

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

POLIMIOZITIS/DERMATOMIOZITIS - KLINIČKA SLIKA I TERAPIJA POLYMYOSITIS/DERMATOMYOSITIS - CLINICAL PICTURE AND TREATMENT

Branimir Anić ♦ Mislav Cerovec

Sažetak

Klinička slika miozitisa varira od bezbolne slabosti mišića do izraženih mialgija sa slabostima mišića i konstitucijskim simptomima. Uz afekciju mišića i kože te konstitucijske simptome bolest se može prezentirati afekcijom pluća, zglobova, srca, gastrointestinalnog sustava. Bitno je napomenuti da se klinička slika sindroma miozitisa može preklapati sa simptomima drugih definiranih bolesti vezivnog tkiva u sindromima preklapanja (SLE, SSCL, RA, SSjö). Najčešće manifestacije bolesti su slabost i zamor mišićne mase koji su posljedica upale skeletne mišićne mase (najčešće proksimalne skupine, simetrično i bilateralno). Teški oblici bolesti s afekcijom mišićne mase ždrijela ili respiratorne mišićne mase vitalno ugrožavaju bolesnika. Od općih, konstitucijskih simptoma najčešće su izraženi febrilitet, opća slabost i gubitak na težini. Kožne promjene dermatomiozitisa mogu biti lokalizirane ili generalizirane poput vezikobulozne eritrodermije. Patognomonične kožne manifestacije u dermatomiozitisu Gottronove papule i heliotropni eritem. Pluća su najčešće zahvaćen nemišićni organ u polimiozitisu i dermatomiozitisu afekcija kojeg može rezultirati i letalnim ishodom (intersticijska bolest pluća, sekundarna plućna hipertenzija). Srčane manifestacije najčešće su subkliničke, no mogu biti i izražene poput srčanog popuštanja, akutnog koronarnog sindroma ili pak smetnji provođenja. Rjeđa očitovanja bolesti su gastroezofagealni refluks, malapsorpcija, ulceracije sluznice probavnog sustava, kalcifikacije mekih tkiva, Raynaudov

sindrom, artralgijske/artritis i ostale rjeđe kliničke prezentacije bolesti.

Liječenje polimiozitisa/dermatomiozitisa uključuje osnovnu, imunosupresivnu/imunomodulatornu terapiju i simptomatsko potporno liječenje. Temelj liječenja miozitisa predstavljaju glukokortikoidi koji se primjenjuju peroralno u dnevnom režimu u dozama 0,75-1 mg/kg/dan ili u teškim oblicima bolesti parenteralno u pulsirajućim dozama od 1 g/dan. Imunosupresivi/imunomodulatori dodaju se glukokortikoidima radi bolje kontrole bolesti te smanjenja potrebne doze glukokortikoida. Najčešće se primjenjuje metotreksat u dozi do 25 mg/tjedan. Hidroksiklorokin u dozi ima dobar učinak na kožne manifestacije bolesti. Od ostalih imunosupresiva primjenjuju se azatioprin, ciklosporin (u bolesnika s plućnom afekcijom), mofetil mikofenolat, takrolimus. Intravenski imunoglobulini primjenjeni parenteralno u dozi od 2 g/kg razdjeljeno u više doza pokazuju odličan učinak u bolesnika s afekcijom mišićne mase jednjaka i ždrijela, u bolesnika s plućnom afekcijom te onih s rezistentnom bolesti. Za sada su iskustva s biološkom terapijom ograničena na mali broj bolesnika. Fizikalna terapija u fazi remisije bolesti nužan je oblik liječenja u oporavku snage zahvaćene mišićne mase. Pravovremeno suzbijanje infekcija kao i liječenje srčanog popuštanja ponekad su od vitalne važnosti u bolesnika oboljelih od miozitisa. Simptomatsko liječenje boli analgeticima i nesteroidnim antireumaticima umanjuju tegobe, ubrzavaju oporavak i poboljšavaju kvalitetu života u ovih bolesnika.

Ključne riječi

miozitis, polimiozitis, dermatomiozitis, klinička slika, terapija

Summary

The clinical presentation of myositis ranges from a painless muscle weakness to significant myalgia with muscle weakness and constitutional symptoms. Along with muscle and skin affection and constitutional symptoms, the disease can affect lungs, joints, heart and gastrointestinal system. It is important to note that the clinical presentation of myositis syndrome may overlap with

symptoms of other connective tissue disease in overlap syndromes (SLE, SSCL, RA, SSjö). Common manifestations of the disease are weakness and muscle fatigue, which is the result of skeletal muscles inflammation (usually the proximal group of muscles, bilaterally and symmetrical). Severe forms of the disease with affection of the throat and respiratory muscles can vitally endan-

ger patients. Among constitutional (general) symptoms, fever, malaise and weight loss are usually expressed. Skin affection in dermatomyositis can be localized or generalized like vesiculobullous erythroderma. Pathognomonic cutaneous manifestations of dermatomyositis are Gottron's papules and heliotrope erythema. Lungs are most commonly affected organs (with exception of muscles and skin) in polymyositis and dermatomyositis. The affection of lung can sometimes result in fatal outcome (interstitial lung disease, secondary pulmonary hypertension). Cardiac affection is usually subclinical, but can also be expressed as heart failure, acute coronary syndrome or conduction disturbances. Infrequent manifestations of the disease are gastroesophageal reflux, malabsorption, gastrointestinal mucosal ulceration, soft tissue calcification, Raynaud's syndrome, arthralgia/arthritis and some other less common clinical manifestations of the disease.

Treatment of polymyositis/dermatomyositis includes immunosuppressive/immunomodulatory therapy and supportive, symptomatic treatment. The basis for myositis treatment are glucocorticoids, which are applied orally in a daily dosage regimen of 0.75 to 1 mg/kg/day, and in severe forms of the disease in the i.v. pulse doses

of 1 g/day. Immunosuppressants/immunomodulators are added in the therapy along with glucocorticoids for better control of the disease and to reduce the required dose of glucocorticoids (side effects of longterm high doses glucocorticoid use). The most commonly used immunosuppressive drug is methotrexate at a dose of up to 25 mg/week. Hydroxychloroquine has a good effect on the cutaneous manifestations of the disease. Among other immunosuppressants which are used in the treatment of myositis are azathioprine, cyclosporine (in patients with pulmonary affection), mycophenolate mofetil and tacrolimus. Intravenous immunoglobulins applied parenterally in a dose of 2 g/kg divided into multiple doses showed an excellent clinical effect in patients with affection of the esophagus and throat muscles, in patients with pulmonary affection and in patients with resistant disease. The experience with the biologics is limited to a small number of patients. Physiotherapy is a necessary form of treatment for the recovery of muscle strength in the remission phase of the disease. A prompt treatment of infections and heart failure is sometimes life-saving in patients with myositis. Symptomatic treatment of pain with analgesics and NSAIDs reduces pain, speeds up recovery and improves the quality of life in patients with myositis.

Keywords

myositis, polymyositis, dermatomyositis, clinical presentation, treatment

Klinička slika

Karakteristični kožni nalaz na licu u bolesnika s dermatomiozitisom - heliotropni eritem, prvi je puta opisan 1875. godine (prije opisa same bolesti) u 17-godišnje konobarice iz Pariza koja se prezentirala umorom, bolovima u mišićima i eritemom kapaka. Termin polimiozitis prvi puta koristi Wagner 1886. godine pri opisu bolesnice koja se prezentirala s mišićnom slabosti, bolovima u mišićima i zglobovima te oteklinama ekstremiteta i eritemom podlaktica (1).

Klinička prezentacija pojedinih varijanti miozitisa (vidi tablicu 1) varira od podmuklog, polaganog razvoja kliničke slike (od nekoliko mjeseci pa do desetak godina) s bezbolnom slabosti mišića do akutnije prezentacije (unutar nekoliko tjedana) s bolnim slabostima mišića i konstitucijskim simptomima. Polimiozitis (PM) i dermatomiozitis (DM) se uz dominantno afekciju mišića i kože te konstitucijske simptome mogu prezentirati i afekcijom pluća, zglobova, srca, gastrointestinalnog sustava, ili primjerice Raynaudovim fenomenom. Također je bitno napomenuti da se ponekada klinička slika sindroma miozitisa isprepliće sa simptomima drugih dobro definiranih bolesti vezivnog tkiva u sindromima preklapanja - tako se primjerice fotosenzitivnost, leptirasti osip, alopecija, pleuritis, citopenije, sklerodaktilija, afekcija glatke muskulature distalnog jednja-

ka može uočiti u bolesnika sa sustavnim lupusom, sistemskom sklerozom, reumatoidnim artritismom, Sjögrenov sindrom) (1,2).

Febrilitet, opća slabost i gubitak na težini samo su neki od konstitucijskih simptoma koji se mogu javiti u bolesnika oboljelih od miozitisa. Navedeni konstitucijski simptomi se češće očituju u bolesnika s antitijelima usmjerenim na aminoacil-tRNK sintetazu (najčešće se radi o antitijelima usmjerenim na histidil-tRNK sintetazu - tzv. anti-Jo-1 antitijela) (1,2).

Najčešći simptomi bolesti - slabost i zamor muskulature, posljedica su zahvaćanja skeletne muskulature upalom. Distribucija mišićne afekcije u PM i DM je bilateralna i simetrična, a tipično su zahvaćene proksimalne skupine mišića. Muskulatura zdjeličnog obruča često je zahvaćena u početku bolesti, a očituje se otežanim ustajanjem bolesnika iz sjedećeg položaj, otežanim hodom uzbrdo ili uz stepenice. Bolesnici sa zahvaćanjem mišića ramenog obruča nisu u mogućnosti elevirati ruke iznad glave (ograničena aktivna abdukcija). Afekcija fleksora vrata može rezultirati nemogućnošću odizanja glave s jastuka. Zahvaćanje poprečnoprugaste muskulature ždrijela može dovesti do promuklosti, nazalne regurgitacije hrane i tekućine s aspiracijskom pneumonijom te do teškoća disanja. Treba istaknuti da je

Tablica 1. Najčešća klinička očitovanja polimiozitisa/dermatomiozitisa
Table 1. Most common clinical manifestations of polymyositis/dermatomyositis

Organ/organski sustav	Klinička manifestacija
<i>Mišićno-koštani sustav</i>	
Mišići	miozitis (proksimalna muskulatura ekstremiteta, ždrijelo, fleksori vrata, jednjak, respiratorna muskulatura)
Zglobovi	artralgije/artritis (neerozivni - mali zglobovi šaka i stopala)
Koža	Gottronove papule, heliotropni eritem, Gottronov znak, fotosenzitivnost, kožna kalcinoza, periungvalni eritem, "mehaničarska ruka"
<i>Respiratorni sustav</i>	
Pluća	intersticijska bolest pluća (nespecifična intersticijska pneumonija, kriptogena organizirajuća pneumonija, BOOP, difuzno alveolarno oštećenje)
Respiratorna muskulatura	restriktivna bolest pluća (miozitis - slabost respiratorne muskulature)
<i>Kardiovaskularni sustav</i>	
Srce	kongestivno zatajenje srca, smetnje provođenja, akutni koronarni sindrom
Krvne žile	Raynaudov sindrom, vaskulitis
Gastrointestinalni sustav	disfagija, GERB, malapsorpcija, ulceracije sluznice probavnog sustava i intestinalno krvarenje (vaskulitis)

zahvaćanje muskulature ždrijela prognostički loš znak. Mišićna bol je rjeđa manifestacija bolesti u usporedbi sa slabosti mišića. Bol je izraženija u bolesnika oboljelih od dermatomiozitisa nego u ostalim upalnim miopatijama. Bolovi u mišićima često su isprovocirani fizičkom aktivnosti, no važno je spomenuti da fizička aktivnost ne dovodi do egzacerbacije miozitisa (1,2).

Kožna očitovanja miozitisa variraju od blagih lokaliziranih makuloznih kožnih promjena do teških promjena sa slikom vezikulobulozne eritrodermije i ulceracijama. Kožni simptomi mogu mjesecima pa i godinama prethoditi mišićnim simptomima, javiti se simultano s mišićnim tegobama kao i u razvijenoj kliničkoj slici mišićne afekcije. Ponekada su kožne manifestacije jedini klinički znak dermatomiozitisa te tada govorimo o amiotopatskom dermatomiozitisu (eng. *clinically amyopathic dermatomyositis - CADM*). Gottronove papule i heliotropni eritem gotovo su patognomonične kožne promjene za dermatomiozitis. Gottronove papule su ljuskave, eritematozne, tamno crvene ili ljubičaste papule najčešće milimetarske veličine. Gottronove se papule pojavljuju na koži iznad koštanih prominencija, prije svega metakarpofalangealnih te interfalangelnih zglobova te nad ekstenzornim stranama ekstremiteta (dorzalna strana šaka, laktovi, koljena). Gottronov znak je makulozni eritem, odnosno promjena u razini kože s istom distribucijom kao i Gottronove papule. U kasnijem tijeku bolesti koža zahvaćena Gottronovim papulama i eritemom može postati atrofična, sjajna ili hipopigmentirana. Jedna od dviju ranije spominjanih kožnih promjena javlja se u oko 60-80% bolesnika s dermatomiozitisom. Nešto manje od 50% bolesnika s DM prezentira se s heliotrovnim eritemom, još jednom promjenom patognomoničnom za dermatomiozitis. Heliotropni eritem je periorbitalni eri-

tem ljubičaste boje koji zahvaća jedan ili oba kapka. U nekih se bolesnika viđa fotosenzitivnost s eritemom kože lica i dekoltea što se naziva V-znak (eng. *V sign*). Crveni ili ljubičasti makulozni eritem lociran na zatiljku, kranijalnom dijelu leđa i ramenima naziva se "znak marame" (eng. "*shawl sign*"), dok se lokacija istog eritema na lateralnim stranama natkoljenica naziva "znak futrole za pištolj" (eng. "*holster sign*"). Među češće kožne manifestacije ubrajaju se periungvalni eritem i teleangiektazije ležišta nokta. Takozvana "mehaničarska ruka" je skup kožnih promjena - hiperkeratoza, ljuskanje, fisure i pukotine kože prstiju ruku, naročito na radijalnoj strani drugog prsta. U rjeđe kožne manifestacije ubrajaju se panikulitis, livedo retikularis, neožiljavajuća alopecija i kalcinoza kože. Bitno je spomenuti da niti jedna kožna promjena u bolesnika koji boluju od DM nije patohistološki specifična za dermatomiozitis. Ponekad je na temelju kožnih promjena teško razlikovati bolesnike s DM od onih s kožnim manifestacijama u sklopu sistemskog eritemskog lupusa (1,2,4).

Kalcifikacije mekih tkiva, odnosno kalcinoza, najčešće se razvija u kroničnom, aktivnom, loše kontroliranom dermatomiozitisu, te u slučajevima kada se terapijski zakasnilo uvođenjem glukokortikoida u terapiju. No, može se pojaviti i u bolesnika s dobro kontroliranom bolesti. Kalcij se odlaže intrakutano, subkutano, fascijalno ili intramuskularno, predominantno na mjestima izloženim učestalim mikrotraumama i pritisku (lakat, koljeno, bedro, gluteus) te se komplicira kožnim ulceracijama i sekundarnom infekcijom (1,5).

Artralgije i artritis nisu simptomi specifični za miozitis, no često se pojavljuju u bolesnika s miozitisom (naročito onih s pozitivnim antisintetaznim autoantitjelima), prvenstveno u ranim stadijima bolesti. Zglobni simptomi

obično su blagi, a artritis je najčešće neerozivan, iako artropatija vezana uz anti Jo-1 antitijela može biti kronična i erozivna s posljedičnim deformacijama zglobova. Distribucija zahvaćenih zglobova slična je onoj u reumatoidnom artritisu ("pseudoreumatoid") (1,2,6).

Dispneja i kašalj česti su simptomi u bolesnika oboljelih od miozitisa, a u podlozi im mogu biti različiti patofiziološki mehanizmi (slabost respiratorne muskulature, parenhimna bolest pluća, afekcija srčanog mišića). Pluća su najčešće zahvaćen nemišićni organ u polimiozitisu i dermatomiozitisu. Prevalencija plućne afekcije varira od 5% do 65% ovisno o dijagnostičkoj metodi korištenoj za dokazivanje promjena i populaciji uključenoj u ispitivanje. Prema novijim istraživanjima 60-70% bolesnika oboljelih od PM i DM ima već u vrijeme postavljanja dijagnoze afekciju pluća, odnosno, intersticijsku bolest pluća. Intersticijska bolest pluća najčešće je sporoprogresivna no ponekad se može prezentirati i akutno. Mogući oblici intersticijske bolesti pluća su različiti - nespecifična intersticijska pneumonija, kriptogena organizirajuća pneumonija, bronhiolitis obliterans organizirajuća pneumonija (BOOP), difuzno alveolarno oštećenje, itd. Tijek intersticijske plućne bolesti je nepredvidiv, a dio bolesnika u kasnijoj fazi plućne bolesti razvije sekundarnu plućnu hipertenziju. Plućna afekcija i plućne komplikacije su jedan od važnijih prognostičkih faktora i uzroka mortaliteta u bolesnika s miozitisom. Stoga je potrebno koristiti sve dostupne dijagnostičke metode u procjeni afekcije pluća i plućne funkcije (testovi plućne funkcije, test za procjenu difuzijskog kapaciteta pluća, kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije - eng. *HRCT*). Novi je obećavajući biokemijski marker za intersticijsku plućnu bolest u bolesnika s miozitisom je KL-6 (Krebs von den Lungen - 6) čije bi povišene vrijednosti govorele u prilog intersticijske bolesti pluća (1,2,7).

Zahvaćanje srca u bolesnika s miozitisom se rijetko klinički očituje, najčešće je riječ o subkliničkim očitovanjima - smetnje provođenja ili aritmije koje se registriraju u elektrokardiogramu. Klinički manifestna afekcija srca može se pak očitovati kao srčano popuštanje, perikardijalni izljev (ev. tamponada), atrijsko-ventrikulski blok III. stupnja, koronarna bolest. Razmatrajući patofiziološki mehanizam zahvaćanja srca u upalnim miopatijama, riječ je o vaskulitisu malih krvnih žila, koronaritisu ili miokarditisu. S obzirom na moguće smrtno komplikacije u bolesnika sa srčanom afekcijom, potrebno je diferencijalnodijagnostički razmišljati

Liječenje

Osnova svakog liječenja je prvenstveno postavljanje točne dijagnoze što uključuje cjelovit klinički pregled, te laboratorijsku patohistološku i elektrofiziološku obradu. Liječenje bolesnika s dermatomiozitisom i polimiozitisom trebalo bi uz opće prihvaćene smjernice li-

o ovim komplikacijama osnovne bolesti. U bolesnika s miozitisom često su zbog visokih serumskih vrijednosti CK povišene i vrijednosti izoenzima MB, no ponekada su nespecifično povišene serumske vrijednosti troponina C i T koji se mogu pronaći u skeletnoj muskulaturi - stoga je najspecifičniji biljeg srčanog oštećenja u bolesnika s miozitisom troponin I (1,2,8).

S obzirom na to da je muskulatura grkljana i ždrijela također poprečno prugasta, i ona može biti zahvaćena upalom. Posljedice upale mišića na navedenim lokacijama može rezultirati promuklim (nazalnim) govorom, disfagijom, aspiracijom hrane i tekućina s posljedičnim pneumonitisom (kemijskim) ili sekundarnom bakterijskom pneumonijom. Patofiziološki je riječ o slabosti mišića jezika, ždrijela i grkljana te donjeg segmenta jednjaka. Zahvaćanje glatke muskulature bilo kojeg segmenta crijeva može ovisno o lokalizaciji upale rezultirati retrosternalnim senzacijama (žgaravicom), gastroezofagealnim refluksom (15-50% bolesnika zahtijeva liječenje), pseudoopstrukcijom, malapsorpcijom s proljevima i gubitkom na težini, paralitičkim ileusom, distenzijom trbuha i bolovima u truhu. U slučaju vaskulitisa u sklopu miozitisa moguće su, iako rijetko, komplikacije poput erozija sluznice, ulceracija, gastrointestinalnog krvarenja te rijetko perforacije šupljeg organa. Bitno je spomenuti da su uz polimiozitis/dermatomiozitis sve češće udružene i druge autoimune bolesti probavnog sustava kao što su primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis ili pak upalne bolesti crijeva (1,2,9).

Raynaudov sindrom vrlo se često uočava u bolesnika s upalnim miopatijama osim u bolesnika kojima je miozitis jedna od manifestacija paraneoplastičkog sindroma. Sistemski se vaskulitis rijetko susreće u odraslih bolesnika s miozitisom. Pojedine kliničke manifestacije vaskulitisa različite su i ovise o lokalizaciji zahvaćene krvne žile (koža, gastrointestinalni sustav, respiratorni sustav, središnji živčani sustav) (1).

Govoreći o kliničkoj slici i prezentaciji bolesnika s dermatomiozitisom treba spomenuti da je opisan i klinički amiopatski dermatomiozitis (CADM). Riječ je o patohistološki dokazanim kožnim manifestacijama dermatomiozitisa u trajanju od minimalno 6 mjeseci, no bez kliničkog ili laboratorijskog dokaza miozitisa. Ovaj oblik miozitisa također je ponekad manifestacija paraneoplastičkog sindroma. Bolesnici s ovim oblikom dermatomiozitisa često su neprepoznati i krivo dijagnosticirani - primjerice kao diskoidni lupus (2).

ječenja biti i individualizirano prema svakom bolesniku i vrsti upalne miopatije. Primjerice, kod bolesnika s miozitisom u sklopu sindroma preklapanja kliničko se poboljšanje zamjećuje uz manje agresivnu terapiju, a rjeđe se viđaju relapsi bolesti (2,10) (tablica 2).

Tablica 2. Temeljni lijekovi u liječenju polimiozitisa/dermatomiozitisa
Table 2. Basic drugs for treatment of polymyositis/dermatomyositis

Lijek	Doza
Glukokortikoidi (prednizon)	0,75-1 mg/kg/dan per os; 1 g i.v. (pulsevi)
Metotreksat	do 25 mg/tjedno per os
Azatioprin	1,5-2 mg/kg/dan per os
Ciklosporin	2-3,5 mg/kg/dan per os
Mofetil mikofenolat	1-2 mg/dan per os
Takrolimus	2-3 mg/dan per os; 0,1 % mast topički
IVlg	2 g/kg i.v. - podijeljeno u više dnevnih doza

Glukokortikoidi

Primjena glukokortikoida (GK) u liječenju upalnih miopatija uvelike je poboljšala prognozu bolesnika i smanjila broj komplikacija kao što je progresivna mišićna slabost, pneumonitis - aspiracijska pneumonija, intersticijska bolest pluća. Glukokortikoidi su za sada još uvijek temelj liječenja polimiozitisa i dermatomiozitisa. Najčešće je početna doza prednizona 0,75-1 mg/kg/dan u trajanju od 4 do 12 tjedana. Doza GK se nakon 4 tjedna postupno smanjuje ovisno o oporavku mišićne funkcije i nalazu kreatin kinaze, najčešće za oko 10-20% dnevne doze mjesečno do minimalne doze potrebne za održavanje remisije (5-15 mg/dan ili 10-25 mg svaki drugi dan). Drugi protokol nalaže početnu dozu prednizolona od 80 mg/dan uz postupno smanjivanje doze nakon 4 tjedna, a kroz slijedećih 12 tjedana s ciljem postizanja doze od 80 mg svaki drugi dan. U nastavku liječenja se nastavlja sa smanjivanjem doze prednizona prema ciljnoj dozi od oko 20 mg/dan do 12 mjeseci nakon početka liječenja (2,10,11,12).

Imunosupresivi

Većina bolesnika s polimiozitisom/dermatomiozitisom zahtjeva uz GK i imunosupresivne lijekove u kontroli bolesti. Prema nekim istraživanjima indicirano je uključivanje imunosupresivnih lijekova u ranoj fazi bolesti, naročito u težim oblicima bolesti, jer se tako bolest ranije dovodi pod kontrolu. Osim toga imunosupresivni lijekovi omogućuju primjenu manjih doza GK što smanjuje učestalost i težinu nuspojava dugotrajne primjene GK.

Najčešće primjenjivani imunosupresiv u kliničkoj praksi je metotreksat. Metotreksat se unatoč manjku kliničkih kontroliranih ispitivanja uvodi u terapiju u bolesnika koji ne pokazuju odgovor na visoke doze GK, u onih s teškim nuspojavama glukokortikoidne terapije te u bolesnika koji su "ovisni" o glukokortikoidima (u bolesnika koji na smanjivanje doze glukokortikoida imaju reaktivaciju bolesti bolesti). Doze koje se primjenjuju u terapiji polimiozitisa/dermatomiozitisa jednake su dozama koje se koriste u liječenju reumatoidnog artritisa i iznose do 25 mg jednom tjedno peroralno. Metotrek-

sat se uobičajeno daje uz GK. Bitno je napomenuti da plućna afekcija nije kontraindikacija za primjenu ovog lijeka (2,10,11).

Pulsna primjena GK parenteralno u dozi od 1 g/dan (cca 15 mg/kg) kroz 3 dana rezervirana je za bolesnike s teškim, akutnim miozitisom. Ovdje se prvenstveno misli na bolesnike s ugrožavajućim očitovanjima bolesti koji se manifestiraju s disfagijom i posljedičnim visokim rizikom aspiracijske pneumonije, afekcijom pluća (alveolitis) ili srca (miokarditis, koronaritis, vaskulitis malih krvnih žila miokarda) (10,11,12).

Među poznatim nuspojavama primjene GK bitno je izdvojiti steroidnu miopatiju koja se razvija u nekih bolesnika na dugotrajnoj terapiji. Diferencijalno-dijagnostički ju je bitno razlikovati od egzacerbacije miozitisa. Osnovne kliničke i laboratorijske manifestacije steroidne miopatije uključuju pogoršanje slabosti miškulature (dominantno donjih ekstremiteta), uredne vrijednosti kreatin kinaze, povišene vrijednosti kreatina u urinu, kliničko poboljšanje pri redukciji doze glukokortikoida, izostanak znakova miozitisa u nalazu elektromiografije ili magnetske rezonance (1).

Drugi najčešće korišteni imunosupresiv je azatioprin. Uobičajena početna doza je 1,5-2 mg/kg/dan, dok je doza održavanja 150-200 mg/dan. Treba spomenuti da u tromjesečnoj prospektivnoj dvostruko slijepoj studiji nije primjećena značajna razlika u kliničkom odgovoru u skupini bolesnika koji su liječeni GK i azatioprinom prema skupini koja je liječena samo prednizonom, međutim kombinacija glukokortikoida i azatioprina povećava funkcionalnost bolesnika i smanjuje potrebnu dozu GK (2,10,11,13).

Rijetka su klinička ispitivanja s ciklosporinom, no opisan je dobar učinak ciklosporina u bolesnika sa zahvaćanjem pluća. Doza ciklosporina koja se koristi u liječenju takvih bolesnika je 2-3,5 mg/kg/dan. Dobar efekt postiže se naročito u kombinaciji s primjenom intravenskih imunoglobulina (2,10).

Ciklofosamid u PM/DM ima ograničenu upotrebu, prije svega zbog dvojbenih rezultata i toksičnosti. Primjenjuje se uz glukokortikoide, peroralno, u dnevnoj dozi od 1-2 mg/kg, u bolesnika s rezistentnom bolesti i u bolesnika s plućnom afekcijom u kojih nije bilo odgovora na ostalu primjenjenu terapiju (2,10).

Antimalarici, prvenstveno hidroksiklorokin u dozi od 6,5 mg/kg/dan često se dodaje uz ostale lijekove u liječenju bolesnika s dermatomiozitisom. Iako je dvojben učinak antimalarika na mišićnu komponentu bolesti, dobro je poznat njihov učinak na kožne manifestacije bolesti. Relaps kožne bolesti bez miozitisa je dobro znana indikacija za uvođenje antimalarika. Hidroksiklorokin se upotrebljava i u bolesnika s dermatomiozitisom kao očitovanjem paraneoplastičkog sin-

Intravenski imunoglobulini

Intravenski imunoglobulini pokazuju dobar efekt u liječenju bolesnika s dermatomiozitisom uvedeni u terapiju ranu u tijeku bolesti, kao i u terapiji održavanja u 4-8 tjednim razmacima. Izuzetno dobar učinak pokazuju u teških, vitalno ugroženih bolesnika s afekcijom mišićne mase, intersticijskom afekcijom

Biološka terapija

O primjeni biološke terapije i liječenju PM/DM postoje različita iskustva koja su objavljena u svijetu. Obzirom na veliku važnost TNF- α molekule u patogenezi i u regeneraciji mišićnih stanica, očekivano su u liječenju korišteni lijekovi iz skupine TNF- α blokatora (infliksimab, etanercept). Rezultati liječenja nisu bili konzistentni - u pojedinih bolesnika rezultati su bili vrlo dobri, dok u nekih bolesnika nije zapažena nikakva korist, štoviše - zapaženo je pogoršanje bolesti. Od ostalih bioloških lijekova koji su korišteni u liječenju bolesnika s PM/DM treba izdvojiti primjenu anakinre-antagonista IL-1Ra - također s različitim efektom. Novija

Simptomatske mjere

Osim imunosupresivne/imunomodulatorne terapije koja je temelj liječenja upalnih mioopatija, jednako je važna simptomatska potporna terapija i terapija pratećih komorbiditeta. Analgetici i nesteroidni protuupalni lijekovi nužna su u liječenju bolesnika s bolnim simptomima (mialgije, artralgijske, artritis). Jedna od važnih simptomatskih mjera je fizikalna terapija, koju treba započeti rano u tijeku bolesti, no aktivnije tek nakon smirivanja upalnog procesa. Govoreći o fizikalnoj terapiji bitno je naglasiti važnost provođenja vježbi disanja koje omogućavaju jačanje respiratorne mišićne mase i ventilaciju cijelih pluća te samim tim i umanjuju mogućnost sekundarnih pneumonija. Odlaganje kalcija u mekim tkivima ponekad vrlo dobro reagira na primjenu bisfosfo-

droma. Nuspojave antimalarika češće su u bolesnika s dermatomiozitisom nego u bolesnika sa sistemskim lupusom (kožni osip, fotosenzitivnost, mišićna slabost uz mioopatiju) (2,10,14).

Mofetil mikofenolat rijetko se koristi u liječenju bolesnika s miozitisom. Objavljeno je oko manje od 20 slučajeva upotrebe lijeka u terapiji rezistentnih oblika bolesti koji su pokazali dobre rezultate, uspješnost redukcije doze GK i dobru podnošljivost lijeka (10).

U maloj seriji bolesnika s teškom, rezistentnom bolesti i pozitivnim antisintetaznim antitijelima te afekcijom pluća koji su liječeni malim dozama takrolimusa (2-3 mg/dan) postignuti su dobri rezultati. Donekle su dobri rezultati postignuti u malom broju bolesnika s dermatomiozitisom liječenih topički takrolimusom (0,1 % takrolimus u obliku masti) (2,15).

pluća kao i u bolesnika s rezistentnom bolesti. Ukupna doza IVIg-a iznosi 2 g/kg i.v. i primjenjuje se razdjeljena u nekoliko dnevnih doza. Bitno je spomenuti da čak 43 % bolesnika razvije neku od nuspojava, pri terapiji IVIg-om - najčešće je riječ o blagim nuspojavama (2,10,15).

istraživanja pokazuju dobar učinak i dobru podnošljivost ekulizumaba - monoklonskog protutijela usmjerenog na C5 komponentu komplekta. Deplecija B stanica rituksimabom (monoklonskim antitijelom usmjerenim na CD20 molekulu) pokazala je dobar efekt u malom broju bolesnika s dermatomiozitisom kao i u bolesnika s polimiozitisom koji su bili rezistentni na ostale oblike imunosupresivne terapije (efekt je dobar prije svega na mišićnu komponentu bolesti, manje kožnu) (2,10,15,16,17).

Za sada su ograničena iskustva s transplantacijom autolognih matičnih stanica (2).

nata, međutim ponekada je potrebna kirurška terapija - primjerice u slučajevima kada kalcifikati komprimiraju periferne živce. Kirurška terapija je korisna i u prevenciji sekundarnih kožnih infekcija u bolesnika s kalcijским depozitima. Liječenje infekcija bitna sastavnica je u liječenju upalnih mioopatija i njihovih komplikacija (virusne i oportunističke infekcije, aspiracijska pneumonija). U ostale, ne manje važne, simptomatske mjere ubrajanju se liječenje srčanog popuštanja u bolesnika sa zahvaćanjem kardiovaskularnog sustava, plućne i sistavne arterijske hipertenzije te serozitisa standardnim mjerama liječenja. Konačno, ne smije se zaboraviti supstitucija kalcija i vitamina D kao mjere u prevenciji jatrogene i imobilizacijske osteoporoze (2,10).

Literatura

1. Oddis CV, Medsger TA. Jr. Clinical features, classification and epidemiology of inflammatory muscle disease. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, Elsevier. 2008:1433-1448.
2. Lundberg IE, Cooper RG, Chinoy H. Polymyositis and dermatomyositis. U: Bijlsma JWJ, da Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Liote F, ur. *Textbook on rheumatic diseases*. London: BMJ Group. 2012:568-593.
3. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:159-171.
4. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheum* 2003;15:714-722.
5. Boulman N. i sur. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:805-812.
6. Oddis CV, Medsger TA, Cooperstein LA. A subluxing arthropathy associated with the anti-Jo1 antibody in polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1640-1645.
7. Douglas W. i sur. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *An J Respir Crit Care Med* 2001;164:1182-1185.
8. Yazici Y, Kagen LJ. Cardiac involvement in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:663-665.
9. Eshargi N. i sur. Adult onset of dermatomyositis with severe gastrointestinal manifestations: case report and review of the literature. *Surgery* 1998;123:356-358.
10. Catoggio LJ. Management of inflammatory muscle disease. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, Elsevier. 2008:1461-1468.
11. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:979-1001.
12. Christopher-Stine L, Plotz P. Adult inflammatory myopathies. *Best Pract Clin Rheum* 2004;18:331-344.
13. Bunch, TW, Worthington JW, Coombs JJ. i sur. Azathioprine with prednisone for polymyositis: a controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;2:365-369.
14. Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2002;138:1231-1233.
15. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathies: a treatment update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;15:714-722.
16. Hengstmana GJD, Van Den Hoogen FHJ, Van Engelen BGM. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor: long term follow-up. *Eur Neurol* 2004;52:61-63.
17. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005;52:601-607.