

Nowe trendy w diagnostyce i leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego

Diagnostic and therapeutic advances in dermatomyositis

Dominik Samotij, Justyna Szczęch, Adam Reich

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przeł Dermatol 2015, 102, 183–197
DOI: 10.5114/dr.2015.51919

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

zapalenie skórno-mięśniowe, idiopatyczne miopatie zapalne, autoprzeciwciała, leki immunosupresyjne, zespół paranowotworowy.

KEY WORDS:

dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathies, autoantibodies, immunosuppressive agents, paraneoplastic syndrome.

Zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis* – DM) zalicza się do grupy tzw. idiopatycznych miopatii zapalnych (ang. *idiopathic inflammatory myopathies* – IIM). Schorzenie to ma podłoże autoimmunologiczne, cechuje się obecnością zmian skórnych i/lub objawami zapalenia mięśni. Wyróżnia się tzw. klasyczną postać DM, postać dziecięcą DM oraz paraneoplastyczną DM, DM indukowane lekami i DM bez zajęcia mięśni. Ostatnio obserwuje się dynamiczny postęp w identyfikacji nowych autoprzeciwciał towarzyszących poszczególnym odmianom DM, w tym anti-TIF1, anti-NXP2, anti-SAE czy anti-MDA5. Prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości przyczyni się on do zwiększenia częstości rozpoznawania DM i jego poszczególnych odmian, lepszej stratyfikacji pacjentów pod względem ryzyka zajęcia poszczególnych narządów wewnętrznych oraz wpłynie na całościową poprawę wyników leczenia. Obecnie glikokortykosteroidy są podstawą terapii DM, jednak wprowadzenie do lecznictwa szeregu nowych leków immunomodulujących i immunosupresyjnych, w tym leków biologicznych, wiąże się ze znaczącym zwiększeniem przeżywalności pacjentów z tą chorobą. W niniejszej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat najnowszych trendów w diagnostyce i leczeniu DM.

ABSTRACT

Dermatomyositis (DM) is one of the so-called idiopathic inflammatory myopathies (IIM). Dermatomyositis is an autoimmune disorder characterized by the presence of cutaneous lesions and/or symptoms of muscle involvement with the following variants: the “classic” variant of DM, juvenile DM, paraneoplastic DM, drug-induced DM and amyopathic DM. Dynamic discoveries of novel autoantibodies, including anti-TIF1, anti-NXP2, anti-SAE or anti-MDA5, related to certain DM variants, have been described in recent years. It seems that these antibodies will contribute to better recognition of DM and its particular variants, a better risk stratification for predicting internal organ involvement, and to a global improvement of treatment outcome. Corticosteroids remain the mainstay of DM therapy, but new immunomodulatory and immunosuppressive agents, including biologicals, resulted in a significant increase of the survival rate of DM patients. Here, we review the current literature data on DM with special emphasis on new trends in its diagnostics and treatment.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. Adam Reich,
prof. nadzw.
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 605 076 722
faks: +48 71 327 09 99
e-mail: adam.reich@umed.wroc.pl

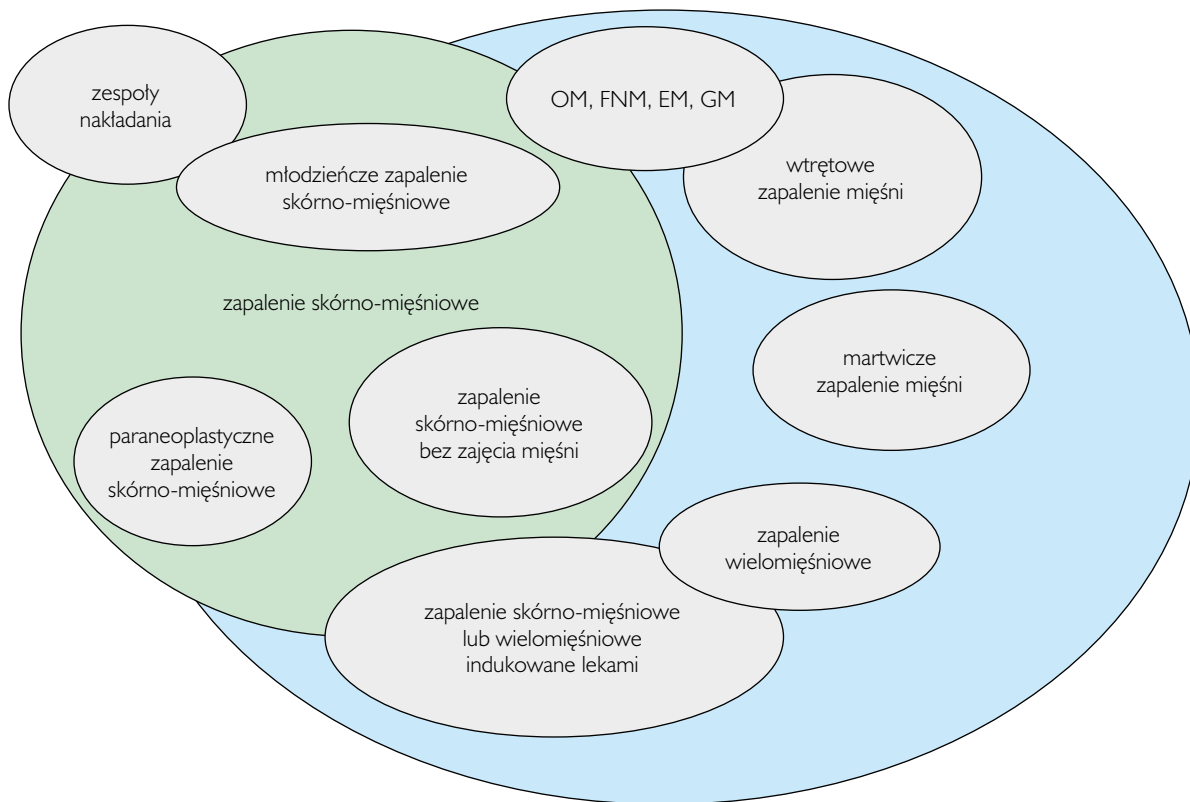
WPROWADZENIE

Zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis* – DM) wraz z zapaleniem wielomięśniowym (*polymyositis* – PM) i wtrętowym zapaleniem mięśni (ang. *inclusion body myositis* – IBM) zaliczane jest do grupy tzw. idiopatycznych miopatii zapalnych (ang. *idiopathic inflammatory myopathies* – IIM) (ryc. 1). Schorzenie to ma podłoże autoimmunologiczne, cechuje się obecnością zmian skórnych i/lub objawów zapalenia mięśni. Wyróżnia się tzw. klasyczną postać DM, postać dziecięcą DM (ang. *juvenile dermatomyositis* – JDM), postać paraneoplastyczną DM (ang. *paraneoplastic dermatomyositis* – PDM), DM indukowane lekami (ang. *drug-induced dermatomyositis* – DIDM) oraz DM bez zajęcia mięśni (ang. *amyopathic dermatomyositis* – ADM) [1]. Zapalenie skórno-mięśniowe jest najczęstszą jednostką chorobową z grupy IIM we wszystkich przedziałach wiekowych, a jego rozpowszechnienie szacuje się na 5-11 przypadków na 100 000 mieszkańców [2-4].

ZMIANY SKÓRNE

Zmiany skórne w przebiegu DM z reguły poprzedzają wystąpienie objawów zajęcia mięśni o kilka

miesiący do nawet kilku lat, choć w niektórych przypadkach mogą wystąpić równocześnie z objawami mięśniowymi. W 1994 roku Euwer i Sontheimer [5] zaproponowali nową klasyfikację zmian skórnych w przebiegu DM w zależności od stopnia ich swoistości dla choroby: wykwyty patognomiczne dla DM, wykwyty wysoce charakterystyczne dla DM oraz wykwyty mogące odpowiadać DM (tab. 1). Do manifestacji skórnych patognomicznych dla DM zaliczane są grudki Gottrona i objaw Gottrona. Grudki Gottrona (ryc. 2 A), zlokalizowane są głównie na powierzchniach grzbietowo-bocznych stawów międzypaliczkowych i stawów śródrečno-palcowych, mają barwę fiołkową, hiperkeratotyczną powierzchnię, z widoczną centralną atrofią [6]. Wśród niektórych badaczy panuje przekonanie, że nie są one wykwitami pierwotnymi, ale powstają wtórnie do drapania [7]. Objaw Gottrona (ryc. 2 B) to symetryczny, fiołkowy rumień z towarzyszącym obrzękiem lub bez obrzęku obejmujący skórę powierzchni grzbietowych stawów międzypaliczkowych i stawów śródrečno-paliczkowych, wyrostków łokciowych, powierzchni wyprostnych stawów kolanowych i kostek przyśrodkowych. Grudki Gottrona i objaw Gottrona występują odpowiednio u 54% i 46% chorych i są jednymi z najczęściej występujących wykwitów



Rycina 1. Podział idiopatycznych miopatii zapalnych

OM – zapalenie mięśni gąłkoruchowych, FNM – focal nodular myositis, EM – eozynofilowe zapalenie mięśni lub omięsnej, GM – ziarniniakowe zapalenie mięśni.

Figure 1. Classification of idiopathic inflammatory myopathies

OM – orbital myositis, FNM – focal nodular myositis, EM – eosinophilic myositis/perimyositis, GM – granulomatous myositis.

skórnych w ADM. Teleangiektazje okołopaznokciowe (ryc. 2 C), rumień heliotropowy (ryc. 2 D) i symetryczny rumień zlokalizowany na powierzchniach grzbietowych rąk i wzdłuż przebiegu ścięgien rąk, na barkach, wyprostnych powierzchniach ramion i przedramion, szyi, dekolcie, górnej części klatki piersiowej, centralnej części twarzy i czoła zaliczane są do zmian skórnych wysoce charakterystycznych dla DM (ryc. 2 E) [6]. Ostatnia grupa wykwitów to zmiany skórne mogące odpowiadać DM, wśród których wyróżniono poikilodermię obejmującą głównie tylną powierzchnię barków, plecy, pośladki, dekolt i klatkę piersiową oraz wapnicę podskórną polegającą na odkładaniu się pod skórą złogów wapnia tworzących guzy. Należy również wspomnieć o rzadziej występujących w tym schorzeniu zmianach skórnych, które przy braku lub niewielkich objawach mięśniowych mogą sugerować inne rozpoznanie niż DM, zwłaszcza o tzw. ręce mechanika, ze zmianami przypominającymi wyprysk rogowaciejący rąk. Kazuistycznie opisywanym wariantem DM jest tzw. postać Wonga, imitująca łupież czerwony mieszkowy (ryc. 2 F), po raz pierwszy opisana w 1953 roku przez O'Leary'ego na przykładzie pacjenta z rozpoznaniem DM współwystępującym z uogólnionym rumieniem i hiperkeratozą podszew stóp [8]. U wszystkich opisanych dotychczas pacjentów z tą rzadką odmianą DM wykwity skórne zlokalizowane były okołomieszkowo. Obraz histopatologiczny biopsji ze zmian skórnych u pacjentów z postacią Wonga może odpowiadać zarówno DM, jak i łupieżowi czerwonemu mieszkowemu [9, 10].

Warto pamiętać, że często zgłaszanym przez pacjentów objawem towarzyszącym zmianom skórny w przebiegu DM jest świąd, jednak w piśmiennictwie niewiele jest danych oceniających jego rzeczywiste rozpowszechnienie. W badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Shirani i wsp. [7] u 26 chorych z DM świąd raportowany był u ponad 80% respondentów. W skali VAS (0–100 pkt) jego nasilenie zostało ocenione na 44,6 pkt, z okresowymi zaostreniami do powyżej 60 pkt. Świąd może być jednym z objawów pozwalających na zróżnicowanie DM z toczniem rumieniowatym układowym przebiegającym z wtórnym zapaleniem mięśni, w którym rzadko obserwuje się występowanie świądu.

AUTOPRZECIWCIAŁA I ICH UŻYTECZNOŚĆ KLINICZNA

Do niedawna panowało przekonanie, że auto-przeciwciała stwierdzane są jedynie u około 50% chorych na miopatie zapalne, jednak nowsze doniesienia pokazują, że mogą one być obecne nawet u 80% chorych. Wzrost częstości wykrywanych auto-przeciwciał jest związany z jednej strony z nowymi,

Tabela 1. Podział zmian skórnych występujących w zapaleniu skórno-mięśniowym proponowany przez Euwera i Sontheimera [5]

Table 1. Classification of skin lesions in dermatomyositis as proposed by Euwer and Sontheimer [4]

Zmiany skórne patognomoniczne dla DM:

grudki Gottrona – zlokalizowane głównie na powierzchniach grzbietowo-bocznych stawów międzypaliczkowych lub śródrečno-paliczkowych, barwy fioletkowej, o hiperkeratotyckiej powierzchni, z centralną atrofią

objaw Gottrona – symetryczny, fioletkowy rumień, z obrzękiem lub bez obrzęku, obejmujący powierzchnie grzbietowe stawów międzypaliczkowych lub śródrečno-paliczkowych, powierzchnie wyprostne stawów kolanowych i kostki przyśrodkowe

Zmiany wysoce charakterystyczne dla DM:

rumień heliotropowy wokół oczu – o fioletkowym zabarwieniu, z obrzękiem lub bez obrzęku powiek i tkanki okołoooczodołowej

teleangiektazje okołopaznokciowe – z atrofią lub bez atrofii oskórka

symetryczny rumień – o fioletkowym odcieniu, zlokalizowany na powierzchniach grzbietowych rąk i palców, wzdłuż przebiegu ścięgien rąk, na wyprostnych powierzchniach ramion i przedramion, barkach, szyi, dekolcie, górnej części klatki piersiowej, centralnej części twarzy i czoła

Zmiany mogące odpowiadać DM:

poikilodermia – fioletkowy rumień z towarzyszącymi teleangiektazjami, hipopigmentacją, hiperpigmentacją i powierzchowną atrofią, obejmujący głównie tylną powierzchnię barków, plecy, pośladki, dekolt i górną część klatki piersiowej

wapnica podskórna – złogi wapnia zlokalizowane w tkance podskórnej

czulszymi metodami diagnostycznymi, a z drugiej – z odkryciem nowych auto-przeciwciał [11]. Auto-przeciwciała występujące u chorych na miopatie zapalne można podzielić na auto-przeciwciała swoiste dla zapalenia mięśni (ang. *myositis-specific autoantibodies* – MSAs) (tab. 2 i 3) i auto-przeciwciała towarzyszące zapaleniu mięśni (ang. *myositis-associated autoantibodies* – MAAs) (tab. 4). Pierwsze z nich są wysoce specyficzne dla schorzeń z grupy miopatii zapalnych, drugie natomiast cechują się mniejszą swoistością i stosunkowo często występują również u chorych z innymi układowymi chorobami tkanki łącznej. Na podstawie rodzaju stwierdzonych MSAs możliwe jest wyodrębnienie tzw. fenotypów klinicznych choroby, których znajomość pozwala z kolei oszacować ryzyko powikłań u danego pacjenta [12].

Auto-przeciwciała swoiste dla zapalenia mięśni (MSAs)

Przeciwciała antysyntetazowe

Przeciwciała skierowane przeciwko cytoplazmatycznej syntetazie aminoacylo-tRNA (ang. *aminoacyl-*



Rycina 2. Zmiany skórne w zapaleniu skórno-mięśniowym. **A** – Grudki Gottrona – typowa lokalizacja na skórze okolicy wyrostka łokciowego; **B** – objaw Gottrona; **C** – teleangiektazje okołopaznokciowe; **D** – rumień heliotropowy wokół oczu – zwraca uwagę fioletkowe zabarwienie zmian i obrzęk powiek oraz okolicy oczodołowej; **E** – symetryczny rumień zlokalizowany na twarzy i dekolcie; **F** – odmiana Wonga zapalenia skórno-mięśniowego – uwagę zwracają rozległe zmiany skórne z poletkami zdrowej skóry przypominające łupież czerwony mieszkowy

Figure 2. Cutaneous lesions in dermatomyositis. **A** – Gottron's papules. Usual location on the olecranon process; **B** – Gottron's sign; **C** – periungual telangiectasia; **D** – periorbital heliotrope erythema – note the violaceous color of the lesions and periorbital edema; **E** – symmetrical erythema involving the face and V-area of the anterior chest; **F** – Wong type of dermatomyositis – note the widespread distribution of skin lesions with small areas of healthy skin typical for pityriasis rubra pilaris morphology

Tabela 2. Autoprzeciwiła antysyntetazowe

Table 2. Antisynthetase autoantibodies

Autoprzeciwiła	Autoantygen	Częstość występowania w DM (%)	Zapalenie mięśni (%)	Fenotyp kliniczny
anty-Jo-1	syntetaza histydylowa-tRNA	15–30	78–100	zapalenie stawów (75%), objaw Raynauda (50%), „ręka mechanika” (20%)
anty-PL-7	syntetaza treonylowa-tRNA	2–5	84	często choroba śródmiąższowa płuc, objawy zajęcia mięśni łagodniejsze
anty-PL-12	syntetaza alanylowa-tRNA	2–5	60	nadciśnienie płucne, zajęcie przetyku
anty-EJ	syntetaza glicylo-tRNA	2–5	100	DM
anty-OJ	syntetaza izoleucylo-tRNA	< 2	100	choroba śródmiąższowa płuc (100%)
anty-Ks (AsnRS)	syntetaza asparagino-tRNA	< 2	0	choroba śródmiąższowa płuc
anty-Zo	syntetaza fenyloalanylo-tRNA	< 1	100	niespecyficzna choroba śródmiąższowa płuc
anty-YRS (Ha)	syntetaza tyrozylo-tRNA	< 1		

Tabela 3. Autoprzeciwciała swoiste dla zapalenia mięśni**Table 3.** Myositis-specific autoantibodies

Autoprzeciwciało	Autoantygen	Częstość występowania w DM (%)	Fenotyp kliniczny
anty-SRP	cząsteczka rozpoznająca sygnał	4–6	ciężki przebieg, zła odpowiedź na leczenie
anty-Mi2	jądrowa helikaza	4–18	objawy skórne, dość dobra odpowiedź na leczenie, fotowrażliwość
anty-CADM140	białko typu 5 związane z rozwojem czerniaka (MDA5)	19 (DM) 53–73 (ADM)	choroba śródmiąższowa płuc, złe rokowanie, owrzodzenia
anty-p155	czynnik transkrypcyjny TIF1- γ	20 (DM)	DM współwystępujące z nowotworami
anty-p140	czynnik transkrypcyjny TIF1- α	?	DM współwystępujące z nowotworami
anty-MJ/NXP-2 (p140)	białko macierzy jądrowej NXP-2	< 5	postać dziecięca DM, dobra odpowiedź na leczenie
anty-SAE	enzym aktywujący SUMO-1	8 (DM)	objawy skórne, zapalenie mięśni o łagodnym przebiegu
anty-HMGCR (anty-200/100)	reduktaza HMG-CoA	6	miopatia postatynowa
anty-Mup44 (43 kDa)	cN-IA	52–63	wtrętowe zapalenie mięśni

Tabela 4. Autoprzeciwciała towarzyszące zapaleniu mięśni**Table 4.** Myositis-associated autoantibodies

Autoprzeciwciało	Autoantygen	Częstość występowania w DM (%)	Fenotyp kliniczny
anty-U1 RNP	rybonukleoproteina U1 (snRNP)	6	zespół nakładania twardziny układowej i DM
anty-U3 RNP	rybonukleoproteina U3	1	zespół nakładania twardziny układowej i DM
anty-PM/Scl	polipeptydowy kompleks białkowy zlokalizowany w jąderku	5–7	zespół nakładania twardziny układowej i PM
anty-SSA/anty-Ro52	rybonukleoproteiny 52 kDa lub 60 kDa (hYRNA)	2	zespół nakładania tocznia rumieniowatego układowego i DM
anty-SSB/anty-La	rybonukleoproteina	1	zespół nakładania tocznia rumieniowatego układowego i DM
anty-Ku	heterodimer p70/p80	1	zespół nakładania twardziny układowej i PM
anty-TOPO	topoizomeraza DNA typu I	1	zespół nakładania twardziny układowej i DM

-tRNA synthetase – ARS) są najczęściej stwierdzanymi autoprzeciwciałami u dorosłych pacjentów z zapaleniem mięśni (tab. 2). Częstość ich występowania u chorych na PM/DM szacuje się na 25–35%, przy czym u chorych na DM stwierdzane są z nieco mniejszą częstością niż u pacjentów z PM [12], natomiast w JDM i w innych układowych chorobach tkanki łącznej wykrywane są rzadko. Do przeciwciał tej grupy należą: anty-Jo-1, anty-PL-7, anty-PL-12, anty-EJ, anty-OJ, anty-KS, anty-Ha i anty-Zo. Część badaczy w przypadku stwierdzenia przeciwciał antysyntetazowych rozpoznaje zespół antysyntetazowy (ang. *antisynthetase syndrome* – ASS) – rzadkie, hete-

rogenne schorzenie, w którym nakładają się zapalenie mięśni, zapalenie stawów bez nadżerek i zajęcie narządów wewnętrznych, zwłaszcza śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease* – ILD). Objawom ASS wymienionym powyżej często towarzyszy gorączka, objaw Raynauda i typowe zmiany skórne, takie jak: hiperkeratoza, złuszczenie i pęknięcia naskórka opuszek oraz bocznych powierzchni palców rąk (tzw. ręce mechanika), a także grudki Gottrona i rumień heliotropowy [13–15]. Najczęściej występującymi autoprzeciwciałami w ASS są anty-Jo-1, które stwierdza się aż u około 75% chorych. Warto podkreślić, że przeciwciała anty-Jo-1 zwykle

są związane z zapaleniem mięśni i zapaleniem stawów o ciężkim przebiegu. Z kolei przeciwciała anti-PL-7 i anti-PL-12 stosunkowo rzadko są stwierdzone u pacjentów z zajęciem układu ruchu, często jednak wiążą się z ILD, a zatem ze złym rokowaniem [16]. Dodatkowo u pacjentów chorujących na zapalenie mięśni związane z opisywaną grupą przeciwciał stwierdza się charakterystyczny obraz histologiczny biopsji zmienionego mięśnia – limfocytarny naciek zapalny dotyczący omięsnej i lokalizujący się okołopęzdkowo.

Przeciwciała anti-Mi-2

Przeciwciała te występują u 10–30% chorych z DM [17, 18]. Targoff i Reichlin [19] ocenili częstość ich występowania na 9% u wszystkich pacjentów z zapaleniem mięśni i 20% u chorych na DM. Pacjenci z tym rodzajem przeciwciał mają typowe dla DM zmiany skórne, takie jak objaw i/lub grudki Gottrona, rumień heliotropowy, rumień i rozrost obrąbka naskórkowego paznokcia, zmiany rumieniowe dotyczące podstawy karku, dekoltu, górnej części pleców i ramion (rumień w kształcie litery V i objaw szala). Występowanie przeciwciał anti-Mi-2 wiąże się ze szczególnie nasiloną fotowrażliwością, a u kobiet ich miano dodatnio koreluje z pochłoniętą dawką promieniowania ultrafioletowego [1, 20]. Pacjenci, u których stwierdza się przeciwciała anti-Mi-2, mają mniej nasilone objawy mięśniowe, znacznie rzadziej zajęcie płuc oraz zapalenie stawów i zazwyczaj dobrze odpowiadają na leczenie glikokortykosteroidami (GKS). Istnieją doniesienia dokumentujące słabszy związek DM z nowotworami u pacjentów z tym rodzajem przeciwciał [21]. Rzadkie jest również występowanie zespołów nakładania u pacjentów z przeciwciałami anti-Mi-2 [19]. Obecność przeciwciał anti-Mi-2 może być uznawana za parametr korzystny rokowniczo u pacjentów z PM/DM. Należy jednak zaznaczyć, że ich wykrywalność silnie zależy od przynależności etnicznej i metody oznaczania [22].

Przeciwciała anti-SRP

Przeciwciała przeciwko tzw. cząsteczce rozpoznającej sygnały (ang. *signal recognition particle*) cechują się stosunkowo dużą swoistością dla PM i są wskaźnikami złego rokowania – zwiastują ciężki przebieg choroby z zajęciem serca i częstymi zaostrzeniami [23]. Znane są jednak doniesienia negujące silny związek tych przeciwciał z PM i zajęciem serca [24]. W przeciwieństwie do przeciwciał antysyntetazowych przeciwciała anti-SRP są rzadko związane z ILD, zapaleniem stawów i objawem Raynauda [25]. U pacjentów z DM przeciwciała anti-SRP występują rzadko. W badaniu Hengstmana i wsp. opublikowanym w 2006 roku [26] spośród 23 pacjentów

z autoprzeciwciałami przeciwko SRP jedynie u 3 rozpoznano DM, a u pozostałych PM. Zidentyfikowano ponadto przeciwciała przeciwko SRP pozbawionej komponentu białkowego, określane jako przeciwciała anti-7 SL RNA, które wydaje się silniej związane z DM [27].

Przeciwciała anti-MDA5 (anti-CADM-140)

Przeciwciała te, charakteryzujące się dużą swoistością dla DM, zostały po raz pierwszy opisane w 2005 roku [28]. W badaniach prowadzonych na populacji japońskiej, koreańskiej i amerykańskiej stwierdzano je w 13–35% przypadków DM [29–31]. Opisany jest związek tych przeciwciał z atypowym wariantem DM, w którym zapalenie mięśni nie występuje albo ma niewielkie nasilenie (ADM). U pacjentów z tymi przeciwciałami istnieje natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia gwałtownie postępującego ILD [29, 32]. Zaobserwowano także zależność pomiędzy obecnością tych przeciwciał a zespołem objawów śluzówkowo-skórnych polegającym na tworzeniu się owrzodzeń i/lub bolesnych grudek na dłoniach oraz owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej [33]. Ze względu na silny związek obecności przeciwciał anti-MDA5 z ILD mogą one służyć jako przydatny biomarker oceny ryzyka wystąpienia zajęcia płuc u osób bez przeciwciał antysyntetazowych [34].

Przeciwciała anti-TIF1- γ (anti-p155/140)

W latach 2006–2007 dwie niezależne grupy badaczy opisały autoprzeciwciała skierowane przeciwko dubletowi białek o masie 155 kDa i 140 kDa (autoantygen p155/140), które były obecne u 20–30% pacjentów z DM [35, 36]. Ostatnio odkryto, że autoantygen p155/140 to w istocie grupa białek należących do rodziny TIF-1 (ang. *human transcription intermediary factor 1*), w skład której wchodzi m.in. białka TIF1- γ , TIF1- α i TIF1- β zaangażowane w szereg istotnych dla komórek funkcji i szlaków przekazywanych, w tym związanych z kancerogenezą [37]. Od momentu opisanego tych przeciwciał zwracano uwagę na ich prawdopodobny związek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów. Ryzyko to zostało dokładniej ocenione przez Trallero-Araguasa i wsp. [38] w metaanalizie dotyczącej 6 badań kohortowych, uwzględniającej łącznie dane 312 chorych z DM. Opisane przeciwciała cechuje 89-procentowa swoistość i 78-procentowa czułość dla stwierdzenia nowotworu, z dodatnią wartością predykcyjną wynoszącą 58%, a ujemną wartością predykcyjną – aż 95%. U pacjentów z DM, u których nie wykrywa się tych przeciwciał, można więc z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć współistniejący nowotwór. Przeciwciała anti-p155/140 wraz z przeciwciałami anti-MDA5 uznawane są obecnie za najczęściej

stwierdzane MSAs w DM, będąc jednocześnie potencjalnymi biomarkerami złego rokowania [39].

Przeciwciała anti-MJ/NXP2

Przeciwciała anti-MJ/NXP2 są skierowane przeciwko białku macierzy jądrowej o nazwie *nuclear matrix protein 2* o dużej swoistości dla JDM. Opisywano ich występowanie u około 25% pacjentów pediatrycznych z DM. Podawano związek tych przeciwciał z ciężkim przebiegiem choroby, zapaleniem stawów, przykurczami mięśni i wapnicą podskórną [40]. W nowszych badaniach przeprowadzonych na kohortach dorosłych z zapaleniem mięśni stwierdzono dużą zmienność częstości występowania tych przeciwciał u pacjentów z DM wahającą się od 1,6% w kohorcie japońskiej aż do 30% w kohorcie włoskiej. U wszystkich chorych z tymi przeciwciałami występowało znaczne osłabienie siły mięśniowej i wysoka aktywność kinazy keratynowej (ang. *creatinine kinase* – CK). U pacjentów z kohorty włoskiej ich obecność wiązała się z wczesnym początkiem choroby, kalcynozą, brakiem objawów układowych i dobrą odpowiedzią na leczenie [41].

Przeciwciała anti-SAE

Odkryte stosunkowo niedawno przeciwciała anti-SAE są skierowane przeciwko enzymowi aktywującemu heterodimer SUMO-1, który jest złożony z podjednostek SAE-1 i SAE-2 i należy do rodziny małych, podobnych do ubikwityny białek modyfikujących (ang. *small ubiquitin-like modifier* – SUMO) [42]. Przeciwciała te są wykrywane u 1,5–8% pacjentów z DM. Są związane z obecnością nasilonych zmian skórnych i stosunkowo słabo wyrażonymi objawami zapalenia mięśni. Dodatkowo u chorych z przeciwciałami anti-SAE często stwierdzana jest dysfagia związana z zajęciem mięśni przełyku, natomiast rzadkoILD [42, 43].

Autoprzeciwciała towarzyszące zapaleniu mięśni (MAAs)

Pomimo małej swoistości MAAs ich oznaczenie może być pomocne w identyfikacji przypadków DM o nietypowym obrazie klinicznym (tab. 4). Wśród przeciwciał z tej grupy z klinicznego punktu widzenia najistotniejsze jest stosunkowo częste współwystępowanie przeciwciał anti-SSA/Ro52 kDa z przeciwciałami anti-Jo-1 u pacjentów z PM/DM. Koegzystencja ta wiąże się z częstszym występowaniem ILD o ciężkim przebiegu, zajęciem stawów i nowotworowym podłożem zapalenia mięśni w porównaniu z chorymi, u których występuje samo przeciwciało anti-Jo-1 [44].

Podsumowując, należy podkreślić, że żadne ze wspomnianych autoprzeciwciał nie zostało uwzględ-

nione w kryteriach diagnostycznych DM ze względu na ich niewystarczającą swoistość. Pomimo tego są one często pomocne w procesie diagnostycznym pacjentów z podejrzeniem miopatii zapalnej i określeniu fenotypu klinicznego. Wykrycie obecności przeciwciał z grupy MSAs na wczesnym etapie choroby może dostarczyć informacji o spodziewanym przebiegu oraz rokowaniu i pośrednio pozwala na wybór adekwatnej terapii.

LECZENIE ZAPALENIA SKÓRNO-MIĘŚNIOWEGO

Glikokortykosteroidy ogólne

Systemowa glikokortykosteroidoterapia stanowi leczenie pierwszego rzutu. Klasycznie zalecane jest stosowanie prednizonu w dawce początkowej 0,5–1 mg/kg m.c./dobę. W cięższych przypadkach rekomenduje się podanie 3–5 pulsów dożylnych metyloprednizolonu po 1000 mg każdy i kontynuowanie terapii podtrzymującą dawką doustnych GKS stopniowo obniżaną w miarę ustępowania objawów klinicznych [45, 46]. Iorizzo i Jorizzo [47] proponują schemat, który uwzględnia rozpoczęcie leczenia prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c./dobę, a następnie redukcję dawki leku do połowy dawki początkowej w ciągu 6 miesięcy z docelowym zamiarem jego całkowitego odstawienia po 2 latach terapii. Przy niezadowolającej odpowiedzi po 12 tygodniach monoterapii GKS wskazane jest dołączenie leku immunosupresyjnego [48]. Powyższe zalecenia opierają się jednak wyłącznie na opisach przypadków, a nie na wynikach randomizowanych badań klinicznych, które są trudne do przeprowadzenia w tym wskazaniu ze względu na rzadkie występowanie schorzenia. Często podkreśla się, że nie należy sztywno trzymać się rekomendowanej długości trwania terapii, ale uzależnić ją od dynamiki ustępowania poszczególnych objawów chorobowych i aktywności CK [47]. Należy uwzględnić, że zmiany skórne reagują wyraźnie gorzej na leczenie systemowymi GKS niż zmiany mięśniowe. Z tego powodu nie zaleca się utrzymywania dużych dawek GKS w przypadku opornych na terapię zmian skórnych, przy małym nasileniu czy też nieobecności objawów mięśniowych. W takich przypadkach rekomenduje się wcześniejsze dołączenie leku immunosupresyjnego (ang. *steroid-sparing agent*), a także intensyfikację terapii miejscowej [49, 50]. Istnieje randomizowane badanie kliniczne porównujące terapię pulsową doustnym deksametazonem (6 cykli po 40 mg/dobę przez 4 kolejne dni z 28-dniową przerwą) z terapią ciągłą prednizolonem (początkowa dawka 70–90 mg/dobę w zależności od masy ciała), przy stopniowo zmniejszanej dawce stosowanej przez 44–52 tygodni. Badanie to nie udowodniło postulowanej większej sku-

teczności terapii pulsowej, jednak wykazało istotnie mniejszą liczbę działań niepożądanych w przypadku stosowania takiego schematu dawkowania [51]. Jeśli nie można uzyskać trwałej remisji, obserwuje się częste nawroty lub szybko ujawniają się nasilone objawy niepożądane GKS w monoterapii, korzystne jest ich skojarzenie z innym lekiem immunosupresyjnym [52]. Po raz kolejny należy wspomnieć, że istnieje niewielka liczba randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność takich skojarzeń. Czynnikiem w istotny sposób ograniczającym stosowanie GKS i obniżającym ich wartość w terapii długoterminowej w odpowiednio dużych dawkach jest częste występowanie działań niepożądanych u chorych z PM/DM, nawet u około 40% pacjentów. Niesprawność i inwalidztwo u pacjentów z PM/DM nierzadko są spowodowane nie samymi powikłaniami choroby, ale działaniami niepożądanymi GKS, zwłaszcza jądową martwicą kości i złamaniami osteoporotycznymi kręgow. Nzeusseu i wsp. [53] przeprowadzili w grupie 25 pacjentów badanie porównujące skuteczność leczenia wg schematu opartego na mniejszej początkowej dawce GKS ($\leq 0,5$ mg prednizolonu/kg m.c./dobę) ze skutecznością terapii „klasycznej”, czyli z większą początkową dawką GKS ($> 0,5$ mg prednizolonu/kg m.c./dobę). Interesujący jest fakt, że w badaniu tym nie stwierdzono istotnych różnic w stanie funkcjonalnym pomiędzy grupą leczoną początkowo małą dawką GKS a grupą leczoną dużą dawką. Złamania kompresyjne trzonów kręgow występowały jednak rzadziej w grupie chorych leczonych mniejszą dawką prednizolonu [53]. Ciekawe są również wyniki badania przeprowadzonego u 160 pacjentów z PM/DM, w którym stwierdzono gorsze przeżycie chorych leczonych pulsami GKS w porównaniu z pacjentami leczonymi GKS podawanymi doustnie. Obserwacja ta może jednak wynikać z wyższej średniej aktywności choroby u pacjentów leczonych pulsami dożylnymi. Wśród czynników wpływających na gorszą odpowiedź na terapię GKS wymienia się przede wszystkim: późne rozpoczęcie leczenia, starszy wiek pacjentów, zajęcie narządów wewnętrznych, paraneoplastyczne podłoże choroby i obecność przeciwciał antysyntetazowych oraz przeciwciał anty-SRP [48].

Leki immunosupresyjne

W przypadku chorób o podłożu autoimmunologicznym w anglojęzycznym piśmiennictwie leki immunosupresyjne często są określane jako leki „oszczędzające” GKS (ang. *steroid-sparing agents*). Należą one do leków bardzo często wybieranych w celu zmniejszenia dawki podtrzymującej GKS, a także w przypadku choroby odpornej na GKS. Podobnie jak GKS, zastosowanie leków immunosupresyjnych jest oparte w dużej mierze na pojedynczych doniesieniach potwierdzających ich skuteczność, a nie

na wynikach randomizowanych badań klinicznych. Do najczęściej stosowanych preparatów z tej grupy zalicza się azatioprynę (AZA), metotreksat (MTX), cyklosporynę A (CsA), cyklofosfamid (CPD) i mykofenolan mofetylu (MMF).

Azatiopryna

Azatiopryna podawana doustnie, zwykle w dawce 1–3 mg/kg m.c./dobę, jest często wykorzystywana w terapii układowych chorób tkanki łącznej. Niektórzy autorzy rekomendują ten preparat jako preferowany lek immunosupresyjny w PM/DM [54]. Dobra odpowiedź na terapię oceniana w badaniach retrospektywnych jest wysoka i sięga 75% (szczególnie w odniesieniu do poprawy siły mięśniowej) [55]. Należy jednak pamiętać, że odpowiedź na AZA jest stosunkowo wolna, a pełne działanie leku może się rozwinąć dopiero po 6–8 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Dowodem na to jest badanie przeprowadzone przez Buncha i wsp. [56], w którym nie stwierdzono wzrostu siły mięśniowej po 3 miesiącach terapii AZA u pacjentów leczonych dodatkowo małymi dawkami GKS. Retrospektywna analiza przeprowadzona w grupie 113 pacjentów z zapaleniem mięśni przez amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institute of Health – NIH*) wykazała większą skuteczność MTX niż AZA i długotrwałej monoterapii GKS u chorych, u których nie stwierdzono adekwatnej odpowiedzi na leczenie rozpoczęte od prednizolonu [55].

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych AZA należą: supresja funkcji szpiku kostnego, hepatotoksyczność, reakcje nadwrażliwości i zwiększone ryzyko rozwoju niemelanocytowych nowotworów skóry. Rekomendowane jest oznaczenie przed podaniem leku stężenia metylotransferazy tiopurynowej w surowicy lub genotypu tego enzymu w celu zmniejszenia ryzyka supresji szpiku i optymalizacji dawki AZA.

Metotreksat

Metotreksat podawany doustnie i pozajelitowo w dawce 10–25 mg/tydzień cechuje się dużą skutecznością u chorych z PM/DM w retrospektywnych opisach serii przypadków [57, 58]. Hornung i wsp. [59] na podstawie retrospektywnej analizy grupy 34 pacjentów stwierdzili skuteczność MTX w odniesieniu do zmian skórnych w przebiegu DM już po 2–3 miesiącach podawania leku. Efekty terapii były oceniane obiektywnie z wykorzystaniem skali CDASI (ang. *Cutaneous Dermatomyositis Activity and Severity Index*). W dwóch innych badaniach wykazano redukcję nasilenia zmian skórnych u wszystkich pacjentów z DM leczonych MTX, co pozwalało na zmniejszenie dawki GKS [58, 60]. U pacjentów z ASS zaobserwowano ponadto lepszą odpowiedź na MTX

niż na AZA [55]. W innym randomizowanym badaniu porównano skuteczność terapii MTX (7–15 mg/tydzień, $n = 17$) z CsA (3–3,5 mg/kg m.c./dobę, $n = 19$) u 36 pacjentów z PM/DM otrzymujących dodatkowo prednizon. W obu grupach zaobserwowano poprawę kliniczną i redukcję aktywności CK, jednak skuteczność MTX była nieco wyższa [57]. Niewątpliwą przewagą MTX nad AZA jest szybkość uzyskiwanej odpowiedzi. Poprawa siły mięśniowej i zmniejszenie aktywności CK następuje zwykle już po 6–8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Cyklosporyna A

Istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności CsA u chorych z miopatiami zapalnymi, które nie poddawały się terapii skojarzonej GKS z innymi lekami immunosupresyjnymi. Dotyczy to zwłaszcza dzieci [61]. Ponadto CsA jest lekiem, który w dużych dawkach (5–7,5 mg/kg m.c./dobę) może hamować progresję ILD w przebiegu miopatii zapalnych [62, 63]. Należy jednak pamiętać, że stosowanie CsA jest obarczone dość dużym ryzykiem powikłań. Ze względu na dużą częstość występowania działań niepożądanych i mniejszą skuteczność niż AZA i MTX lek ten powinien być stosowany dopiero w przypadku niepowodzenia terapii innymi lekami immunosupresyjnymi.

Cyklofosfamid

Większość autorów rekomenduje CPD jedynie w przypadkach PM/DM przebiegających z ILD. Zalecana jest terapia pulsami dożylnymi w dawce 0,5–1 g/m² p.c. lub doustnie w dawce 1,5–2 mg/kg m.c./dobę [48, 64]. Istnieją ponadto kontrowersje dotyczące skuteczności tego leku w PM/DM, ponieważ znane są badania dokumentujące niewielki odsetek odpowiedzi na leczenie. W badaniu Cronin i wsp. [65] jedynie 14,3% pacjentów ($n = 11$) leczonych pulsami dożylnymi CPD (0,75–1,36 g/m² p.c. raz w miesiącu) uzyskało poprawę siły mięśniowej, natomiast stwierdzono znaczny odsetek ciężkich powikłań takiej terapii – u 18,2% leczonych rozwinęła się ciężka infekcja, a 9,1% pacjentów zmarło z powodu powikłań terapii. Z kolei w dwóch badaniach retrospektywnych na grupach 107 i 17 chorych z PM/DM z ILD potwierdzono poprawę spirometryczną i polepszenie rokowania po terapii CPD [66, 67]. Cyklofosfamid jest lekiem o dużej toksyczności i potencjale kancerogennym. Powinien on być zarezerwowany dla pacjentów z ILD, a także dla pacjentów nieodpowiadających na GKS i inne leki immunosupresyjne.

Mykofenolan mofetylu

W badaniach analizujących serie przypadków i w badaniach klinicznych w małych grupach pacjen-

tów MMF w dawce do 3 g/dobę powodował wzrost siły mięśniowej aż u blisko 90% leczonych [68, 69]. Istnieje ponadto badanie, w którym stwierdzono korzystny efekt dodania immunoglobulin dożylnych (ang. *intravenous immunoglobuline* – IVIG) do MMF u pacjentów z ciężkim nawrotowym zapaleniem mięśni w przebiegu PM/DM [70]. W retrospektywnym badaniu obejmującym 107 pacjentów u 6 chorych z wczesnym ILD w przebiegu PM/DM skutecznie zastosowano MMF w dawce 2–3 g/dobę [67]. W innym otwartym badaniu z MMF podawanym chorym z ILD w przebiegu różnych układowych chorób tkanki łącznej, do którego włączono także 5 pacjentów z ILD w przebiegu PM/DM, nie stwierdzono pogorszenia parametrów spirometrycznych przy dobrej tolerancji i bezpieczeństwie leku [70, 71]. Znane są też opisy małych serii przypadków, w których obserwowano poprawę zmian skórnych po terapii MMF u pacjentów z opornością na inne leki immunosupresyjne [68].

Dożylne immunoglobuliny

Terapia IVIG jest zalecana u pacjentów z PM/DM po niepowodzeniu leczenia GKS, AZA i MTX. Jej skuteczność jest stosunkowo dobrze udokumentowana. W otwartym badaniu pilotażowym Gelfand [72] podawał chorym z PM/DM IVIG w dawce 1 g/kg m.c./dobę przez 2 dni w miesiącu, co spowodowało wzmocnienie siły proksymalnych grup mięśni i redukcję aktywności CK. W innych badaniach otwartych ta forma leczenia była również skuteczna, powodowała wzrost siły mięśniowej i redukcję nasilenia zmian skórnych u ponad 2/3 pacjentów z nawrotowym PM/DM [48, 73]. W przypadkach opornych na skojarzone leczenie CsA i prednizonem dodanie IVIG zwiększało szansę całkowitej remisji [74]. Podawanie IVIG nie wydaje się natomiast skuteczną formą terapii pierwszego rzutu w PM/DM ze względu na ich mniejszą skuteczność jako leku pierwszego wyboru niż prednizonu. Obserwacja ta może wskazywać na potencjalną rolę IVIG przede wszystkim w przypadkach opornych na GKS. Dalakas i wsp. przeprowadzili ciekawe badanie kontrolowane placebo [75], do którego włączyli 15 pacjentów z nawrotowym DM. Autorzy losowo przydzielali każdego chorego do jednej z dwóch grup. W grupie pierwszej 8 pacjentów otrzymywało IVIG w dużej dawce (2 g/kg m.c./dobę co miesiąc przez 3 miesiące), pozostali pacjenci dostawali placebo. U wszystkich chorych z grupy leczonej IVIG stwierdzono poprawę siły mięśniowej mierzoną obiektywnie za pomocą *Modified Medical Research Council Score*, natomiast u żadnego z pacjentów z grupy otrzymującej placebo nie obserwowano takiej korzyści. Dobry efekt kliniczny i normalizacja biochemicznych wykładników uszkodzenia miocytów znalazły również potwierdzenie w wynikach badań histopatologicznych biopsji mięśni. Osłabienie siły

mięśniowej nawróciło jednak bezpośrednio po zakończeniu leczenia. Należy podkreślić, że powyższe badania analizowały skuteczność IVIG w krótkim okresie obserwacji. Wielu autorów sugeruje, że dla podtrzymania efektu leczenia u niektórych pacjentów konieczne może być powtarzanie wlewów co 6–12 miesięcy [75]. Donoszono także o korzystnym działaniu IVIG w przypadkach PDM [76]. Interesujące są doniesienia o skuteczności IVIG w terapii owrzodzeń i zmian waskułopatycznych w przebiegu DM opornych na prednizon i inne leki immunosupresyjne, a także u kobiet w ciąży z DM [77, 78].

Leczenie IVIG jest dość dobrze tolerowane i charakteryzuje się małą częstością występowania działań niepożądanych. Do najczęstszych należą nudności i wymioty, astenia, reakcje nadwrażliwości (rzadko anafilaksja), nefroza osmotyczna, incydenty zakrzepowo-zatorowe i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Leczenie biologiczne

Inhibitory TNF- α

Pierwsze opisy przypadków i serii przypadków potwierdzały dobry efekt infliksymabu, szczególnie w odniesieniu do siły mięśniowej u chorych z PM/DM (poprawa siły mięśniowej u ponad 90% leczonych) [79]. Gorsze wyniki uzyskano podczas terapii etanerceptem (ETT), gdzie do poprawy siły mięśniowej, bez istotnego wpływu na nasilenie zmian skórnych, dochodziło u mniej niż połowy leczonych [80, 81].

Nowsze badanie otwarte przeprowadzone przez Dastmalchi i wsp. [82] nie potwierdziło wysokiej skuteczności infliksymabu w nawrotowym PM/DM ($n = 9$). U 78% chorych obserwowano osłabienie siły mięśniowej po zakończeniu leczenia oraz nasilenie uszkodzenia mięśni w badaniach biopsyjnych wykonywanych w trakcie terapii. W innym badaniu obejmującym chorych otrzymujących równocześnie prednizon, w którym 11 pacjentów leczono ETT (50 mg raz w tygodniu) i 5 placebo, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w nasileniu zmian skórnych ani w stanie funkcjonalnym pomiędzy obiema grupami, jednak ETT okazał się preparatem bezpiecznym i pozwolił na zmniejszenie dawki prednizonu bez wpływu na aktywność choroby w trakcie trwania badania [83]. Interesujące są opisy przypadków i serii przypadków DM wywołanego lub zaostrzonego przez adalimumab lub infliksymab [84, 85]. Ze względu na powyższe fakty leki z grupy antagonistów TNF- α nie powinny być rekomendowane w przypadkach opornego na leczenie PM/DM.

Rytuksymab

Znane są liczne doniesienia o skuteczności tego leku u pacjentów z PM/DM opornym na inne formy

terapii. Levine i wsp. [86] opisali skuteczność leku u wszystkich 7 leczonych w odniesieniu do objawów skórnych i mięśniowych. W otwartym badaniu pilotażowym przeprowadzonym u 8 pacjentów z DM u 6 stwierdzono poprawę siły mięśniowej bez istotnego wpływu na nasilenie zmian skórnych [87]. Oddis i wsp. [88] przeprowadzili duże badanie obejmujące 200 chorych na zapalenie mięśni, w tym 76 dorosłych i 48 dzieci z nawrotowym DM. W badaniu tym aż 83% osób leczonych spełniło zdefiniowane kryteria poprawy uwzględniające zarówno poprawę funkcjonalną, jak i redukcję nasilenia zmian skórnych. Warto podkreślić niewielką częstość występowania działań niepożądanych terapii rytuksymabem, z których najczęściej występują reakcje alergiczne związane z wlewem leku, z gorączką, nudnościami i osutkami. Należy pamiętać również o opisywanych po tym leku śmiertelnych powikłaniach, takich jak ciężkie zespoły skórno-słuzówkowe i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia [89].

Inne leki

Dapson

Skuteczność dapsonu została opisana w małej liczbie prac, w których lek ten został dodany po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem prednizonu, leków przeciwmalarycznych i leków immunosupresyjnych. W opisywanych przypadkach ADM do poprawy doszło u wszystkich osób leczonych [90].

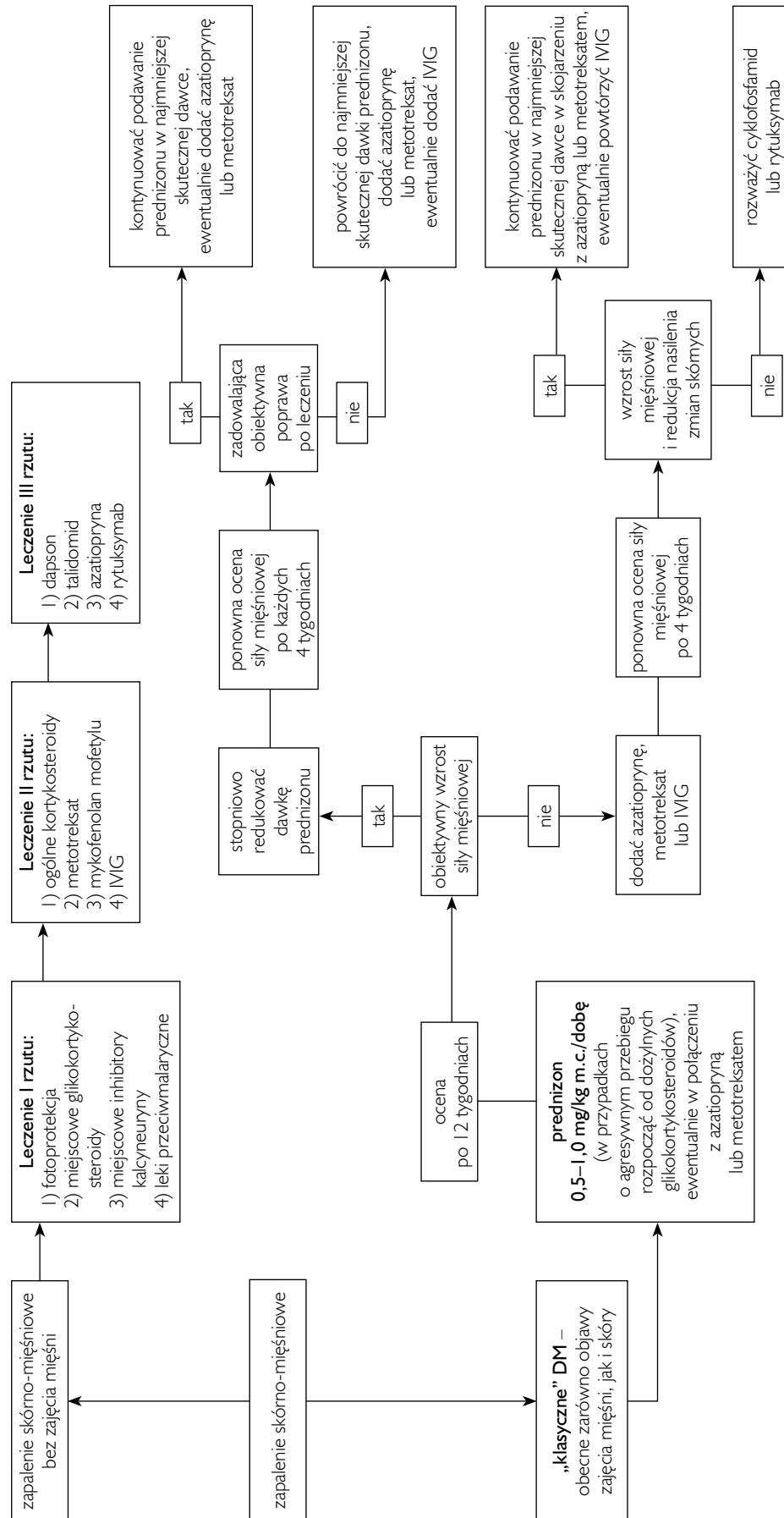
Leki przeciwmalaryczne

Jest to grupa leków o złożonym mechanizmie działania opierającym się na działaniu przeciwzapalnym, antyproliferacyjnym, a także mających właściwości fotoprotekcyjne. Ich skuteczność w terapii zmian skórnych związanych z DM sięga 75%, jednak nie są one skuteczne w odniesieniu do objawów mięśniowych [49]. Ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa tej grupy leków mogą one być rekomendowane w klasycznym DM przebiegającym z opornymi na leczenie zmianami skórnymi jako lek dodatkowy, a także w ADM.

Istnieją ponadto pojedyncze doniesienia o skuteczności takrolimusu, talidomidu i leflunomidu [91, 92], jednak wiedza na temat tych leków nadal jest zbyt mała, aby mogły być one rekomendowane w terapii DM/PM. Proponowany algorytm postępowania terapeutycznego w DM został przedstawiony na rycinie 3.

ZWIĄZEK Z NOWOTWORAMI

Związek „klasycznej” postaci DM z nowotworem został po raz pierwszy opisany w 1916 roku przez dwóch niezależnych badaczy – Stertza i Kankeleita.



Rycina 3. Proponowany algorytm postępowania terapeutycznego w zapaleniu skórno-mięśniowym (na podstawie [49, 54])

IVIG – dożylna immunoglobulina.

Figure 3. Suggested treatment algorithm for dermatomyositis (based on [49, 54])

IVIG – intravenous immunoglobulin.

Patogeneza powstawania DM w przebiegu chorób nowotworowych nie jest dokładnie poznana. Sugeruje się zmienioną przez proces nowotworowy immunologiczną odpowiedź humoralną i komórkową. Zapalenie skórno-mięśniowe może poprzedzać rozpoznanie nowotworu, zostać rozpoznane w momencie diagnozy choroby nowotworowej lub już po ustaleniu takiego rozpoznania [1]. Uznawane jest ono za schorzenie o największym związku z nowotworami spośród miopatii zapalnych. Wśród wielu postulowanych czynników spustowych DM, takich jak infekcje wirusowe czy leki, najlepiej udokumentowany jest związek schorzenia z nowotworami. Dokładna częstość występowania DM jako zespołu paranowotworowego jest trudna do oceny i wykazuje dużą zmienność w dostępnym piśmiennictwie. Istnieją nawet badania, które nie potwierdzają związku DM z nowotworami [93, 94]. Dwie analizy przeprowadzone w grupach o dużej liczebności, oceniające częstość występowania związku DM z nowotworami, szacują ją na 15–25% u osób dorosłych [95, 96]. Ryzyko to jest także podwyższone w przypadkach ADM [97]. Najbardziej istotny związek z nowotworami dotyczy pacjentów starszych (> 50. roku życia) i mężczyzn [98]. Jest on największy w ciągu do 3 lat od ustalenia rozpoznania DM i stopniowo się zmniejsza w miarę upływu czasu od momentu diagnozy [95, 98]. Interesujące są wyniki nowej metaanalizy badającej czynniki predykcyjne wystąpienia nowotworu u pacjentów z DM. Stwierdzono ponad dwukrotny wzrost ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów dorosłych z dość rzadko występującymi w tym schorzeniu zmianami martwiczymi skóry, przyspieszeniem OB (> 35 mm po 1 h) i obecnością przeciwciał anty-p155 [99]. Należy jednak odróżnić rozległe ogniska nekrozy na tułowie i proksymalnych częściach kończyn, niejednokrotnie spotykane w PDM, od zmian martwiczych skóry dotyczących grudek Gottrona, głównie na łokciach i rękach. Opisaną dystrybucję zmian nekrotycznych często obserwuje się w ADM, które nierzadko wiąże się z obecnością przeciwciał anty-MDA5. W przebiegu DM związanego z tymi przeciwciałami stosunkowo rzadko stwierdza się leżący u podłoża nowotwór.

Znane są też doniesienia o częstszym występowaniu nowotworów u pacjentów z wtórnym do DM leukocytoklastycznym zapaleniem naczyń skóry [100]. Z kolei ILD, artralgia lub zapalenie stawów, wtórny objaw Raynauda i obecność przeciwciał anty-Jo-1 były skorelowane z mniejszym ryzykiem współistniejącego nowotworu [99]. W większości przypadków PDM obserwuje się związek przebiegu klinicznego choroby z przebiegiem leżącego u jej podłoża nowotworu. Po skutecznej terapii nowotworu zwykle dochodzi do zmniejszenia nasilenia zarówno zmian skórnych, jak i objawów mięśniowych.

PODSUMOWANIE

Zapalenie skórno-mięśniowe jest heterogennym schorzeniem o bogatej symptomatologii, a jego przebieg, podobnie jak innych układowych chorób tkanki łącznej, jest trudny do przewidzenia. Bogactwo obrazu klinicznego, a także różna odpowiedź poszczególnych objawów choroby na stosowane leczenie powoduje duże trudności terapeutyczne, dotyczące zwłaszcza leczenia podtrzymującego. W ustalaniu rokowania oraz w doborze metody leczenia pomocne może być oznaczanie nowych przeciwciał, których obecność nierzadko jest związana z fenotypem klinicznym choroby. Należy także pamiętać o regularnym wykonywaniu badań kontrolnych w celu wykluczenia zajęcia płuc, podłoża nowotworowego choroby, jak również nakładającego się innego schorzenia autoimmunologicznego. W związku z brakiem jednoznacznych wytycznych dotyczących takiego postępowania należy posilkować się najlepszymi dostępnymi technikami badań laboratoryjnych i obrazowych, gdyż ciężkie powikłania DM nie należą do rzadkości.

Praca została przygotowana bez pomocy innych osób i bez wsparcia finansowego.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Callen J.P., Wortmann R.L.: Dermatomyositis. Clin Dermatol 2006, 24, 363-373.
2. Smoyer-Tomic K.E., Amato A.A., Fernandes A.W.: Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: administrative claims analysis. BMC Musculoskelet Disord 2012, 13, 103.
3. Błaszczyk M.: Idiopatyczne miopatie zapalne w praktyce dermatologicznej (część I). Przegl Dermatol 2010, 97, 291-302.
4. Błaszczyk M.: Idiopatyczne miopatie zapalne w praktyce dermatologicznej (część II). Przegl Dermatol 2010, 97, 359-369.
5. Euwer R.L., Sontheimer R.D.: Dermatologic aspects of myositis. Curr Opin Rheumatol 1994, 6, 583-589.
6. Iaccarino L., Ghirardello A., Bettio S., Zen M., Gatto M., Punzi L. i inni: The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. J Autoimmun 2014, 48-49, 122-127.
7. Shirani Z., Kucenic M.J., Carroll C.L., Fleischer A.B. Jr, Feldman S.R., Yosipovitch G. i inni: Pruritus in adult dermatomyositis. Clin Exp Dermatol 2004, 29, 273-276.
8. O'Leary P.: Dermatomyositis. Arch Dermatol 1953, 68, 101-102.
9. Requena L., Grilli R., Soriano L., Escalonilla P., Fariña C., Martín L.: Dermatomyositis with pityriasis rubra pilaris-like eruption: a little-known distinctive cutaneous manifestation of dermatomyositis. Br J Dermatol 1997, 136, 768-771.
10. Polat M., Lenk N., Ustün H., Oztas P., Artüz F., Alli N.: Dermatomyositis with a pityriasis rubra pilaris-like eruption.

- tion: an uncommon cutaneous manifestation in dermatomyositis. *Pediatr Dermatol* 2007, 24, 151-154.
11. **Cruellas M.G., Viana Vdos S., Levy-Neto M., Souza F.H., Shinjo S.K.:** Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)* 2013, 68, 909-914.
 12. **Gunawardena H., Betteridge Z.E., McHugh N.J.:** Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48, 607-612.
 13. **Zampieri S., Ghirardello A., Iaccarino L., Tarricone E., Gambari P.F., Doria A.:** Anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2005, 38, 73-78.
 14. **Marguerie C., Bunn C.C., Beynon H.L., Bernstein R.M., Hughes J.M., So A.K. i inni:** Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990, 77, 1019-1038.
 15. **Herrero C., Grau J.M., Lecha M.:** Anti-synthetase syndrome. *JEADV* 2000, 14 Suppl 1, 17.
 16. **Hervier B., Devilliers H., Stanciu R., Meyer A., Uzunhan Y., Masseau A. i inni:** Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012, 12, 210-217.
 17. **Hamaguchi Y., Kuwana M., Hoshino K., Hasegawa M., Kaji K., Matsushita T. i inni:** Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011, 147, 391-398.
 18. **Shamim E.A., Rider L.G., Pandey J.P., O'Hanlon T.P., Jara L.J., Samayoa E.A. i inni:** Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 1885-1893.
 19. **Targoff I.N., Reichlin M.:** The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1985, 28, 796-803.
 20. **Love L.A., Weinberg C.R., Mc Connaughey D.R., Oddis C.V., Medsger T.A. Jr, Reveille J.D. i inni:** Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 2499-2504.
 21. **Chinoy H., Fertig N., Oddis C.V., Ollier W.E., Cooper R.G.:** The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 1345-1349.
 22. **Ghirardello A., Zampieri S., Iaccarino L., Tarricone E., Bendo R., Gambari P.F. i inni:** Anti-Mi-2 autoantibodies. *Autoimmunity* 2005, 38, 79-83.
 23. **Casciola-Rosen L., Mammen A.L.:** Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24, 602-608.
 24. **Kao A.H., Lacomis D., Lucas M., Fertig N., Oddis C.V.:** Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 209-215.
 25. **Targoff I.N., Johnson A.E., Miller F.W.:** Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990, 33, 1361-1370.
 26. **Hengstman G.J., ter Laak H.J., Vree Egberts W.T., Lundberg I.E., Moutsopoulos H.M., Vencovsky J. i inni:** Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006, 65, 1635-1638.
 27. **Satoh T., Okano T., Matsui T., Watabe H., Ogasawara T., Kubo K. i inni:** Novel autoantibodies against 7SL RNA in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005, 32, 1727-1733.
 28. **Sato S., Hirakata M., Kuwana M., Suwa A., Inada S., Mimori T. i inni:** Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 1571-1576.
 29. **Sato S., Hoshino K., Satoh T., Fujita T., Kawakami Y., Fujita T. i inni:** RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 2193-2200.
 30. **Kang E.H., Nakashima R., Mimori T., Kim J., Lee Y.J., Lee E.B. i inni:** Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010, 28, 11-23.
 31. **Fiorentino D., Chung L., Zwerner J., Rosen A., Casciola-Rosen L.:** The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65, 25-34.
 32. **Yamaoka T., Doi C., Yokomi A., Tanemura A., Murota H., Tani M. i inni:** Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis with lethal progressive interstitial lung disease and advanced gastric cancer. *Eur J Dermatol* 2014, 24, 490-491.
 33. **Chaisson N.F., Paik J., Orbai A.M., Casciola-Rosen L., Fiorentino D., Danoff S. i inni:** A novel dermatomyositis-pulmonary syndrome associated with MDA-5 antibodies: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012, 91, 220-228.
 34. **Labrador-Horrillo M., Martinez M.A., Selva-O'Callaghan A., Trallero-Araguas E., Balada E., Vilardell-Tarres M. i inni:** Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. *J Immunol Res* 2014, 2014, 290797.
 35. **Targoff I.N., Mamurova G., Trieu E.P., Perurena O., Koneeru B., O'Hanlon T.P. i inni:** A novel autoantibody to a 155-kD protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 3682-3689.
 36. **Kaji K., Fujimoto M., Hasegawa M., Kondo M., Saito Y., Komura K. i inni:** Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46, 25-28.
 37. **Fujimoto M., Hamaguchi Y., Kaji K., Ichimura Y., Kodera M., Ishiguro N. i inni:** Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2012, 64, 513-522.
 38. **Trallero-Araguas E., Rodrigo-Pendas J.A., Selva-O'Callaghan A., Martínez-Gómez X., Bosch X., Labrador-Horrillo M. i inni:** Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis. A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012, 64, 523-532.
 39. **Hoshino K., Muro Y., Sugiura K., Tomita Y., Nakashima R., Mimori T.:** Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010, 49, 1726-1733.
 40. **Gunawardena H., Wedderburn L.R., Chinoy H., Betteridge Z.E., North J., Ollier W.E. i inni:** Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 1807-1814.
 41. **Ceribelli A., Fredi M., Taraborelli M., Cavazzana I., Franceschini F., Quinzanini M. i inni:** Anti-MJ/NXP-2 autoan-

- tibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2012, 14, R97.
42. **Betteridge Z., Gunawardena H., North J., Slinn J., McHugh N.:** Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 3132-3137.
 43. **Fujimoto M., Matsushita T., Hamaguchi Y., Kaji K., Asano Y., Ogawa F. i inni:** Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* 2013, 72, 151-153.
 44. **Marie I., Hatron P.Y., Dominique S., Cherin P., Mouthon L., Menard J.F. i inni:** Short-term and long-term outcome of anti-Jo1-positive patients with anti-Ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2012, 41, 890-899.
 45. **Ghate J., Katsambas A., Augerinou G., Jorizzo J.L.:** A therapeutic update on dermatomyositis/polymyositis. *Int J Dermatol* 2000, 39, 81-87.
 46. **Oddis C.V.:** Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28, 979-1001.
 47. **Jorizzo L.J., Jorizzo J.L.:** The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 99-112.
 48. **Marie I., Hachulla E., Hatron P.Y., Hellot M.F., Levesque H., Devulder B. i inni:** Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome, and predictive factors. *J Rheumatol* 2001, 28, 2230-2237.
 49. **Lam C., Vleugels R.A.:** Management of cutaneous dermatomyositis. *Dermatol Ther* 2012, 25, 112-134.
 50. **Strowd L.C., Jorizzo J.L.:** Review of dermatomyositis: establishing the diagnosis and treatment algorithm. *J Dermatolog Treat* 2013, 24, 418-421.
 51. **van de Vlekkert J., Hoogendijk J.E., de Haan R.J., Algra A., van der Tweel I., van der Pol W.L. i inni:** Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in subacute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2010, 20, 382-389.
 52. **Dalakas M.C.:** Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol* 2011, 24, 457-462.
 53. **Nzeusseu A., Brion F., Lefebvre C., Knoops P., Devogelaer J.P., Houssiau F.A.:** Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol* 1999, 17, 441-446.
 54. **Dalakas M.C.:** Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6, 129-137.
 55. **Joffe M.M., Love L.A., Leff R.L., Fraser D.D., Targoff I.N., Hicks J.E. i inni:** Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993, 94, 379-387.
 56. **Bunch T.W., Worthington J.W., Combs J.J., Ilstrup D.M., Engel A.G.:** Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med* 1980, 92, 365-369.
 57. **Vencovský J., Jarosová K., Macháček S., Studýnková J., Kafková J., Bartůnková J. i inni:** Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000, 29, 95-102.
 58. **Kasteler J.S., Callen J.P.:** Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36, 67-71.
 59. **Hornung T., Ko A., Tüting T., Bieber T., Wenzel J.:** Efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of dermatomyositis skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2012, 37, 139-142.
 60. **Zieglschmid-Adams M.E., Pandya A.G., Cohen S.B., Sontheimer R.D.:** Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 754-757.
 61. **Zeller V., Cohen P., Prieur A.M., Guillevin L.:** Cyclosporin A therapy in refractory juvenile dermatomyositis. Experience and long-term follow up of 6 cases. *J Rheumatol* 1996, 23, 1424-1427.
 62. **Miyake S., Ohtani Y., Sawada M., Inase N., Miyazaki Y., Takano S. i inni:** Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002, 19, 128-133.
 63. **Nawata Y., Kurasawa K., Takabayashi K., Miike S., Watanabe N., Hiraguri M. i inni:** Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol* 1999, 26, 1527-1533.
 64. **Hirano F., Tanaka H., Nomura Y., Matsui T., Makino Y., Fukawa E. i inni:** Successful treatment of refractory polymyositis with pulse intravenous cyclophosphamide and low-dose weekly oral methotrexate therapy. *Intern Med* 1993, 32, 749-752.
 65. **Cronin M.E., Miller F.W., Hicks J.E., Dalakas M., Plotz P.H.:** The failure of intravenous cyclophosphamide therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathy. *J Rheumatol* 1989, 16, 1225-1228.
 66. **Kameda H., Nagasawa H., Ogawa H., Sekiguchi N., Takei H., Tokuhira M. i inni:** Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005, 32, 1719-1726.
 67. **Marie I., Hatron P.Y., Dominique S., Cherin P., Mouthon L., Menard J.F.:** Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011, 63, 3439-3447.
 68. **Edge J.C., Outland J.D., Dempsey J.R., Callen J.P.:** Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2006, 142, 65-69.
 69. **Pisoni C.N., Cuadrado M.J., Khamashta M.A., Hughes G.R., D'Cruz D.P.:** Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46, 516-518.
 70. **Danieli M.G., Calcabrini L., Calabrese V., Marchetti A., Logullo F., Gabrielli A.:** Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun Rev* 2009, 9, 124-127.
 71. **Swigris J.J., Olson A.L., Fischer A., Lynch D.A., Cosgrove G.P., Frankel S.K. i inni:** Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006, 130, 30-36.
 72. **Gelfand E.W.:** The use of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders: a potentially new modality of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 84, 613-615.
 73. **Cherin P., Herson S., Wechsler B., Piette J.C., Bletry O., Coutellier A.:** Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991, 91, 162-168.
 74. **Danieli M.G., Malcangi G., Palmieri C., Logullo F., Salvi A., Piani M. i inni:** Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2002, 61, 37-41.

75. Dalakas M.C., Illa I., Dambrosia J.M., Soueidan S.A., Stein D.P., Otero C. *i inni*: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993, 329, 1993-2000.
76. Kikuchi-Numagami K., Sato M., Tagami H.: Successful treatment of a therapy-resistant severely pruritic skin eruption of malignancy-associated dermatomyositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* 1996, 23, 340-343.
77. Peake M.F., Perkins P., Elston D.M., Older S.A., Vinson R.P.: Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis* 1998, 62, 89-93.
78. Mosca M., Strigini F., Carmignani A., D'ascanio A., Genazzani A.R., Bombardieri S.: Pregnant patient with dermatomyositis successfully treated with intravenous immunoglobulin therapy. *Arthritis Rheum* 2005, 53, 119-121.
79. Anandacoomarasamy A., Howe G., Manolios N.: Advanced refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44, 562-563.
80. Sprott H., Glatzel M., Michel B.A.: Treatment of myositis with etanercept (Enbrel), a recombinant human soluble fusion protein of TNF-alpha type II receptor and IgG1. *Rheumatology (Oxford)* 2004, 43, 524-526.
81. Iannone F., Scioscia C., Falappone P.C.: Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol* 2006, 33, 1802-1804.
82. Dastmalchi M., Grundtman C., Alexanderson H., Mavragani C.P., Einarsdottir H., Helmers S.B. *i inni*: A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 1670-1677.
83. Amato A.: A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011, 70, 427-436.
84. Klein R., Rosenbach M., Kim E.J., Kim B., Werth V.P., Dunham J.: Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2010, 146, 780-784.
85. Brunasso A.M., Scooco G.L., Massone C.: Dermatomyositis during adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010, 37, 1549-1550.
86. Levine T.D.: Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 601-607.
87. Chung L., Genovese M.C., Fiorentino D.F.: A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2007, 143, 763-767.
88. Oddis C.V., Reed A.M., Aggarwal R., Rider L.G., Ascherman D.P., Levesque M.C. *i inni*: Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013, 65, 314-324.
89. Lowndes S., Darby A., Mead G., Lister A.: Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002, 13, 1948-1950.
90. Cohen J.B.: Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *Int J Dermatol* 2002, 41, 182-184.
91. Kurita T., Yasuda S., Oba K., Odani T., Kono M., Ootomo K. *i inni*: The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2015, 54, 39-44.
92. Sangle V.S., Sangle S.R., D'Cruz D.P.: Leflunomide as a remission-maintaining therapy in difficult-to-treat dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 723.
93. Laxhanpal S., Bunch T.W., Ilstrup D.M., Melton L.J. 3rd: Polymyositis dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc* 1986, 61, 645-653.
94. Manchul L.A., Jin A., Pritchard K.I., Tenenbaum J., Boyd N.F., Lee P. *i inni*: The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med* 1985, 145, 1835-1839.
95. Hill C.L., Zhang Y., Sigurgeirsson B., Pukkala E., Mellemkjaer L., Airio A. *i inni*: Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001, 357, 96-100.
96. Ungprasert P., Leeaphorn N., Hosiriluck N., Chaiwatcharayut W., Ammannagari N., Raddatz D.A.: Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in Asian population. *ISRN Rheumatol* 2013, 2013, 509354.
97. Azuma K., Yamada H., Ohkubo M., Yamasaki Y., Yamasaki M., Mizushima M. *i inni*: Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2011, 21, 178-183.
98. Yang Z., Lin F., Qin B., Liang Y., Zhong R.: Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol* 2015, 42, 282-291.
99. Lu X., Yang H., Shu X., Chen F., Zhang Y., Zhang S. *i inni*: Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9, e94128.
100. Hunger R.E., Dürr C., Brand C.U.: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001, 202, 123-126.

Otrzymano: 19 I 2015 r.
Zaakceptowano: 12 V 2015 r.