

Idiopatické zánětlivé myopatie – některé novější aspekty

prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) jsou heterogenní skupinou onemocnění příčně pruhovaného svalstva a některých dalších orgánů. Významná část nemocných má v séru autoprotilátky, které jsou specifické pro podtyp onemocnění a asociují s klinickým průběhem a prognózou. Novější klasifikační kritéria pro IZM využívají vážené zhodnocení jednotlivých příznaků choroby a umožňují vyjádřit procentuální pravděpodobnost onemocnění. Pro diagnostiku podtypů dermatomyozitidy byla velmi nedávno navržena zcela nová kritéria, opírající se významným způsobem o přítomnost pro myozitidu specifické autoprotilátky. V roce 2017 byla vypracována nová kritéria na zhodnocení efektivity léčby, která umožňují citlivější zhodnocení změny stavu a jsou nadějí na přesnější kvantifikaci odpovědi na terapii. První zprávy o použití inhibitorů Janus kináz u dermatomyozitidy jsou nadějně.

Klíčová slova: myozitida, zánětlivá myopatie, autoprotilátky, klasifikace, terapie.

Idiopathic inflammatory myopathies – new advances

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of diseases affecting striated muscle and several other organs. Significant numbers of patients have autoantibodies in serum that are specific for myositis subtypes and associate with disease course and prognosis. New classification criteria for IIM use weighted assessment of disease related parameters and allow calculation of percentage disease probability. Lately, new criteria for dermatomyositis subtypes have been proposed based largely on the detection of myositis specific autoantibodies. New criteria for clinical response to treatment have been developed in 2017. These criteria are more sensitive and allow better quantification of improvement. Positive effect of Janus kinase inhibitors was recently reported in dermatomyositis.

Key words: myositis, inflammatory myopathy, autoantibodies, classification, treatment.

Úvod

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) jsou heterogenní skupinou získaných zánětlivých onemocnění příčně pruhovaného svalstva, často doprovázené systémovými a orgánovými příznaky (tabulka 1). Hlavním klinickým projevem pro většinu podtypů IZM je svalová slabost, která je přítomná v různé míře u všech podtypů IZM s výjimkou amyopatické dermatomyozitidy (ADM). První popisy polymyozitidy a dermatomyozitidy se datují do druhé poloviny 19. století a od počátku 20. století víme o asociaci některých forem IZM s maligními chorobami. Významným přelomem bylo vypracování kla-

sifikačních kritérií Bohanem a Peterem, jejichž princip se do určité míry používá dodnes, i když vůbec nerozeznávají důležité podtypy choroby (Bohan et Peter, 1975).

S IZM se setkává řada specializací, vedle těch nejčastějších revmatologie a neurologie, i dermatologie či imunologie. Po dlouhou dobu se lišil přístup i spektrum nemocných sledovaných těmito obory (Christopher-Stine, 2010), a až zhruba v posledních deseti letech se postoj k diagnostice a léčbě postupně unifikuje, především proto, že pro tvorbu většiny nově vyvinutých doporučení a návodů je účelově kombinováno zastoupení všech podoborů, včetně pacientů.

Stále ale platí, že diagnostika i léčba nemocných s IZM může být svízelná a panuje i nejistota ohledně frekvence některých podtypů choroby, které jsou určovány mnohem méně často než dříve. Např. v případě polymyozitidy (PM) jsou pochyby, zda tato jednotka v té podobě, jak bývala diagnostikována, vůbec existuje (van der Meulen et al., 2003). Panují názory, že většina takto dříve klasifikovaných nemocných jsou buď pacienti s nepoznanou myozitidou s inkluzními tělísky (Inclusion Body Myositis – IBM), nebo s antisyntetázovým syndromem (ASS), imunitně podmíněnou nekrotizující myopatií (Immune Mediated Necrotizing Myopathy – IMNM), pří-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., vencovsky@revma.cz
Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2020; 21(6): 477–484

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 16. 6. 2020

Tab. 1. Onemocnění řazená mezi idiopatické zánětlivé myopatie

■ Dermatomyozitida (DM)
■ Antisynthetázový syndrom (ASS)
■ Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM – Immune Mediated Necrotising Myopathy)
■ Myozitida s inkluzními tělísky (IBM – Inclusion Body Myositis)
■ Polymyozitida (PM)
■ Juvenilní DM a PM (JDM a JPM)
■ Myozitida asociovaná s nádory (CAM – Cancer Associated Myositis)
■ Myozitida v rámci překryvných syndromů
■ Amyopatická DM (ADM)
■ Dermatomyozitida bez dermatitidy
■ Nespecifická myozitida

padně s myozitidou v rámci jiného systémového autoimunitního onemocnění, jako je např. systémový lupus erythematoses, sklerodermie, Sjögrenův syndrom nebo revmatoidní artritida. Nicméně až jsou případy PM méně časté, přesto jsou stále občas diagnostikovány (Miller et al., 2004).

V posledních několika letech se významně zlepšily naše znalosti o IZM, a to především v oblasti asociací autoprotilátek s podtypy onemocnění a prognózou jejich průběhu nebo v oblasti diagnostických kritérií či možností kvantifikovatelného ohodnocení efektu terapie. V tomto článku budou zmíněny především tyto novější aspekty.

Diagnostika

V naší praxi používáme stále především kritéria vytvořená v roce 2003 při jednání European Neuro Muscular Centre (ENMC), která vedle klinických a laboratorních aspektů významně zohledňují nálezy ve svalové biopsii (Hoogendijk et al., 2004). V roce 2017 byla publikována nová diagnostická kritéria IZM (Lundberg et al., 2017). Jejich vypracování bylo společným dílem řady specialistů, kteří shromáždili údaje od významného počtu nemocných s IZM či s chorobami, které přicházejí v úvahu v diferenciální diagnostice tohoto onemocnění. Zpracování údajů a kalkulace kritérií trvalo prakticky deset let, zejména pro obtíže se získáním dostatečného počtu pacientů. Ne zcela obvyklé je výsledné vyjádření pravděpodobnosti diagnózy v procentech na základě bodů podle splněných parametrů (tabulka 2) (výpočet je možné provést na: <http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/>). Pro diagnózu IZM je vyžadována pravděpodobnost alespoň 55 %. Rozmezí 55–89 % vymezuje

Tab. 2. EULAR/ACR klasifikační kritéria pro nemocné s dospělou či dětskou formou idiopatické zánětlivé myopatie (podle Lundberg et al., 2017)

Klasifikační kritéria jsou použita tehdy, pokud neexistuje lepší vysvětlení pro příznaky a známky choroby			
Parametr	Skóre		Definice
	Bez svalové biopsie	Se svalovou biopsií	
Věk začátku			
Věk začátku choroby ≥ 18 let a < 40 let	1,3	1,5	Věk prvních symptomů, které se přisuzují chorobě.
Věk začátku choroby ≥ 40 let	2,1	2,2	Věk prvních symptomů, které se přisuzují chorobě.
Svalová slabost			
Objektivní symetrická svalová slabost, obvykle progresivní, proximálně na horních končetinách	0,7	0,7	Proximální svalová slabost na HK změřená svalovým testem, nebo jinou metodou měření svalové síly, která je přítomna na obou stranách a je obvykle progresivní v průběhu času.
Objektivní symetrická svalová slabost, obvykle progresivní, proximálně na dolních končetinách	0,8	0,5	Proximální svalová slabost na DK změřená svalovým testem, nebo jinou metodou měření svalové síly, která je přítomna na obou stranách a je obvykle progresivní v průběhu času.
Flexory krku jsou relativně slabší než extenzory	1,9	1,6	Změřené hodnoty svalové slabosti flexorů krku jsou relativně menší než extenzorů krku.
Na DK, proximální svaly jsou relativně slabší než distální svaly	0,9	1,2	Změřené hodnoty svalové slabosti proximálních svalů DK jsou relativně menší distálních svalů.
Kožní manifestace			
Heliotrop vyrážka	3,1	3,2	Purpurově-fialová nebo erytematózní změny barvy kůže na víčkách nebo v periorbitální oblasti, často asociované s periorbitálním otokem.
Gottronovy papuly	2,1	2,7	Erytematózní či nafialovělé vyvýšené papulky na extenzorové straně kloubů, někdy s olupováním. Mohou se objevit nad klouby rukou, loktů, kolen, kotníků a prstů nohou.
Gottronovy známky	3,3	3,7	Erytematózní či nafialovělé změny barvy kůže na extenzorové straně kloubů, které nejsou palpatelné.
Další klinické manifestace			
Dysfagie nebo změna motility jícnu	0,7	0,6	Obtíže při polykání nebo objektivní průkaz abnormální motility jícnu.
Laboratorní hodnoty			
Anti-Jo-1 pozitivita	3,9	3,8	Přítomnost autoprotilátky v séru určené standardním a validovaným testem.
Zvýšené hladiny CK nebo LD nebo AST nebo ALT	1,3	1,4	Nejvíce abnormální test během průběhu onemocnění (nejvyšší absolutní hladina enzymu) nad relevantní horní hranici.
Svalová biopsie			
Infiltrace mononukleárních buněk v endomyziu, které obkružují, ale neinvadují svalová vlákna		1,7	Svalová biopsie prokazuje mononukleární buňky přiléhající k sarkolemě jinak zdravých, ne-nekrotických svalových vláken, bez jejich invaze do vláken.
Perimyzální a/nebo perivaskulární infiltrace mononukleárními buňkami		1,2	Mononukleární buňky jsou lokalizovány v perimysiu a/nebo kolem krevních cév (buď perimyzálních nebo endomyzálních cév).
Perifascikulární atrofie		1,9	Svalová biopsie prokazuje několik vrstev svalových vláken, které jsou menší v perifascikulární oblasti ve srovnání s centrálně lokalizovanými.
Obkroužené vakuoly		3,1	Obkroužené vakuoly, které jsou namodralé při barvení hematoxylin-eosinem a načervenalé při modifikovaném barvení podle Gomoriho.

HK – horní končetiny; DK – dolní končetiny; CK – kreatininkáza; LD – laktátdehydrogenáza; AST – aspartátamino-transferáza; ALT – alaninaminotransferáza
Kalkulace procentuální pravděpodobnosti diagnózy je k dispozici na <http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/>.

INZERCE

INZERCE

Obr. 1. Rozsáhlá kalcinóza v podkoží u pacientky s dermatomyozitidou a anti-NXP2 protilátkami**Obr. 2.** Klasická vyrážka na hrudníku ve tvaru U, na ramenou, na zádech ve formě flagelárního erytému a na straně stehna, zde nazývaná „příznak pouzdra na pistolí“ (holster sign) u pacientky s paraneoplastickou dermatomyozitidou s anti-TIF1 autoprotiilátkami

pravděpodobnou diagnózu, 90 % a více pak diagnózu jistou. V případě pravděpodobnosti 50–54 % jde o diagnózu možné IZM. Kritéria jsou schopna rozlišit mezi diagnózami PM, DM, juvenilní DM, IBM, ADM, ale nedovolují rozlišení IMNM nebo ASS, a to proto, že v době, kdy byla příprava kritérií zahájena, současné vnímání diagnostiky IMNM či ASS nebylo prakticky známo. Tyto podskupiny jsou pomocí nových kritérií nejčastěji určeny jako PM. Různá míra jistoty diagnózy umožňuje jejich diferencované použití např. v epidemiologických přehledech, kde chceme mapovat co možná nejširší výskyt těchto onemocnění, nebo naopak v terapeutických klinických hodnoceních, kde vyžadujeme spíše co největší uniformitu u vědomí toho, že patogenese, a tedy i schopnost léčebného ovlivnění může být různá pro různé podtypy choroby. Kritéria používají výskyt jen jedné autoprotiilátky – anti-Jo-1, která byla nejlépe definována na počátku jejich tvorby. V kritériích je umožněna kalkulace pravděpodobnosti onemocnění bez použití svalové biopsie, ale využití tohoto přístupu je doporučeno jen u nemocných prezentujících se klasickou vyrážkou při DM.

Autoprotiilátky

Poměrně velké procento nemocných s IZM má v séru přítomné autoprotiilátky (tabulka 3). Řada z těchto protiilátek se najde pouze u IZM a jsou proto nazývány pro myozitidu specifické (MSA). Vzhledem k významné asociaci jednotlivých autoprotiilátek s klinickými projevy se předpokládá jejich patogenní působení. Řada autoprotiilátek u myozitid má poměrně úzké asociace s podtypy choroby a přítomností klinických symptomů. Mezi nejnovější a stále častěji nacházené patří protiilátky proti HMGCR (hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktáza), identifikující imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatii často spjatou s přecházející léčbou statiny (Vencovský, 2016). Nemoc je charakterizována významnou svalovou slabostí, která je někdy až imobilizující, a vysokými sérovými hladinami kreatinkinázy. HMGCR je farmakologickým cílem statinů a fakt, že nemocní s IMNM vyvinou protiilátky proti tomuto enzymu, naznačuje možnou účast statinů v indukci jeho antigenicity. Ne všichni nemocní s IMNM a anti-HMGCR protiilátkami však mají v anamnéze podávání statinů. Frekvence onemocnění však pravděpodobně stoupá tak, jak se rozšiřuje jejich použí-

Obr. 3. Palmární erytém, nodosity a počínající ulcerace; větší ulcerace v kubitě u pacientky s klinicky amyopatickou dermatomyozitidou a anti-MDA5 autoprotiilátkami



Tab. 3. Přehled autoprotiilátek u myozitid

	Antigen	Frekvence u myozitid	Hlavní klinická asociace
Pro myozitidy specifické protiilátky			
<i>Protilátky proti aminoacyl-tRNA syntetázám</i>			
Anti-Jo-1	Histidyl-tRNA syntetáza	15–30 %	ASS
Anti-PL-7	Threonyl-tRNA syntetáza	5–10 %	ASS
Anti-PL-12	Alanyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ASS, hlavně ILD
Anti-EJ	Glycyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ASS
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ASS
Anti-KS	Asparaginyln-tRNA syntetáza	< 5 %	ILD, artritida
Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA syntetáza	< 1 %	ASS
Anti-YRS	Tyrosyl-tRNA syntetáza	< 1 %	ASS
Anti-SRP	Signal recognition particle	5–10 %	IMNM, PM
Anti-Mi-2	218/240 kDa jaderná helikáza	5–10 %	DM
Anti-TIF1Y	TIF-1Y	9–21 %	Pouze DM, často CDM (50–75 %)
Anti-MDA5	MDA5	19 % DM	C-ADM (ILD)
Anti-SAE	SUMO-1	4 % (8 % DM)	Výrazné kožní postižení u DM, ILD
Anti-NXP2	NXP2	23 % JDM a DM	JDM, DM, kalcinóza
Anti-HMGCR (200/100)	HMGCoA reduktáza	6 %	IMNM
S myozitidou asociované autoprotiilátky			
Anti-PM-Scl	Jadéřkový komplex 11–16 proteinů	8–10 %	PM, DM, překryv se sklerodermií
Anti-U1RNP	Malé jaderné RNP	10 %	MCTD
Anti-Ku	Podjednotka jaderné DNA-proteinkinázy	< 20 %	Překryv se sklerodermií
Anti-Ro (52, 60)	cytoplazmatická RNA + asociované peptidy	10–40 %	Většinou závažnější průběh onemocnění v případě positivity anti-Ro52
Anti-cN-1A	Cytosolická nukleotidáza 1A	30–40 %	IBM, pSS, SLE

ASS – antisyntetázový syndrom; PM – polymyozitida; DM – dermatomyozitida; CDM – s nádorem asociovaná DM; RNP – ribonukleoprotein; ILD – intersticiální plicní onemocnění; MCTD – Mixed Connective Tissue Disease – smíšené onemocnění pojiva; C-ADM – klinicky amyopatická DM; pSS – primární Sjögrenův syndrom; SLE – systémový lupus erythematosus; TIF – transkripční intermediární faktor; MDA5 – Melanoma Differentiation Associated Antigen; SUMO – Small Ubiquitin-Like Activating Enzyme; NXP – jaderný matrixový protein; HMGCR – hydroxymethylglutaryl koenzym A reduktáza

vání. Toto onemocnění je možné vidět i u dětí, kde se samozřejmě vliv statinů nepředpokládá. Histopatologicky je převládajícím nálezem větší množství nekrotických svalových vláken, většinou bez doprovodného lymfocytárního zánětlivého infiltrátu, i když ten může být u části nemocných přítomen. Téměř všichni nemocní vyžadují dlouhodobou léčbu glukokortikoidy

a imunosupresivy. U rezistentních případů může být jediným efektivním nástrojem ke zvládnutí nemoci použití intravenózních imunoglobulinů. Zdá se, že je možné je podávat i bez glukokortikoidů (Mammen et Tiniakou, 2015), což je i naše zkušenost.

Velmi významný vývoj zaznamenaly objevy nových autoprotiilátek u dermatomyozitidy.

Ukazují na to, že se rozhodně nejedná o homogenní onemocnění. Každá autoprotiilátka přítomná u DM je asociovaná s odlišným klinickým fenotypem (tabulka 4). Tyto autoprotiilátky je možné použít k definici šesti různých podtypů DM: 1) anti-TIF1-y DM, 2) anti-NXP2 DM, 3) anti-Mi2 DM, 4) anti-MDA5 DM, 5) anti-SAE DM a 6) autoprotiilátově negativní DM. ENMC proto navrhla novou klasifikaci dermatomyozitidy (Mammen et al., 2019). Každý z těchto podtypů DM má odlišné klinické projevy a pravděpodobně také odlišný mechanismus vzniku onemocnění (obrázky 1, 2, 3).

Nová kritéria pro zhodnocení efektu léčby

V uplynulých 10–15 letech byla provedena řada klinických hodnocení, která hodnotila efekt léčby u nemocných s IZM. Valná většina z nich skončila zklamáním, formálně se neprokázalo, že by sledovaný lék byl účinný v terapii IZM. Tak tomu bylo i např. v případě rituximabu (Oddis et al., 2013). Lepší výsledky byly získány v terapii dětských forem IZM, které, jak se zdá, jsou poněkud vnímavější na terapeutický zásah, včetně obvyklejších léků, jako jsou methotrexát nebo cyklosporin (Ruperto et al., 2016). Důvodů, proč se nepodařilo prokázat efektivitu léčby, je několik. Jednak jsou IZM heterogenní onemocnění s různou vnímavostí k různým léčebným zásahům a většina klinických studií řadila do výzkumu současně různé podtypy onemocnění. Důležitým důvodem může být také obtížné zhodnocení efektu léčby, protože kritéria, která k tomu byla používána donedávna, nebyla dostatečně senzitivní (Rider et al., 2004). Novinkou je vypracování kritérií pro zhodnocení efektu terapie, která využívají sice hodnocení stejných parametrů, ale přisuzují různou váhu jednotlivým parametrům (Aggarwal et al., 2017). Největší význam má hodnocení svalové síly, následované globálním hodnocením lékařem, mimokloubními manifestacemi, globálním hodnocením stavu pacientem, fyzickým omezením, a nakonec změnou hladiny svalových enzymů. Tento poslední parametr má nejmenší význam, což odráží známou skutečnost malé souvislosti mezi poklesem enzymů a změnou klinické aktivity onemocnění. Výsledná kalkulace přináší buď míru celkového zlepšení (skóre na škále 0–100), nebo je zlepšení kategorizováno na minimální,

Tab. 4. Klinické projevy asociované s autoprotilátkami u dermatomyozitidy dospělých (podle Mammen et al., 2019)

	Anti-Mi2	Anti-TIF1Y	Anti-NXP2	Anti-MDA5	Anti-SAE
Prevalence mezi DM	5–20%	15–25%	15–25%	5–20%	~5%
Svaly					
Závažnost slabosti	+++	+	++	+	+
Lokalizace slabosti	Proximální	Proximální	Proximální/Distální	Proximální	Proximální
Průměrné hladiny zvýšení CK	+++	++	+++	+	+
Nález ve svalové biopsii					
Perifascikulární atrofie	++	++	++	+	?
Kůže					
Gotttronovy skvrny, papuly/heliotrop	++	+++	++	++	?
Ulcerace	-/+	-/+	+	+++	?
Kalcinóza	-/+	-/+	++	-/+	?
Intersticiální plicní onemocnění	-/+	-/+	-/+	+++	+
Riziko nádoru	?	+++	++	+	?

Tab. 5. Farmakologická léčba IZM

1. Glukokortikoidy ■ Střední až vysoké dávky ■ Pulzní léčba (methylprednisolon i.v., nebo dexamethazon p.o.)
2. Antimalarika ■ Při dermatomyozitidě
3. Methotrexát nebo azathioprin ■ Nejčastěji podávána imunosupresiva u IZM
4. Intravenózní imunoglobuliny, cyklosporin*, mykofenolát mofetil*, takrolimus*, cyklofosfamid*, leflunomid, methotrexát + azathioprin, methotrexát + cyclosporin * Zvažovat zejména při přítomnosti intersticiálního plicního onemocnění
5. Rituximab, ACTH gel
6. Experimentální léčba ■ Inhibitory Janus kináz, abatacept, tocilizumab, anakinra, anti-TNF

střední nebo velké na základě dosažení počtu bodů (20, 40, 60 pro dospělé pacienty a 30, 45, 70 pro dětské nemocné). Tento způsob kalkulace zlepšení umožní přesnější zhodnocení a pravděpodobně i menší počet pacientů nutných pro zařazení do klinického hodnocení. Jako příklad může sloužit retrospektivní použití těchto kritérií pro zhodnocení efektu léčby abataceptem u nemocných s IZM v klinickém hodnocení fáze 2, které prokázalo předpoklad lepšího diskriminačního potenciálu proti dřívějším kritériím (Tjärnlund et al., 2018).

Terapie idiopatických zánětlivých myopatií

Léčba IZM je založená především na zkušenosti. Pozitivních výsledků klinických hodnocení je minimum. Léčbu začínáme většinou glukokortikoidy, ve vyšší dávce, někdy až 1 mg/kg/den, nebo pomocí pulzního podání 500–1 000 mg intravenózně po dobu tří dnů. Vzhledem k nežádoucím účinkům glukokortikoidní léčby (po vyšších dávkách např. osteonekrózy, nebo při chronickém dávkování osteoporóza) se v poslední době snažíme jejich použití redukovat na co nejmenší

míru a nejkratší dobu a nahradit glukokortikoidy imunosupresivními léky (tabulka 5) (Vencovsky, Alexanderson et Lundberg, 2019). Alternativou může být také pulzní podání dexametazonu pouze několik dní v měsíci, což redukuje počet nežádoucích účinků, ale není zřejmě tak efektivní (van de Vlekkert et al., 2010). Pokud u dermatomyozitidy převažují kožní projevy, někdy vystačíme s podáváním antimalarik. U většiny nemocných zahajujeme léčbu methotrexátem nebo azathioprinem. Je zapotřebí si pamatovat, že efekt azathioprinu se může dostavit až po mnoha měsících. V další fázi užíváme někdy kombinace methotrexátu s dalšími léky. Pokud je přítomno intersticiální plicní onemocnění, podáváme zejména cyklosporin, takrolimus, cyklofosfamid nebo mykofenolát mofetil. V případech, kdy není žádná odpověď na léčbu, zvažujeme podání intravenózních imunoglobulinů (IVIg), což je sice nákladná léčba, ale u některých nemocných významně efektivní. V poslední době máme s touto léčbou výborné zkušenosti u rezistentních nemocných s IMNM a anti-HMGR protilátkami. U jiných forem IMNM není však efekt IVIg zdaleka takový. U některých jednotlivých případů lze použít i leflunomid, zejména pokud převládají kloubní či kožní projevy. Rituximab je zřejmě efektivní, zejména u nemocných s některými autoprotilátkami, ale formální definitivní průkaz chybí. V USA je pro léčbu schválen adrenokortikotropní hormon (ACTH gel), který zřejmě více než stimulací hormonů nadledvinek působí imunomodulačně přes melanokortinové receptory na lymfoidních buňkách, ale tato léčba je nesmírně nákladná. Zkouší se některé experimentální léky (tabulka 5), v poslední době byly uveřejněny dobré výsledky u malých sérií pacientů s použitím inhibitorů Janus kinázy, zejména tofacitinibu. Naše první, zatím ale jen krátkodobé a ojedinělé zkušenosti s touto léčbou, podporují jinde pozorované pozitivní efekty.

LITERATURA

1. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, Oddis CV, Amato AA, Chinoy H, Cooper RG, Dastmalchi M, Fiorentino D, Isenberg D, Katz JD, Mammen A, de Visser M, Ytterberg SR, Lundberg IE, Chung L, Danko K, García-De la Torre I, Song YW, Villa L, Rinaldi M, Rockette H, Lachenbruch PA, Miller FW, Vencovsky J; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 792–801.

2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344–347.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403–407.
4. Christopher-Stine L. Neurologists are from Mars. Rheumatologists are from Venus: differences in approach to classifying the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 623–626.
5. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA. 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; 14: 337–345.

6. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, Alfredsson L, Amato AA, Barohn RJ, Liang MH, Singh JA, Aggarwal R, Arndt S, Chinoy H, Cooper RG, Danko K, Dimachkie MM, Feldman BM, Torre IG, Gordon P, Hayashi T, Katz JD, Kohsaka H, Lachenbruch PA, Lang BA, Li Y, Oddis CV, Olesinska M, Reed AM, Rutkowska-Sak L, Sanner H, Selva-O'Callaghan A, Song YW, Vencovsky J, Ytterberg SR, Miller FW, Rider LG; International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1955–1964.

7. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous Immune Globulin for Statin-Triggered Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 1680–1682.
8. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O; ENMC 239th Workshop Study Group. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14–16 December 2018. *Neuromuscul Disord* 2019.
9. Miller FW, Rider LG, Plotz PH, Rutkove SB, Pestronk A, Wortmann RL, Lundberg IE, Argov Z, Isenberg DA, Lacomis D, Oddis CV. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2004; 63: 402.
10. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE; RIM Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314–324.
11. Rider LG, Giannini EH, Brunner HI, Ruperto N, James-Newton L, Reed AM, Lachenbruch PA, Miller FW; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group. International consensus on preliminary definitions of improvement in adult and juvenile myositis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2281–2290.
12. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulffraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 671–678.
13. Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasová Studýnková J, Chura R, Gullick NJ, Salerno R, Rönne-lid J, Alexanderson H, Lindroos E, Aggarwal R, Gordon P, Vencovsky J, Lundberg IE. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 55–62.
14. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, Algra A, van der Tweel I, van der Pol WL, Uijtendaal EV, de Visser M; Dexamethasone Trial. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2010; 20(6): 382–389.
15. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linszen WH, Wokke JH, de Visser M. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003; 61: 316–321.
16. Vencovský J. Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie asociovaná s léčbou statiny. *Cas Lek Cesk* 2016; 155: 319–323.
17. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2019; 45: 569–581.