

Università degli studi di Pisa
Dipartimento di medicina clinica e sperimentale
Scuola di Specializzazione in Reumatologia



Valutazione dell'interessamento subclinico e stratificazione
del rischio cardiovascolare in pazienti con
miopatia infiammatoria idiopatica mediante l'utilizzo di
tecniche strumentali innovative non invasive

Candidato

Dott. Simone Barsotti

Relatore

Prof.ssa Ombretta Di Munno

Anno accademico 2013 - 2014

Sommario

MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE	4
INTRODUZIONE.....	4
EPIDEMIOLOGIA	4
EZIOPATOGENESI	5
<i>Fattori genetici:</i>	6
<i>Fattori ambientali:</i>	6
<i>Fattori endocrini</i>	7
<i>Meccanismi immunopatogenetici:</i>	7
CLASSIFICAZIONE	9
MANIFESTAZIONI MUSCOLARI:	13
MANIFESTAZIONI EXTRAMUSCOLARI:	14
<i>Manifestazioni cutanee:</i>	14
<i>Manifestazioni articolari:</i>	15
<i>Manifestazioni gastroenteriche:</i>	15
<i>Manifestazioni polmonari:</i>	15
<i>Manifestazioni renali</i>	16
<i>Manifestazioni cardiovascolari</i>	17
<i>Manifestazioni sistemiche</i>	18
QUADRI CLINICI SPECIFICI:	18
<i>Polimioste</i>	18
<i>Sindrome da anticorpi antisintetasi</i>	19
<i>Dermatomiosite</i>	19
<i>Dermatomiositis sine miositis</i>	20
<i>Dermatomiosite sine dermatite (o DM adermopatica)</i>	21
<i>Miosite da corpi inclusi</i>	21
CORRELAZIONE CON NEOPLASIE MALIGNHE	21
ESAMI DIAGNOSTICI	23
<i>Esami bioumorali</i>	23
<i>Autoanticorpi:</i>	24
ESAMI STRUMENTALI	26
<i>Elettromiografia:</i>	26
<i>Biopsia muscolare:</i>	27
<i>Imaging con risonanza magnetica:</i>	28

<i>Capillaroscopia</i>	29
CRITERI DI ATTIVITÀ.....	30
TERAPIA:.....	32
<i>Glucocorticoidi</i>	32
<i>Immunosoppressori</i>	32
<i>Innunoglobuline</i>	34
<i>Plasmaferesi</i>	34
<i>Terapie fisiche</i>	34
LO STUDIO	35
BACKGROUND.....	35
DISEGNO DELLO STUDIO.....	36
PAZIENTI E METODI.....	36
OBIETTIVI.....	38
ENDPOINTS.....	39
ANALISI STATISTICA.....	39
RISULTATI	40
DATI ANAMNESTICI.....	40
DISCUSSIONE	47
BIBLIOGRAFIA	52

Miopatie infiammatorie idiopatiche

Introduzione

Per malattie miopatiche infiammatorie idiopatiche si intende un gruppo eterogeneo di malattie acquisite, ad eziologia ignota e patogenesi autoimmune, caratterizzate da un processo infiammatorio che coinvolge in modo fondamentale, ma non esclusivo, il tessuto muscolare striato scheletrico con fenomeni di tipo infiammatorio ad evoluzione cronica.

In base a criteri clinici, istologici e immunopatologici ben definiti, le miopatie infiammatorie idiopatiche (MII) sono tradizionalmente classificate in cinque grandi gruppi (1,2): polimiosite (PM) idiopatica primitiva, dermatomiosite (DM) idiopatica primitiva, PM o DM associata a neoplasia, PM o DM giovanile, sindromi overlap (PM o DM associata ad altre malattie del connettivo).

Epidemiologia

La prevalenza e l'incidenza delle MII non sono del tutto chiarite, in quanto pochi studi di tipo epidemiologico sono stati eseguiti. In generale le MII sono malattie rare. L'incidenza della PM spazia da 0,4 a 1,0 casi ogni 100.000 abitanti/anno (3,4), mentre l'incidenza della DM varia da 0,8 a 0,9 casi su 100.000 abitanti l'anno (5,6).

I dati sulla prevalenza delle PM e delle DM variano da 5 casi/100.000 abitanti in Giappone a 11 casi/100.000 abitanti in uno studio svedese basato su pazienti ospedalizzati (7); in uno studio del giugno 2009, basato su database di medici di base ed ospedalieri del Quebec sembrerebbe essere addirittura di 21.5 casi/100.000 abitanti (8).

Secondo alcuni autori, soprattutto per la DM, ma anche per la PM, potrebbe esserci un gradiente di prevalenza dipendente dalla latitudine (9). Infatti la prevalenza relativa della DM sale da 0.08 in Islanda (64° di latitudine) a 0.56 ad

Atene (38° di latitudine). Il perché dell'esistenza di tale gradiente non è noto ma si presuppone che intervengano sia fattori genetici che ambientali.

I dati epidemiologici per quanto riguarda la MCI sono in generale scarsi anche se sembra rappresentare dal 16 al 28% della totalità delle MII; in uno studio svedese l'incidenza sarebbe di 2.2 casi/milione di abitanti/anno (10) mentre uno studio olandese parla di una incidenza di 4.9 casi/milione di abitanti/anno (11). La prevalenza di questo subset di malattia è stimata essere 4-9:100.000.

La DM ha una maggiore incidenza nella popolazione pediatrica e nei giovani adulti, mentre la PM è più comune dopo la seconda decade di vita (5,6). Nei bambini risulta presente quasi esclusivamente la DM, mentre la PM generalmente colpisce individui oltre i 18 anni di età (12). La MCI, invece, ha l'incidenza massima nella popolazione di oltre 50 anni (13).

Le MII, in generale, prediligono il sesso femminile con un rapporto femmine/maschi che si attesta intorno a 2:1. Nei diversi sottogruppi però si possono riscontrare differenze, in quanto il rapporto femmine:maschi è 1:3 per la MCI (14), 1,5:1 per la PM (3), 2,2:1 per la DM (15), 1:2 nelle forme associate a neoplasia, 1:1 in quelle giovanili e 9:1 per le forme associate ad altre connettiviti (16).

Eziopatogenesi

L'origine delle miopatie infiammatorie idiopatiche non è ad oggi completamente conosciuta. Esistono, comunque, conferme a proposito di un'etiologia autoimmune, anche se sostenuta da un meccanismo non ancora accertato. L'ipotesi ad oggi più probabile è quella che prevede, in un soggetto geneticamente predisposto, l'intervento di un fattore esogeno in grado di scatenare una reazione immunitaria di tipo umorale e/o cellulomediata.

Fattori genetici:

Negli ultimi anni, alcuni dati basati su studi osservazionali e sullo studio di alcune famiglie, nelle quali le MII sembrano avere aggregazione familiare, hanno fatto ipotizzare ad un ruolo importante del background genetico nella patogenesi delle miositi, anche se i fattori genetici da soli, sebbene predisponenti, non sono sufficienti a spiegare lo sviluppo di tali patologie (17). I genotipi il quale coinvolgimento è più probabile sono gli HLA di classe II DRB1*0301 e DQA1*0501 che sono chiamati in causa per MII sporadiche e familiari in Europa ed in USA (18). Nei pazienti giapponesi l'HLA B7 è risultato correlato alle MII (17) mentre tra i pazienti coreani non sono stati ritrovati fattori di rischio ma un fattore protettivo quale l'HLA DRB1-14 (19).

In particolare gli anticorpi anti-sintetasi sembrano essere associati con l'HLA DRB1*0301 e DQA1*0501 nei pazienti di razza bianca (20), mentre l'HLA DQA1*0501 e/o DQA1*0401 pare essere associato con l'anticorpo anti Jo1 nei pazienti di razza nera e messicana (21). Altre associazioni genetiche sono state riscontrate in pazienti con anticorpi anti Mi2 e HLA DR e DQA1*0201 e in pazienti con anticorpi anti SRP e HLA DQA1*0301 (21). Diversi studi infine hanno mostrato una stretta associazione tra miosite a corpi inclusi e HLA DRB1*0301 (20).

Recentemente è stata riportata un'associazione tra MII ed alcuni geni non HLA molti dei quali regolano la produzione di citochine tra cui IL1 e TNF- α che sono iperespressi nel tessuto muscolare dei pazienti (22).

Fattori ambientali:

La causa scatenante delle MII non è ad oggi ben nota. Per lungo tempo si è sospettato un ruolo per alcune infezioni virali. Tale ipotesi si basa essenzialmente su case reports nei quali viene descritto l'isolamento nel tessuto muscolare di pazienti con MII di diversi tipi di virus (ad esempio Coxackie ed Influenza) o parti di virus (come parti di mixo- e paramixovirus o di picornavirus) (14).

Tra i virus più frequentemente chiamati in causa si annoverano: coxackie virus, retrovirus, virus influenzali, paramixovirus, virus della parotite epidemica,

citomegalovirus, Epstein-Barr virus; tuttavia manca ancora oggi una chiara dimostrazione scientifica. Per quanto riguarda i coxsackie virus è stato proposto un meccanismo di mimetismo molecolare a causa di un'omologia strutturale fra l'istidil-transfer RNA sintetasi, che è il bersaglio degli autoanticorpi anti-Jo-1, e l'RNA genomico del picornavirus (23). Associazione più stretta si è riscontrata con un'infezione virale da retrovirus (23).

Uno studio americano riporta come ipotesi la stagionalità dell'esordio delle MII con positività per anti Jo1 e anti SRP, con un picco di incidenza per le MII Jo1 positive tra febbraio e luglio e per le MII SRP positive tra settembre e febbraio (24). Tali risultati suggeriscono che un qualche fattore ambientale con una cadenza stagionale possa essere importante nel causare una MII. Un altro fattore ambientale che è stato suggerito possa aver un ruolo come fattore scatenante una MII sono i raggi ultravioletti, in base all'osservazione della presenza di un gradiente longitudinale per l'incidenza di MII (9). Fra gli agenti non infettivi, sono stati chiamati in causa alcuni farmaci, come D-penicillamina, L-triptofano e ipocolesterolemizzanti (16).

Fattori endocrini

La predominanza dei pazienti di sesso femminile ha suggerito che fattori ormonali possano costituire un importante fattore di rischio per lo sviluppo di MII (14). Esiste un piccolo numero di case report che riporta l'esordio della polio o DM durante la gravidanza, in tutti e tre i trimestri. Nella maggior parte dei casi la patologia migliora dopo il parto e occasionalmente si assiste ad una completa remissione, in alcuni casi invece la miosite peggiora dopo il parto (25–27). È stato dimostrato inoltre che durante la gravidanza alcune cellule fetali passano nel circolo materno. Tale chimerismo fetale potrebbe essere una causa scatenante disordini autoimmuni, tra cui le MII (28).

Meccanismi immunopatogenetici:

Consistenti prove avvalorano la tesi di un intervento del sistema immunitario nella patogenesi delle MII. Ci sono evidenze che fino al 20% dei pazienti con miopatia infiammatoria, presenta vari autoanticorpi diretti contro

antigeni nucleari e citoplasmatici (23); risulta quindi molto probabile una compartecipazione dell'immunità umorale, poiché molti di tali anticorpi sono rivolti contro enzimi fondamentali per la vita e le funzioni cellulari. Nel muscolo affetto dalla MII si può trovare frequentemente anche un infiltrato infiammatorio e ciò ha fatto ipotizzare un ruolo anche dell'immunità cellulomediata.

Nella DM gli infiltrati sono soprattutto perivascolari (29), caratterizzati da una predominanza da parte di cellule linfocitarie B, dalla presenza di una quota maggiore delle cellule CD4+ rispetto ai CD8+, dalla vicinanza delle cellule CD4+ a linfociti B e ai macrofagi. Ciò suggerisce un meccanismo mediato dall'immunità umorale (30). Il processo sembra essere diretto verso antigeni microvascolari ed è mediato dal complemento con il complesso di attacco alle membrane (MAC), formato dalle frazioni C5b-9 (31,32). Il danno è principalmente vascolare, con necrosi delle cellule endoteliali, ischemia, distruzione delle fibre muscolari e infiammazione; sono presenti anche dilatazioni compensatorie dei capillari rimanenti (33). L'attivazione del complemento dovrebbe essere il punto chiave per l'induzione delle molecole di adesione alle cellule vascolari (VCAM1) e delle molecole di adesione intracellulari (ICAM1) e per il rilascio delle citochine proinfiammatorie (31).

Nella PM e MCI non ci sono chiari segni di microangiopatia ma è evidente una citotossicità diretta contro antigeni, mediata da cellule CD8+ (34). Queste ultime aggrediscono, insieme ai macrofagi, le fibre muscolari sane che esprimono in maniera aberrante molecole MHC di classe 1, espressione che normalmente non si osserva nel sarcolemma delle cellule muscolari normali non necrotiche (30). Tale espressione è probabilmente indotta da citochine secrete dalle cellule T attivate e dai macrofagi (TGF beta, IL1 ed IL2) (35). Le cellule CD8+ esprimono perforina e granzima dirette contro la membrana delle cellule muscolari causandone la morte (36).

Nelle MCI spesso le fibre muscolari non sono invase dalle cellule (37), ma contengono vacuoli e depositi di β amiloide o di proteine amiloide correlate come la proteina precursore dell'amiloide (APP), chimotripsina e apolipoproteina E

(38). Ciò, insieme a delezioni del DNA mitocondriale e alla resistenza alla terapia immunosoppressiva, suggerisce la presenza di un processo degenerativo che si affianca al processo autoimmunitario (37).

Classificazione

L'importanza di una corretta classificazione nel caso delle MII è dovuta al fatto che se non sono utilizzati gli stessi criteri classificativi nei vari studi vengono inserite popolazioni con differenti fattori di rischio, patogenesi e risposta al trattamento, rendendo così impossibile comparare i risultati degli studi tra centri diversi e confezionare studi multicentrici. La difficoltà nella classificazione delle MII è dovuta principalmente al fatto che nel corso degli ultimi 40 anni sono stati proposti numerosissimi diversi criteri classificativi, la maggior parte dei quali basati solamente sull'opinione degli "esperti".

I criteri proposti per primi sono quelli di Medsger del 1970 (3) e di Devere & Bradley del 1975 (39) che si basano prevalentemente sull'elevazione degli enzimi di necrosi muscolare, alterazioni EMG tipiche per miopatia, biopsia positiva e debolezza muscolare.

Tabella 1 - criteri classificativi di Bohan e Peter

- Aumento enzimi muscolari (CK, LDH, Aldolasi, GOT, GPT)
- Debolezza muscolatura prossimale (generalmente simmetrica, progressiva con interessamento dei cingoli)
- Alterazioni EMG
- Potenziali di unità motoria piccoli e brevi di bassa ampiezza
- Potenziali di fibrillazione, anche a riposo
- Scariche ripetitive ad alta frequenza di aspetto bizzarro
- Alterazioni bioptiche
- Rash cutaneo caratteristico

I criteri, invece, comunemente più utilizzati ancora oggi in molti studi sono quelli di Bohan & Peter del 1975 (1,2) che sono basati su osservazioni cliniche e che per la prima volta introducono la necessità di escludere qualsiasi altra miopatia. I criteri classificativi sono illustrati in tabella 1: la diagnosi di PM è definita, probabile o possibile quando sono presenti rispettivamente 4, 3 o 2 criteri mentre per la DM è necessaria la presenza di rash cutaneo. (

Tabella 1).

La classificazione di Bohan e Peter consente di distinguere, nelle MII, 5 diversi fenotipi:

- PM idiopatica primitiva
- DM idiopatica primitiva
- PM o DM associata a neoplasia
- PM o DM infantile
- *Sindromi overlap* (PM o DM associata ad altre patologie del connettivo)

La classificazione di Bohan e Peter è stata poi ampliata, aggiungendo ai 5 precedenti il gruppo VI (MCI) ed il gruppo VII (altre rare forme di miosite).

Le principali critiche che vengono mosse a questi criteri diagnostici (40) sono:

- Risultati da serie di casi e dati derivati da una singola istituzione a basati su osservazioni cliniche
- Non è specificato come escludere altre forme di miopatia (IMB e molte altre miopatie non erano ancora state identificate)
- La quantità ed il numero di alterazioni di ogni criterio non è specificato e viene valutato in modo operatore-dipendente
- La maggior parte dei criteri non sono specifici
- La sensibilità e specificità non sono state studiate in presenza di fattori di confondimento dermatologiche o neuromuscolari

Queste problematiche hanno fatto sì che la diagnosi di MII sia talora sovrastimata: in alcuni studi risulta come in oltre la metà dei pazienti con miositi autoimmuni, non possa essere specificatamente posta diagnosi di PM (41). Questo perché, ad esempio, la loro sintomatologia soddisfa anche i criteri diagnostici di altre patologie oppure perché esistono differenze interpretative intraosservatore di alcuni esami atti a soddisfare criteri diagnostici.

Per queste considerazioni sono state proposte nel corso degli anni nuove classificazioni:

Dalakas nel 1991 (42) ha proposto essenzialmente una ripetizione dei criteri di Bohan e Peter aggiungendo però caratterizzazione di alcuni dei criteri e ha focalizzato come la diagnosi di certezza possa essere eseguita solo con la biopsia. Inserisce inoltre nella classificazione la miosite a corpi inclusi come entità nosologica a se stante.

Sempre nel 1991 Love (43) identifica 4 subset di malattia (

Tabella 2) in base alla presenza di autoanticorpi specifici (come anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti SRP, anti-Mi-2 ed anti-EJ). Un quinto gruppo comprende altri autoanticorpi (anti 56-kD, anti-proteasoma, anti-Ku, anti-U1RNP, anti-Ro/SSA) ma la loro presenza non è specifica (40).

Tabella 2 - Classificazione di Love

Anticorpi	Quadro clinico
Anti-Jo1 e altri antisintetasi	Sindrome antisintetasi: esordio acuto, interstiziopatia polmonare, febbre, Raynaud, artrite, “mechanic’s hand”. Risposta moderata alla terapia.
Anti-Mi-2	DM:esordio acuto, rash cutaneo. Prognosi favorevole e buona risposta alla terapia
Anti-SRP	PM severa: esordio acuto, astenia importante, impegno cardiaco. Scarsa risposta alla terapia
Anti-PM-Scl	Presente in forme overlap di scleromiosite o nelle miositi e

	nelle sclerosi sistemiche isolate.
--	------------------------------------

Tanimoto nel 1995 (44) ha proposto di includere 4 criteri aggiuntivi:

- Presenza di segni sistemici di infiammazione: artralgie, artrite e febbre;
- Dolore muscolare;
- Aumento degli indici di infiammazione (VES, PCR);
- Presenza di anticorpi anti-Jo1.

Targoff nel 1997 (40) ha invece proposto di inserire come criteri classificativi la presenza di anticorpi anti-Jo1, antiSRP e anti-Mi2; focalizza inoltre sulla necessità di escludere altre miopatie non infiammatorie.

Hoogendijk e Amato (45) nel 2004 hanno invece incluso altre entità nosologiche come la presenza di DM amiotopica, DM sine dermatitis, miosite non specifica, miosite necrotizzante immunomediata.

Negli ultimi anni si è affermata la tendenza a suddividere le MII che si presentano senza rash cutaneo in modo da permettere una migliore stratificazione di complicanze e di risposta al trattamento; tra le ultime classificazioni proposte quella più affermata (46) comprende la suddivisione delle MII in cinque distinte entità nosologiche che comprendono:

- Polimiosite (PM)
- Dermatomiosite (DM)
- Miopatia necrotizzante immunomediata (IMNM)
- Miosite idiopatica giovanile (JIM)
- Miosite a corpi inclusi sporadica (MCI o sIBM)

Tuttavia, ad oggi, nessuna di queste nuove classificazioni è ancora stata accettata universalmente e nella pratica clinica sono tuttora utilizzati i criteri di Bohan e Peter (2).

Infine, un nuovo approccio, ancora in attesa di pubblicazione è stato ideato da un gruppo multicentrico con coinvolgimento di 47 centri di tutto il mondo con identificazione di nuovi criteri diagnostici partendo dalle caratteristiche cliniche, strumentali e laboratoristiche di un gruppo di oltre 1600 pazienti. Questi nuovi

criteri dovrebbero approdare ad un nuovo approccio classificativo con un software web-based che restituisce come risultato la probabilità di un dato paziente di essere affetto da una MII e del sottotipo più probabile di cui può essere affetto il paziente.

Manifestazioni muscolari:

Il sintomo principale, tipicamente d'esordio, di queste patologie è rappresentato dalle manifestazioni muscolari. I pazienti riferiscono un'ipostenia progressiva e spesso simmetrica, che interessa soprattutto la muscolatura prossimale degli arti e dei cingoli. I pazienti presentano una difficoltà crescente a svolgere le azioni quotidiane che richiedono l'uso della muscolatura prossimale come accavallare le gambe, salire le scale, pettinarsi, alzarsi da seduti, sollevare oggetti (42). Nella MCI è interessata la muscolatura più distale, con difficoltà ad eseguire i movimenti più fini, come cucire o abbottonarsi una camicia (38).

I muscoli oculari vengono sempre risparmiati, così come i muscoli mimici che però possono essere interessati fino al 60% di pazienti con MCI (13). Spesso, invece, sono interessati i muscoli della fonazione, della deglutizione, i muscoli respiratori e della m così come i muasticazione; frequente anche l'interessamento della muscolatura del collo con difficoltà a mantenere il capo eretto (neck drop) (31).

Oltre al deficit di forza, i segni clinici muscolari più rilevanti sono rappresentati dalla dolorabilità alla palpazione dei muscoli, dalle contratture e dall'atrofia muscolare che si verifica nelle fasi avanzate della malattia (16). La sensibilità è normale e i riflessi osteotendinei sono conservati, tranne che nei muscoli fortemente atrofici e in particolare nei pazienti affetti da MCI.

La progressione della patologia è abbastanza lenta: nella DM e PM si ha un'evoluzione nell'arco di settimane o mesi, e solo raramente si osserva uno sviluppo della patologia più acuto (42); la MCI progredisce nell'arco di anni e il decorso può simulare l'esordio di distrofie muscolari tardive o di malattie progressive del motoneurone (23).

Utile nell'esame obiettivo e soprattutto nel follow-up è far eseguire ai pazienti semplici esercizi come alzarsi da una sedia, camminare, salire le scale ma il problema della standardizzazione della misurazione della forza è ancora aperto e, a fronte di diverse metodiche proposte, non esiste ad oggi un metodo validato e universalmente accettato.

Manifestazioni extramuscolari:

Manifestazioni cutanee:

La presenza di rash cutaneo definisce un sottotipo particolare di miosite chiamata dermatomiosite (DM). La manifestazione cutanea più tipica è rappresentata dal cosiddetto "rash eliotropo": una colorazione blu-violacea con edema a livello delle palpebre superiori e da una manifestazione eritematosa rossa non rilevata a livello del volto, collo, torace anteriore (che in alcuni pazienti assume forma di V), torace posteriore e spalle (segno dello scialle). Un errore comune è il considerare che il termine eliotropo si riferisca alla localizzazione delle lesioni cutanee nelle sedi fotoesposte. Il termine eliotropo deriva dalla fusione dei termini greci *helios* (sole) e *trepein* (girare) e letteralmente significa che "si muove con il sole". Nel caso della miosite eliotropo si riferisce alla similitudine del colore del rash cutaneo con quello del fiore della pianta "Heliotropium Peruvianum" che ha un colore viola purpureo del tutto simile a quello del rash della dermatomiosite (47).

A livello delle articolazioni metacarpofalangee, interfalangee prossimali e distali si può osservare un eritema violaceo e la cute appare rilevata a scalino (papule di Gottron); tali lesioni si possono riscontrare anche a livello della superficie estensoria di ginocchia, gomiti, e malleoli interni prende nome di segno di Gottron (1). Le lesioni croniche appaiono rilevate e lucide. Talvolta può essere presente prurito, soprattutto a livello del cuoio capelluto, torace e schiena e può essere presente fotosensibilità. Le lesioni, dopo una fase acuta iniziale, vanno incontro a desquamazione.

Un quadro clinico caratteristico correlato prevalentemente alla presenza di anticorpi anti Jo-1 è caratterizzato da ipercheratosi, approfondimento dei solchi digitali, desquamazione e fissurazione soprattutto del lato radiale dell'indice con atteggiamento in flessione della mano ("mani da meccanico", mechanic's hands) (42). Altra manifestazione cutanea che si può presentare nella DM, in particolare nelle forme giovanili, è la calcinosi sottocutanea, caratterizzata da accumulo anormale di calcio che si verifica soprattutto nelle zone sottoposte a sfregamento e a traumi ripetuti come i gomiti, natiche e la schiena (48).

Manifestazioni articolari:

Artralgie ed artrite sono frequenti manifestazioni delle miopatie infiammatorie idiopatiche. In genere l'artrite si manifesta in fase precoce e attiva della malattia e di solito non ha caratteristiche erosive. Nelle forme associate ad anticorpi anti-sintetasi l'artrite può presentarsi come prima manifestazione del quadro e può precedere anche di molti anni le altre manifestazioni di malattia (49). Possono anche essere presenti contratture articolari soprattutto nella DM e nei bambini (31).

Manifestazioni gastroenteriche:

la disfagia può essere presente in oltre il 30% dei casi (50) ed è dovuta sia all'interessamento della muscolatura faringea che è coinvolta nella deglutizione, sia ad una miosite del terzo prossimale dell'esofago (51), per il coinvolgimento delle fibre muscolari striate. La disfagia può prevalere negli stadi di attività della DM ed è frequente nella MCI dove può interessare oltre 1/3 dei pazienti (23). Occasionalmente la debolezza severa rende difficoltosa la nutrizione e possono verificarsi casi di polmonite *ab ingestis* soprattutto in pazienti anziani (52). Il motivo principale del verificarsi di quest'ultima complicanza è da ricercare nella debolezza della lingua, dei muscoli faringei e dell'esofago (51,53).

Stipsi, diarrea, gastralgia sono sintomi comuni e derivano dall'alterata motilità del tratto gastroenterico. Complicanza rara, ma potenzialmente fatale, è la vasculite intestinale che può determinare importanti sanguinamenti (54,55).

Manifestazioni polmonari:

Le manifestazioni polmonari sono frequenti nei pazienti con MII e sono dovute prevalentemente a interessamento interstiziale del polmone o a debolezza dei muscoli respiratori che causa una sindrome restrittiva (56,57).

Studi recenti hanno rivelato che l'interstiziopatia polmonare è una manifestazione severa associata particolarmente a PM, DM e DM clinicamente amiotopica (CADM) ed è associata ad una elevata mortalità (58,59). È stato stimato che dal 20 al 40% dei pazienti con PM/DM/CADM presentino interstiziopatia polmonare nel corso della malattia (60,61). La valutazione della presenza e severità dell'interstiziopatia polmonare deve essere un passaggio cruciale nella gestione del paziente affetto da MII.

I sintomi principali comprendono dispnea, tosse non produttiva e talvolta dolore toracico. Spesso tale impegno è lentamente progressivo ma in alcuni casi ha un esordio acuto (Hamman-Rich like) con rischio di vita per il paziente (62). Viceversa l'interessamento può essere totalmente asintomatico ed evidenziato solo dagli esami strumentali. La TC ad alta risoluzione, la spirometria e la misura della capacità di diffusione del monossido di carbonio permettono di diagnosticare un interessamento polmonare interstiziale in circa l'80% dei casi anche se clinicamente asintomatici (29).

Radiologicamente il quadro varia da un lieve rinforzo della trama interstiziale fino a ispessimenti diffusi che denotano un quadro a nido d'ape (honeycomb). Il quadro spirometrico è di tipo restrittivo e si associa a ridotta capacità di diffusione polmonare che però è presente solo nel 50% dei pazienti (29). Istopatologicamente il quadro più comune è quello di una polmonite interstiziale aspecifica ma si possono ritrovare anche forme di polmonite organizzata, bronchiolite obliterante organizzata (la cosiddetta BOOP dall'acronimo inglese), un danno alveolare diffuso ed una polmonite interstiziale classica (63).

Manifestazioni renali

I dati che riguardano l'incidenza e l'outcome dell'interessamento renale in pazienti con MII sono scarsi. Un recente studio multicentrico francese ha

identificato la presenza di danno renale acuto in 10,7% dei pazienti e cronico in 20,7% (64). La causa principale di danno acuto sembra essere dovuto a necrosi tubolare acuta indotta da farmaci o da mioglobinuria. Nei casi in cui è stata eseguita biopsia renale sono stati identificati diversi tipi di alterazioni glomerulari, ma la manifestazione più comune è quella di una glomerulonefrite mesangiale (65,66). Sebbene raro, l'interessamento renale ha una prognosi non buona, conducendo a insufficienza renale in oltre il 10% dei pazienti ed a insufficienza renale cronica nell'81% (64).

Manifestazioni cardiovascolari

L'impegno cardiovascolare costituisce una delle cause più frequenti di morte nel paziente con MII (67) anche se l'impegno cardiaco clinicamente evidente nei pazienti con PM e DM è relativamente raro (68). L'impegno cardiovascolare più frequentemente riscontrato è rappresentato da scompenso cardiaco, aritmia, arresto cardiaco e infarto miocardico.

L'impegno cardiovascolare nei pazienti con IIM varia tra il 6 e il 75% dei pazienti ma questi valori sono dipendenti dal tipo di impegno cardiaco considerato (clinicamente evidente o subclinico), la selezione dei pazienti ma anche le metodiche utilizzate per indagare l'impegno cardiaco (69,70). Ad ogni modo, gli eventi cardiovascolari sono comuni nei pazienti con MII ed anche il processo autoimmune che colpisce il muscolo scheletrico può coinvolgere il muscolo cardiaco anche se le manifestazioni clinicamente evidenti sono solo occasionali (68). L'impegno cardiaco nelle MII è stato descritto per la prima volta nel 1899 da Oppenheim (71) ma fino agli anni '70 è stato considerato raro. Negli ultimi anni la capacità di disporre di tecniche più sensibili e non invasive ha incrementato la capacità diagnostica dell'impegno cardiovascolare ed il numero di report è incrementato, anche se la sua frequenza è incerta data la mancanza di studi epidemiologici su numerosi gruppi. L'impegno cardiaco come causa di morte nelle polimiositi è riportato nel 10-20% dei pazienti (67,72-74); il rischio di infarto miocardico nei pazienti con MII è stato riportato essere 16

volte quello della popolazione generale, soprattutto nei pazienti di sesso femminile (32 volte) rispetto a quelli di sesso maschile (9 volte).

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono rappresentate prevalentemente da scompenso cardiaco congestizio, presente dal 3 al 45% dei pazienti con MII (12, 15-18) e disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (12-42%) dei pazienti (10-18). Inoltre è stata riportata un' aumentata incidenza di malattia dei vasi coronarici con angina pectoris e infarto miocardico sebbene i dati a riguardo sono pochi. È inoltre segnalata la presenza di angina vasospastica (di Prinzmetal) (19). La pericardite è inusuale ed è stata riportata con una frequenza minore del 10 % (10,13,18).

Le manifestazioni cliniche possono essere presenti sia all'esordio della malattia ma possono manifestarsi anche nel corso del follow-up ed anche durante il trattamento. Lo scompenso cardiaco di solito insorge nelle fasi di interessamento muscolare attivo ma può verificarsi anche in caso di bassa attività di malattia a livello del muscolo scheletrico o addirittura durante la remissione.

L'interessamento subclinico è più comune. Anomalie all'ECG sono riportate nel 32.5-72% dei pazienti (9,10,15,17,18) e comprendono: aritmie atriali e ventricolari, blocchi di branca, blocchi AV, prolungamento dell'intervallo PR, battiti ventricolari prematuri, anomalie aspecifiche del tratto ST-T e presenza di onde Q anomale.

Manifestazioni sistemiche

Sono presenti soprattutto se la MII è associata con altre patologie del connettivo ed includono febbre, malessere e perdita di peso, fenomeno di Raynaud (31) .

Quadri clinici specifici:

Polimioste

L'esordio della PM può essere acuto (con evoluzione in settimane) o subacuto, nel quale i sintomi sono molto diluiti nel tempo. L'interessamento della PM è quello tipico delle MII con interessamento muscolare simmetrico

della muscolatura prossimale e con risparmio dei muscoli mimici facciali. La muscolatura estensoria del rachide cervicale è spesso interessata. L'esordio avviene generalmente nel giovane adulto e colpisce preferenzialmente individui di sesso femminile.

La PM presenta un quadro clinico molto simile ad altre miopatie e per questo si possono presentare problemi di diagnosi differenziale, soprattutto nei confronti di endocrinopatie, esposizione a sostanze miotossiche (farmaci, sostanze ambientali), neuropatie, patologie metaboliche e genetiche (23); in tutti questi casi, in cui l'interessamento muscolare può essere del tutto indistinguibile da quello della PM e pertanto è facile incorrere in diagnosi errate. Per questo motivo molti autori sono arrivati a sostenere che la polimiosite è sicuramente sovra diagnosticata (41), ed in alcuni casi che non esista affatto (75,76). In generale la diagnosi di polimiosite non dovrebbe essere posta in assenza di un esame istologico che mostri le alterazioni tipiche (45,77).

Sindrome da anticorpi antisintetasi

Un quadro clinico distinto dalla MII è quello che si ritrova nel paziente che presenta positività agli anticorpi anti-sintetasi (43). Il più frequente di tali anticorpi è l'anti Jo-1, diretto contro l'istidil-tRNA sintetasi, presente in fino al 20% dei pazienti con PM o DM e, occasionalmente, presente in pazienti affetti a Miosite a corpi inclusi.

Tali pazienti presentano una variante di MII conosciuta con il nome di "sindrome da anticorpi antisintetasi", nella quale si osservano caratteristiche cliniche peculiari come fenomeno di Raynaud, interstiziopatia polmonare, artrite erosiva e simmetrica delle piccole articolazioni "simil-reumatoide" e le cosiddette mani da meccanico (da una traduzione erronea di "mechanics hands"), caratterizzate da cute eritematosa lucida, con solchi evidenti, desquamazione e atteggiamento in flessione (43). Non è infrequente che molti di questi pazienti presentino come primo sintomo artrite o interessamento polmonare molti anni prima che si manifesti il quadro clinico miositico e, in assenza di uno screening anticorpale ben definito, la diagnosi può essere ritardata.

Dermatomiosite

La DM è caratterizzata dalla presenza di rash cutaneo tipico (vedi sopra) che accompagna, o più spesso precede (anche di mesi), la debolezza muscolare. Tale riscontro è altamente specifico della DM tant'è vero che la sua presenza può far porre diagnosi di malattia anche in assenza di altri sintomi. Tipico dei pazienti con DM è la presenza di interstiziopatia polmonare con frequenza maggiore rispetto alle altre MII (57), che in alcuni casi può essere rapidamente progressivo con esito fatale anche in pochi mesi.

La DM può colpire anche in età pediatrica con manifestazioni cliniche lievemente diverse da quelle dell'adulto. In particolare, molto tipiche sono le manifestazioni vasculitiche (noduli sottocutanei, eritema, infarti periungueali e ulcerazioni digitali) e la calcinosi cutanea che può essere molto estesa. Le calcificazioni si formano sulle fasce che ricoprono la muscolatura degli arti e possono essere dimostrate anche palpatoriamente (48). Talvolta si fissurano e determinano la fuoriuscita di materiale calcareo.

Dermatomiositis sine miositis

Nell'ambito delle DM, in base all'entità dell'interessamento muscolare, in presenza delle manifestazioni cutanee tipiche (78) sono stati riconosciuti dei subset di malattia in base all'entità dell'interessamento muscolare. In generale si parla di DM sine miositis o di DM clinicamente amiopatica (CADM) in caso della presenza di manifestazioni cutanee tipiche in assenza di rilievo clinico di manifestazioni muscolari. La CADM a sua volta si può dividere in DM amiopatica (ADM) e DM ipomiopatica (HDM) in base che alterazioni muscolari non possano essere riscontrate neanche con esami strumentali o in base alla presenza di alterazioni agli esami strumentali e/o di laboratorio che facciano sospettare un interessamento miopatico subclinico.

In questi pazienti è stata segnalata una maggiore probabilità di sviluppare patologie neoplastiche (79,80) e di interessamento polmonare interstiziale (58,81,82).

La prevalenza di CADM sul totale delle DM varia molto dai vari dati in letteratura ed è condizionata soprattutto dalla rarità di questo sottotipo di malattia. Nella casistica del nostro gruppo, la CADM rappresenta circa l'8,3% del totale delle DM, lievemente più bassa di quanto riportato in letteratura. Inoltre se investigati con esami strumentali la maggior parte dei pazienti presenta un interessamento subclinico (83).

Dermatomiosite sine dermatite (o DM adermopatica)

L'interessamento cutaneo è presente, per definizione nella DM, si possono però avere rare forme in cui la cute non risulta clinicamente coinvolta, oppure le alterazioni cutanee possono essere transitorie e limitate tanto da sfuggire all'osservazione. Sul piano clinico queste forme facilmente vengono confuse con PM e solo la biopsia muscolare può confermare la diagnosi corretta (84).

Miosite da corpi inclusi

La MCI spesso viene diagnosticata erroneamente come PM e sospettata solo quando il paziente non risponde alla terapia. In quasi tutti i casi l'interessamento muscolare coinvolge prevalentemente la muscolatura degli arti inferiori e si ha ipostenia e atrofia con coinvolgimento anche della muscolatura distale, soprattutto degli estensori del piede e flessori profondi delle dita. Può essere presente anche deficit alla dorsiflessione della caviglia (29).

Talvolta le manifestazioni d'esordio comprendono cadute (per interessamento della muscolatura del ginocchio), o incapacità di tenere in mano alcuni oggetti o di compiere alcune azioni come fare un nodo (interessamento dei flessori delle dita) (23). È comune la disfagia, fino a coinvolgere il 60% dei pazienti (29). La MCI può essere confusa, soprattutto nelle fasi iniziali, con una malattia del motoneurone, ma, a differenza di quest'ultima, essa non coinvolge il sistema nervoso bensì i muscoli distali, come dimostra la biopsia muscolare. La progressione è lenta ma entro qualche anno la maggior parte dei pazienti necessita di ausili come bastoni, deambulatori o sedie a rotelle. Esistono inoltre forme ereditarie, spesso con trasmissione autosomica recessiva (38).

Correlazione con neoplasie maligne

La correlazione delle MII con neoplasie maligne (mMII) fu ipotizzata già da Bohan e Peter nel 1975 (1) ma i dati in letteratura sono molto discordanti. L'associazione tra tumore e miosite è stata riscontrata nelle diverse casistiche in percentuali variabili dal 7% al 44% (85), anche se, alcuni lavori più datati non confermano tale associazione (86,87). Nei vari studi la prevalenza di neoplasie sul totale dei pazienti con MII varia dal 4,4% al 18% per PM e dal 9,4% al 42% per DM (88,89); in generale più la diagnosi è accurata comprendendo anche la biopsia muscolare come nel lavoro di Buchbinder più l'incidenza di neoplasia è elevata. I dati della letteratura sul rapporto Maschi-Femmine nel gruppo delle PM non sono univoci: alcuni studi riportano rischio simile nei due sessi (90), altri riportano una prevalenza del sesso maschile (88), altri di sesso femminile (91)

Nella maggior parte dei lavori, il rischio appare comunque correlato all'età di esordio della miopatia: alcuni riportano una relazione diretta con l'aumentare dell'età stessa (92), secondo altri invece una distribuzione bimodale con un picco intorno e al di sotto dei 60 anni e un altro picco intorno e al di sopra degli 80 anni (88).

I sintomi maggiormente associati alla presenza di neoplasia sono la disfagia e la dispnea, quest'ultima dovuta ad un forte coinvolgimento dei muscoli respiratori in particolare il diaframma (93); altri studi riportano una riduzione di rischio in pazienti con interstiziopatia polmonare, artrite, fenomeno di Raynaud e febbre (94). È stato prospettato un ruolo "protettivo" degli autoanticorpi nei confronti dello sviluppo della neoplasia (93) anche se, recenti lavori (95), sembrano ridimensionare questa affermazione. Una forte associazione tra neoplasie e miositi è stata riscontrata in pazienti che presentano positività per gli autoanticorpi anti-p155/140 rivolti contro il transcriptional intermediary factor 1 γ (antiTIF-1 γ) (96,97).

Per quanto riguarda i tipi prevalenti di neoplasia nelle MII, la letteratura riporta diversi tipi di tumore, verosimilmente in base alla diffusione del tumore stesso nella regione geografica in cui si svolge lo studio. Nei paesi occidentali i

tumori più frequentemente associati sono quelli della mammella (98), del colon (92), dell'ovaio, dei polmoni, del pancreas(99), in Giappone quello dello stomaco (100), nella popolazione asiatica tumori del rinofaringe (88).

La neoplasia può essere antecedente, contemporanea o successiva all'esordio della miopatia infiammatoria; generalmente la MII si considera associata a tumore se esso insorge 1 o 2 anni prima o dopo la neoplasia (2). L'attività di malattia è solo raramente correlata con l'andamento della neoplasia.

In un recente studio dell'UO Reumatologia dell'AOUP (101) su 27 pazienti con neoplasia associata a miosite, l'incidenza di tumore associato a MII è del 16,6% e in particolare 24,6% nelle DM e 10,1% nelle PM. La disfagia è risultata essere un fattore di rischio per l'associazione con neoplasia presente nel 37% delle MII e nel 18% delle miositi non associate a tumore ($p=0.044$). I tumori di più frequente riscontro nel nostro gruppo di 27 pazienti sono quello della mammella (7 pazienti) e dell'ovaio (5 pazienti).

Esami Diagnostici

Esami biumorali

Indici di flogosi: l'aumento degli indici di flogosi (VES, PCR, α 2globuline) è un dato aspecifico ma comunque utile per porre il sospetto di miosite, sia per il follow up del paziente.

Enzimi muscolari: il dosaggio dei livelli sierici di creatininfosfochinasi (CPK) è il metodo più utilizzato per seguire il decorso della malattia, grazie alla sua semplicità d'esecuzione ed al basso costo. L'incremento di tale enzima è dovuto a necrosi muscolare e può superare di 50 volte i valori normali (31). L'isoenzima presente nella muscolatura scheletrica è la forma MM; tuttavia talvolta l'aumento può essere anche sostenuto per il 30% dalla forma MB (normalmente poco presente nel muscolo scheletrico) (16). Va ricordato che CPK aumenta anche in fasi acute di miopatie non infiammatorie come la distrofia muscolare e dopo intensi sforzi muscolari e iniezioni intramuscolari (102).

Le transaminasi (o aminotransferasi) sono enzimi predisposti a catalizzare la reazione di trasferimento del gruppo aminico α da un amminoacido all' α -chetoglutarato. Per le MII la più utile da dosare è la glutammato-ossalacetato transaminasi (GOT). Tale enzima si libera nel sangue a seguito della rottura di fibre muscolari.

L'aldolasi è un enzima ubiquitario, facente parte delle reazioni della glicolisi. È quindi maggiormente presente in quegli organi che hanno grande attività metabolica come il muscolo scheletrico, il fegato ed il sistema nervoso. Il suo rilascio nel siero è dovuto a rottura cellulare. Il dosaggio di tale enzima non è specifico e ma risulta essere più sensibile nei casi di atrofia muscolare con CPK normale e al follow up terapeutico, dato che dati recenti indicano una preponderanza di tale enzima nei muscoli in rigenerazione (103).

L'LDH, lattato deidrogenasi, è anch'esso un enzima glicolitico con 5 isoforme diverse (la 4° e la 5° muscolari) ma è molto aspecifico (si eleva anche in caso di infarto del miocardio, anemia emolitica, miocardite).

Autoanticorpi:

La sierologia di base ha importanti implicazioni diagnostiche e prognostiche nei pazienti con MII, dato che con immunofluorescenza diretta o con tecniche ELISA è possibile determinare la presenza di autoanticorpi nel 60-80% dei pazienti (16). Tali autoanticorpi sono diretti verso complessi ubiquitari intracellulari e sono stati divisi in anticorpi miosite specifici (MSA) e anticorpi miosite associati (MAA). Gli MAA sono presenti anche in altre condizioni autoimmuni e quindi più sensibili rispetto ai MSA che sono però specifici per le MII (104). I MSA identificati (105) sono riportati in

Tabella 3.

Gli anticorpi anti-tRNA sintetasi sono rivolti contro ribonucleoproteine che intervengono nel processo di trasduzione del mRNA a livello dei ribosomi. La sintetasi più frequentemente bersaglio anticorpale è sicuramente la istidil-t-aminoacilRNAsintetasi il cui anticorpo è denominato anti Jo-1(16). Mentre

l'osservazione di anti-Jo-1 in pazienti con altre connettiviti è eccezionale, la frequenza con cui tale autoanticorpo si riscontra nei pazienti, con miositi si attesta intorno al 30-40%, in base al metodo con cui viene ricercato; oltre il 90% di pazienti positivi per anti-Jo-1 presenta una miosite.

Tabella 3 - Anticorpi miosite specifici

Autoanticorpo	Autoantigene	Associazione clinica	Frequenza (adulti)
Anti t-aminoacilRNAsintetasi		Sindrome	
Jo1	Istidil-	antisintetasi	30-40%
Pl7	Treonil-		15-20%
Pl12	Alanil-		<5%
EJ	Glicil-		<5%
OJ	Isoleucil-		<5%
KS	Asparaginil-		<5%
HA	Tirosil-		<5%
ZO	Fenilalanil-		<5%
Anti-Mi-2	NuRD	DM	<10%
Anti-p155/140	Tif-1 γ	DM giovanile con ulcere cutanee DM adulta con neoplasia	13-21%
Anti-SAE	SAE	DM	<5%
Anti-CADM100	MDA5	DM amiotopica e interstiziopatia polmonare	50-73% DM amiotopica
Anti-SRP	SRP	Miopatia necrotizzante	5-10%

Anti-200/100	Sconosciuto	Miopatia necrotizzante	<10% MN
---------------------	-------------	---------------------------	---------

L'anticorpo anti-MI2 è rivolto contro una proteina nucleare, implicata nella trascrizione genica. È considerato DM specifico (106) e la quasi totalità di pazienti (95%) che sono positivi per anti-MI2 presentano caratteristiche di coinvolgimento dermatologico; per contro solo il 10-15% di pazienti con DM presenta positività a questi autoanticorpi. Pazienti positivi per anti-MI2 hanno un miglior responso alla terapia e una prognosi migliore (106). Gli anticorpi anti-SRP sono rivolti verso un complesso del reticolo endoplasmatico, coinvolto nella traslocazione delle proteine neosintetizzate. La positività agli anti-SRP è correlata con una polimiosite severa con coinvolgimento cardiaco e scarsa risposta alla terapia (107).

Gli MAA sono anticorpi caratteristici di altre connettiviti che possono essere spesso presenti nel siero di pazienti affetti da miosite primitive o secondarie. Tra di essi figurano gli anti U1-RNP e gli anti U2-RNP, i PM/Scl, gli SSA, gli SSB e gli anti Ku (16). Gli anti U1-RNP e gli anti U2-RNP si ritrovano anche in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico e Connettivite Mista. Gli anti PM/Scl sono i più comuni e sono presenti anche in pazienti con Sclerosi Sistemica e nelle forme overlap di sclero/miosite. Gli anti Ku si ritrovano in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerosi Sistemica, Sindrome di Sjögren, disturbi tiroidei.

Esami strumentali

Elettromiografia: è una metodica ampiamente utilizzata, sensibile anche se non specifica per la valutazione delle MII. Può essere utilizzata per porre diagnosi iniziale di miosite (106).

L'EMG a riposo può evidenziare tre tipi di reperto:

- Attività spontanea con potenziali di fibrillazione (da irritazione e sofferenza di fibre muscolari con tratti che restano denervati);

- Onde ripetitive appuntite (tipiche di fibre muscolari frammentate);
- Scariche spontanee ripetute complesse di potenziali di unità motoria, irregolari e bizzarre, ad alta frequenza.

Le anomalie nel reclutamento volontario sono rappresentate da bassi voltaggi e breve durata dei potenziali, dovuti alla riduzione numerica ed alla sofferenza delle cellule muscolari

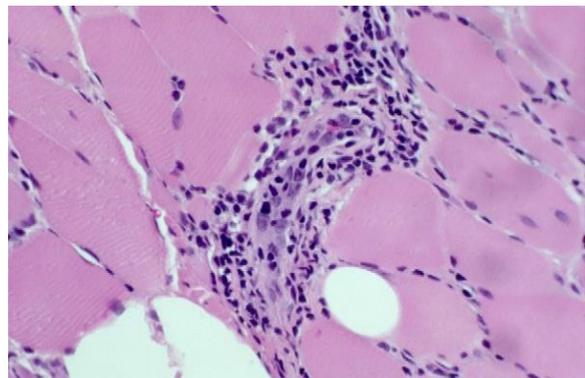
Le metodiche elettromiografiche non consentono di porre una diagnosi differenziale fra una MII ed altre patologie miopatiche (distrofie o la miastenia) e soprattutto non consentono di valutare l'andamento dell'attività della patologia; inoltre il risultato dell'esame è altamente dipendente dall'esperienza dell'elettromiografista, con elevate differenze intraosservatore (108).

Biopsia muscolare: è il test cruciale per stabilire la diagnosi di malattia ed è indicata in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia, in particolare in base agli ultimi criteri classificativi è criterio indispensabile per porre diagnosi di polimiosite (109). La biopsia dovrebbe essere eseguita in una zona dove la malattia è in fase di attività, evitando zone di atrofia o traumi (aghi dell'EMG, chirurgia)(16). La sede preferenziale è quella della muscolatura prossimale degli arti. L'analisi dei frammenti biopatici comprende (109):

- Indagine con microscopia ottica su sezioni incluse in paraffina e a fresco
- Indagini immunoistochimiche
- Indagini immunoenzimatiche
- Indagine con microscopia elettronica

Nella DM (vedi Figura 1) *Figura 1: Quadro istopatologico in DM*

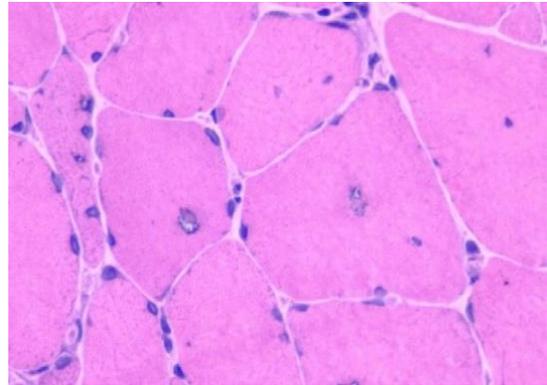
l'infiammazione è soprattutto perivascolare o a livello dei setti interfaccolari (110). È quindi prevalentemente intorno piuttosto che all'interno del muscolo. I vasi intramuscolari mostrano iperplasia endoteliale, trombi di fibrina



(specialmente nei bambini) e obliterazione dei capillari con risultato di una riduzione della densità dei capillari stessi (110).

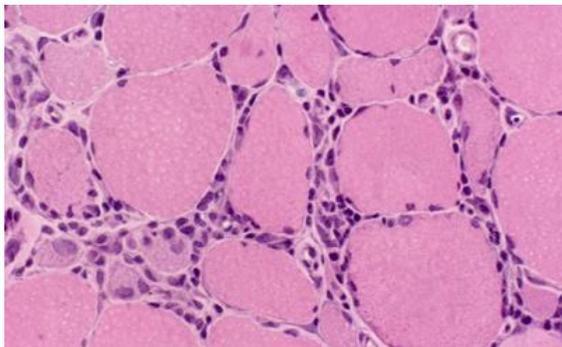
Le fibre muscolari divengono necrotiche e vengono fagocitate spesso in aree muscolari a forma di cuneo. Talvolta la necrosi è prevalente alla periferia del muscolo a causa di microinfarti; risulteranno quindi aree atrofiche di 2-10 strati cellulari alla periferia dei fascicoli muscolari (atrofia perifascicolare). Tale reperto consente di porre diagnosi anche in assenza di infiammazione (31).

Figura 2: quadro istopatologico in PM



Nella PM (Figura 2), viceversa, infiltrati multifocali di linfociti circondano e invadono le fibre muscolari sane. Qui le cellule CD8 invadono cellule che esprimono antigeni MHC classe 1. La lesione primitiva è probabilmente a carico di CD8 e MHC classe 1 (34,111). Negli stadi cronici si riscontra un aumento del tessuto connettivo che può reagire con la fosfatasi alcalina (31).

Figura 3: quadro istopatologico in MCI



La presenza di fibre vacuolate con depositi granulari basofili lungo il perimetro (vacuoli bordati) è indicativa di MCI (Figura 3) (10,21).

Imaging con risonanza magnetica: con tale metodica è possibile esaminare vaste aree muscolari e quindi risulta molto utile per malattie come le MII che hanno un impegno pluridistrettuale.

La metodica RM consente, attraverso sequenze con soppressione del grasso (soprattutto sequenze STIR: short tau inversion recovery)(112), di identificare aree muscolari infiammate attraverso la modificazione del segnale delle aree

interessate che risultano iperintense, consentendo quindi di selezionare la sede più appropriata da sottoporre a biopsia. Se viene utilizzata l'acquisizione di immagini "total body", è possibile identificare le masse muscolari interessate dalla patologia, anche se asintomatiche (113).

Nei pazienti con miositi, lo studio con RM delle strutture muscolari consente di rilevare tre tipi di alterazioni: l'edema, la sostituzione adiposa e l'atrofia dei muscoli.

La presenza di edema viene interpretata come indicativa di infiammazione del tessuto muscolare. Tale reperto, infatti, viene interpretato più in generale come indice di infiammazione del tessuto muscolare e può, pertanto, essere ritrovato anche in condizioni diverse dalle MII: traumi (114), miositi virali (115), terapia radiante, denervazione subacuta, sindromi compartimentali, rabdomiolisi (116), miopatie distrofiche in fase acuta.

Nelle forme croniche delle MII, immagini pesate in T1, possono permettere di identificare sostituzione o infiltrazione adiposa e atrofia (117). Anche queste alterazioni non sono comunque specifiche: l'infiltrazione adiposa può essere osservata anche in presenza di denervazione cronica, in caso di immobilità cronica dell'arto o di uso di corticosteroidi (118,119) e può inoltre essere presente in fasi tardive di traumi muscolari o tendinei (116).

L'imaging RM pesato in diffusione (diffusion-weighted imaging o DWI), fornisce informazioni relative al movimento Browniano apparente delle molecole dei fluidi (apparent diffusion coefficient o ADC) nei diversi distretti corporei ed è stato applicato anche agli studi del compartimento muscolare. In base ad alcuni studi, il valore dell'ADC è correlato all'attività di malattia; esso, infatti, risulta elevato in caso di malattia clinicamente severa e si normalizza nei pazienti in cui l'infiammazione muscolare si attenua (120).

Capillaroscopia: permette di visualizzare il microcircolo periungueale. Questo esame può essere utile soprattutto nei pazienti affetti da DM. In tali pazienti infatti è stato descritto un pattern capillaroscopico ben definito (121) che consiste nel riscontro, in almeno due letti ungueali, dei seguenti reperti:

- Slargamento delle anse capillari
- Perdita di capillari
- Disorganizzazione dei capillari (aspetto “bushy”)

Tale pattern capillaroscopico viene definito “scleroderma-like pattern” (SSc/PDM) (122) dato che è comune anche nella sclerodermia.

Criteri di attività

La valutazione dell'attività di malattia nei pazienti con MII ha da sempre creato difficoltà al clinico. In vari periodi, diversi autori hanno proposto alcuni possibili elementi da prendere in esame, ma tutti hanno mostrato dei limiti tali da non consentirne l'utilizzo in tutti i pazienti (123). Recentemente l' "international myositis assessment and consensus group (IMACS)" ha identificato un core-set di parametri clinici e laboratoristici da prendere in esame nella valutazione clinica del paziente con polimiosite e dermatomiosite (124). I parametri presi in esame dall'IMACS comprendono:

- livelli degli enzimi muscolari nel siero (CPK, LDH, aldolasi, mioglobina, transaminasi) (125). La CPK, pur essendo l'enzima più specifico per il danno muscolare (31), può aumentare anche in caso di traumi (anche iatrogeni: esecuzione di biopsie o infissione di aghi per l'esecuzione di EMG), oppure in caso di terapie farmacologiche (come la terapia con statine). Inoltre, anche rimanendo nell'ambito delle MII, l'entità dell'aumento delle CPK non sempre è espressione dell'attività di malattia e, viceversa, si possono riscontrare situazioni con manifestazioni cliniche anche gravi senza elevazione significativa di CPK. Infatti, l'utilità di tale enzima risulta sempre minore man mano che nel muscolo si verifica atrofia con distruzione del tessuto muscolare. Gli altri enzimi presi in considerazione nella diagnosi (transaminasi, aldolasi, lattico deidrogenasi), hanno invece una specificità troppo bassa per essere considerati utili marcatori dell'attività della patologia (102). Esistono, inoltre, dei casi in cui l'aumento cronico delle CPK, non si associa ad

alcuna patologia (iperCPKemia idiopatica) oppure in cui si ha un falso aumento delle CPK, dovuto alla presenza di isoforme molecolari di peso specifico maggiore (macroCPKemia).

- l'utilizzo di scale soggettive come la visual analogic scale (VAS), una scala graduata da 0 a 100, su cui si valuta la situazione clinica del paziente. Ad un'estremità si ha assenza di attività di malattia ed all'altra una patologia estremamente severa. Sia il paziente che il medico devono apporre un segno nel punto in cui soggettivamente considerano la patologia (126).
- La valutazione dell'attività di malattia mediante un esame obiettivo standardizzato in cui viene manualmente valutata la forza in vari distretti muscolari da parte di un operatore esperto. Tra questi l'unico validato nelle MII è il manual muscle testing 8 (MMT8) che valuta la forza muscolare in 8 distretti prossimali e distali (127).
- Valutazione funzionale mediante questionario validato. In particolare nell'adulto è stato proposto l'utilizzo dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) che ha, però, come limite quello di non essere stato confezionato appositamente per le MII e quindi non completamente affidabile (128).
- Valutazione dell'impegno di malattia mediante un protocollo standardizzato come il "Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), che rappresenta uno strumento che sembra essere capace di ridurre la variabilità interoperatore nella valutazione delle MII. È composto da una serie di VAS in base all'impegno di organo e da sottoscale sulle varie tipologie di interessamento mediante valutazione a 5 punti. È stato valutato in sei centri dedicati per le miopatie infiammatorie dell'adulto (129).

Per ultimo è stata proposta la RM come metodo di valutazione dell'attività di malattia. La metodica è stata ed è tuttora oggetto di numerosi studi e sembra riuscire a dimostrare alterazioni del segnale anche in pazienti con biopsia

negativa (113). Questa metodica consente una valutazione semiquantitativa (130), ma ha il limite dell'elevato costo e la sua scarsa disponibilità, la rendono inapplicabile su larga scala.

Terapia:

Obiettivi della terapia delle MII sono quelli di indurre la remissione della malattia, migliorare la forza muscolare e quindi la capacità di svolgere le attività quotidiane; inoltre lo scopo è quello di ridurre le manifestazioni extramuscolari (rash, disfagia, dispnea, atralgia e febbre) e ridurre il danno a carico degli organi ed apparati.

Al miglioramento sintomatologico normalmente si associa una riduzione dei livelli sierici di CPK, anche se non è sempre vero il contrario. Vi è una certa tendenza a trattare l'aumento di CPK piuttosto che la sintomatologia (23,111); ciò ha portato talora a un uso protratto e non necessario di farmaci immunosoppressivi o alte dosi di steroidi. Viceversa alcuni trattamenti (come la plasmaferesi) possono ridurre livelli di CPK senza effetto sulla forza muscolare (23).

Glucocorticoidi

Terapia iniziale di scelta è rappresentata dal prednisone ad alta dose 1 mg/kg o 60-80 mg per 3 o 4 settimane da assumere in singola dose al mattino e successivamente a scalare fino a raggiungere la minima dose efficace nel controllo dei sintomi. Nei casi più gravi e per ridurre l'insorgenza di effetti collaterali, la terapia steroidea viene somministrata con una dose d'attacco in bolo (0,5-1g per 3-5 gg consecutivi) con graduale riduzione alla dose minima efficace (111). Anche se molti pazienti rispondono alla terapia, spesso è necessario il ricorso ad un immunosoppressore, che può essere utile anche come steroidoriparmitore; molti autori propongono di introdurre terapia con un farmaco steroideo-risparmiatore sin dall'inizio del trattamento ma questa pratica non è da tutti accettata (131).

Immunosoppressori

Nei pazienti responsivi allo steroide, l'obiettivo è quello di raggiungere la dose di steroide più bassa possibile con il minor numero possibile di eventi avversi anche se va evitata una ripresa della malattia. Questo obiettivo può essere ottenuto associando agli steroidi un farmaco "steroido-risparmiatore" anche se l'efficacia di questi farmaci non è stata testata con sicurezza in nessun trial. La preferenza sulla scelta della terapia è empirica e non evidence-based. Molti farmaci sono stati proposti (azatioprina, micofenolato mofetile, methotrexate e ciclosporina) ma nessuno ha mostrato un'efficacia maggiore degli altri (131,132).

Azatioprina: È un antimetabolita derivato dalla 6mercaptopurina. Si somministra con una dose massima di 2 mg/Kg/die. È generalmente ben tollerato e ma può presentare effetti collaterali (epatotossicità, mielotossicità).

Methotrexate: È un farmaco antimetabolita analogo dell'acido folico, usato in diverse malattie autoimmuni. Il dosaggio varia da 7,5 a 15 mg alla settimana, seguito da assunzione di acido folico per evitare effetti collaterali come pancitopenia, epatotossicità e complicanze polmonari (difficili da distinguere dalla sindrome da antisintetasi)⁽¹²⁾. Ha un'azione più rapida dell'azatioprina.

Ciclofosfamide: Questo farmaco viene utilizzato in bolus endovenosi da 500 a 1000 mg o per os al dosaggio di 100mg/die. Viene utilizzato come farmaco di prima scelta solo nei casi più gravi (specialmente in presenza di impegno polmonare) oppure, più frequentemente, quando gli altri immunosoppressori non hanno avuto efficacia.

I limiti principali all'utilizzo della ciclofosfamide sono l'elevata tossicità⁽¹²⁾, l'insorgenza di menopausa precoce e l'aumento di incidenza di neoplasie; la dose cumulativa da non superare è di 14-16 grammi.

Altri immunosoppressori non biologici: Altri tipi di immunosoppressori vengono utilizzati sia in prima battuta, sia come terapie di mantenimento dopo l'induzione della remissione di malattia con la ciclofosfamide, sia a scopo steroidorisparmiatore. Vengono utilizzati prevalentemente la ciclosporina A al

dosaggio di 3-5 mg/Kg/die (che presenta buoni risultati anche sulle manifestazioni cutanee della DM) e il micofenolato mofetile in dose di 1000-2000 mg/die.

Farmaci biologici: Negli ultimi anni farmaci biologici (anti CD20 - rituximab) hanno mostrato risultati incoraggianti, in pazienti in cui le terapie convenzionali erano inefficaci o non tollerate (133,134). Promettenti risultati stanno emergendo anche a favore dell'utilizzo di farmaci anti-IL1 come anakinra (IL1-receptor antagonist), (135,136), mentre un trial è in corso per l'utilizzo del gevokizumab (anti-IL1beta) (137).

Immunoglobuline

Terapie con immunoglobuline ad alte dosi possono essere efficaci sia nelle DM ma anche nelle PM, con effetti positivi sulla forza, sulle manifestazioni cutanee e, secondo alcuni studi, sulla disfonia e sulla disfagia (131). Il beneficio è però di breve durata e c'è necessità di ripetere infusioni ogni 6-8 settimane (138).

Plasmaferesi

La plasmaferesi ha riportato risultati contrastanti e, mentre sembra essere utile nelle fasi iniziali in associazione con corticosteroidi e immunosoppressori, secondo alcuni autori non è efficace e peraltro non indicata nel trattamento (31).

Terapie fisiche

La terapia riabilitativa è fondamentale come coadiuvante nella terapia farmacologica; i movimenti passivi possono essere utilizzati anche in fase acuta per evitare le contratture. Successivamente, quando clinicamente si osserva una buona remissione della malattia, può essere iniziata anche una terapia fisica attiva, che risulta utile per contrastare l'atrofia dovuta sia alla malattia che all'uso protratto di steroidi (139).

Lo studio

Background

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato l'importanza dell'interessamento cardiovascolare nei pazienti con MII; i pazienti sebbene spesso clinicamente asintomatici, presentano come importante causa di mortalità l'interessamento dell'apparato cardiocircolatorio. Esso si può manifestare sotto forma di miocardite (140–142), disfunzione diastolica del ventricolo destro (143–145), aritmie (68,146) ma anche di eventi ischemici cardiovascolari (147,148). È possibile anche un interessamento vascolare periferico con aumento dello spessore medio intimale (149,150).

Negli ultimi anni sono stati condotti, nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica, vari studi clinici finalizzati a valutare l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali (dislipidemia, ipertensione, diabete, obesità, fumo) e non (composizione corporea, insulinoresistenza, dose totale di steroide o utilizzo di altri farmaci immunosoppressori) nei pazienti con miopatia infiammatoria idiopatica (151–154).

I prodotti di glicazione avanzata (AGE) sono una serie di composti chimici prodotti mediante una reazione tra uno zucchero (glucosio, fruttosio, etc.) e una proteina o un lipide. L'aumento dei prodotti di glicazione avanzata, o AGE, è stato riscontrato in molte situazioni ad alto rischio cardiovascolare e metabolico. La loro elevazione è, da anni, messa in relazione con le complicanze del diabete mellito (155,156) ma solo più recentemente i livelli di AGE sono stati messi in correlazione con lo sviluppo di aterosclerosi a carico di vari distretti (157,158). Negli anni 2000 grazie agli sviluppi tecnologici è stato possibile misurare la presenza degli AGE a livello dei tessuti sfruttandone le proprietà di autofluorescenza (capacità di emettere luce spontanea se opportunamente eccitati con luce fluorescente), ed i risultati di questa nuova metodica sono stati dimostrati correlati con quelli riscontrabili alla biopsia cutanea (159).

Disegno dello studio

Studio longitudinale osservazionale prospettico della durata di 36 mesi finalizzato all'identificazione e alla validazione di biomarcatori diagnostici e prognostici nelle MII mediante approccio combinato biochimico e strumentale radiation-free. Il protocollo ha ricevuto l'approvazione da parte del comitato etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

Pazienti e metodi

Tra il 15 Marzo 2013 ed il 14 Marzo 2014 sono stati prospetticamente arruolati 27 pazienti con età maggiore di 18 anni e diagnosi di MII secondo i criteri di Bohan e Peter (1,2). Nello studio sono stati inclusi soggetti sani volontari con caratteristiche demografiche sovrapponibili alla popolazione oggetto dello studio.

Di tutti i pazienti sono stati raccolti i seguenti dati anamnestici:

1. dati epidemiologici (sesso, età, etnia)
2. dati clinici tra cui l'eventuale presenza di malattie concomitanti, data di insorgenza della MII, data di diagnosi, durata di malattia, pattern di interessamento muscolare e cutaneo, interessamento di organo, positività anticorpali per anticorpi miosite specifici o miosite associati, terapie per la miopatia infiammatoria attuali e pregresse
3. Fattori classici di rischio cardiovascolare (tabagismo attuale o pregresso, diabete mellito, ipertensione arteriosa sistemica, dislipidemia, storia familiare di malattie cardiovascolari)

Nel corso della valutazione i pazienti sono stati sottoposti a:

- Acquisizione dei dati di laboratorio previsti nella valutazione del paziente con MII e del suo stato metabolico: velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, glicemia a digiuno, glutamico-ossalacetico aminotransferasi (GOT) e

glutamico piruvica amino transferasi (GPT), emoglobina glicata (HbA1C), colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL), lipoproteine a bassa densità (LDL), creatininfosfochinasi (CPK), latticodeidrogenasi (LDH), aldolasi, frammento amino-terminale del BNP (NtProBNP)

- Valutazione dell'attività di malattia mediante i criteri IMACS (123):
- Misurazione di attività di malattia a giudizio del medico e paziente mediante scala visuale analogica (VAS) di 10 cm di lunghezza (160)
- Compilazione di questionario validato per pazienti reumatologici "health quality assessment" (HAQ) (123)
- Misurazione quantitativa della forza muscolare mediante manual muscle test 8 (MMT8) eseguito sempre dallo stesso operatore esperto (127)
- Misura di peso mediante bilancia impedenziometrica con misurazione della percentuale di massa grassa, altezza, circonferenza vita, misurazione della pressione arteriosa, calcolo di body mass index (BMI) secondo la formula:

$$BMI = \frac{\text{peso in Kg}}{(\text{altezza in cm})^2}$$

- Misurazione dell'accumulo di prodotti di glicazione avanzata (AGE) a livello della pelle tramite Age-Reader (Diagnoptics – Olanda). Lo strumento consente la misurazione invasiva degli AGE misurandone la quantità depositata a livello della cute attraverso una luce fluorescente. Si sfruttano le proprietà di vari AGE di emettere, una volta eccitati con una luce fluorescente, di emettere essi stessi luce a varie lunghezze d'onda che possono essere quindi misurati.

- Tecniche diagnostiche ultrasoniche per lo studio della carotide. Il diametro e la distensione del vaso sono stati misurati con il sistema Carotid Studio, IFC-CNR, che è in grado di elaborare immagini ecografiche in tempo reale. Il sistema misura il diametro istantaneo di una sezione longitudinale dell'arteria in sequenze di immagini B-mode utilizzando un algoritmo di riconoscimento automatico dei contorni. Il campionamento è stato eseguito a livello dell'arteria carotide comune di destra, 1 cm distalmente alla biforcazione). I parametri che abbiamo preso in analisi sono lo spessore medio intimale (Intima-Media-Thickness - IMT), diametro medio dell'arteria (mean arterial diameter - mAD) and coefficiente di distensibilità (DC).

Obiettivi

L'**obiettivo primario** del progetto è quello di identificare nei pazienti con MII la presenza di interessamento cardiovascolare subclinico mediante l'identificazione di alterazioni precoci dei parametri analizzati utilizzando un approccio combinato biochimico e strumentale radiation-free.

Gli **obiettivi secondari** dello studio sono i seguenti:

- identificare i fattori di rischio CV nei pazienti con MII e correlarli con la presenza di danno subclinico
- definire eventuali correlazioni tra l'espressione di possibili biomarcatori identificati ed il quadro clinico e sierologico dei diversi subsets di malattia.
- identificare biomarcatori potenzialmente correlati all'attività di malattia.

Endpoints

Endpoint primario è stato l'individuazione di potenziali correlazioni tra l'espressione dei bio-marcatori identificati e dei parametri strumentali in oggetto con il quadro clinico, l'attività e il danno di malattia nei pazienti con MII.

Endpoint secondari sono stati:

- Analisi dell'accumulo di prodotti di glicazione avanzata mediante AGE READER
- valutazione mediante carotid studio la presenza di alterazioni a livello medio-intimale carotideo e della compliance carotidea quali indici di aumentato rischio CV

Analisi statistica

Tutti I risultati sono stati espressi in termini di valore medio \pm deviazione standard (DS). Il test del Chi quadro, il t-test e ANOVA sono stati usati per valutare eventuali differenze nei sottogruppi analizzati; valori di p- value < 0.05 sono stati considerati come statisticamente significativi. Tutti i calcoli sono stati effettuati utilizzando il programma SPSS Statistics 21.0.

Risultati

Dati anamnestici

Dati epidemiologici

Sono stati inclusi nello studio 27 pazienti, 8 di sesso maschile e 19 di sesso femminile con età all'arruolamento di $56,9 \pm 12,27$ anni. Venticinque pazienti erano di etnia caucasica mentre 2 erano di etnia indopacifica.

Dati anamnestici patologici e clinici

Tra i pazienti arruolati 13 erano affetti da dermatomiosite (4 dei quali con forma amiopatica), mentre i restanti in 12 presentavano polimiosite e 2 miosite a corpi inclusi. La durata media di malattia era di 8,8 anni (D.S. 7,0 anni, minimo-massimo 1,45 – 35,7 anni).

Nel corso della malattia 23/27 pazienti hanno presentato interessamento muscolare, 15/27 interessamento cutaneo, 12 con interessamento plmonare, 4 articolare, 11 esofageo e 4 dei muscoli laringei con disfonia.

In 10 casi erano presenti anticorpi antinucleo: 1 caso positività per anti-Jo1, 1 caso positività per anti PL7, 5 casi positività SSA, 1 caso SSB, 1 RNP e in due casi erano presenti delle specificità anticorpali non identificabili nel nostro laboratorio.

Tutti i pazienti avevano eseguito nel corso della malattia terapia con cortisonici con una dose media di steroide di $13,30 \pm 26,56$ grammi (minimo 0,5, massimo 138), e 24 erano in terapia steroidea al momento dell'inclusione. Diciassette pazienti stavano assumendo farmaci immunosoppressori al momento dello studio, tra cui 8 pazienti erano in terapia con ciclosporina A, 4 con methtorexate, 4 con micofenolato mofetile, 1 con ciclofosfamide. Otto pazienti erano in terapia con immunoglobuline endovena in tre casi in monoterapia, nei rimanenti 5 associato a: rituximab (2 pazienti), methtorexate (2 pazienti), ciclosporina A (1 paziente).

I fattori di rischio cardiovascolare tradizionali sono riportati in Tabella 4. In totale i pazienti senza fattori di rischio CV erano 9, in 6 presentavano 1 fattore di rischio, 7 due fattori di rischio e 5 oltre 3 fattori di rischio.

Tabella 4: dati anamnestici

Fattore di rischio	Numero pazienti (tot 27)
Tabagismo	
Attuale	3
Pregresso	9
Ipertensione	12
Dislipidemia	7
Obesità	1
Familiarità per malattie CV	5
Diabete mellito	3

Dati di laboratorio

In Tabella 5 sono riportati i risultati degli esami ematochimici eseguiti alla valutazione:

Tabella 5: dati di laboratorio

Parametri	Unità misura	Media \pm D.S. (min-max)	Range normale
VES	mm/h	34 \pm 23 (3 – 94)	<25
PCR	mg/dl	0,33 \pm 39 (0 – 1,28)	< 0,5
GOT	U/L	36 \pm 37 (13 – 205)	<40
GPT	U/L	35 \pm 39 (7 – 185)	<41
CPK	U/L	198 \pm 162 (29 – 686)	<190
Aldolasi	U/L	8,8 \pm 2,9 (5,1 – 17,9)	<7.6
LDH	U/L	239 \pm 56 (161 – 355)	135-214
Creatinina	mg/dL	0,69 \pm 0,16 (0.43 – 1,05)	0.82
Glicemia	mg/d	89 \pm 22 (68 – 161)	74-109
HbA1c	mmol/M	39,4 \pm 7,43 (32 – 67)	20-42
Colesterolo	mg/dL	209 \pm 40 (130 – 293)	<200
Trigliceridi	mg/dL	116 \pm 50 (70 – 217)	<200
HDL	mg/dL	65 \pm 22 (19 – 110)	>35
LDL	mg/dL	125 \pm 27 (80 – 184)	<130
Nt-proBNP	pg/mL	95 \pm 150 (5 – 644)	<125

Criteri di attività IMACS

I risultati della valutazione mediante VAS di medico e paziente sono riportati in Figura 4, mentre i valori di HAQ e MMT8 sono riportati in Tabella 6.

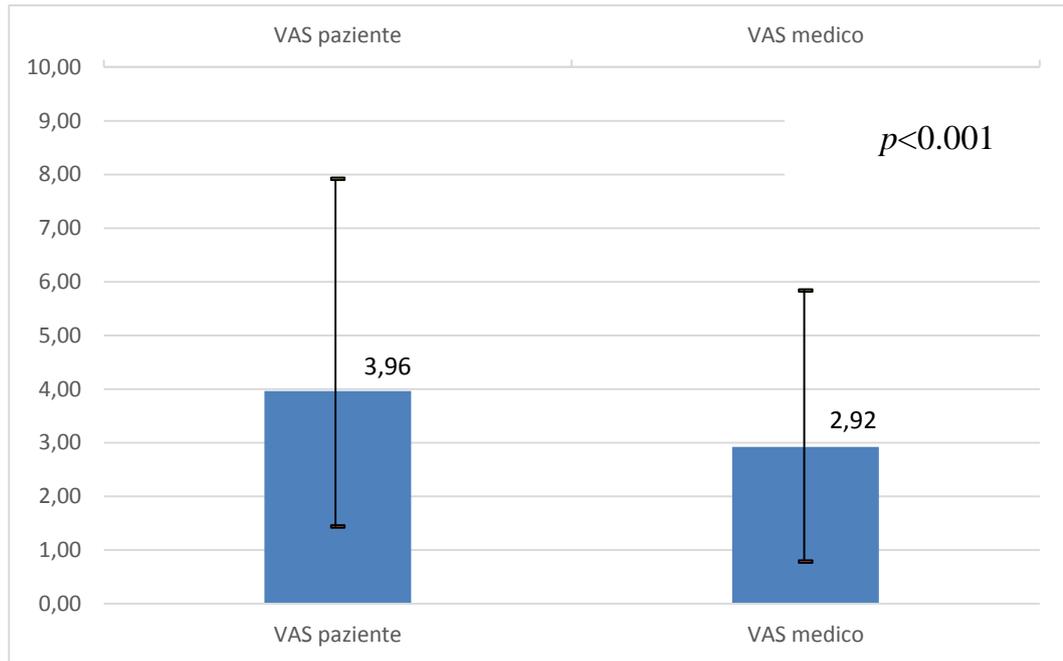


Figura 4: VAS paziente e VAS medico

	Valore (media \pm D.S.)
Health quality assessment (range 0-3)	0,65 \pm 0,61
Manual muscle test 8 (range 0-80)	70 \pm 9,3

Tabella 6: Valori HAQ e MMT8

Parametri biometrici

Durante la valutazione sono stati misurati parametri biometrici secondo protocollo. I valori protocollo. I valori sono riportati in

Tabella 7.

Parametro	Valori (media \pm D.S.)
Peso (Kg)	64,1 \pm 10,5
Massa grassa (%)	29,5 \pm 6,0
Altezza (cm)	161 \pm 9
BMI (Kg/cm²)	25,1 \pm 3,3
Circonferenza vita (cm)	90,4 \pm 12,2
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	132 \pm 16
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	83 \pm 10

Tabella 7 Parametri biometrici

Risultati "carotid studio"

I valori ottenuti dall'analisi dei dati ottenuti dall'ultrasonografia carotidea sono riportate in Tabella 8.

Parametri	IIM media \pm DS	Soggetti sani media \pm DS	<i>p</i>
Intima media thickness – IMT	0.61 \pm 0.09	0.62 \pm 0.24	<i>N.S.</i>
Diametro arterioso medio – mAD	7.50 \pm 1.00	6.80 \pm 0.15	<i>0.009</i>
Distensibilità carotidea - DC	24.99 \pm 8.29	29.38 \pm 2.21	<i>N.S.</i>

Tabella 8: valori misurati a livello carotideo

La differenza tra i valori di diametro medio carotideo tra i pazienti con MII e soggetti sani è risultata statisticamente significativa.

Analizzato i parametri ottenuti dal “carotid studio” e i parametri clinici e laboratoristici, correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata tra:

- IMT e fumo $p=0.05$ (sia in pazienti fumatori al momento dell'arruolamento sia ex fumatori)
- DC e emoglobina glicata $p=0.038$
- valori aldolasi e IMT $p=0.02$, mAD $p=0.041$ e DC $p=0.11$

Nessuna associazione è stata riscontrata associazione tra parametri carotidei e dose totale di steroidi e parametri IMACS di attività di malattia.

Prodotti di glicazione avanzata (AGE)

La misurazione dei prodotti di glicazione avanzata ha consentito di identificare un valore medio di AGE di 2.84 ± 0.64 nei pazienti con MII mentre nei controlli sani il valore medio è di 2.16 ± 0.58 ($p<0.001$).

Nei pazienti con MII il valore di AGE non risulta diverso nei pazienti con DM da quelli con PM né sono presenti differenze in base al sesso. Si è riscontrato, invece, un'associazione statisticamente significativa con l'età del paziente al momento dell'arruolamento ($p=0.011$) e con i valori di aldolasi ($p=0.047$).

La correlazione con gli altri parametri presi in esame nel nostro studio non ha consentito di riscontrare differenze statisticamente significative in base alla presenza di ipertensione, dislipidemia, fumo, diabete, circonferenza vita e BMI, parametri di attività secondo IMACS e dose totale di steroidi.

Correlazione tra AGE e parametri carotidei

Analizzando la correlazione tra AGE e parametri misurati a livello carotideo è stata riscontrata correlazione statisticamente significativa tra i valori di AGE e diametro medio carotideo e IMT, mentre non è stata riscontrata

associazione con la distensibilità carotidea. I valori sono identificabili in tabella Tabella 9.

	mAD (p)	IMT (p)	DC (p)
<i>AGE</i>	0.035	<0.001	N.S.

Tabella 9: correlazione tra AGE e parametri del carotid studio

Discussione

Negli ultimi anni, lo studio degli aspetti cardiovascolari nei pazienti affetti da malattie autoimmuni ha suscitato un notevole interesse ed è stato oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche. In particolare nei pazienti affetti da MII, sono stati pubblicati numerosi studi che hanno consentito di individuare un aumento di mortalità per malattie cardiovascolari rispetto alla popolazione sana (68,72,146,161,162).

Rispetto alla popolazione generale i pazienti con MII hanno mostrato un incremento dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari. In particolare, sono stati riscontrati un aumento del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa e diabete mellito, che rispettivamente hanno una prevalenza del 62% e del 29% nei pazienti affetti da MII, mentre nella popolazione generale, tali fattori di rischio hanno una prevalenza rispettivamente del 9,4% e del 4% (151). Inoltre, un recente studio ha evidenziato come i pazienti con MII presentino livelli sierici di colesterolo LDL più elevati rispetto ad una popolazione di controllo (153). Infine, nei pazienti con DM è stato riscontrato un aumento di incidenza di sindrome metabolica (41,7%) rispetto alla popolazione generale (7%) (153,154).

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare se i pazienti con MII, a parità di fattori di rischio CV tradizionali, presentino rispetto alla popolazione generale una differenza in alcuni parametri biometrici che, seppur non di esecuzione routinaria, rappresentano fattori di rischio noti per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. I parametri presi in esame nello studio sono stati la valutazione di parametri di aterosclerosi carotidea mediante campionamento con esame ecodoppler e misurazione dei prodotti di glicazione avanzata a livello cutaneo. Sono stati arruolati un gruppo di pazienti affetti da MII senza storia clinica o sintomi compatibili con malattie CV ed un gruppo di volontari sani, selezionati in modo che presentassero simile età, rapporto maschi/femmine e fattori di rischio cardiovascolari tradizionali.

Numerose malattie autoimmuni sistemiche sono state associate con aterosclerosi accelerata, ovvero con un quadro di aterosclerosi che si manifesta in pazienti più giovani ed in modo più severo di quanto atteso nella popolazione generale. Nelle malattie autoimmuni, oltre al ruolo svolto dai fattori di rischio CV tradizionali anche l'infiammazione cronica e la disfunzione endoteliale possono aumentare il rischio di malattie vascolari. Classicamente aterosclerosi accelerata è stata descritta in artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, spondiloartriti, sclerosi sistemica e sindrome da anticorpi anti fosfolipidi (163). Il primo studio sulla vasculopatia nei pazienti con MII è stato pubblicato nel 2014 da Vincze *et al.* che hanno riscontrato una diminuita dilatazione mediata dal flusso nell'arteria brachiale dei pazienti con MII ed un incremento della stiffness carotidea e dell'ispessimento carotideo nei pazienti con MII rispetto a controlli sani. Gli autori concludono che i pazienti con MII possono avere un aumentato rischio di malattia vascolare e che tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per tale impegno di malattia (150). Dati recenti fanno sospettare che anche essere stati affetti da DM giovanile in età pediatrica possa aumentare il rischio di sviluppo di aterosclerosi accelerata da adulti (152).

I nostri risultati hanno consentito di riscontrare una differenza statisticamente significativa tra i valori di diametro medio carotideo (mAD) tra i soggetti sani ed i pazienti con MII, nei quali i valori di mAD risultavano significativamente più alti. Inoltre, seppure la differenza non sia risultata statisticamente significativa, i pazienti presentano un coefficiente di distensibilità (DC) più basso. Non è stata riscontrata differenza statisticamente significativa in merito allo spessore medio intimale (IMT). Tra i fattori di rischio cardiovascolare è stata riscontrata associazione sia tra IMT e fumo (sia in pazienti fumatori al momento dello studio sia in ex fumatori) sia tra IMT e i valori di emoglobina glicata. Una correlazione statisticamente significativa è stata inoltre riscontrata tra valori di aldolasi e IMT, mAD e DC ma il significato di questa associazione rimane da chiarire.

L'aumento dei prodotti di glicazione avanzata (AGE) è messa in correlazione con lo sviluppo di aterosclerosi accelerata sin dagli inizi degli anni 2000 (vedi background). Grazie alla possibilità di misurare gli AGE in modo non invasivo, è aumentato l'interesse nello studio di questi marcatori anche nei pazienti con altre malattie. In particolare, nelle malattie autoimmuni sistemiche, è stato ipotizzato da molti autori la possibilità di riscontrare elevati valori di AGE dovuti allo stato infiammatorio cronico che tali pazienti presentano; i valori di AGE sono tradizionalmente associati con i valori di PCR, all'età dei pazienti e ai valori di HbA1c. Tra le malattie autoimmuni, risultati incoraggianti sono stati riscontrati nel Lupus Eritematoso Sistemico, dove gli AGE sono stati riscontrati più elevati rispetto ad una popolazione di controllo con una correlazione positiva con l'età dei pazienti e durata di malattia (164), mentre non sono state riscontrate correlazioni con l'emoglobina glicata e valori di PCR. I valori di AGE misurati a livello della cute non sembrano correlare con i valori sierici di tali metaboliti, probabilmente perché l'emivita di tali composti nel sangue è molto breve mentre nei tessuti la loro presenza è permanente e irreversibile (165). In uno studio giapponese anche in pazienti affetti da artrite reumatoide e da spondiloartirte dialisi correlata hanno presentato valori di AGE maggiori rispetto a controlli sani e a pazienti affetti da osteoartrosi (166), in modo proporzionale all'età dei pazienti, confermando quindi un ruolo dello stato infiammatorio e dell'invecchiamento nella produzione di AGE. Sorprendentemente, nei pazienti con sclerosi sistemica, invece, i valori di AGE non sono stati riscontrati alterati rispetto alla popolazione di controllo, mentre è stata confermata la nota correlazione tra PCR e età alla valutazione (167); gli autori ipotizzano un ruolo dell'ispessimento cutaneo e dei farmaci comunemente assunti dai pazienti con sclerodermia (inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina e dei calcio antagonisti) sui risultati ottenuti.

Il nostro studio è il primo che ha come scopo quello di misurare i valori degli AGE nei tessuti dei pazienti affetti da miopatia infiammatoria idiopatica. Anche nel nostro sottogruppo di pazienti i valori di AGE misurati con

autofluorescenza cutanea si è rivelato più alto rispetto ai controlli sani arruolati. Anche nel nostro studio è stato possibile riscontrare associazione statisticamente significativa con l'età dei pazienti al momento dell'arruolamento, mentre non sono state riscontrate associazioni con gli altri parametri presi in esame, in particolare con i valori di PCR e di emoglobina glicata, la durata di malattia, dose di steroidi e parametri clinimetrici di attività di malattia.

I risultati ottenuti dal nostro studio, misurando i parametri di danno vascolare a livello carotideo e i valori degli AGEs a livello cutaneo, sembrano confermare la presenza alterazione dei parametri di danno vascolare subclinico nei pazienti con polimiosite e dermatomiosite anche nel nostro subset di pazienti. Sebbene i dati ottenuti siano del tutto preliminari, i nostri dati consentono di confermare l'ipotesi secondo la quale i pazienti con MII presentano un aumento dello sviluppo di aterosclerosi e che sia, quindi, incline a sviluppare malattie cardiovascolari più precocemente e con maggiore incidenza rispetto alla popolazione generale.

I vantaggi del nostro studio sono quelli di aver reclutato un gruppo piuttosto numeroso di pazienti nonostante la rarità della malattia, e di aver acquisito i parametri clinici, laboratoristici e strumentali nel corso della stessa valutazione, riducendo quindi le variabilità dovute alle misurazioni dei valori in tempi diversi. Sia la misurazione degli AGE che dei parametri carotidei sono eseguiti con metodi validati e rapidi e necessitano solo di un breve training del personale.

Il limite maggiore del nostro studio è quello di aver reclutato prevalentemente pazienti con malattia relativamente stabile e di lunga durata; infatti, solamente pochi pazienti presentavano un quadro di malattia attività che, in base ai parametri IMACS era di entità moderata.

Prospettive future comprendono sia il completamento della valutazione dei dati raccolti nello studio mediante l'analisi dei campioni di sangue per leptina, adiponectina, C-type natriuretic peptide (CNP) e di chemochine (come la monocyte chemoattractant protein-1 – MCP1). Questi nuovi parametri rappresentano ulteriori fattori di rischio cardiovascolare più o meno noti, e

possono consentire di completare il pannello dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con polimiosite e dermatomiosite.

Alla luce dei nostri risultati e dei dati presenti in letteratura, possiamo ipotizzare come esista un danno subclinico cardiovascolare, espresso come alterazione del diametro carotideo medio e da un aumento della deposizione degli AGE, nei soggetti affetti da IIM. E' inoltre verosimile che tale danno, esplorato a carico del distretto carotideo, sia lo specchio di un danno vascolare diffuso. E' pertanto auspicabile che studi ad hoc, su campioni più ampi di pazienti, possano consentire di esplorare più approfonditamente il ruolo dei fattori cardiovascolari nel core set di monitoraggio nel paziente con IIM.

Un approccio prognostico più mirato, potrà senza dubbio contribuire a gestire al meglio una patologia gravata da un alto grado di morbilità e mortalità. La trasferibilità di tali risultati potrà infine implementare le conoscenze specifiche riguardanti un approccio terapeutico mirato alla remissione del danno flogistico vascolare e al mantenimento della remissione nel lungo termine.

Bibliografia

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 13;292(7):344–7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20;292(8):403–7.
3. Medsger TA Jr, Dawson WN Jr, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med*. 1970 Jun;48(6):715–23.
4. Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, Reed AM. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):445–7.
5. Prieto S, Grau JM. The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A330–4.
6. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MDP. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol*. 2010 Jan;146(1):26–30.
7. Ahlström G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjöden PO. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):262–9.
8. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Bélisle P, Boivin JF, Banerjee D, et al. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1192–6.
9. Hengstman GJ, van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BG. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):141–2.
10. Lindberg C, Persson LI, Björkander J, Oldfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand*. 1994 Feb;89(2):123–31.
11. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1385–7.
12. Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Nov;28(4):833–57.
13. Sekul EA, Dalakas MC. Inclusion body myositis: new concepts. *Semin Neurol*. 1993 Sep;13(3):256–63.

14. Dorph C, Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies - myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Dec;16(5):817–32.
15. Oddis CV, Conte CG, Steen VD, Medsger TA. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol*. 1990 Oct;17(10):1329–34.
16. Doria A, Gambari P. Polimiosite - Dermatomiosite. *Todesco - Malattie Reumatiche IV edizione*. McGraw-Hill; 2007.
17. Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Nov;12(6):482–91.
18. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, Goldstein R, Warner NB, Reveille JD. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum*. 1996 Sep;39(9):1507–18.
19. Rider LG, Shamim E, Okada S, Pandey JP, Targoff IN, O'Hanlon TP, et al. Genetic risk and protective factors for idiopathic inflammatory myopathy in Koreans and American whites: a tale of two loci. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1285–90.
20. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW, Jarzabek-Chorzelska M, Targoff IN, Blaszczyk-Kostanecka M, et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997 Jul;40(7):1257–66.
21. Oldfors A, Fyhr IM. Inclusion body myositis: genetic factors, aberrant protein expression, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Nov;13(6):469–75.
22. Lundberg IE, Nyberg P. New developments in the role of cytokines and chemokines in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1998 Nov;10(6):521–9.
23. Dalakas MC. Polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi. *Harrison - Principi di medicina interna*. 15° ed. McGraw-Hill; 2002.
24. Leff RL, Burgess SH, Miller FW, Love LA, Targoff IN, Dalakas MC, et al. Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy in patients with anti-Jo-1 and anti-signal recognition particle autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 1991 Nov;34(11):1391–6.
25. Harris A, Webley M, Usherwood M, Burge S. Dermatomyositis presenting in pregnancy. *Br J Dermatol*. 1995 Nov;133(5):783–5.
26. Kanoh H, Izumi T, Seishima M, Nojiri M, Ichiki Y, Kitajima Y. A case of dermatomyositis that developed after delivery: the involvement of pregnancy in the induction of dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 1999 Nov;141(5):897–900.

27. Rosenzweig BA, Rotmensch S, Binette SP, Phillippe M. Primary idiopathic polymyositis and dermatomyositis complicating pregnancy: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 1989 Mar;44(3):162–70.
28. Selva-O'Callaghan A, Boeckh-Behrens TM, Balada-Prades E, Solans-Laque R, Vilardell-Tarrés M. Fetal microchimerism and inflammatory myopathies. *Lancet.* 2001 Mar 17;357(9259):887.
29. Hilton-Jones D. Inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Neurol.* 2001 Oct;14(5):591–6.
30. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol.* 1984 Aug;16(2):193–208.
31. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet.* 2003 Sep 20;362(9388):971–82.
32. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol.* 1990 Apr;27(4):343–56.
33. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1986 Feb 6;314(6):329–34.
34. Wiendl H, Hohlfeld R, Kieseier BC. Immunobiology of muscle: advances in understanding an immunological microenvironment. *Trends Immunol.* 2005 Jul;26(7):373–80.
35. Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, Parker T, Rochon PJ, Lee E, et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Aug 1;97(16):9209–14.
36. Bender A, Behrens L, Engel AG, Hohlfeld R. T-cell heterogeneity in muscle lesions of inclusion body myositis. *J Neuroimmunol.* 1998 Apr 1;84(1):86–91.
37. Dalakas MC. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol.* 2004 Oct;17(5):561–7.
38. Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies: current concepts of diagnosis and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998 Nov;10(6):530–42.
39. DeVere R, Bradley WG. Polymyositis: its presentation, morbidity and mortality. *Brain J Neurol.* 1975 Dec;98(4):637–66.

40. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997 Nov;9(6):527–35.
41. Van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):316–21.
42. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325(21):1487–98.
43. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Nov;70(6):360–74.
44. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995 Apr;22(4):668–74.
45. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2004 Maggio;14(5):337–45.
46. Dimachkie MM, Barohn RJ, Amato AA. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin*. 2014 Aug;32(3):595–628, vii.
47. Russo T, Piccolo V, Ruocco E, Baroni A. The heliotrope sign of dermatomyositis: the correct meaning of the term heliotrope. *Arch Dermatol*. 2012 Oct;148(10):1178.
48. Dalakas MC. Images in clinical medicine. Calcifications in dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1995 Oct 12;333(15):978.
49. Klein M, Mann H, Pleštilová L, Betteridge Z, McHugh N, Remáková M, et al. Arthritis in idiopathic inflammatory myopathy: clinical features and autoantibody associations. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1133–9.
50. Spiera R, Kagen L. Extramuscular manifestations in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1998 Nov;10(6):556–61.
51. Dietz F, Logeman JA, Sahgal V, Schmid FR. Cricopharyngeal muscle dysfunction in the differential diagnosis of dysphagia in polymyositis. *Arthritis Rheum*. 1980 Apr;23(4):491–5.
52. Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot MF, Michon-Pasturel U, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)*. 1999 May;78(3):139–47.

53. De Merieux P, Verity MA, Clements PJ, Paulus HE. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1983 Aug;26(8):961–8.
54. Wang IJ, Hsu WM, Shun CT, Chiang BL, Ni YH. Juvenile dermatomyositis complicated with vasculitis and duodenal perforation. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2001 Dec;100(12):844–6.
55. Chen G-Y, Liu M-F, Lee JY-Y, Chen W. Combination of massive mucinosis, dermatomyositis, pyoderma gangrenosum-like ulcer, bullae and fatal intestinal vasculopathy in a young female. *Eur J Dermatol EJD.* 2005 Oct;15(5):396–400.
56. Lakhanpal S, Lie JT, Conn DL, Martin WJ. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis.* 1987 Jan;46(1):23–9.
57. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Oct 1;164(7):1182–5.
58. Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J, Delaval P, Ternamian PJ, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J.* 2003 Aug;22(2):245–50.
59. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Hashimoto D, Nakamura Y, et al. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. *PloS One.* 2014;9(6):e98824.
60. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest.* 2010 Dec;138(6):1464–74.
61. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Apr;54(4):597–613.
62. Clawson K, Oddis CV. Adult respiratory distress syndrome in polymyositis patients with the anti-Jo-1 antibody. *Arthritis Rheum.* 1995 Oct;38(10):1519–23.
63. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug;28(4):369–78.
64. Couvrat-Desvergnés G, Masseur A, Benveniste O, Bruel A, Hervier B, Mussini J-M, et al. The spectrum of renal involvement in patients with inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore).* 2014 Jan;93(1):33–41.
65. Frost NA, Morand EF, Hall CL, Maddison PJ, Bhalla AK. Idiopathic polymyositis complicated by arthritis and mesangial proliferative glomerulonephritis: case report and review of the literature. *Br J Rheumatol.* 1993 Oct;32(10):929–31.

66. Valenzuela OF, Reiser IW, Porush JG. Idiopathic polymyositis and glomerulonephritis. *J Nephrol.* 2001 Apr;14(2):120–4.
67. Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004 Jan;83(1):35–42.
68. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006 Oct;45 Suppl 4:iv18–21.
69. Gottdiener JS, Sherber HS, Hawley RJ, Engel WK. Cardiac manifestations in polymyositis. *Am J Cardiol.* 1978 Jun;41(7):1141–9.
70. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Cardona-Muñoz C, et al. Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 1996 Aug;14(4):373–9.
71. Oppenheim H. Zur dermatomyositis. *Berl Klin Wochenschr.*
72. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatol Oxf Engl.* 2002 Jan;41(1):22–6.
73. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore).* 1977 Jul;56(4):255–86.
74. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1986 Feb;15(3):168–78.
75. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology.* 2003 Aug 12;61(3):288–9.
76. Kissel JT. Polymyositis: not a unicorn or mythological beast...but maybe a duck? *Neurology.* 2008 Feb 5;70(6):414–5.
77. De Bleeker JL, De Paepe B, Aronica E, de Visser M, ENMC Myositis Muscle Biopsy Study Group, Amato A, et al. 205th ENMC International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies Part II 28-30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD.* 2014 Dec 10;
78. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999 Nov;11(6):475–82.
79. Sontheimer RD. Clinically amyopathic dermatomyositis: what can we now tell our patients? *Arch Dermatol.* 2010 Jan;146(1):76–80.
80. el-Azhary RA, Pakzad SY. Amyopathic dermatomyositis: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Apr;46(4):560–5.

81. Sun Y, Liu Y, Yan B, Shi G. Interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) patients: a retrospective study of 41 Chinese Han patients. *Rheumatol Int.* :1–8.
82. Ye S, Chen X, Lu X, Wu M, Deng Y, Huang W, et al. Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2007 Oct 1;26(10):1647–54.
83. Neri R, Barsotti S, Iacopetti V, Tripoli A, d’Ascanio A, Tavoni AG, et al. Clinically amyopathic dermatomyositis: analysis of a monocentric cohort. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2014 Jun;15(4):157–60.
84. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun.* 2014 Mar;48-49:122–7.
85. Prohic A, Kasumagic-Halilovic E, Simic D, Selmanagic A. Clinical and biological factors predictive of malignancy in dermatomyositis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2009 May;23(5):591–2.
86. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, Tenenbaum J, Boyd NF, Lee P, et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med.* 1985 Oct;145(10):1835–9.
87. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* 1986 Aug;61(8):645–53.
88. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2001 Apr;144(4):825–31.
89. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2001 Jun 19;134(12):1087–95.
90. Buchbinder R, Hill CL. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2002 Oct;4(5):415–26.
91. András C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanecz E, Szodoray P, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2008 Mar 1;35(3):438–44.
92. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med.* 1992 Feb 6;326(6):363–7.
93. Madan V, Chinoy H, Griffiths CEM, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. Assessing diagnostic usefulness of myositis serology. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):561–5.

94. Ponyi A, Constantin T, Garami M, András C, Tállai B, Vánca A, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1051:64–71.
95. Legault D, McDermott J, Crous-Tsanaclis AM, Boire G. Cancer-associated myositis in the presence of anti-Jo1 autoantibodies and the antisynthetase syndrome. *J Rheumatol.* 2008 Jan 1;35(1):169–71.
96. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1345–9.
97. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O’Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov;54(11):3682–9.
98. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med.* 1976 Jan;84(1):68–76.
99. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet.* 2001 Jan 13;357(9250):96–100.
100. Hatada T, Aoki I, Ikeda H, Tamura T, Okada K, Nakai T, et al. Dermatomyositis and malignancy: case report and review of the Japanese literature. *Tumori.* 1996 Jun;82(3):273–5.
101. Neri R, Simone B, Iacopetti V, Iacopetti G, Pepe P, d’ Ascanio A, et al. Cancer-associated myositis: a 35-year retrospective study of a monocentric cohort. *Rheumatol Int.* 2014 Apr;34(4):565–9.
102. Bohlmeier TJ, Wu AH, Perryman MB. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994 Nov;20(4):845–56.
103. Casciola-Rosen L, Hall JC, Mammen AL, Christopher-Stine L, Rosen A. Isolated elevation of aldolase in the serum of myositis patients: a potential biomarker of damaged early regenerating muscle cells. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Aug;30(4):548–53.
104. Hengstman GJD, van Engelen BGM, van Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Nov;16(6):692–9.
105. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):209.
106. Dayal NA, Isenberg DA. Assessment of inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001 Nov;13(6):488–92.

107. Rider LG, Miller FW. Idiopathic inflammatory muscle disease: clinical aspects. *Baillières Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Mar;14(1):37–54.
108. Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A, Vingtoft S, Fawcett P, Liguori R, Nix W, et al. Inter- and intraobserver variation in the interpretation of electromyographic tests. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995 Dec;97(6):432–43.
109. De Bleeker JL, Lundberg IE, de Visser M, ENMC Myositis Muscle Biopsy Study Group. 193rd ENMC International workshop Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies 30 November - 2 December 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD*. 2013 Nov;23(11):945–51.
110. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Nov;28(4):779–98, vi.
111. Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmun Rev*. 2012 Jan;11(3):203–6.
112. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, Plotz PH. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 1995 May;15(3):563–74.
113. Malattia C, Damasio MB, Madeo A, Pistorio A, Providenti A, Pederzoli S, et al. Whole-body MRI in the assessment of disease activity in juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2013 May 1;
114. Greco A, McNamara MT, Escher RM, Trifilio G, Parienti J. Spin-echo and STIR MR imaging of sports-related muscle injuries at 1.5 T. *J Comput Assist Tomogr*. 1991 Dec;15(6):994–9.
115. Narsimulu G. Musculoskeletal manifestations of human immunodeficiency virus infection. *J Assoc Physicians India*. 2006 Jun;54 Suppl:39–41.
116. May DA, Disler DG, Jones EA, Balkissoon AA, Manaster BJ. Abnormal signal intensity in skeletal muscle at MR imaging: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2000 Oct;20 Spec No:S295–315.
117. Cantwell C, Ryan M, O’Connell M, Cunningham P, Brennan D, Costigan D, et al. A comparison of inflammatory myopathies at whole-body turbo STIR MRI. *Clin Radiol*. 2005 Feb;60(2):261–7.
118. Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011 Jan;78(1):41–4.
119. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Oct;45(10):2163–72.
120. Bley TA, Wieben O, Uhl M. Diffusion-weighted MR imaging in musculoskeletal radiology: applications in trauma, tumors, and inflammation. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009 May;17(2):263–75.

121. Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2004 Jan;18(1):62–8.
122. Zufferey P, Depairon M, Chamot AM, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 1992 Dec;11(4):536–41.
123. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), Physician Global Damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res*. 2011;63(S11):S118–57.
124. Miller FW, Rider LG, Chung Y-L, Cooper R, Danko K, Farewell V, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology*. 2001 Nov 1;40(11):1262–73.
125. Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, Joe G, Isenberg D, Pilkington C, et al. Defining Clinical Improvement in Adult and Juvenile Myositis. *J Rheumatol*. 2003 Mar;30(3):603–17.
126. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, Rennebohm RM, Lindsley CB, Zemel LS, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. *Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group*. *Arthritis Rheum*. 1997 Nov;40(11):1976–83.
127. Rider LG, Koziol D, Giannini EH, Jain MS, Smith MR, Whitney-Mahoney K, et al. Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Care Res*. 2010 Apr;62(4):465–72.
128. Alexanderson H, Lundberg IE, Stenström CH. Development of the myositis activities profile--validity and reliability of a self-administered questionnaire to assess activity limitations in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2002 Nov;29(11):2386–92.

129. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology*. 2004 Jan 1;43(1):49–54.
130. Bartlett ML, Ginn L, Beitz L, Villalba ML, Plotz P, Bacharach SL. Quantitative assessment of myositis in thigh muscles using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 1999 Feb;17(2):183–91.
131. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Jun;13(3):311–23.
132. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Mar;6(3):129–37.
133. Mahler EAM, Blom M, Voermans NC, Engelen BGM van, Riel PLCM van, Vonk MC. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology*. 2011 Dec 1;50(12):2206–13.
134. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):314–24.
135. Kosmidis ML, Alexopoulos H, Tzioufas AG, Dalakas MC. The effect of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in patients with sporadic inclusion body myositis (sIBM): a small pilot study. *J Neurol Sci*. 2013 Nov 15;334(1-2):123–5.
136. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, Alexanderson H, Pieper J, Amoudruz P, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):913–20.
137. A randomised, double-blind, placebo-controlled proof-of concept study of the efficacy of gevokizumab 60mg subcutaneously every 4 weeks over 24 weeks in the treatment of patients with polymyositis or dermatomyositis disease [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005772-34/HU>
138. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology*. 2001 Feb 13;56(3):323–7.
139. Alemo Munters L, Alexanderson H, Crofford LJ, Lundberg IE. New insights into the benefits of exercise for muscle health in patients with idiopathic inflammatory myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Jul;16(7):429.

140. Arnold C, Abdel-Aty H, Tillmanns C. Cardiovascular magnetic resonance imaging of myocardial fibrosis in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):1056.
141. Mavrogeni S, Douskou M, Manoussakis MN. Contrast-enhanced CMR imaging reveals myocardial involvement in idiopathic inflammatory myopathy without cardiac manifestations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Dec;4(12):1324–5.
142. Sharma K, Orbai A-M, Desai D, Cingolani OH, Halushka MK, Christopher-Stine L, et al. Brief report: antisynthetase syndrome-associated myocarditis. *J Card Fail*. 2014 Dec;20(12):939–45.
143. Lu Z, Wei Q, Ning Z, Qian-Zi Z, Xiao-Ming S, Guo-Chun W. Left ventricular diastolic dysfunction -- early cardiac impairment in patients with polymyositis/dermatomyositis: a tissue Doppler imaging study. *J Rheumatol*. 2013 Sep;40(9):1572–7.
144. Wang H, Liu H-X, Wang Y-L, Yu X-Q, Chen X-X, Cai L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with dermatomyositis without clinically evident cardiovascular disease. *J Rheumatol*. 2014 Mar;41(3):495–500.
145. Wang H, Liu H, Yu X, Jiang H, Wang Y, Cai L. Left ventricle diastolic function in patients with polymyositis. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):4311–2.
146. Haupt HM, Hutchins GM. The heart and cardiac conduction system in polymyositis-dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients. *Am J Cardiol*. 1982 Nov;50(5):998–1006.
147. Van Gelder H, Charles-Schoeman C. The heart in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb;40(1):1–10.
148. Lundberg IE, Forbess CJ. Mortality in idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Oct;26(5 Suppl 51):S109–14.
149. Soltész P, Dér H, Kerekes G, Szodoray P, Szücs G, Dankó K, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2009 Jun;28(6):655–62.
150. Vincze M, Dér H, Kerekes G, Szodoray P, Zeher M, Dankó K, et al. Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov;33(11):1635–41.
151. Limaye VS, Lester S, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ. Idiopathic inflammatory myositis is associated with a high incidence of hypertension and diabetes mellitus. *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):132–7.
152. Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R, Ramsey-Goldman R, McPherson DD, Smulevitz B, et al. Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*. 2011 Nov;159(5):795–801.

153. De Moraes MT, de Souza FHC, de Barros TBM, Shinjo SK. Analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res.* 2013 May;65(5):793–9.
154. De Souza FHC, Shinjo SK. The high prevalence of metabolic syndrome in polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Feb;32(1):82–7.
155. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Role of advanced glycosylation products in complications of diabetes. *Diabetes Care.* 1988 Dec;11 Suppl 1:73–9.
156. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988 May 19;318(20):1315–21.
157. Kume S, Takeya M, Mori T, Araki N, Suzuki H, Horiuchi S, et al. Immunohistochemical and ultrastructural detection of advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of human aorta with a novel specific monoclonal antibody. *Am J Pathol.* 1995 Sep;147(3):654–67.
158. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycoxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest.* 1997 Feb 1;99(3):457–68.
159. Mulder DJ, Water TVD, Lutgers HL, Graaff R, Gans RO, Zijlstra F, et al. Skin autofluorescence, a novel marker for glycemic and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: an overview of current clinical studies, evidence, and limitations. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Oct;8(5):523–35.
160. Alexanderson H, Del Grande M, Bingham CO 3rd, Orbai A-M, Sarver C, Clegg-Smith K, et al. Patient-reported Outcomes and Adult Patients' Disease Experience in the Idiopathic Inflammatory Myopathies. Report from the OMERACT 11 Myositis Special Interest Group. *J Rheumatol.* 2014 Jan 15;
161. Riemekasten G, Opitz C, Audring H, Barthelmes H, Meyer R, Hiepe F, et al. Beware of the heart: the multiple picture of cardiac involvement in myositis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1999 Nov;38(11):1153–7.
162. Lundberg IE. Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2005;14(9):708–12.
163. Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szücs G, Szántó S, Kiss E, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev.* 2011 May;10(7):416–25.
164. De Leeuw K, Graaff R, de Vries R, Dullaart RP, Smit AJ, Kallenberg CG, et al. Accumulation of advanced glycation endproducts in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007 Oct;46(10):1551–6.
165. Nienhuis HL, de Leeuw K, Bijzet J, Smit A, Schalkwijk CG, Graaff R, et al. Skin autofluorescence is increased in systemic lupus erythematosus but is not reflected

- by elevated plasma levels of advanced glycation endproducts. *Rheumatol Oxf Engl.* 2008 Oct;47(10):1554–8.
166. Matsumoto T, Tsurumoto T, Baba H, Osaki M, Enomoto H, Yonekura A, et al. Measurement of advanced glycation endproducts in skin of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and dialysis-related spondyloarthropathy using non-invasive methods. *Rheumatol Int.* 2007 Dec;28(2):157–60.
167. Hetteema ME, Bootsma H, Graaff R, de Vries R, Kallenberg CGM, Smit AJ. Skin autofluorescence, as marker of accumulation of advanced glycation endproducts and of cumulative metabolic stress, is not increased in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:417813.