok, že prednizón je schopný znižovať hladinu CK aj bez zlepšovania svalovej sily<sup>(21)</sup>. Preto pri monitorovaní terapie prednizónom sa nemožno spoliehať len na hladinu sérovej CK, potrebné je predovšetkým hodnotenie klinického stavu<sup>(1,8,21,22)</sup>.

Ku klinickému zlepšeniu môže dôjsť už v prvom mesiaci liečby, ale u viacerých pacientov dochádza k zlepšeniu až po 3-6 mesiacoch liečby prednizónom. Preto pri nutnosti viacmesačného podávania vysokých dávok prednizónu odporúčame prejsť na režim alternujúcich jednorazových dá-

voľ prednizónu<sup>(11,22)</sup>. Táto schéma podávania prednizónu zabezpečuje jeho optimálny terapeutický efekt pri nízkom riziku vedľajších prejavov. Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizónu je na prvom mieste stálosť optimálneho klinického zlepšenia DM a potom stálosť hladiny CK v sére<sup>(1,9,11,21)</sup>. Preto je u každého pacienta s DM nutný prísne individuálny prístup k liečbe<sup>(1,4,5,9,11,21,22)</sup>. Rýchle alebo „programované“ znižovanie dávok prednizónu vedie k exacerbáciám DM a zhoršuje prognostické vyhliadky pacientov s DM. Pre hodnotenie priebehu DM a efektu liečby je veľmi dôležité testovanie svalovej sily – svalový test<sup>(1,8,21)</sup>. Príčinou zlyhania kortikoterapie pri DM a PM nie je vznik steroidnej rezistencie, najčastejšími príčinami sú:

- nedostatočná úvodná dávka prednizónu
- nedostatočné trvanie kortikoterapie
- predčasný začiatok znižovania prednizónu
- rýchla redukcia dávok prednizónu

*Vedľajšie prejavy kortikoterapie:*

Najčastejšími prejavmi kortikoterapie sú *cushingoidná facies* a *nadváha*, ktoré pri znižovaní a najmä po vysadení prednizónu ustúpia. Z ostatných prejavov sa vyskytujú *steroidný diabetes*, *akcelerácia katarakty*, *glaukóm*, *osteoporóza*<sup>(1,5,9,21,22)</sup>. Pre riziko vedľajších prejavov pri dlhodobej kortikoterapie je vhodná strava s nízkym obsahom sodíka a glycidov, vyšším prísunom bielkovín. Profylakticky sa podávajú sa antacidá, preparáty kalcia a vitamín D, podľa potreby sa substituujú draslík.

Pri dlhodobom užívaní prednizónu sa môže, našťastie len zriedkavo, vyskytnúť *steroidná myopatia*, ktorej klinické svalové príznaky sú ťažko odlišiteľné od exacerbácie samotnej DM<sup>(1,9)</sup>. Diferenciálne diagnosticky je významné, že pri zhoršení klinického stavu v dôsledku steroidnej myopatie je hladina sérovej CK v norme, resp. nestúpa, a pri EMG vyšetrení sa nezistuje žiadna spontánna pokojová aktivita. Pri zhoršení klinického stavu v dôsledku exacerbácie DM dochádza k vzostupu sérovej hladiny CK a EMG vyšetrením sa zistí zvýšená inzerčná a spontánna pokojová aktivita<sup>(1,5,9,18)</sup>.

## 2. Imunosupresívne preparáty:

### - *Azatioprin (Imuran).*

Je purínový analóg, ktorý sa v organizme konvertuje na merkaptopurín. Azatioprin pôsobí na syntézu a utilizáciu prekursorov RNA a DNA<sup>(5,21)</sup>. Imunosupresívny účinok je dôsledok jeho interferencie s metabolizmom nukleových kyselín počas proliferácie T-buniek po antigénnej stimulácii. Výsledkom je imunosupresia humorálnych aj celulórne sprostredkovaných imunitných reakcií.

a. *Azatioprin je indikovaný v dávke 2-4 mg/kg telesnej hmotnosti denne v kombinácii s prednizónom 1,5 mg/kg telesnej váhy denne, a to hneď od začiatku liečby, ak ide o:*

- fulminantnú alebo akútnu formu dermatomyozitídy
- dermatomyozitídu asociovanú s iným autoimunitným ochorením, kolagenózou, pľúcnou fibrózou

b. *Počas liečby prednizónom sa azatioprin v dávke 1-2 mg/kg telesnej hmotnosti ordinuje pri:*

- refraktérnych formách dermatomyozitídy na liečbu prednizónom (ak pri liečbe prednizónom nenastane do 3 mesiacov klinické zlepšenie stavu)
- ak pri znižovaní udržiavacích dávok prednizónu dôjde k exacerbácii DM

c. *Azatioprin samotný v dávke 2-4 mg/kg telesnej váhy denne sa indikuje u pacientov s DM, ktorí majú kontraindikácie na liečbu prednizónom alebo závažné vedľajšie prejavy kortikoterapie. V tejto indikácii je určitou nevýhodou azatioprinu jeho neskorý terapeutický nástup, ktorý sa môže prejavíť až po 3-6 mesiacoch liečby<sup>(5,21,22)</sup>. U týchto pacientov je zvyčajne potrebné kombinovať samotnú liečbu azatioprinom s intravenóznym podávaním imunoglobulínu alebo s plazmaferézou<sup>(22-25)</sup>*

Vo všetkých štyroch indikáciách azatioprinu s prednizónom ide o veľmi efektívne kombinovanie ich imunosupresívnych účinkov<sup>(1,5,9,21,22)</sup>. **Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprin je veľmi výhodný u tých pacientov s DM (alebo PM), ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu.** Azatioprin má totiž aj pri dlhodobom podávaní oveľa nižší výskyt vedľajších príznakov ako prednizón.

*Nežiaduce príznaky azatioprinu sú zriedkavé.* Patria k nim leukopénia a/alebo trombocytopénia, hepatotoxicita, intrahepatálna cholestáza a výnimočne alopecia<sup>(9,21,22)</sup>. Preto sú potrebné pravidelné kontroly krvného obrazu a hepatálnych testov. Prvý mesiac liečby sa vyšetrujú 1-krát týždenne, neskôr v mesačných intervaloch a pri dlhodobej udržiavacej liečbe 1-krát za 3 mesiace. Celková reakcia na azatioprin (hypersenzitívna reakcia) – sa vyskytuje vzácne. Prejavuje sa horúčkou, bolesťami brucha, vracaním, artralgiami hneď v prvé dni užívania azatioprinu, ktorý treba okamžite vysadiť. Výnimočne sa ako prejav hypersenzitívnej reakcie môže vyskytnúť pankreatitída. Po vysadení azatioprinu hypersenzitívne príznaky do 3 dní odznejú.

Udržiavacia imunosupresívna dávka azatioprinu je 1-2 mg/kg telesnej hmotnosti a pacientmi je aj dlhé roky veľmi dobre tolerovaná. Mutagénny účinok azatioprinu je pri dlhoročnej liečbe zanedbateľný a nie je spojený s vyšším výskytom malígnych ochorení<sup>(21)</sup>. Na teratogenicitu azatioprinu nie sú jednoznačné názory, počas tehotenstva sa skôr neodporúča a ženy by nemali otehotnieť skôr ako 6 mesiacov po vysadení azatioprinu<sup>(21)</sup>.

DM býva len zriedkavo refraktérna na kombinovanú imunosupresívnu liečbu prednizónom a azatioprinom. U týchto pacientov býva účinný intravenóznym imunoglobulín<sup>(9,21,22,24,25)</sup>.

### - *Cyklofosamid (Endoxan)*

Na našom pracovisku ho ordinujeme len vo výnimočných prípadoch v dávke 1-2 mg/kg telesnej hmotnosti, ak je kontraindikované podávanie azatioprinu<sup>(1,22)</sup>. Niektorí autori ho rezervujú pre pacientov s DM (aj s PM), ktorí

sú refraktérni na liečbu prednizónom, azatioprínom, mykofenolátom mofetilom a IVIg<sup>(5)</sup>. V tejto indikácii podávajú cyklofosfamid v dávke 0,5-1 g intravenózne na m<sup>2</sup> mesačne počas 6 až 12 mesiacov<sup>(5)</sup>.

Vedľajším rizikom liečby cyklofosfamidom sú závažné nežiaduce prejavy – hemoragická cystitída, alopecia, útlm kostnej drene – najmä bielej zložky, zvýšené riziko infekcií, teratogénny účinok a pri dlhšom podávaní riziko vzniku malígnych ochorení. Na našom pracovisku sme sledovali pacienta, u ktorého sa po viacročnom užívaní cyklofosfamidu v dávke 1,3 mg/kg telesnej váhy denne vo veku 56 rokov manifestoval non-Hodgkinov lymfóm<sup>(22)</sup>. U pacienta mohlo ísť o paraneoplastickú DM, ale nemožno vylúčiť mutagénnu indukciu lymfómu cyklofosfamidom.

#### - Iné imunosupresívne preparáty (metotrexat, mykofenolát mofetil, cyklosporín, takrolimus)

Tieto preparáty nie sú účinnejšie ako azatioprín a majú častejšie a závažnejšie nežiaduce účinky<sup>(5)</sup>.

### 3. Tymektómia:

Odôvodniteľná je len pri veľmi vzácnej asociácii DM s tymómom predného mediastína. Tymektómia tu predstavuje nielen odstránenie nádorového ochorenia, ale aj formu imunoterapie, po ktorej môže nastať zlepšenie DM<sup>(9,22)</sup>.

### 4. Plazmaferéza:

Skúsenosti s ňou sú protichodné, podľa väčšiny prác je plazmaferéza pri DM a PM neúčinná<sup>(4,5,9)</sup>. Guern a Guillevin (2007) nedávno poukázala, že plazmaferéza môže byť prospešná v kombinácii s imunosupresíviami v liečbe akútnych a refraktérnych foriem DM a PM<sup>(23)</sup>.

### 5. Intravenózne imunoglobulín (IVIg):

Podľa viacerých štúdií, a aj našich skúseností, je IVIg účinný v liečbe foriem DM a PM, ktoré sú refraktérne na kortikoterapiu a imunosupresiu<sup>(1,5,9,21,22,24,25)</sup>. Dalakas a spol. (1993) dokázali v dvojito slepej kontrolovanej štúdií priaznivý terapeutický efekt IVIg na formy DM refraktérne voči imunosupresívnej liečbe<sup>(24)</sup>.

Na našom pracovisku ordinujeme IVIg súčasne s kombinovanou imunosupresívnou liečbou (prednizón + azatioprín) aj u pacientov s fulminantnými a akútnymi formami DM<sup>(22)</sup>. IVIg podávame v dávke 0,4 g/kg telesnej hmotnosti v trvaní 5 dní. Dosiahnuté výsledky sú veľmi dobré, u všetkých pacientov je však nutná dlhodobá, resp. trvalá udržiavacia imunosupresívna liečba. Pri liečbe IVIg sme nezaznamenali žiadne vedľajšie prejavy<sup>(1,22)</sup>.

### 6. Rituximab:

Je monoklónová protilátka proti povrchovému znaku CD 20 T-lymfocytov a môže účinná v liečbe DM aj PM. V súčasnosti prebieha prospektívna dvojito zaslepená štúdia<sup>(9)</sup>. Touma a spol. (2007) popisali pri liečbe rituximabom výrazné zlepšenie ťažkej DM s kardiálnym postihnutím, ktoré boli rezistentné na konvenčnú imunosupresívnu liečbu<sup>(26)</sup>.

### 7. Podporná liečba:

#### - Rehabilitácia, cvičenie

Telesné cvičenia proti odporu majú dokázateľne priaznivý efekt na svalové funkcie jednak u zdravých a jednak u pacientov s rôznymi neuromuskulárnymi ochoreniami<sup>(27)</sup>. Pri idiopatických myozitidách (DM, PM, IBM) sa aktívne rezistívne cvičenia považovali za potenciálne škodlivé. Nedávna štúdia švédskych autorov poukázala, že pacienti so stabilizovanou formou DM a PM profitujú z programu pravidelného rehabilitačného cvičenia<sup>(27)</sup>.

#### - Liečba subkutánnych kalkifikácií pri juvenilnej DM

Presná patogenéza vzniku kalkifikácií nie je známa. Pri juvenilnej DM v dôsledku zápalu dochádza k poruche homeostázy kalcia a membránovým zmenám permeability, čo vedie k akumulácii kalcia<sup>(28)</sup>. Farmakologicky sa v liečbe kalkifikátov používajú antagonisti kalcia, niekedy ich treba ošetrovať chirurgicky<sup>(28,29)</sup>.

#### - Ochrana pred slnečným žiarením

Kožné zmeny pri DM sú najmä u juvenilnej formy senzitivne na slnečné svetlo, pred ktorým sa pacienti musia chrániť.

### VII. Prognóza

Pred érou kortikoterapie, imunosupresívnej liečby a IVIg dosahovala úmrtnosť pacientov s DM 40 %<sup>(1,2,21)</sup>. V súčasnosti majú pacienti s DM pri včasnom určení správnej diagnózy a voľbe optimálneho terapeutického postupu veľmi priaznivú prognózu. Výnimku tvoria len pacienti s paraneoplastickými formami DM. V týchto prípadoch prognóza quo ad vitam závisí od liečiteľnosti nádorového ochorenia, pričom vlastná DM reaguje veľmi dobre na rôzne formy imunoterapie. Dospelí pacienti s DM a pľúcnou fibrózou a tiež deti s juvenilnou DM a podkožnou kalcinózou môžu mať trvalé reziduálne príznaky<sup>(4,9)</sup>. Vysoký vek a najmä neskoré určenie správnej diagnózy a neskorá liečba sú spojené s horšou prognózou DM<sup>(4,10)</sup>. Vo vyspelých krajinách diagnostiku a liečbu DM, ako aj ostatných idiopatických myozitíd, zabezpečujú špecializované centrá. O splnenie tejto úlohy sa snažíme aj v Centre pre neuromuskulárne ochorenia pri Neurologickej klinike FNsP Bratislava – Ružinov. Budúcnosť liečby DM, PM a IBM je v kombinácii molekulárnej antigén-špecifickej imunoterapie a terapeutického ovplyvňovania transkripčných signálov, ktoré posilňujú svalové vlákna, podporujú ich regeneráciu a bránia alebo zastavujú formáciu fibrózy.

#### Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia  
Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava – Ružinov  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

## Literatúra

1. Špalek P. Polymyozitída – patogenéza, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2007; 2: 79-83.
2. Dalakas M. The future prospects in the classification, diagnosis and therapies of inflammatory myopathies: A view to the future from the „bench-to bedside“. *J Neurol* 2004; 251: 651-657.
3. Špalek P. Inflammatory myopathies – classification and diagnosis. *Neurologia* 2007; 2 (Supl. 1): 15-16.
4. Pourmand R. Inflammatory myopathies. *J Clin Neuromusc Dis* 2006; 7: 158-163.
5. Dalakas MC, Karpati G. Inflammatory myopathies. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC. Disorders of voluntary muscle. Cambridge: University Press 2001: 636-659.
6. Limaye V, Blumbergs P, Scott G, et al. The epidemiology of dermatomyositis in South Australia. *APLAR J Rheumatol* 2007; 10: 94-100.
7. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 971-982.
8. Bednařík J, Lukáš Z. Zánětlivé myopatie. In: Bednařík J a kol. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton 2001: 322-339.
9. Amato AA, Greenberg SA. Inflammatory myopathies. In: Miller AE, et al. Muscle diseases. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006: 140-148.
10. Zhao Y, Fedczyna TO, McVicker V, et al. Apoptosis in the skeletal muscle of untreated children with juvenile dermatomyositis: Impact of duration of untreated disease. *Clin Immunol* 2007; 125: 165-172.
11. Špalek P. Diagnostika a liečba ochorení neuromuskulárnej transmisie a primárne myogénnych ochorení. Bratislava: Habilitačná práca LFUK 1990: 75s.
12. Gerami P, Schoppe JM, McDonald L, et al. A systemic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Amer Acad Dermatol* 2006; 54: 597-613.
13. Hengstman GJD, van Brenk L, Vree Egberts WTM, et al. High specificity of myositis specific autoantibodies for myositis compared with other neuromuscular disorders. *J Neurol* 2005; 252: 534-537.
14. Špalek P, Cibulčík F, Vincent A. Myasthenia gravis and associated neurologic autoimmune disorders. *Neuromusc Dis* 2004; 14: 618.
15. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357: 96-100.
16. Wakata N, Teruyki K, Saito E, et al. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Internat J Dermatol* 2002; 11: 729-734.
17. Špalek P. Týmómy a paraneoplastická autoimunita. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98: 367-373.
18. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347.
19. Miller FW, Rider LG, Plotz PH, et al. Diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 1762-1763.
20. Cibulčík F, Hančinová V, Hergottová A, Richter D. Elektromyografia v diagnostike zápalových ochorení svalov. *Neurológia* 2007; 2 (Supl. 1): 16.
21. Shaibani A, Harati Y. Idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, inclusion body myositis. In: Rolak LA, Harati Y. Neuroimmunology for the clinician. Newton: Butterworth-Heinemann 1997: 301-316.
22. Špalek P, Valach G, Koza I et al. Liečba dermatomyozitídy a polymyozitídy v rokoch 1978-2007. *Neurológia* 2007; 2 (Supl.)1: 16-17.
23. Le Guern V, Guillevin L. Therapeutic apheresis for myositis. *Transf Apher Sci* 2007; 36: 169-172.
24. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N E J Med* 1993; 329: 1993-2000.
25. Dalakas MC. The role of high-dose immune globulin intravenous in the treatment of dermatomyositis. *Internal Immunopharm* 2006; 6: 550-556.
26. Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, et al. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 451.
27. Alexanderson H, Stenstrom CH, Lundberg I. Safety of home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology* 1999; 38: 608-611.
28. Bertorini TE, Sebes JI, Palmieri GMA, et al. Diltiazem in the treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis. *J Clin Neuromusc Dis* 2001; 2: 191-193.
29. Bangert S, Hebert A. Surgical treatment of calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis. *J Amer Acad Dermatol* 2007; 56 (Suppl 2): 161.