

# Zánětlivé myopatie – patogeneze, diagnostika a léčba

Doc. MUDr. Peter Špalek, Ph.D.

Fakultná nemocnica s poliklinikou Bratislava – Ružinov, Neurologická klinika SZU, Centrum pro neuromuskulárna onemocnění

## Souhrn

Polymyozitida (PM), dermatomyozitida (DM) a myozitida s inkluzními tělísky (IBM) představují 3 základní kategorie idiopatických zánětlivých myopatií. Tato onemocnění se liší patogeneticky, histopatologicky, klinicky a reakcí na léčbu. Imunopatogeneticky je DM způsobena humorálně zprostředkovanou mikroangiopatií. PM je T-buňkami zprostředkovaná onemocnění zaměřené proti svalovým vláknům. Patogeneze IBM je neznámá, přes jasně důkazy uplatňování jednak zánětlivých a jednak myodegenerativních procesů. DM nejčastěji vzniká ve věku 5–15 let (juvenilní DM) a ve věku 45–65 let. Kožní změny obvykle provázejí nebo předcházejí manifestaci svalové slabosti. Dospělí pacienti s DM mají zvýšený výskyt maligních nádorových onemocnění. PM se manifestuje po 20. roku života a častěji postihuje ženy. V diagnostice PM a DM se osvědčila klinická, laboratorní, EMG a histopatologická kritéria podle Bohana a Petera. PM a DM reagují velmi dobře na kortikoidy (prednison je lékem volby) a na imunosupresivní preparáty (azathioprin, cyklofosfamid atd.). Při PM a DM, které jsou rezistentní na kortikoidy a imunosupresiva, bývají účinné intravenózní globuliny (IVIg), případně rituximab, a při DM také plazmaferéza. IBM je nejčastější, ale poddiagnostikované získané svalové onemocnění se vznikem po 50. roce života, které postihuje zejména muže. IBM způsobuje pomalou progredující svalovou slabost, svalové atrofie (predilekčně m. quadriceps femoris, m. flexor digitorum profundus a m. flexor pollicis longus) a vůbec nereaguje na imunosupresivní léčbu. IBM se diagnostikuje podle přesně definovaných klinických, laboratorních a histopatologických kritérií. V článku je uveden přehled o patogenezi, histopatologii, klinickém obraze, diagnostice a léčbě DM, PM a IBM.

## Klíčová slova

**dermatomyozitida • polymyozitida  
• myozitida s inkluzními tělísky  
• patogeneze • histopatologické  
nálezy • klinický obraz  
• diagnostická kritéria • léčba**

## Summary

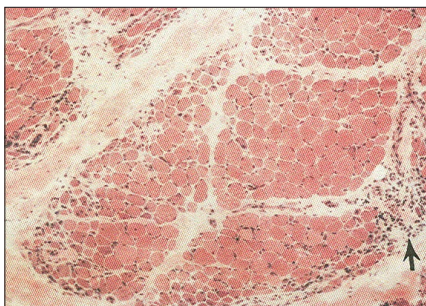
Polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) and inclusion body myositis (IBM) are three major categories of idiopathic inflammatory myopathies. These disorders are clinically, histologically, and pathogenetically distinct. Immunopathogenetically is DM a humorally mediated microangiopathy. Most childhood cases manifest between 5 and 15 years (juvenile DM) and most adult cases present between 45–65 years of age. Characteristic rash usually accompanies or precedes the onset of muscle weakness. An increased incidence of underlying malignancy (10–40 %) occurs in adult DM. PM is T-cell-mediated disorder directed against muscle fibers. PM generally presents in patients over the age of 20 years and is more prevalent in females. Bohan's and Peter's clinical, biochemical, EMG and histopathological criteria are practical and sensitive for diagnosis of DM and PM. DM and PM are usually responsive to corticosteroids (prednisone is the treatment of choice in DM) and to immunosuppressive agents (azathioprine, cyclophosphamide, etc). In cases of DM and PM refractory to corticosteroids and immunosuppressive agents have IVIg and rituximab, and in DM also plasmapheresis, beneficial responses. IBM is the most common but under-recognized acquired muscle disease after the age of 50 years, prevalent mainly in males. The aetiology and pathogenesis of sporadic inclusion body myositis are still poorly understood. However, genetic factors,

ageing (myodegeneration), environmental triggers and inflammatory (autoimmune) mechanisms might all have a role. Exact clinical, laboratory, and histopathologic criteria are required for diagnosis of IBM. Sporadic IBM causes slowly progressing muscular weakness and atrophy and is unresponsive to conventional forms of immunotherapy. This review covers the histopathology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of DM, PM and IBM.

## Key words

**dermatomyositis • polymyositis • IBM  
• pathogenesis • - histopathology  
• clinical features • diagnostic  
criteria • treatment**

Zánětlivé myopatie představují heterogenní skupiny imunitně zprostředkovaných myopatií, které jsou označovány jako idiopatické myozitidy. Tato onemocnění se manifestují jako samostatné formy, v kombinaci s jinými autoimunitními onemocněními nebo v kombinaci s maligními nádorovými onemocněními.<sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup> Na základě klinických, imunopatologických, histologických kritérií, na základě různé odpovědnosti na kortikoterapii a jiné formy imunoterapie k idiopatickým myozitidám patří tři základní nosologické jednotky: polymyozitida (PM), dermatomyozitida (DM) a myozitida s inkluzními tělísky (inclusion body myositis – IBM). Včasné určení správné diagnózy u těchto onemocnění je velmi důležité, jelikož představují v dospělosti, ale také u dětí, největší skupinu získaných myopatií, které jsou potenciálně dobře léčitelné. Skutečná incidence PM, DM a IBM není známa, pro všechna tři onemocnění se odhaduje na 10/1 000 000.<sup>(1, 5, 6)</sup> Cílem této práce je podat přehled současných poznatků o patogenezi, histopatologii, klinické symptomatologii, diagnostice, léčbě a prognóze zánětlivých myopatií.



Obr. 1 – Histopatologický nálezný obraz při DM: perifascikulární atrofie svalových vláken (šipka) a perivaskulární infiltrát (barvení hematoxylin-eozin)

## Dermatomyozitida

### Patogeneze

Dermatomyozitida (DM) je **autoimunitní onemocnění zprostředkované humorální imunitou**.<sup>(1, 2, 3, 4, 5, 6)</sup> Autoimunitní humorální mechanismy jsou při DM namířené proti endotelu endomyziálních kapilár, někdy také proti endotelu jiných drobných cév a v konečném důsledku způsobují mikroangiopatii. Protilátky aktivují komplementový systém, vedou k depozitům imunokomplexů v kapilárách a drobných cévách, resp. způsobují okluzivní kapilaritidu, vaskulitidu.<sup>(1, 3, 6)</sup> Autoimunitní proces způsobuje edém endotelálních buněk, kapilární trombózu a nekrózu. V důsledku hypoperfúze a ischémie dochází k perifascikulární atrofii svalových vláken, příležitostně až k mikroinfarktům svalových vláken. V patogenézi se uplatňují B-lymfocyty, plazmatické buňky a CD4+ buňky. Později do okolí postižených svalových vláken prostupují také makrofágy. Cílový antigen této humorální autoimunitní reakce není známý. Neznámý je rovněž její spouštěcí mechanismus. Hypoteticky se připouští, že virová infekce by mohla nepřímo spustit autoimunitní proces v důsledku zkrácené reaktivity se specifickým antigenem endotelu kapilár, změnou exprese autoantigenů na endotelálních buňkách nebo ztrátou fyziologické autotolerance.<sup>(3, 6)</sup>

### Histopatologický nálezný

Pro DM je typická **multifokálnost patologického procesu**, přičemž frekvence a závažnost histopatologických abnormalit je ve svalových vzorcích značně variabilní.<sup>(1, 3, 4, 5, 6)</sup> Včasnou a častou histologickou abnormalitou při DM jsou **depozita C5b-9 komplementu** nebo membránového útočného komplexu („membrane attack complex“) v kapilárách, drobných cévách.<sup>(1, 3, 6)</sup> **Okluzivní zánět kapilár, drobných cév** způsobuje často ischemické změny příslušného okrsku sva-

lových vláken a také redukcii hustoty kapilár. Výsledkem těchto změn je pro DM charakteristická **perifascikulární atrofie svalových vláken**. **Zánětlivé buněčné infiltráty** jsou tvořeny zejména B-lymfocyty, CD4+ lymfocyty a makrofágy. Lokalizovány jsou zejména perivaskulárně, někdy také perimyziálně. Na Obr. 1 je nálezný obraz perifascikulární atrofie svalových vláken a perivaskulárního zánětlivého infiltrátu (barvení hematoxylin-eozin).

### Klinický obraz

#### Svalové příznaky

DM se může manifestovat v kterémkoliv věku, má však dva věkové vrcholy výskytu.<sup>(1, 3, 6)</sup> Na rozdíl od PM, která se vyskytuje u dětí extrémně vzácně, má DM první vrchol svého výskytu ve věku 5–15 let – **juvenilní forma DM**. Druhý vrchol výskytu DM je ve věku od 45 do 65 let – **adultní forma DM**. DM postihuje častěji ženy než muže.

DM se manifestuje symetrickou slabostí flexorů šíje, symetrickou slabostí pectorálního svalstva, svalů ramenního a pánevního pletence.<sup>(1, 2, 3, 5, 6)</sup> Tyto svaly jsou postiženy jako první a v největší intenzitě. Pacienti si stěžují na neschopnost zvednout ruce nad hlavu, mají těžkosti nebo nedokážou vstát ze sedu a chodit po schodech. Distální svaly končetin jsou postiženy zřídka a vždy méně výrazně než proximální svaly. Vývoj svalové slabosti je nejčastěji subakutní, někdy akutní nebo chronický.<sup>(3, 6)</sup> Myalgie jsou relativně časté, více jsou vyjádřeny při rychlejší progresi DM.<sup>(1, 3, 6)</sup> **Hyperakutní fulminantní rhabdomyolytická forma** představuje nejzávažnější formu DM, její výskyt je naštěstí vzácný. Dochází při ní k rozsáhlé nekróze svalových vláken, k výrazné myoglobinemii. Klinický stav se může komplikovat myoglobinurií, pacient je vitálně ohrožen rizikem akutního renálního selhání a metabolickým rozvratem.

Jedna třetina pacientů s DM má dysfagii, která je důsledkem postižení orofaryngeálního a ezofageálního svalstva.<sup>(1, 3, 5, 6)</sup> Při jeho výraznějším postižení jsou pacienti ohroženi možností vzniku respirační pneumonie. Mimické, žvýkačké svalstvo a svaly jazyka bývají postiženy pouze výjimečně.

**Objektivní neurologický nálezný:**<sup>(3, 6)</sup> šlachookosticové reflexy jsou výbavné, všechny modality citlivosti jsou intaktní, svalstvo bývá asi u poloviny pacientů citlivé na pohmat, trofické změny svalů v prvních týdnech (akutní, subakutní forma), měsících (chronická forma) trvání DM nejsou přítomny.

**Svalový test:** je nezastupitelný při hodnocení síly jednotlivých svalů a průběhu DM.

#### Kožní příznaky

DM je obvykle doprovázena charakteristickým kožním exantémem, který doprovází nebo předchází vznik svalových příznaků.<sup>(1, 2, 3, 5, 6, 7)</sup> Typické kožní změny, které ulehčují diagnostiku DM, jsou **heliotropní exantém** (purpurové zbarvení očních víček často spojené s periorbitálním edémem) a **Gottronovy papuly** (výššené papulární, erytematózní, šupinaté léze nad kotníky). Z dalších kožních projevů se mohou vyskytovat:

**Příznak V** – plochý, na slunce citlivý erytém na tváři, šíji a přední stěně hrudníku ve tvaru V.

**Šalový příznak** – plochý erytém na ramenou a horní části zad.

**Příznak pouzdra na pistoli** – plochý erytém na bedrech.

**Gottronův příznak** – plochý erytém nad extenzory v oblasti loktů, kolena a kotníků. Někteří pacienti s DM mají **v lůžkách nehtů dilatované kapilární kličky**, které jsou někdy trombotizované nebo spojené s hemoragiemi.<sup>(6)</sup>

**Kalcinóza podkoží a kůže** – vyskytuje se u 30–70 % dětí s juvenilní DM, u dospělých je výjimečná.<sup>(3, 6)</sup> Kalcinóza vzniká na místech vystavených tlaku – lokty, kolena, kotníky. Kalcifikáty mohou způsobovat závažné deformity. U velmi těžkých forem juvenilní DM dochází k ulceraci kůže a uvolňování kalcifikované tkáně.<sup>(6)</sup> Exulcerované kalcifikáty se mohou lehce infikovat.

### Klasifikace dermatomyozitid podle charakteru manifestace svalových a kožních příznaků<sup>(3, 7)</sup>

**a) Klasická DM** – s typickými výše uvedenými svalovými a kožními příznaky.

**b) DM sine myositis** – hypomyopatická DM, amyopatická DM.

**c) DM sine dermatitis** – kožní postižení je minimální nebo subklinické, manifestní je pouze myozitida. V těchto případech onemocnění imponuje jako polymyozitida, jde však o DM, což potvrdí typický histopatologický nálezný obraz.<sup>(3, 7)</sup>

**Hypomyopatická DM** – přítomnost kožních DM změn v trvání 6 měsíců a déle u jedinců, kteří nemají žádné příznaky svalové slabosti, ale při paraklinických laboratorních vyšetřeních mají určité projevy svalového postižení, resp. zánětu (sérová kreatinkináza, elektromyogram, svalová biopsie, magnetická rezonance).<sup>(7)</sup>

**Amyopatická DM** – přítomnost kožních DM změn v trvání 6 měsíců a déle u pa-

cientů, kteří nemají žádné příznaky svalové slabosti, mají normální hladinu sérové kreatinkinázy a nemají ani laboratorní příznaky myozitidy.<sup>(3, 7)</sup>

Asi u 10 % pacientů s hypo- nebo amyopatickou DM dojde za několik měsíců až let po vzniku kožních příznaků rovněž ke klinickým projevům myozitidy.<sup>(7)</sup> U dalších 10 % pacientů do 6 měsíců od vzniku kožních změn dochází k manifestaci potenciálně fatální plicní fibrózy (interstitial lung disease) bez jakýchkoliv příznaků myozitického postižení.<sup>(7)</sup> Pro tento subfenotyp DM Gerami a spol. (2006) navrhli termín „pre-myopatická dermatomyozitida“ a zdůraznili nutnost její včasné diagnostiky a energického život zachraňujícího terapeutického managementu.<sup>(7)</sup>

### Asociované mimosvalové příznaky

**Srdeční<sup>(1, 3, 6)</sup>** – samostatné formy kardiálních onemocnění jsou při DM málo časté, může jít o perikarditidu, myokarditidu a kongestivní kardiální selhávání. Poměrně často se však vyskytují EKG abnormality, včetně kondukčních poruch a arytmií, komorové a septálně kinetické abnormality.

**Plicní<sup>(3, 5, 6)</sup>** – **intersticiální plicní postižení (plicní fibróza)** – vyskytuje se asi u 10 % pacientů s adultní formou DM, může se vyskytovat také u juvenilní formy DM. Symptomy plicní fibrózy (dyspnoe, neproduktivní kašel) se mohou vyvíjet postupně nebo vzniknout náhle a často předcházejí manifestaci svalové slabosti – viz premyopatická dermatomyozitida.<sup>(9)</sup> Klinický obraz plicní fibrózy je při DM podstatně závažnější než při polymyozitidě. Asi 50 % pacientů s plicní fibrózou a DM má pozitivní protilátky proti histidyl transfer RNA syntetáze, tzv. anti-Jo-1.<sup>(3, 6)</sup>

**Gastrointestinální<sup>(1, 3, 6)</sup>** – zánět příčně pruhaného svalstva a hladkého svalstva jícnu a hlitanu může vést k dysfagii a opožděnému vyprazdňování žaludku. Vaskulitidy, okluzivní vaskulopatie trávicího ústrojí mohou vést k závažným komplikacím. Vyskytují se hlavně u juvenilní formy DM. Vaskulopatie mohou způsobovat slizniční léze, perforace a život ohrožující krvácení.

**Kloubní<sup>(1, 3, 6)</sup>** – artralgie s nebo bez současné artritidy jsou častým projevem DM. Artritida je typicky symetrická a postihuje velké i malé klouby. U juvenilní DM, méně často u adultní DM, dochází k úlevě od artralgií a myalgií, jestliže jsou končetiny flektované. U dětí to vede k vývoji flekčních kontraktur nad velkými klouby. Kontraktura způsobující plantární flexi v kotníku způsobuje chůzi po špičkách

a patří k poměrně časným příznakům DM u dětí.

**Nekrotizující vaskulopatie<sup>(3, 6)</sup>** – kromě změn na svalech, kůži a trávicím ústrojí může způsobovat postižení očí (sítnice, spojivka), ledvin a plic.

**Ledviny<sup>(1, 3, 6)</sup>** – mohou být poškozeny okluzivní nekrotizující vaskulitidou nebo masivní nekrozou svalové tkáně při akutních a fulminantních formách DM. V těchto případech vede excesivní myoglobinémie k myoglobinurii a akutní renální tubulární nekroze. Pacienti jsou v tomto stavu ohroženi na životě akutním ledvinovým selháním a metabolickým rozvratem.

### Dermatomyozitida sdružená s jiným autoimunitním onemocněním nebo kolagenózou

Zjišťuje se asi u 10 % pacientů.<sup>(1, 3, 6, 8)</sup> Nejčastěji jsou asociovány autoimunitní tyreoiditida, psoriáza a revmatoidní artritida. Zřídka se DM může vyskytnout v kombinaci se sklerodermií a systémovým lupus erythematoses (SLE). Myozitidy byly popsány také v asociaci se smíšenou (overlap) kolagenózou. Tato má klinické projevy sklerodermie, SLE, revmatoidní artritidy a současné DM, pouze vzácně jde o PM.<sup>(3, 6)</sup>

### Dermatomyozitida a maligní nádorová onemocnění

Ve věku nad 40 let se zjistil zvýšený výskyt maligního nádorového onemocnění v rozpětí od 6 % do 45 %.<sup>(3, 6, 9)</sup> Děti s juvenilní DM nemají vyšší výskyt malignit. Při DM jde nejčastěji o karcinomy ovarií, plic, střev, pankreatu a non-Hogkinův lymfom. Ve většině případů se maligní nádory manifestují v průběhu prvních dvou let po vzniku DM.<sup>(3, 6, 9)</sup> U žen s DM jsou nutná pravidelná vyšetření prsů a malé pánve, u mužů vyšetření testes a prostaty. Stejně jsou indikovány pravidelné kontroly hrudníku a břišní dutiny počítačovou tomografií, jakož i kolonoskopie.

### Laboratorní nálezy

#### Zvýšená hladina sérové kreatinkinázy (CK) a dalších svalových enzymů a substancí

Nekróza svalových vláken vede v séru ke zvýšení kreatinkinázy, aldolázy, myoglobinu, laktát dehydrogenázy, aspartát aminotransferázy (AST) a alanin aminotransferázy (ALT). Sérová CK (izoenzym MM) je nejcitlivější a specifický marker svalového poškození.<sup>(1, 3, 5, 6)</sup> CK se nachází volně v sarkoplasmě svalového vlákna a má nízkou molekulovou váhu.

Proto už při lehkém zánětlivém poškození svalových vláken dochází ke vzestupu CK v séru. Sérová CK je téměř u všech pacientů s DM zvýšená 5- až 50násobně oproti normě. Hladina sérové CK nekoreluje se stupněm svalové slabosti. Se vzestupem sérové CK dochází v séru také ke vzestupu AST a ALT, což může vést k mylnému podezření na onemocnění jater. Diagnosticky je významné, že hepatálně specifický enzym GMT je normální; v normě je také hladina bilirubinu.

#### Myozitida-specifické autoprotiilátky (myositis-specific autoantibodies – MSA)

Součástí abnormálních imunitních reakcí při DM a PM jsou autoprotiilátky proti nukleárním a cytoplazmatickým antigenům.<sup>(8)</sup> Většina těchto autoprotiilátek patří k myozitida-asociovaným autoprotiilátkám (MAA), které nejsou specifické pro myozitidy a vyskytují se např. také u kolagenóz bez přítomnosti myozitidy.<sup>(6)</sup> Část pacientů má však rovněž autoprotiilátky typu MSA – myositis specific autoantibodies, které jsou zaměřené proti cytoplazmatickým ribonukleoproteinům uplatňujícím se v procesech translace.<sup>(6)</sup> Diferenciální diagnostika pacientů se suspektními příznaky DM nebo PM zahrnuje různé neuromuskulární onemocnění. Přítomnost MSA zjistili u 43 (42,0 %) pacientů s DM nebo PM a pouze u jednoho (0,9 %) ze skupiny s různými neuromuskulárními onemocněními. Senzitivita MSA pro DM a PM je na úrovni cca 40–45 %.<sup>(5, 11)</sup> Velmi významný je však fakt, že všechny tři nejčastější MSA (anti-Jo-1; anti-Mi-2; anti-SRP) jsou vysoce specifické (99 %) pro DM a PM.<sup>(5, 8, 11)</sup> MSA jsou asociovány se specifickým HLA haplotypem a každý pacient s DM nebo PM může mít jen jeden typ MSA. Patogenetický vztah těchto protiilátek k DM a PM není známý.

#### Elektromyografie

Charakteristické EMG nálezy při idiopatických myozitidách jsou:<sup>(3, 6, 10)</sup>

- zvýšená inzertní a spontánní aktivita s fibrilárními potenciály, pozitivně ostré vlny a někdy pseudomyotonické výboje a komplexní repetitivní výboje,
- akční potenciály motorických jednotek krátkého trvání, nízké amplitudy a polyfázického charakteru,
- rychlý nábor akčních potenciálů motorických jednotek při voluntární kontrakci; uvedené EMG nálezy se zjišťují zejména při akutnějších formách DM.

V pozdějším průběhu myozitid mohou být zaznamenány velké polyfázické potenciá-

ly jako projev chronicity onemocnění se štěpením svalových vláken a současně také jejich regenerací. U DM, ale rovněž PM se špatnou odpovědí na léčbu může postupně docházet k poklesu inzertní aktivity v důsledku vazivové přestavby svalového tkaniva.<sup>(6)</sup>

**Magnetická rezonance:** příčné řezy šíjových a končetinových svalů a svalů z oblasti trupu poskytují informace o charakteru svalového postižení.<sup>(3, 6)</sup> Na základě vyšetření MR jsou v postižených svalech zjištěny abnormní signálové změny v důsledku zánětu, edému nebo v důsledku vazivové přestavby.

## Diagnostika

Bohan a Peter v r. 1975 vypracovali **diagnostická kritéria pro dermatomyozitidu**.<sup>(10)</sup>

### 1. Klinická kritéria

**a) Svalové příznaky** – symetrická slabost proximálních svalů atd.

– postupný vývoj trvající týdny až měsíců

**b) Kožní příznaky** – heliotropní exantém, periorbitální edém, Gottronovy papuly atd.

### 2. Zvýšená aktivita sérové kreatinkinázy

### 3. EMG nálezy

Zvýšená inzertní a spontánní aktivita, malé polyfázické potenciály, včasný nábor AP motorických jednotek při volní kontrakci.

## Svalová biopsie

Perifascikulární atrofie svalových vláken, okluzivní zánět kapilár a drobných cév, redukce hustoty kapilár, infiltráty B-lymfocytů a CD4+ lymfocytů.

**Diagnóza DM je definitivní při splnění všech 4 diagnostických kritérií.**

**Diagnóza DM je konečná rovněž při splnění 3 diagnostických kritérií, pokud jsou přítomny kožní nálezy.**<sup>(10)</sup>

Jestliže jsou přítomna dvě diagnostická kritéria a kožní nálezy, je **diagnóza DM pravděpodobná**. Obvykle jde o pacienty, kteří splňují klinická a laboratorní nebo elektromyografická kritéria diagnózy DM a v histopatologickém obraze chybí příznaky zánětu. Nejčastější příčinou, proč není zachycen zánětlivý nálezy v bioptickém vzorku, je fokální disperznost myozitického procesu.<sup>(1, 3, 6)</sup>

## Léčba

Přestože v posledních letech bylo dosaženo významných pokroků v objasňování idiopatických myozitid, jejich léčba zůstává převážně empirická, neselektivní – postihující mnoho částí imunitního systému a také jiných orgánů, což se proje-

vuje vícero nežádoucími účinky.<sup>(1, 3, 4, 5, 6)</sup> Hlavním cílem léčby je zlepšování svalové síly, což lze v průběhu léčby nejlépe dokumentovat svalovým testem.<sup>(3, 6)</sup>

## Kortikoidy

**Prednison – lék volby pro všechny formy DM.** Pro okluzivní kapilaritidu/vaskulitidu je optimální u všech forem DM začít léčbu **intravenózním podáváním metyprednizolonu** v bolusech 0,5 g denně po dobu 5 dní nebo 1 g denně po dobu 3 dní.<sup>(1, 3, 6)</sup> Vzápětí se podává prednison perorálně v iniciační terapeutické dávce 1–1,5 mg/kg tělesné hmotnosti denně.

U dětí s juvenilní DM se doporučují vyšší dávky 1,5–2 mg/kg tělesné hmotnosti denně.<sup>(3, 6)</sup> Vysoké dávky prednisonu významně zlepšují svalovou sílu a svalové funkce, upravují kožní nálezy a redukuje morbiditu. Se zlepšováním svalové síly dochází u pacientů s DM k postupnému poklesu hladiny sérové CK.<sup>(3, 6)</sup> Pokles sérové CK může předcházet zlepšování svalové síly, ale důležitý je poznatek, že prednison je schopen snižovat hladinu CK i bez zlepšování svalové síly.<sup>(1, 3)</sup> Proto při monitorování terapie prednisonem nelze spoléhat pouze na hladinu sérové CK, nutno především hodnotit klinický stav.

Ke klinickému zlepšení může dojít už v prvním měsíci léčby, ale u řady pacientů dochází ke zlepšení až po 3–6 měsících léčby prednisonem. Proto při nutnosti několikaměsíčního podávání vysokých dávek prednisonu je nutno přejít na režim alternujících jednorázových dávek prednisonu.<sup>(3)</sup> Toto schéma podávání prednisonu zabezpečuje jeho optimální terapeutický efekt při nízkém riziku vedlejších projevů. Doba podávání prednisonu k zajištění trvalého léčebného efektu je individuálně různě dlouhá. Základní podmínkou pro postupné snižování prednisonu je na prvním místě stálost optimálního klinického zlepšení DM a pak stálost hladiny CK v séru.<sup>(1, 3, 5, 6)</sup> Pro hodnocení efektu léčby je velmi důležité testování svalové síly – svalový test.<sup>(3, 5)</sup> Nejčastější příčiny selhání kortikoterapie při DM a PM jsou:<sup>(1, 3, 6)</sup>

- nedostatečná úvodní dávka prednisonu,
- nedostatečné trvání kortikoterapie,
- předčasný začátek snižování prednisonu,
- rychlá redukce dávek prednisonu.

## Vedlejší projevy kortikoterapie.

Nejčastějšími projevy kortikoterapie jsou **cushingoidní facies a nadváha**, které při snižování a zejména po vysazení prednisonu ustoupí. Z ostatních projevů se vyskytují **steroidní diabetes, akcelerace katarakty, glaukom, osteoporóza**.<sup>(1, 3, 5, 6)</sup> Vzhledem

k riziku vedlejších projevů při dlouhodobé kortikoterapii je vhodná strava s nízkým obsahem sodíku a glycidů a vyšším příjmem bílkovin. Profylakticky se podávají antacida, blokátory H<sub>2</sub> receptorů nebo inhibitory protonové pumpy, preparáty kalcia a vitamín D, podle potřeby se substituuje draslík. Při dlouhodobém užívání prednisonu se může, naštěstí jen zřídka, vyskytnout **steroidní myopatie**.

## Imunosupresivní preparáty

**Azathioprin (Imuran):** je často používán neurology v léčbě DM i PM.<sup>(1, 3, 5, 6)</sup> Imunosupresivní účinek azathioprinu je důsledkem jeho interference s metabolismem nukleových kyselin v průběhu proliferace T-buněk po antigenní stimulaci. Výsledkem je imunosuprese humorálních i celulárně zprostředkovaných imunitních reakcí. Indikace:

**a) Azathioprin je indikován v dávce 2–4 mg/kg tělesné hmotnosti denně v kombinaci s prednisonem 1,5 mg/kg tělesné váhy denně, a to hned od začátku léčby, jestliže jde o:**

– akutní formy DM,

– DM asociovanou s jiným autoimunitním onemocněním, kolagenózou, plicní fibrózou.

**b) V průběhu léčby prednisonem se azathioprin v dávce 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti ordinuje při:**

– refrakterní formě DM na léčbu prednisonem (jestliže při léčbě prednisonem nenastane do 3 měsíců klinické zlepšení stavu),

– jestliže při snižování udržovacích dávek prednisonu dojde k exacerbaci DM.

**c) Azathioprin samotný v dávce 2–4 mg/kg tělesné váhy denně se indikuje u pacientů s DM, kteří mají závažné kontraindikace k léčbě prednisonem nebo závažné vedlejší projevy kortikoterapie.** V této indikaci je určitou nevýhodou azathioprinu jeho pozdní terapeutický nástup, který se může projevit až po 3–6 měsících léčby.<sup>(1, 3)</sup> U těchto pacientů je obvykle nutné kombinovat samotnou léčbu azathioprinem s intravenózním podáváním imunoglobulinu nebo s plazmaferézou.<sup>(1, 3, 11)</sup>

Při současném podávání azathioprinu s prednisonem jde o efektivní kombinování jejich imunosupresivních účinků.<sup>(1, 3, 6)</sup> **Prednison umožňuje rychlý nástup terapeutického efektu a azathioprin je výhodný u těch pacientů s DM (nebo PM), kteří vyžadují dlouhodobou nebo trvalou udržovací imunosupresivní léčbu.** Azathioprin má totiž i při dlouhodobém

podávání mnohem nižší výskyt vedlejších příznaků (leukopenie a/nebo trombocytopenie, hepatotoxicita, intrahepatální cholestáza) než prednison. Udržovací imunosupresivní dávka azathioprinu je 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti a pacienty je i dlouhá léta velice dobře tolerována. Mutagenní účinek azathioprinu je při dlouholeté léčbě zanedbatelný a není spojen s vyšším výskytem maligních onemocnění.

DM bývá jen zřídka refrakterní na kombinovanou imunosupresivní léčbu prednisonem a azathioprinem. U těchto pacientů bývá účinný intravenózní imunoglobulin.<sup>(1, 3, 4, 6)</sup>

**Cyklofosamid:** má dobré imunosupresivní účinky, ale poměrně časté a závažné nežádoucí účinky (hemoragická cystitida, alopecie, útlum kostní dřeně – zejména bílé složky, zvýšené riziko infekcí, teratogenní účinek a při delším podávání riziko vzniku maligních onemocnění). Vzácně se cyklofosamid podává intravenózně v dávce 0,5–1 g na m<sup>2</sup> povrchu těla v měsíčních intervalech po dobu 6 měsíců u pacientů, kteří mají DM refrakterní na léčbu prednisonem, azathioprinem, mykofenolát mofetilem a IVlg.<sup>(2, 3)</sup>

**Metotrexát:** je často používán revmatology v léčbě DM i PM, indikuje se také u plicní fibrózy.<sup>(2)</sup> Podává se rovněž intravenózně. Nebyly s ním však realizovány kontrolované studie.

**Cyklosporin:** v kombinaci s prednisonem má dobrý terapeutický efekt, má však nežádoucí vedlejší projevy.<sup>(1, 3, 6)</sup>

**Mykofenolát mofetil:** jeví se jako perspektivní lék, zatím jsou s ním malé zkušenosti.<sup>(1, 3)</sup>

### Plazmaferéza

Zkušenosti s ní jsou protichůdné, podle většiny prací je plazmaferéza při DM a zejména PM neúčinná.<sup>(1, 3, 6)</sup> Guern a Guillevin (2007) poukázali, že plazmaferéza může být prospěšná u refrakterních forem DM na kombinovanou imunosupresivní léčbu.<sup>(12)</sup>

### Intravenózní imunoglobulin (IVlg)

V několika dvojitě slepých kontrolovaných studiích byl dokázán příznivý terapeutický efekt IVlg na formy DM refrakterní na kombinovanou imunosupresivní léčbu.<sup>(1, 3, 6, 13)</sup>

### Rituximab

Je monoklonální protilátka proti povrchovému znaku CD20 T-lymfocytů a může být účinná v léčbě DM i PM. V současnosti probíhají prospektivní dvojitě zaslepené studie. Kazuisticky jsou popsána

zlepšení při léčbě rituximabem u pacientů s těžkými formami DM, které byly rezistentní na klasickou imunosupresivní léčbu.<sup>(14)</sup>

### Podpůrná léčba

#### Rehabilitace, cvičení

Tělesná cvičení proti odporu mají prokazatelně příznivý efekt na svalové funkce nejen u zdravých, ale i u pacientů s různými neuromuskulárními onemocněními. Při idiopatických myozitidách (DM, PM, IBM) se aktivní rezistivní cvičení pokládala za potenciálně škodlivá. Výsledky několika studií prokazují, že pacienti se stabilizovanou formou DM, PM i IBM profitují z programu pravidelného rehabilitačního cvičení.<sup>(1, 3)</sup>

#### Léčba subkutánních kalcifikací u juvenilní DM

Farmakologicky se v léčbě kalcifikátů používají antagonisté kalcia, někdy je nutné ošetřovat je chirurgicky.<sup>(3, 6)</sup>

#### Ochrana před slunečním zářením

Kožní změny jsou při DM, zejména u juvenilní formy, senzitivní na slunečné světlo, před kterým se pacienti musejí chránit.<sup>(3, 6)</sup>

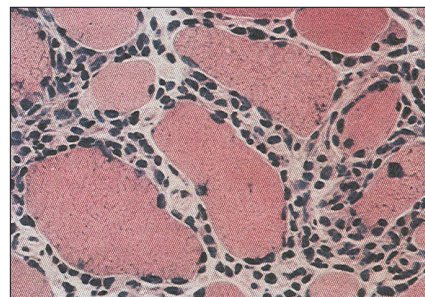
### Prognóza

Před érou kortikoterapie, imunosupresivní léčby a IVlg dosahovala úmrtnost pacientů s DM 30–40 %. V současné době mají pacienti s DM při včasné určení správné diagnózy a volbě optimálního terapeutického postupu velmi příznivou prognózu. Výjimku tvoří jen pacienti s paraneoplastickými formami DM. V těchto případech prognóza *quoad vitam* závisí na léčitelnosti nádorového onemocnění, přičemž vlastní DM reaguje velmi dobře na různé formy imunoterapie. Dospělí pacienti s DM a plicní fibrózou, jakož i děti s juvenilní DM a podkožní kalcinózou mohou mít trvalé reziduální příznaky.<sup>(3, 6)</sup> Vysoký věk a zejména pozdní určení správné diagnózy a pozdní léčba jsou spojeny s horší prognózou DM.<sup>(3, 6, 11)</sup> Budoucnost léčby DM, PM a IBM je v kombinaci molekulární antigen-specifické imunoterapie a terapeutického ovlivňování transkripčních signálů, které posilují svalová vlákna, podporují jejich regeneraci a brání nebo zastavují formaci fibrózy.

### Polymyozitida

#### Patogeneze

Polymyozitida (PM) PM je **autoimunitní onemocnění zprostředkované celulární imunitou**. Rozhodující úlohu při PM mají CD8+ cytotoxické T-lymfocyty, které infiltrují svalová vlákna a způsobují



Obr. 2 – Histopatologický nálezní zánětlivý infiltrát kolem svalových vláken a invaze lymfocytů do nonnekrotických vláken (barvení hematoxylin-eozin)

jejich nekrózu.<sup>(1, 2, 4, 5, 6, 15)</sup> Cílový antigen této humorální autoimunitní reakce není známý. Stejně tak není známý ani její spouštěcí mechanismus. Hypoteticky se připouští, že virová infekce by mohla nepřímo spustit autoimunitní proces v důsledku zkřížené reaktivity se specifickým svalovým antigenem, změnou exprese autoantigenů na svalových buňkách nebo ztrátou fyziologické autotolerance.<sup>(6, 15)</sup>

### Histopatologický nálezní

Při PM jsou dominujícími histologickými nálezy: **variabilita velikosti svalových vláken; disperzní nekrotická a regenerující svalová vlákna; endomyziální infiltráty s invazí do svalových vláken**.<sup>(1, 2, 4, 6, 15, 18)</sup> Zánětlivý infiltrát je tvořen zejména z aktivovaných CD8+ (cytotoxických) T-buněk a později z makrofágů. Infiltrát je ložiskově lokalizován zejména v endomyziu, obklopuje a infiltruje svalová vlákna, nejdříve bez jejich strukturálních změn, později vlákna podléhají nekróze a fagocytóze. Na Obr. 2 je endomyziální zánětlivý infiltrát kolem svalových vláken a invaze lymfocytů do non-nekrotických svalových vláken. Vzhledem k ložiskovému charakteru zánětlivých infiltrátů nemusí být zánětlivé infiltráty při svalové biopsii vždy zachyceny, což může vést k diagnostickým omylům. V histopatologických nálezech bývají dále přítomna bazofilní regenerující svalová vlákna s velkými jádry, kolísání velikosti průměru svalových vláken a zmožení intersticia – endomyzia i perimyzia.

### Histopatologické odlišení polymyozitidy od dermatomyozitidy

Při DM jsou v zánětlivých infiltrátech přítomny kromě CD8+ také CD4+ T-buňky a plazmatické buňky, které při PM chybí. Při PM není na rozdíl od DM přítomna perifascikulární atrofie svalových vláken. Při PM mají cévy, kapiláry na rozdíl od patologických nálezní (kapilaritida, re-

dukce hustoty kapilár) při DM normální strukturu.

## Klinický obraz

### Svalové příznaky

PM se zpravidla manifestuje po 20. roce života, častěji postihuje ženy než muže.<sup>(1, 6, 15)</sup> Vznik PM v dětském věku je extrémně vzácný. PM se manifestuje slabostí flexorů šje a symetrickou slabostí svalstva ramenního a pánevního pletence. Vývoj svalové slabosti je pozvolný, v trvání několika týdnů až měsíců – **subakutní a chronická forma PM**. Distální svaly jsou postiženy jen někdy a vždy méně výrazně než proximální svaly. Myalgie jsou relativně časté, více jsou vyjádřeny při rychlejší progresi PM. **Akutní forma PM** je však méně častá. Asi jedna třetina pacientů má dysfagii, která je důsledkem postižení orofaryngeálního a ezofageálního svalstva. Při výraznějším postižení jsou pacienti ohroženi možností vzniku respirační pneumonie. Obličejové svalstvo bývá postiženo jen zřídka. **Objektivní neurologický nález:** šlachokosticové reflexy jsou výbavné, všechny modality citlivosti jsou intaktní, svalstvo bývá asi u poloviny pacientů citlivé na pohmat, trofické změny svalů v prvních týdnech (akutní, subakutní forma), měsících (chronická forma) trvání PM nejsou přítomny. **Svalový test:** je nezastupitelný při hodnocení svalové síly a při hodnocení průběhu PM.<sup>(5, 15)</sup>

### Asociované mimosvalové příznaky<sup>(1, 6, 15, 16)</sup>

**Srdeční:** samostatné formy kardiálních onemocnění jsou při PM řídké, může jít o perikarditidu, myokarditidu a kongestivní kardiální selhávání. Poměrně často se však vyskytují EKG abnormality, včetně kondukčních poruch a arytmií.

**Plicní:** intersticiální plicní postižení (plicní fibróza) se vyskytuje asi u 10 % pacientů s PM. Symptomy plicní fibrózy (dyspnoe, neproduktivní kašel) se mohou vyvíjet postupně nebo vzniknout náhle a často předcházejí manifestaci svalové slabosti. 50 % pacientů s plicní fibrózou a PM má pozitivní protilátky proti histidyl transfer RNA syntetáze, tzv. anti-Jo-1.

**Gastrointestinální:** zánět příčně pruhovaného svalstva a hladkého svalstva může vést k dysfagii a opožděnému vyprazdňování žaludku.

### Polymyozitida sdružená s jiným autoimunitním onemocněním nebo kolagenózou

Zjišťuje se asi u 10 % pacientů.<sup>(1, 6, 7, 15)</sup>

Nejčastější asociované autoimunitní onemocnění s PM jsou autoimunitní tyreoiditida, psoriáza a myasthenia gravis. PM se někdy vyskytuje v asociaci s kolagenózami – revmatoidní artritidou, sklerodermií, Sjögrenovým syndromem, systémovým lupus erythematoses.

### Polymyozitida a maligní nádorové onemocnění

Riziko vzniku maligního nádorového onemocnění je při PM mnohem nižší než při DM, ale oproti běžné populaci je mírně zvýšené.<sup>(6, 9)</sup> Paraneoplastická PM se vyskytuje při maligních thymomech.<sup>(16)</sup> Po myasthenia gravis představují PM druhé nejčastější paraneoplastické autoimunitní neurologické onemocnění, které se manifestuje v asociaci s thymomy předního mediastina.<sup>(16)</sup>

### Laboratorní nálezy

**1. Zvýšená hladina sérové kreatinínázy (CK)** – při PM bývá 5–50násobně zvýšena.<sup>(1, 6, 15)</sup>

**2. Myozitida-specifické autoprotiilátky (myositis-specific antibodies – MSA)** – jsou asociovány se specifickým HLA haplotypem, každý pacient může mít jen jeden typ MSA.<sup>(8)</sup> Patogenetický vztah těchto protilátek k idiopatickým myozitidám je neznámý. K MSA patří cytoplazmatické protiilátky proti translačním proteinům (např. různé tRNA syntetázy) a protiilátky proti Mi-2 a Mas antigenům.<sup>(6, 15)</sup> Z anti-syntetáz se nejčastěji vyskytují anti-Jo-1 protiilátky, které jsou asociovány s plicní fibrózou a artritidou a bývají přítomny u 15 % pacientů s idiopatickými myozitidami.<sup>(6)</sup> Přítomnost anti-Jo-1 protilátek je asociována s mírnou reakcí na léčbu a nepříznivou dlouhodobou prognózou, což však souvisí s plicní fibrózou a ne přímo s myozitidou. Důležité je zjištění, že přítomnost anti-Jo-1 autoprotiilátek vylučuje diagnózu inclusion body myositis – IBM.<sup>(8)</sup>

**3. Elektromyografie** – při PM se vyskytují podobné nálezy jako při DM (viz výše).

**4. Magnetická rezonance** – zjišťuje signálové abnormality v postižených svalech v důsledku zánětu, edému nebo v důsledku vazivové přestavby.<sup>(6, 15)</sup>

### Diagnostika

**Diagnostická kritéria pro PM podle Bohana a Petera:<sup>(10)</sup>**

**1. Klinická kritéria** – symetrická slabost proximálního svalstva (flexory šje, svaly ramenního pletence, svaly pánevního pletence) – progresivní vývoj v trvání týdnů až měsíců

**2. Zvýšená aktivita sérové kreatinínázy**

**3. EMG nálezy** – zvýšená inzertní a spontánní aktivita, malé polyfázické potenciály, včasný nábor AP motorických jednotek při volní kontrakci

**4. Svalová biopsie** – nekrotická a regenerující svalová vlákna, kolísání velikosti průměru

vláken, lymfocytární zánětlivé infiltráty, zmnožení intersticia

**Diagnóza PM je definitivní** při splnění všech 4 diagnostických kritérií. Při splnění 3 diagnostických kritérií je **diagnóza PM pravděpodobná**. Obvykle jde o pacienty, kteří splňují klinická, biochemická (CK) a elektromyografická kritéria diagnózy PM, ale v histopatologickém obraze chybí zánětlivý infiltrát. Nejčastější příčinou, proč se nezachytí zánětlivý nález v bi-optickém vzorku, je fokální disperznost myozitického procesu.<sup>(6, 15)</sup>

Dalakas a Hohlfeld (2003) a van der Meulen a spol. (2003) podrobili diagnostická kritéria podle Bohana a Petera kritice.<sup>(4, 17)</sup> Kritizují, že tato diagnostická kritéria kladou na stejnou úroveň klinický obraz, CK, EMG a svalovou biopsii, což umožňuje stanovit diagnózu PM také v případě absence specifického histologického nálezu zánětlivých infiltrátů. Dále poukazují na fakt, že endomyziální zánětlivé infiltráty mohou být příležitostně přítomny také u pacientů s různými formami svalových dystrofií (facioskapulohumerální, kongenitální, pletencové dystrofie, dystrofinopatie, dysferlinopatie atd.) a u idiopatických nekrotizujících myopatií.<sup>(1, 15, 17, 18)</sup> Podle Dalakasa a Hohlfelda (2003) je PM diagnózou *per exclusionem*, což znamená, že stanovit definitivní diagnózu PM lze pouze tehdy, když jde o subakutní, chronický vývoj symetrické proximální svalové slabosti, se zvýšenou CK, myogenním EMG nálezem, zánětlivým nálezem ve svalové tkáni, přičemž jsou vyloučeny všechny ostatní možné příčiny zánětu.<sup>(4)</sup> Dalakas a Hohlfeld k bi-optickým kritériím zánětu při PM vyžadují specializované imunopatologické testy pro CD8+ T buňky a MHC I, které však nejsou běžně dostupné.<sup>(8, 25)</sup>

Diagnostická kritéria pro PM podle Bohana a Petera (1975) jsou klinicky praktická, citlivá a osvědčila se v širokém klinickém používání i při hodnocení léčby PM.<sup>(6, 15, 18)</sup> Tato diagnostická kritéria dostatečně zahrnují také možnost vyloučení jiných diagnóz na podkladě histopatologických, genetických a laboratorních nálezů, a to zejména při podezření na IBM, některé hereditární svalové dystrofie a idiopatické nekrotizující myopatie. Při nízké

incidenci PM, DM a IBM je nutné, aby se složité problematice jejich diagnostiky a léčby věnovala specializovaná centra.

## Léčba

### Kortikoidy

Prednison – je lékem volby pro všechny formy PM.<sup>(1, 2, 4, 5, 6, 11, 15)</sup> Pro léčbu prednisonem u pacientů s PM platí stejné zásady jako u pacientů s DM. Při dlouhodobém užívání prednisonu se může, naštěstí jen zřídka, vyskytnout steroidní myopatie, jejíž klinické příznaky jsou těžko odlišitelné od exacerbace samotné PM. Diferenciálně diagnosticky je významné, že při zhoršení klinického stavu v důsledku steroidní myopatie je hladina sérové CK v normě, resp. nestoupá, a při EMG vyšetření se zjišťuje nulová klidová aktivita. Při zhoršení klinického stavu v důsledku exacerbace PM dochází k vzestupu sérové hladiny CK a EMG vyšetřením se zjistí zvýšená inzertní a spontánní klidová aktivita.<sup>(6, 15)</sup>

### Imunosupresivní preparáty

**Azathioprin (Imuran)** – používá se nejčastěji, za stejných indikací jako u pacientů s DM. Z dalších preparátů se používá **metotrexát**, zřídka **cyklofosfamid** a **mykofenolát mofetil**.<sup>(1, 2, 6, 15)</sup>

### Rituximab

Jedná se o monoklonální protilátku. Popsány jsou kazuistiky zlepšení pacientů s PM, které byly refrakterní na kombinovanou imunosupresivní léčbu.<sup>(6)</sup>

### Intravenózní imunoglobulin (IVIg)

Podle mnoha studií – stejně jako i našich zkušeností – je IVIg účinný v léčbě polymyozitid, které jsou refrakterní na kortikoterapii a imunosupresi.<sup>(1, 11, 13, 15)</sup> IVIg současně s kombinovanou imunosupresivní léčbou (prednison + azathioprin) může být ordinován také v úvodu léčby u pacientů s fulminantními a akutními formami PM.<sup>(11, 15)</sup> Dosažené výsledky jsou velmi dobré, u všech pacientů je však nutná dlouhodobá, resp. trvalá udržovací imunosupresivní léčba.

### Plazmaferéza

Při polymyozitidě je neúčinná.<sup>(6)</sup>

### Prognóza

Před érou kortikoterapie, imunosupresivní léčby a IVIG dosahovala úmrtnost pacientů s PM 30–40 %. V současnosti mají pacienti s PM při včasné určení správné diagnózy a optimálním terapeutickým po-

stupu velmi příznivou prognózu. S horší prognózou PM i DM jsou spojeny vysoký věk, přidružená plicní fibróza nebo přidružené kardiální onemocnění, pozdní určení správné diagnózy a zejména neadekvátní léčba, např. nedostatečná kortikoterapie, imunosuprese; rychlé vysazování prednisonu, azathioprinu atd.<sup>(1, 6, 15)</sup>

## Myozitida s inkluzními tělísky

Termín myozitida s inkluzními tělísky (IBM – inclusion body myositis) poprvé použili v roce 1971 Yunis a Samaha za účelem odlišení podskupiny pacientů se zánětlivou myopatií, u kterých se histopatologicky kromě zánětlivého infiltrátu vyskytují další abnormity charakteru filamentózních inkluzí a vakuol.<sup>(5, 19, 20)</sup> Incidence IBM se pohybuje v rozsahu 2–4 na 1 milión populace a prevalence 4,9–10,7 na 1 milión populace.<sup>(19)</sup> IBM je nejčastější zánětlivou myopatií ve věku nad 50 let a současně i nejvýznamnější myopatií spojenou s věkem podmíněnými změnami.

### Patogeneze

Příčina a patogeneze IBM jsou neznámé přes jasné důkazy **uplatňování jednak zánětlivých a jednak myodegenerativních mechanismů**.<sup>(1, 6, 20, 21, 22, 23)</sup> Individuální vnímavost pro vznik IBM ovlivňují **genetické faktory a faktory vnějšího prostředí**. Mezi sporadickou IBM a HLA-DR3 a také 8.1 MHC ancestrálním haplotypem je velmi silná asociace, vyskytuje se až u 75 % pacientů s IBM.<sup>(22)</sup> Haplotyp 8.2 je asociován také s jinými autoimunitními onemocněními, včetně diabetu I. typu, tyreoiditidy Graves, myasthenia gravis a Sjögrenova syndromu.<sup>(20, 22)</sup> Sporadická IBM byla vzácně popsána i u dvojčat a v rodinách s postižením několika sourozenců v jedné generaci.<sup>(22)</sup> Raritní je také familiární forma IBM s autosomálně recesivním typem hereditarity.<sup>(20, 22)</sup> Tyto vzácné familiární formy inclusion body myositis je nutno odlišit od hereditárních myopatií s inkluzivními tělísky (hereditary inclusion body myopathies) – viz kapitola diagnostika IBM.

I když se IBM tradičně řadí k získaným zánětlivým myopatiím, není jednoznačně jasné, zda se jedná o primární zánětlivou myopatií, nebo zda jde o myopatií, u níž má zánětlivý proces sekundární charakter.<sup>(1, 6, 20, 22, 23)</sup> Je známo, že sekundární zánětlivé infiltráty se vyskytují také u různých progresivních svalových myopatií a u idiopatických nekrotizujících myopatií.<sup>(1, 4, 6, 15)</sup> Histopatologické a elektronmikroskopic-

ké nálezy popsané v předchozí části práce svědčí o tom, že **IBM je autoimunitní zánětlivé onemocnění** zprostředkované T-buňkami.<sup>(1, 6, 19, 20, 21, 22, 23)</sup> Autoinvasivní T-buňky při IBM obsahují granule perforinu. Po jejich uvolnění dochází k osmolyze a nekróze svalového vlákna. Nález zánětlivých změn bývá výraznější než nálezy nekrotických svalových vláken a svalových vláken s amyloidními depozity, resp. filamenty. Tento fakt dokazuje, že zánětlivá reakce hraje významnější úlohu v patogenezi IBM než akumulace vakuol nebo amyloidních filamentů.

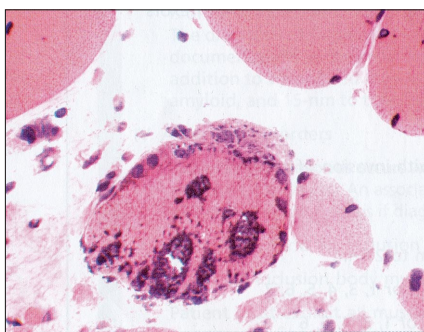
Na druhé straně, výrazná rezistence na imunosupresivní léčbu, která má také diagnostický význam, spolu s charakterem amyloidních depozit, resp. nálezem neurofilamentů, **poukazují na jistou podobnost s Alzheimerovou chorobou**.<sup>(1, 6, 19, 20, 21, 22)</sup> Tato fakta nasvědčují, že IBM je spíše **degenerativní svalové onemocnění** než autoimunitní zánětlivá myopatie. IBM vykazuje morfologické změny, které souvisí s věkem, fyziologickým stárnutím svalových vláken.<sup>(22, 23)</sup> S věkem se v normálních svalových vláčkách zvyšuje počet delecí mitochondriální DNA.<sup>(22)</sup> Histochemicky jde o cytochrom-oxidáza negativní svalová vlákna. Předpokládá se, že tato svalová vlákna jsou místem vzniku IBM, iniciační událostí jsou delecce mitochondriální DNA, které indukují kaskádu zánětlivých dějů.

Individuální vnímavost pro vznik IBM ovlivňují **genetické faktory a faktory vnějšího prostředí**.<sup>(20, 22)</sup> Mezi sporadickou IBM a HLA-DR3 a také 8.1 MHC ancestrálním haplotypem je velmi silná asociace, vyskytuje se až u 75 % pacientů s IBM.<sup>(28)</sup> Haplotyp 8.2 je asociován i s jinými autoimunitními onemocněními, včetně diabetu I. typu, tyreoiditidy, myasthenia gravis a Sjögrenova syndromu.<sup>(20, 22)</sup> I toto zjištění svědčí o autoimunitní patogenezi sporadické IBM. Při sporadické formě IBM se uvažuje také o vlivu vnějších faktorů, konkrétně virů, ve smyslu integrace virové DNA do buněčného genomu.<sup>(19, 20)</sup> Virus může aktivovat CD8<sup>+</sup> T-lymfocyty a indukci prozánětlivých cytokinů iniciovat zánětlivou (autoimunitní) reakci proti specifickým antigenům na myocytech. Sporadická IBM byla vzácně popsána také u dvojčat a v rodinách s postižením několika sourozenců v jedné generaci.<sup>(20, 22, 23)</sup> Raritní je případ familiární formy IBM s autosomálně recesivním typem hereditarity.<sup>(19)</sup> Tyto vzácné familiární formy inclusion body myositis nutno odlišit od hereditárních myopatií s inkluzními tělísky (hereditary inclusion body myopathies). Jde o hete-

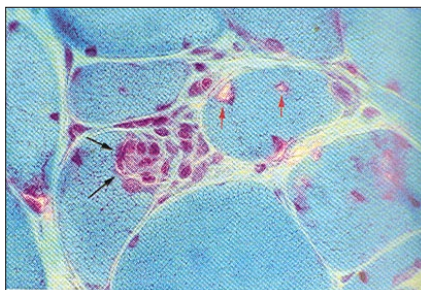
rogenní skupinu vzácných autosomálně dominantních nebo recesivních onemocnění s variabilním klinickým fenotypem.<sup>(21)</sup> Při těchto onemocněních jde o mutace, resp. deregulace v genech kódujících bílkoviny, které tvoří podklad akumulovaného intracelulárního materiálu.<sup>(20, 22)</sup> Hereditární inclusion body myopathies mají histopatologicky jistou podobnost se sporadickou IBM, včetně přítomnosti lemovaných vakuol a filamentózních inkluzí, ale plně chybí zánětlivé změny a exprese antigenů třídy I. hlavního histokompatibilního komplexu.<sup>(19, 20, 22)</sup>

### Histopatologický nálezy

Charakteristickými histopatologickými příznaky IBM jsou endomyziální zánět, malé skupinky atrofických vláken, eozinofilní cytoplazmatické inkluze a svalová vlákna s lemovanými vakuolami, které obsahují granulární materiál – inkluze.<sup>(1, 6, 19, 20, 21, 22)</sup> U většiny pacientů s IBM je přítomný **endomyziální zánět**, který je z 30 % tvořen z makrofágů a v 70 % z CD8<sup>+</sup> cytotoxických/supresorických T-lymfocytů.<sup>(6, 19, 21)</sup> Obraz zánětu je velmi podobný obrazu při PM, lymfocyty obklopují převážně zdravá svalová vlákna a destrukují je. V oblasti zánětlivých infiltrátů dochází k expresi antigenů třídy I hlavního histokompatibilního komplexu.<sup>(4, 20, 22)</sup> Ve svalectech pacientů s IBM byla zjištěna zvýšená aktivita genů regulujících imunoglobulin.<sup>(6, 19, 22)</sup> Ve světelném mikroskopu jsou kromě zánětlivého infiltrátu zjišťovány ve svalových vlákních **lemované vakuoly** („rimmed vacuoles“).<sup>(1, 6, 19, 20, 21)</sup> Vakuoly jsou přítomny ve 2–70 % svalových vláken, mají velikost 2–25  $\mu\text{m}$ , jsou lemovány bazofilním materiálem a obsahují cytoplazmatické degradační produkty. Jedno svalové vlákno obsahuje jednu nebo několik vakuol, které jsou lokalizované subsarkolemálně nebo centrálně. Na Obr. 3 (barvení hematoxylin-eozin) je vakuolizované svalové vlákno a kolem něj lymfocytární zánětlivý infiltrát.



Obr. 3 – Histopatologický nálezy při IBM: vakuolizované svalové vlákno a kolem něj lymfocytární zánětlivý infiltrát (barvení hematoxylin-eozin)



Obr. 4 – Histopatologický nálezy při IBM: červené šipky ukazují na lemované vakuoly s inkluzemi, černé šipky na invazivní zánětlivý infiltrát (barvení modifikovaným Gomoriho trichromem)

mohou být normální, některá jsou atrofická a některá bývají hypertrofická.

Ve vakuolizovaných svalových vlákních se nacházejí eozinofilní **cytoplazmatické a intranukleární inkluze**, které obsahují **amyloid  $\beta$  a další „Alzheimer-charakteristické proteiny“** jako tau protein, presenilin 1, apolipoprotein E, ubikvitin a další komponenty.<sup>(1, 6, 19, 20, 21, 22)</sup> Na Obr. 4 je typický nálezy IBM při barvení modifikovaným Gomoriho trichromem: červené šipky ukazují na lemované vakuoly s inkluzemi, černé šipky na invazivní zánětlivý infiltrát. Elektronmikroskopicky inkluze odpovídají 15 až 21 nm velkým cytoplazmatickým a nukleárním tubofilamentům a cytoplazmatickým klastrům amyloidních fibril s rozměry 6 až 10 nm.<sup>(6, 19, 20, 21)</sup> Tyto filameny se podobají neurofibrilárním filamentům, které jsou přítomny v mozku u pacientů s Alzheimerovou chorobou. Pro histopatologické potvrzení diagnózy IBM jsou nutné následující nálezy:<sup>(1, 6, 19, 20, 21)</sup>

1. endomyziální zánětlivý infiltrát,
2. minimálně 3 vakuolizovaná svalová

vlákna,

3. depozita amyloidu a/nebo elektronmikroskopický nálezy abnormních tubofilamentů.

Při svalové biopsii se nálezy 2+3 nemusí zachytit, a jestliže je přítomen pouze endomyziální zánět, může být IBM mylně diagnostikována jako PM.<sup>(4, 6, 15, 17)</sup>

### Evropská a americká histopatologická kritéria pro diagnostiku IBM

jsou uvedena v Tab. 1, 2.<sup>(19, 21)</sup> Nejvhodnějším svalem pro svalovou biopsii je vastus lateralis. Jestliže je příliš atrofický, vzorek svalové tkáně se může získat z deltového svalu, bicepsu nebo musculus tibialis anterior.<sup>(6)</sup>

### Klinický obraz

**1. Svalové příznaky:** IBM je onemocnění s neurčitým plíživým začátkem a pomalu progredující proximální a distální svalovou slabostí, která se se nejčastěji manifestuje po 50. roce života.<sup>(1, 2, 6, 19, 20, 21)</sup> IBM nevzniká před 30. rokem života. Muži jsou častěji postiženi než ženy, což je v protikladu s častějším postižením žen při PM a DM. V klinickém obraze obvykle dominuje **slabost a atrofie m. quadriceps femoris**, postižen může být i m. iliopsoas.<sup>(6, 20, 21)</sup> Projevuje se to potížemi při vstávání ze sedu, potížemi při chůzi do a ze schodů, později pády. Na dolních končetinách bývají ještě předilekčně postiženy dorzální flexory nohy, palce a prstů, hlavně musculus tibialis anterior.

Méně často je v popředí **slabost a atrofie svalů předloktí, hlavně flexorů prstů a zápěstí**.<sup>(1, 6, 19, 20, 21)</sup> Extenzory zápěstí a prstů bývají také postiženy, ale vždy méně výrazně než flexory. V těchto případech IBM začíná distální slabostí rukou, neobratností, problémy při zapínání

**Tab. 1 – Evropská kritéria pro diagnostiku IBM<sup>(29)</sup>**

#### A. Klinická kritéria

1. Přítomnost svalové slabosti
2. Slabost svalstva předloktí, zejména flexorů prstů a/nebo zápěstí (výraznější než extenzorů prstů a/nebo prstů)
3. Pomaly progresivní průběh
4. Sporadické onemocnění

#### B. Histopatologická kritéria

5. Mononukleární zánětlivé infiltráty s invazí do nonnekrotických svalových vláken
6. Lemované vakuoly („rimmed vacuoles“)
7. Elektronmikroskopicky: tubofilameny od 16 do 21 nm

**Definitivní dg. IBM:** 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 1, 3, 4, 5, 6, 7

**Pravděpodobná dg. IBM:** 1, 2, 3, 4, 5 nebo 1, 3, 4, 5, 6



**Tab. 2 – Americká kritéria pro diagnostiku IBM<sup>(31)</sup>****I. Klinické příznaky**

- A. Trvání onemocnění > 6 měsíců  
 B. Věk při vzniku onemocnění > 30 let  
 C. Svalová slabost
1. Musí postihovat proximální a distální svaly HK a DK
  2. Pacient musí mít alespoň 1 z následujících příznaků:
    - a) slabost flexorů prstů
    - b) výraznější slabost flexorů zápěstí než extenzorů zápěstí
    - c) slabost musculus quadriceps

**II. Laboratorní příznaky**

- A. Zvýšení CK v séru méně než 12násobek horní hranice normy  
 B. Svalová biopsie
  1. Mononukleární zánětlivý infiltrát v non-nekrotických svalových vláknech
  2. Vakuolizovaná svalová vlákna
  3. Alespoň 1 z následujících:
    - a) intracelulární depozita amyloidu
    - b) elektronmikroskopicky: 15 nm až 18 nm tubulofilamenty
 C. EMG nález: musí být konzistentní s diagnózou zánětlivé myopatie

**III. Rodinná anamnéza**

Vzácně může mít inclusion body myositis familiární výskyt. Toto onemocnění je odlišné od hereditární inclusion body myopathy bez zánětu. Diagnóza familiární inclusion body myositis vyžaduje důkaz zánětu (mononukleární infiltrát) spolu s nálezem vakuolizovaných svalových vláken, intracelulárních depozit amyloidu a nálezem neurofilamentů.

**IV. Přidružená onemocnění**

IBM se může vyskytovat v asociaci s jinými, zejména imunogenně zprostředkovanými onemocněními. V případě asociace se však diagnostická kritéria nemění.

**V. Diagnostická kritéria pro IBM****A. Definitivní IBM:**

Musí splňovat všechna morfologická kritéria při svalové biopsii (IIB 1, 2, 3). Tehdy není nutná přítomnost některého z klinických a ostatních laboratorních (CK, EMG) kritérií.

**B. Možná IBM:**

Je-li ve svalové tkáni přítomen pouze zánět bez ostatních morfologických příznaků IBM. Diagnóza IBM je možná, když daný pacient splňuje klinická (IA, B, C) a laboratorní (IIA, B) kritéria.

knoflíků atd. Na horních končetinách bývá postižen také biceps a triceps, naopak ušetřeny zůstávají m. deltoideus, m. pectoralis a interoseální svaly.

**Svalové postižení při IBM je často asymetrické** v protikladu k symetrickému postižení svalů při PM a DM. Přítomnost pomalu progresivního, asymetrického postižení (svalová slabost, atrofie) kvadricepsů a flexorů zápěstí, prstů u pacienta ve věku nad 50 let je vysoce suspektní pro diagnózu IBM.<sup>(1, 6, 19, 20, 21)</sup> **Šlachookosticové reflexy jsou zachovány, jen patelární reflex rychle vyhasíná.**

Dysfagie se manifestuje asi u 40 % paci-

entů s IBM a je podmíněna poruchou motility horní části ezofagu.<sup>(6, 19, 21)</sup> Dysfagie může pacienty zneschopnit a vyžaduje krikofaryngeální myotomii.<sup>(6)</sup> Vzácně může být dysfagie prvním příznakem IBM. Asi u 1/3 pacientů bývá přítomna slabost mimického svalstva, není však výrazná. Vnější okohybné svaly nebývají vůbec postiženy. Myalgie jsou velice zřídka při IBM.

**2. IBM a přidružená onemocnění.** Na rozdíl od DM a PM není IBM asociována s myokarditidou ani plicní fibrózou a není s ní spojeno ani vyšší riziko maligního nádorového onemocnění.<sup>(6, 19, 20, 21)</sup> Cca 10 % pacientů s IBM má přidruženo ně-

které autoimunitní onemocnění typu kolagenózy.<sup>(6)</sup>

**Laboratorní nálezy**

**1. Kreatinináza v séru** – je normální nebo mírně zvýšená (méně než 12násobek horní hranice normy).<sup>(6, 19, 20, 21)</sup> Není spolehlivým diagnostickým kritériem.

**2. Elektromyografie.** Zjišťují se podobné nálezy jako při DM a PM:<sup>(6, 19, 20, 21)</sup>

- a) zvýšená inzertní aktivita a přítomná spontánní aktivita,
- b) „myogenní“ nález potenciálů nízké amplitudy a krátkého trvání,
- c) rychlý nábor akčních potenciálů motorických jednotek při volní kontrakci,
- d) smíšený EMG nález bývá u 1/3 pacientů, přítomny jsou také velké polyfázické potenciály motorických jednotek.

Velké polyfázické potenciály mohou být přítomny také při DM, PM, rovněž při svalových dystrofiích, a jsou projevem chronicity onemocnění, nejsou projevem neurogení etiologie.

**3. Magnetická rezonance.** Dobře znázorňuje atrofické svaly a signálové abnormality v postižených svalových skupinách. MR může potvrdit charakteristický vzorec postižení při IBM: quadriceps femoris, flexory předloktí.

**4. Histopatologické nálezy.** Diagnostická kritéria pro IBM jsou uvedena v části o histopatologii a v Tab. 1, 2. V stručnosti sem patří:

- mononukleární zánětlivý infiltrát,
- vakuolizovaná svalová vlákna,
- intracelulární depozita amyloidu a/nebo elektronmikroskopický nález tubulofilamentů.

**Diagnostika**

Plíživý vývoj IBM a skutečnost, že IBM je v lékařské veřejnosti málo známá, se podílí na faktu, že IBM bývá diagnostikována v průměru až 6 let po prvních projevech onemocnění.<sup>(6, 19, 20, 21)</sup> Evropská a americká diagnostická kritéria (klinická, CK, EMG, svalová biopsie) pro IBM jsou přehledně uvedena v Tab. 1, 2.<sup>(19, 21)</sup> V Tab. 3 je diferenciální diagnostika PM, DM a IBM.

Vzácné familiární formy inclusion body myositis nutno odlišit od hereditárních myopatií s inkluzivními tělisky (hereditární inclusion body myopathies). Jde o heterogenní skupinu autosomálně dominantních nebo recesivních onemocnění s variabilním klinickým fenotypem.<sup>(21)</sup> Hereditární formy myopatií s inkluzivními tělisky mají jistou podobnost se sporadickou IBM, včetně přítomnosti lemovaných vakuol a filamentózních inkluzí, ale zcela

**Tab. 3 – Diferenciální diagnostika zánětlivých myopatií (idiopatických myozitid)**

	Dermatomyozitida	Polymyozitida	IBM
Pohlaví	ženy > muži	ženy > muži	ženy > muži
Věk při vzniku	děti, dospělí	> 20 let	zejména >50 let
Kožní eflorescence	ano	ne	ne
Distribuce slabosti	proximálně > distálně	proximálně > distálně	proximálně = distálně
Kreatinkináza	norma, zvýš. až 50nás.	zvýšená až 50násobně	norma, mírně zvýš.
Svalová biopsie	– perivaskulární a peri-myziální CD4 <sup>+</sup> a B buňky – depozita komplementu v cévách; okluzivní zápal kapilár, drobných cév; –perifascikulární atrofie svalových vláken	– endomyziální CD8 <sup>+</sup> T bb. a makrofágy – variabilita velikosti svalových vláken – kapiláry a drobné cévy jsou normální	– endomyziální CD8+T bb – vakuolizovaná svalová vlákna (lemované vakuoly) – depozita amyloidu – tubulofilamenty 15–18 nm (elektronmikroskopicky)
Reakce na imunosupresivní léčbu	ano	ano	ne nebo minimální
Přidružená onemocnění	10 % pacientů: maligní nádorová onemocnění myokarditida plicní fibróza autoimunitní onemocnění kolagenózy	10–50 % pacientů: myokarditida plicní fibróza autoimunitní onemocnění (tyreoiditidy, psoriáza, myasthenia gravis, hematologická onemocnění) kolagenózy	10 % pacientů kolagenózy sarkoidóza

chybí zánětlivé změny a exprese antigenů třídy I. hlavního histokompatibilního komplexu.<sup>(19, 22)</sup>

### Léčba

Empiricky, z nekontrolovaných studií, ale rovněž z malého počtu kontrolovaných prospektivních studií je evidentní, že **pacienti s IBM nereagují na protizánětlivou imunosupresivní a imunomodulační léčbu.**<sup>(1, 2, 6, 20, 21, 22)</sup>

**Kortikoidy.** Podle několika nekontrolovaných studií prednison u některých pacientů stabilizoval onemocnění nebo přechodně zlepšil svalovou sílu, později však IBM progredovala.<sup>(6, 20)</sup> Prednisonem se sice dosáhne redukce zánětu ve svalovém tkanivu, u některých pacientů poklesne aktivita CK v séru, ale svalová slabost progreduje a ve svalovém tkanivu se zvyšuje počet svalových vláken s obsahem vakuol a amyloidních depozit.<sup>(6, 19, 21)</sup>

**Cytostatická imunosupresiva** (azathioprin, metotrexát, cyklosporin, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil) kazuisticky někdy stabilizují onemocnění nebo jej krátkodobě zlepšují, ale celkově nezpomalují progresi IBM.<sup>(1, 2, 6, 20, 21)</sup>

**Intravenózní imunoglobulin.** Kontrolované studie porovnávající IVIg s placebem nezjistily žádné signifikantní zlepšení svalové síly u pacientů s IBM.<sup>(13)</sup>  
**Empirické terapie.** Podávání koenzymu

Q10, karnitinu, antioxidantů se doporučuje na empirickém základě a u některých pacientů může mít jistý symptomatický benefit.<sup>(19, 20)</sup>

**Léčba dysfagie.** U některých pacientů s těžkou dysfagií je symptomaticky účinná krikofaryngeální myotomie nebo injekční aplikace botulotoxinu do horního ezofageálního sfinkteru.<sup>(6, 19)</sup>

**Ortotické pomůcky.** Kotníkové a kolenní ortézy jsou dobře tolerovány. Jejich cílem je zabraňovat pádům, které se vyskytují v pokročilejších stádiích IBM.<sup>(22)</sup>

**Pohybová léčba.** Trénink svalové síly a aerobní cvičení se ukázaly jako prospěšné. Pohybová terapie může stabilizovat, někdy dokonce zlepšit svalovou sílu a funkční schopnosti pacientů s IBM.<sup>(22)</sup>

**Chirurgický transfer šlach.** Ztráta kontroly jemné motoriky prstů je jednou z příčin zneschopnění pacientů s IBM. U některých pacientů se dosáhne zlepšení funkce chirurgickým překladem šlach z nejméně postiženého m. extensor carpi radialis nebo m. brachioradialis na výrazněji postižené šlachy flexorů.<sup>(21, 22)</sup>

### Prognóza

Většina pacientů s IBM má vyšší věk a samotné onemocnění nezkracuje délku života. Onemocnění je pozvolna progredující, někteří pacienti po 5 letech trvají

potřebují při chůzi pomůcky (hůl, berle) a po 10–15 letech mohou být odkázáni na vozík nebo jsou připoutáni na lůžko.

### Literatura

1. GREENBERG, SA. *Inflammatory myopathies: evaluation and management.* Sem Neurol, 2008, 28, p. 241–249.
2. VENCOVSKÝ, J. *Diferenciální diagnostika a léčba idiopatických zánětlivých myopatií.* Int Med pro Prax, 2005, 11, s. 480–483.
3. ŠPALEK, P. *Dermatomyozitida – patogenéza, klinický obraz, diagnostické kritéria a léčba.* Neurologia, 2007, 2, s. 161–168.
4. DALAKAS, MC., HOHLFELD, R. *Polymyositis and dermatomyositis.* Lancet, 2003, p. 971–982.
5. BEDNAŘÍK, J., LUKÁŠ, Z. *Zánětlivé myopatie.* In BEDNAŘÍK, J., a kol. *Nemoci kosterního svalstva.* Praha: Triton, 2001, s. 322–339.
6. AMATO, AA., GREENBERG, SA. *Inflammatory myopathies.* In MILLER, AE., et al. *Muscle diseases.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006, p. 140–148.
7. GERAMI, P., SCHOPE, 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, p. 597–613.
8. HENGSTMAN, GJD., van BRENNK, L., Vree EGBERTS, WTM., et al. *High specificity of myositis specific autoantibodies for myositis compared with other neuromuscular disorders.* J Neurol, 2005, 252, p. 534–537.
9. HILL, CL., ZHANG, Y., SIGURGEIRSSON, B., et al. *Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study.* Lancet, 2001, 357, p. 96–100.

10. BOHAN, A., PETER, JB. *Polymyositis and dermatomyositis*. N Engl J Med, 1975, 292, p. 344–347.
11. ŠPALEK, P., VALACH, G., KOZA, I., et al. *Liečba dermatomyozitídy a polymyozitídy v rokoch 1978–2007*. Neurológia, 2007, 2 (Suppl.) 1, s. 16–17.
12. Le GUERN, V., GUILLEVIN, L. *Therapeutic apheresis for myositis*. Transf Apher Sci, 2007, 36, p. 169–172.
13. DALAKAS, MC. *High-dose intravenous immunoglobulin in inflammatory myopathies: experience based on controlled clinical trials*. Neurol Sci, 2003, 24 (Suppl. 4), p. 256–259.
14. TOUMA, Z., ARAYSSI, T., KIBBI, L., et al. *Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab*. Joint Bone Spine, 2007, 74, p. 451.
15. ŠPALEK, P. *Polymyozitída – patogenéza, diagnostika a liečba*. Neurológia, 2007, 2, s. 79–83.
16. ŠPALEK, P., SCHNORRER, M., CIBULČÍK, F. *Kombinovaný výskyt akútnej myasténie gravis a akútnej polymyozitídy u troch pacientov, u dvoch v asociácii s tymómom*. Rozhl Chir, 2000, 79, s. 468–470.
17. Van der MEULEN, F., BRONNER, IM., HOOGENDIJK, JE., et al. *Polymyositis. An overdiagnosed entity*. Neurology, 2003, 61, p. 316–321.
18. MILLER, FW., RIDER, LG., PLOTZ, PH., et al. *Diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis*. Lancet, 2003, 362, p. 1762–1763.
19. BADRISING, UA., MAAT-SCHIEMAN, M., van DUINEN, SG., et al. *Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study*. Neurology, 2000, 55, p. 1385–1387.
20. ŠPALEK, P. *Myozitída s inkluzívnymi telieskami – názory na patogenézu, diagnostické kritéria a liečba*. Neurológia, 2008, 3, č. 2, s. ?????
21. GRIGGS, RC., ASKENAS, V., DIMAURO, S., et al. *Inclusion body myositis and myopathies*. Ann Neurol, 1995, 38, p. 705–713.
22. NEEDHAM, M., MASTAGLIA, FL. *Sporadic inclusion body myositis: a continuing puzzle*. Neuromuscul Disord, 2008, 18, p. 6–16.
23. FINCH, CE. *A perspective on sporadic inclusion-body myositis. The role of aging and inflammatory processes*. Neurology, 2006, 66, S1–S6.

e-mail: peter.spalek@seznam.cz