

MIOPATIILE INFLAMATORII IDIOPATICE JUVENILE

Prof. Dr. V. Popescu

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

REZUMAT

Miopatiile inflamatorii idiopatice juvenile sunt entități rare care probabil sunt de cauză autoimună. Dintre aceste miopatii, dermatomiozita este cea mai frecventă. În lucrare sunt prezentate: epidemiologia, etiopatogenia, clasificarea, criteriile de diagnostic – manifestările clinice, testele paraclinice – tratamentul și evoluția clinică.

Cuvinte cheie: Miopatii inflamatorii idiopatice juvenile; tablou clinic și paraclinic; evoluție; copii

ABSTRACT

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIM) are rare conditions that are probably autoimmune in nature. Juvenile dermatomyositis (JDM) is the most common inflammatory myopathy. This article describes: epidemiology, etiology and pathogenesis, classification and diagnostic criteria, diagnostic – clinical features, paraclinical tests – therapy, clinical outcome.

Key words: Juvenile idiopathic inflammatory myopathies; epidemiology, etiology and pathogenesis; classification and diagnostic criteria; therapy; clinical outcome

I. EPIDEMIOLOGIE

Studii recente au demonstrat o incidență de aproximativ 2-3 cazuri de miopatii inflamatorii la 1 milion de copii, pe an. Miozita la copil este mult mai rară decât miopatiile inflamatorii la adult; într-o serie de 124 de pacienți cu miozită, numai 21% din pacienți erau sub vârsta de 15 ani, la stabilirea diagnosticului (Medsger și colab, 1970). Sexul feminin este de obicei afectat mai frecvent decât sexul masculin. Media de vârstă la stabilirea diagnosticului este de 7 ani. 2/3 din pacienți sunt diagnosticați între vârstele de 4 ani și 11 ani și jumătate.

II. ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Etiologia și patogenia miopatiilor inflamatorii idiopatice juvenile (JIIM – *juvenile idiopathic inflammatory myopathies*) sunt necunoscute. O serie de mecanisme patogenice potențiale au fost sugerate; acestea includ predispoziția genetică, rolul unor factori declanșatori (*triggering factors*) cum ar fi agenții infecțioși și rolul complementului și moleculelor solubile de adeziune (Pachman, 2002; Cassidy și Petty). Ca și alte boli presupuse autoimune, JIIM rezultă probabil din interacțiunea dintre agenți din mediul înconjurător cu o „gazdă“ predispusă genetic.

1. Predispoziția genetică

Trei date sugerează că pacienții cu JIIM au o predispoziție genetică.

Prima: există o asociere relativ importantă între unele alele ale CMH (complexului major de histocompatibilitate) și dezvoltarea miozitei.

A doua: microchimerismul matern (ex. persistența celulelor sanguine materne transferate prin placenta în cursul dezvoltării fetale) a fost identificat în celulele CD4 și CD8 din sângele periferic și în leziunile inflamatorii ale mușchilor și tegumentelor copiilor cu JIIM.

A treia: copiii care moștenesc genele TNF (*tumor necrosis factor*) produse în cantitate mare, au o formă mai severă și de lungă durată de miozită juvenilă, decât cei care nu au aceste gene.

Aceste date, împreună, sugerează că unii copii moștenesc un număr de gene, care, poate în combinație, îi predispun la dezvoltarea JIIM (Compeyrot-Lacassagne S și colab, 2005; West și colab, 1999; Arlett și colab, 2000; Arlett și colab, 2001; Reed și colab, 2000; Reed și colab, 2004; Arlett și colab, 2003; Verweig și colab, 1998; Wilson și colab, 1993; Wilson și colab, 1997; Pachman și colab, 2000; Fedezyna și colab, 2001; Lutz și colab, 2002).

2. Rolul agenților infecțioși și factorilor de mediu

Un număr de agenți infecțioși și de factori „triggers“ de mediu au fost suspecți în patogenia JIIM. În tabelul 1 sunt prezentați acești factori. Deși neprobat, pare cu certitudine că infecțiile sau alți agenți din mediul înconjurător pot declanșa JIIM. Studiile efectuate sugerează că dacă pacienții cu predispoziție genetică sunt

Tabelul 1

Factori „trigger” asociați cu miopatii inflamatorii idiopatice juvenile. [După Rider LG, Miller FW – *Rheum Dis Clin N Am*, 1997, 23(3), 619-655]

Bacterii*	Streptococul grup A hemolitic Borellia spp
Virusuri	Hepatită B Picornavirusuri ARN Virusul Cocksackie B Echovirus Influenza Parainfluenza Parvovirus B ₁₉ HTLV-1
Paraziți	<i>Toxoplasma gondii</i> Trichinosa Filiaria
Vaccinuri	Hepatita B ROR (rujeolă, oreion, rubeolă) Tifoidea Holera
Medicații	D-penicilamină Carnitina GH
Transplantul de măduvă osoasă	Miozita -tip graft- versus host
Ultraviolete	Expunerea neobișnuită la soare

Abrevieri:

GH = growth hormone; HTLV-1 = human T cell lymphotropic virus type 1;

* Compeyrot-Lacassagne S et al (2005) adaugă și alte bacterii cu rol „trigger” în realizarea JIIM ca: *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Mycoplasma hominis*.

expuși la unul sau la mai mulți agenți „trigger” (prezența în tabelul 1) pot dezvolta JIIM.

3. Rolul complementului

Unele din mecanismele imune care par să fie responsabile de modificările inflamatorii din JIIM sunt în prezent cunoscute. Leziunile vasculare mediate de complement par să fie constante în JIIM. Cascade de activare a complementului conduc la leziuni celulare mediate de complexul membranelor de atac (*membrane attack complex – MAC*) și este probabil responsabil de leziunile capilare în JIIM (Wargula, 2003).

4. Rolul moleculelor solubile de adeziune

Un rol important îl joacă și moleculele solubile de adeziune (ICAM-1 – moleculele de adeziune intracelulare și VCAM-1 – moleculele de adeziune celulară vasculară), ce aparțin superfamiliei genelor imunoglobulinelor; aceste molecule pot susține recrutarea locală a celulelor inflamatorii. Acest fenomen poate fi asociat la activarea complementului, deoarece legarea C_{5a} la celulele endoteliale poate crește expresia/exprimarea adeziunii moleculelor.

5. Rolul complexului major de histocompatibilitate

Deși rolul patogenetic al complexului major de histocompatibilitate clasa I la pacienții cu JIIM nu este încă clar, unii autori consideră că expresia acestor molecule

este o importantă treaptă precoce în inițierea răspunsului inflamator local.

III. CLASIFICARE ȘI CRITERII DE DIAGNOSTIC

Bohan și Peter au propus 5 criterii majore de diagnostic pentru polimiozită și dermatomiozită în 1975. Aceste criterii sunt prezentate în tabelul 2; ele sunt încă larg utilizate ca și criterii standard.

După criteriile din 1975, un diagnostic este considerat definitiv dacă un pacient prezintă 3 sau 4 criterii (plus *rash*-ul) pentru dermatomiozită și 4 criterii pentru polimiozită.

Diagnosticul este considerat probabil dacă pacientul prezintă 2 criterii plus *rash* pentru dermatomiozită și 3 criterii pentru polimiozită.

Diagnosticul este considerat posibil dacă mai puține criterii sunt prezente.

JIIM sunt clasificate în 5 grupe:

- grupul I – poliomyozita idiopatică primară
- grupul II – dermatomyozita idiopatică primară
- grupul III – dermatomyozita (sau polimiozita) asociată cu neoplasme
- grupul IV – dermatomyozita copilului (sau polimiozita) asociată cu vasculită (vasculopatie)
- grupul V – polimiozita sau dermatomyozita asociată cu boală vasculară de colagen.

Tabelul 2

Criterii de diagnostic în miopatiile inflamatorii la adulți și copii

Criterii	Descriere
Afectarea musculară	„Weakness” al mușchilor proximali simetrică și progresivă (± disfație și afectare respiratorie)
Biopsia musculară*	Necroza fibrelor de tip I și II Fagocitoză Regenerare cu bazofilie Nuclei sarcolemali mari veziculari Nucleoli proeminenți Atrofie cu distribuție perifasciculară Variația dimensiunilor fibrelor Exsudat inflamator, adesea perivascular
Creșterea enzimelor musculare	Creatin-fosfokinaza în special Aldolaza – frecvent Aspartat transaminaza, Lactat dehidrogenaza
Electromiograma*	Scurte, mici, unități motorii polifazice, fibrilații, unde ascuțite pozitive Iritabilitate de inserție Aspect bizar, descărcări repetitive de înaltă frecvență
Manifestări dermatologice	Decolorare liliachie a pleoapelor (aspect heliotrop) cu edem periorbital Dermatită scuamoasă și eritematoasă la nivelul feței dorsale a mâinilor (semnul Gottron) Afectarea genunchilor, coatelor și maleolelor interne, feței, gâtului și porțiunii superioare a trunchiului

* Biopsia musculară ca și EMG este bine să fie ghidate de examenul RMN, dat fiind natura focală a leziunilor

Mai recent, Rider și colab (1997) au propus o clasificare clinico-patologică (tabelul 3) împreună cu o clasificare serologică a JIIM. Clasificarea serologică este folosită la pacienții adulți, la care MSA (*myositis-specific antibodies*) sunt mai comuni și la care acești MSA pot defini mai multe subseturi omogene de pacienți. Unele date sugerează că, atunci când sunt prezenți, MSA pot defini subseturile clinice și la copii. În mod similar, MSA care sunt asociați cu alte boli ale țesutului conjunctiv pot defini mai multe grupuri omogene de pacienți (Rider și colab, 1997). Clasificarea serologică pentru copii este puțin cam controversată, totuși, deoarece anticorpii specifici nu sunt constatați la cei mai mulți pacienți cu JIIM (Feldman și colab, 1996).

MRI a fost recent propusă pentru identificarea anomaliiilor tegumentelor, fasciilor și țesutului subcutanat alături de afectarea musculară subclinică; metoda constituie un ajutor potențial în clasificarea cazurilor dificile. MRI poate deveni unul din criteriile de diagnostic, înlocuind investigații mai invazive și dureroase, cum este cazul EMG și biopsiei musculare.

Costul crescut și disponibilitatea sa restrictivă face ca utilizarea MRI în practica de rutină să constituie o dificultate în unele părți ale lumii (Kimball și colab, 2000; Maillard și colab, 2004).

IV. DIAGNOSTIC: EVALUARE

Evaluarea inițială a diagnosticului include și recunoașterea unei eventuale urgențe terapeutice, ca sindromul de detresă respiratorie sau dificultățile deglutiției legate de o severă „insuficiență” (*weakness*) musculară.

O dată ce aceste posibile urgențe au fost eliminate, scopul final al diagnosticului este de a confirma prima impresie clinică și de a clasifica JIIM pentru a putea institui tratamentul cât mai rapid posibil. Deoarece „managementul” celor mai multe cazuri de IJM este același, clasificarea, în unele cazuri, este un exercițiu academic. Diagnosticul de JIIM include:

1. Examenul clinic (cu urmărirea criteriilor de diagnostic descrise de Bohan și Peter, alături de cercetarea afectării și altor organe).
2. Excluderea altor entități care pot „mima” o JIIM (deci efectuarea diagnosticului diferențial) (tabelul 4).
3. Investigații de laborator:
 - a. Nivelul seric al enzimelor musculare
 - b. Markerii ai inflamației (ex: VSH, proteina C reactivă)
 - c. Autoanticorpi (ex: anticorpi anti-nucleari ca și anticorpi specifici pentru alte afecțiuni, cum ar fi anti-ds-ADN, anti-Sm, anti-RNP).
 - d. Studii privind infecțiile și examene serologice privind aceste boli
 - e. MRI a mușchilor proximali
 - f. EMG
 - g. Biopsie musculară (luată în discuție când rezultatele evaluării prin investigațiile efectuate nu sunt concludente)
4. Radiografia toracică
5. Teste funcționale pulmonare cu determinarea presiunilor maxime și a capacității de difuziune.
6. ECG
7. Capilaroscopia patului unghial
8. Consult într-un serviciu de boli neuromusculare și de reumatologie

Tabelul 3

Clasificarea clinico-patologică sugerată în miopatiile inflamatorii idiopatice juvenile. [După Rider și Miller, 1997, modificat de Compeyrot-Lacassagne și colab, 2005]

Entitatea	Descriere
Dermatomiozita juvenilă	Cea mai comună JIIM Patogeneză mediată humoral cu CD ₄ + T cells și celule B într-o distribuție perivasculară Tromboză a vaselor mici
Polimiozita juvenilă	Inflamație endomisială mediată celular cu CD ₈ + T cell (patogenic)
Miozita (<i>Overlap myositis</i>)	Miozită ușoară cu evoluție policiclică
Miozita orbitală sau oculară	Raportată rar în copilărie Asociere frecventă cu alte boli autoimune
Miozita asociată cu cancer	Raportată rar la copil
Miozita focală și nodulară	Durere și tumefiere locală
Miozita proliferativă	Proliferarea pseudosarcomatoasă cu celule gigante și fibroblaști cu inflamație și necroză asociată Rară la copil
Miozita cu incluzii	„Weakness” musculară proximal și distal Creatinin fosfokinaza scăzută Biopsie musculară (colorație tricrom): vacuole cu contur/montură Rară în copilărie
Dermatomiozita <i>sine myozitis</i>	Miozita poate fi subclinică
Miozita eozinofilică	Raportată rar la copil
Miozita granulomatoasă	Idiopatică sau în asociere cu sarcoidoza Rară la copil

Tabelul 4

Diagnosticul diferențial al miopatiei inflamatorii idiopatice juvenile. [După Cassidy JT și Petty RE, 2001 adaptat de Compeyrot-Lacassagne și colab, 2005; după Pachman, 1995; adaptat de Compeyrot-Lacassagne și colab, 2005]

Categoria	Posibile entități
Distrofii musculare (X-linkată, autozomal dominantă sau recesivă)	Boala Duchenne Boala Becker
Miopatii congenitale	Distrofia musculară congenitală
Boli miotonice	Distrofia miotonică congenitală
Boli metabolice	Boala de teaurizare glicogenică Unele deficiențe enzimatică Paralizia periodică familială Endocrinopatii (boala Cushing, hipotiroidism) Dializa cronică
Miopatii infecțioase/postinfecțioase	Virale (Influenza B, Coxsackie B, Echovirus și Poliomyelitis) Toxoplasmoza Trichinoza, cisticercioza Septice (stafilococ și alte miozite piogenice) Tetanos
Alte boli de țesut conjunctiv	Sclerodermia Boala mixtă a țesutului conjunctiv Lupus eritematos sistemic Artrită sistemică
Boli genetice	Osteogenezis imperfecta Sindromul Ehlers-Danlos Mucopolizaharidoze
Traume/toxice	Fizice Toxice: medicamente (glucocorticoizi, hidroxiclorochină, diuretice, alcool, D-penicilinamină, cimetidină, vincristină)
Disfuncția spinală, musculară și a celulelor cornului anterior al măduvii	Atrofie musculară infantilă și juvenilă Artrogripoză multiplă congenitală Scleroza laterală amiotrofică
Disfuncția nervului periferic	Boala Charcot-Marie-Tooth Neurofibromatoză Sindromul Guillain-Barré
Boli ale transmisiunii neuro-musculare	Miastenia congenitală gravis Botulismul

9. Dacă există suspiciunea unei implicări gastro-intestinale se va solicita o seriografie a tractului gastro-intestinal superior și studiul deglutiției.

V. MANIFESTĂRI CLINICE

1. Semne și simptome constituționale

În unele serii, febra la debut a fost descrisă cu o frecvență apariție. Oboseala [probabil legată de „slăbiciunea“ (weakness) musculară], starea de indispoziție/discomfortul, anorexia și scăderea în greutate sunt frecvent cele mai precoce acuze. La copilul tânăr au fost descrise iritabilitatea și retardul în dezvoltare (Cassidy și colab).

2. Manifestări musculo-scheletice

Dermatomiozita juvenilă este caracterizată prin *weakness* (slăbiciune/astenie musculară); *weakness* care afectează probabil toate grupele musculare este mai evident la nivelul musculaturii extremităților, flexorii anteriori ai gâtului și mușchii trunchiului. Grupele musculare care par a fi cel mai mult afectate sunt mușchii umerilor, șoldurilor, flexorii gâtului și musculatura abdominală. Mușchii afectați pot fi ocazional

moi (ca și consistență), edematoși sau indurați. Semnele Gowers și Trendelenberg sunt manifestări tipice precoce la examenul clinic. „Slăbiciunea“/weakness a mușchilor distali este mai evidentă la copiii care sunt cei mai sever afectați. Aproximativ un sfert din pacienți se prezintă la medic cu afectarea mușchilor faringieni, hipofaringieni și palatali. Această afectare se manifestă clinic prin dificultăți de deglutiție, disfonie, vorbire nazonată și regurgitația lichidelor prin fosele nazale. Riscul de aspirație în aceste situații pare să fie foarte crescut și o grijă mare trebuie avută la alimentația acestor pacienți. Alimentația parenterală este uneori necesară până ce insuficiența faringiană va fi rezolvată.

Artralgiile și artritele ușoare, tranzitorii, nedefor-mante, necrozive au fost, de asemenea, descrise (Pachman și colab, 1998; Pachman, 1995; Miller și colab, 1987). Artritele de obicei apar precoce în evoluția bolii (în cursul primelor 6 luni) și frecvent interesează genunchii, coatele, pumnii și degetele. Artritele inițiale pot fi pauciarticulare (67%) sau poliarticulare (33%). Artritele, în general, răspund bine la terapia JJIM, dar recurențele sunt observate în cursul diminuării dozelor de corticosteroizi (Tse și colab, 2001). Evoluția spre

o poliartrită cronică apare rar (Hollister, 1998). Tenosinovita poate fi prezentă. Contracturile în flexie sunt comune dar în multe cazuri par să reflecte „încordarea” mușchiului mai degrabă decât o afectare a capsulei articulației. În prezența unei artrite semnificative trebuie să fie luat în considerație un sindrom general (cu manifestări de LES, artrită reumatoidă sau sclerodermic).

3. Manifestări cutanate

Rash-ul observat în dermatomiozita juvenilă (JDM) constituie elementul de marcă al bolii și este prezent în toate cazurile (Cassidy și colab; Pachman și colab, 1998; Ramanan și colab, 2002). Manifestările cele mai tipice (*rash-ul* heliotrop al pleoapelor și papulele Gottron) sunt patognomonice și sunt observate la 80% din pacienți. *Rash-ul* poate apare înainte sau după evidențierea slăbiciunii (weakness) musculare (Peloro și colab, 2001). Papulele Gottron sunt uneori numite „pete de colodion” (Santmyire-Rosenberger și colab, 2003); ele sunt papule cu proeminența turtită, roșii sau violacee, care pot fi însoțite de scuame. Un similar *rash* non-papular (macular) este denumit semnul lui Gottron. Acest *rash* papulo-scuamos este localizat pe fața de extensie a articulațiilor metacarpofalangiene și interfalangiene, proximal și distal, a coatelor, genunchilor și maleolelor interne. În timp, leziunile pot prezenta un centru alb atrofic cu telangiectazii. *Rash-ul*, de obicei, se extinde la spațiile interfalangiene (Peloro și colab, 2001). Precoce, în evoluția bolii, papulele Gottron de la nivelul articulațiilor degetelor pot fi confundate cu niște nevi plăți (Ramanan și colab, 2002).

Rash-ul heliotrop de la nivelul pleoapelor superioare (cu sau fără edem al pleoapelor sau feței) este foarte caracteristic în JDM (Santmyire-Rosenberger și colab, 2003). Acesta poate fi un component al unui *rash* facial sau malar mult mai difuz, care nu pare să cruțe pliurile naso-labiale (element care poate facilita diferențierea *rash-ului* din JDM de cel din LES).

Leziunile capilarelor la nivelul conturului unghial sunt caracteristice JDM și sunt o parte a vasculopatiei sistemice. Modificările capilarelor pot, de asemenea, determina telangiectazii gingivale (Ghali și colab, 1999). Proliferarea celulelor endoteliale și „îngroșarea” membranei bazale a capilarelor determină ocluzie vasculară și diminuarea perfuziei tisulare (Ramanan și colab, 2002).

Ca răspuns la procesele ischemice secundare ocluziei vasculare cu diminuarea perfuziei tisulare se produc o serie de modificări hemodinamice ce determină schimbări ale morfologiei vasculare (arborizația ramurilor buclelor capilare) cu neovascularizație ce realizează un aspect de „bucle stufoase”. Aceste procese sunt corelate cu activitatea bolii (Feldman și colab, 1999) și cu durata bolii netratate (Smith și colab, 2004).

Pierderea buclelor capilare în conturul patului unghial a fost relatată ca fiind legată de activitatea bolii cutanate, fapt ce sugerează că implicarea tegumentelor este în principal o reflectare a vasculopatiei (Smith și colab, 2004). Leziunile vasculitice sunt mult mai obișnuite în dermatomiozita juvenilă (JDM) decât în dermatomiozita adultului ca și calcinoza și lipodistrofia.

Aproximativ 100% din copiii cu JDM au densitatea capilară diminuată la nivelul conturului unghial. Hipertrofia cuticulară poate fi prezentă, de asemenea, în JDM (Ramanan și colab, 2002).

Un *rash* violaceu sau eritematos, macular, fotosensibil, poate interesa toracele superior („eritem în V”), gâtul, umerii („semnul șalului”), extremitățile, mâinile, scalpul și fața; el se poate prezenta și ca poikilodermic (hiper- sau hipo-pigmentare cu atrofie și telangiectazii fine) (Ramanan și colab, 2002).

Alte *rash-uri* cutanate se pot observa, de asemenea. *Mâinile de mecanic* (dermatită scuamoasă a mâinilor) poate fi prezentă, deși pare mult mai comună în miozita adultului (Santmyire-Rosenberger și colab, 2003). Pruritul și dermatita psoriaziformă a scalpului poate fi observată, de asemenea. Infarctizările periunghiale și ulcerațiile cutanate și mucoase pot fi văzute la prezentarea la medic a pacientului (Peloro și colab, 2001). Ulcerațiile corneene ale ochiului, de la nivelul axilei, cotului sau în zonele de presiuni pot fi semne de vasculită sistemică. Copiii care au un *rash* generalizat și ulcerații cutanate la debut pot prezenta cel mai rău prognostic (Ramanan și colab, 2002), deoarece ulcerațiile reflectă probabil o vasculopatie mai extensivă. Edemele și indurația tegumentelor și țesutului subcutanat pot fi văzute, în particular în aria periorbitară, la nivelul feței și extremităților distale (când edemele sunt prezente la extremitățile distale, pacienții pot avea aparențe de *Popeye arms*).

3.1. Calcinoza

Calcinoza distrofică este o complicație caracteristică a JDM raportată la 30%-70% din pacienți, în variate studii (Pachman și colab, 1995). Calcificările cutanate sunt frecvent localizate la coate, genunchi și alte părți acrale [zone periferice (degete, urechi, etc)], dar pot fi localizate oriunde. Aceste leziuni pot determina dureri locale, contracturi articulare și ulcerații cutanate. Mecanismul de producere al calcinozei se consideră a fi de natură distrofică. Mușchii afectați eliberează calciul mitocondrial, în veziculele matricei, care are ca urmare mineralizarea. Studiile histologice au demonstrat că această complicație – *calcinoza distrofică* – este determinată de acumularea de hidroxiapatită (Eddy și colab, 1997). Calcificarea distrofică poate fi, de asemenea, localizată la nivelul sediilor traumatismelor și poate determina o boală mai severă sau o boală cu durată mai lungă. Leziunile calcinotice sunt

rar prezente în momentul efectuării diagnosticului, dar sunt constatate mai târziu, în cursul evoluției bolii (Pachman și colab, 1998; Ramanan și colab, 2002). Calcinoza poate apare sub forma unor depozite tumorale profunde în jurul articulațiilor sau ca „plăci“ de-a lungul suprafețelor fasciale or leziunile pot avea o distribuție extinsă exterior scheletului. Tratamentul instituit tardiv și boala severă sunt factori de risc pentru dezvoltarea calcinozei (Pachman și colab, 1998; Ansell, 1991). Tratamentul agresiv al JDM are ca scop să scadă frecvența calcinozei (Pachman și colab, 1994; Bowyer și colab, 1983).

3.2. Lipodistrofia

Lipodistrofia și anomaliile metabolice asociate sunt complicații bine cunoscute ale JDM. Rar observate la debut, aceste anomalii se dezvoltă mai târziu, în evoluția bolii la 14-25% din pacienți (Ramanan și colab, 2002; Huemer și colab, 2001). Lipodistrofia se caracterizează printr-o evoluție lentă și pierderea simetrică a țesutului adipos subcutanat care, în principal, implică partea superioară a corpului. Poate avea o preponderanță feminină. Lipodistrofia debutează ca o entitate clinică largă ce include pierderea parțială, localizată sau generalizată, a țesutului adipos subcutanat, hirsutism și *acanthosis nigricans* asociat cu hepatomegalie, diabet zaharat insulino-rezistent și hiperlipidemie, în special hipetrigliceridemie (Senior și colab, 1964). Fiziopatologia acestei entități este necunoscută, deși este probabil că hiperinsulinemia determină multe manifestări clinice. Hiperinsulinemia în JDM este probabil multifactorială, inflamația mușchiului cu „deranjamentele“ metabolice ce rezultă și expunerea prelungită la corticosteroizi sunt probabil implicate.

4. Interesarea/implicarea gastrointestinală

În JIIM au fost descrise dismotilitate esofagiană și malabsorbție cu diminuarea absorbției nutrimenților și poate a medicației orale. O serie de cazuri de pancreatită, coleastă și hepatomegalie au fost raportate în JDM. Vasculopatia clinic severă a tractului gastrointestinal ce determină tulburări funcționale, dureri, alterarea „pattern“-ului scaunelor, și hemoragii gastrointestinale sau chiar perforații poate fi una din cele mai severe manifestări ale JIIM, în special în JDM.

5. Vasculita

Prezența unei vasculopatii viscerale, deși rară, este asociată cu un prognostic mediu. Este neclar dacă o veritabilă vasculită (ex: arterită necrozantă sau o vasculită leucocitoclastică a vaselor mici) este prezentă în JIIM. În orice caz, vasculopatia care este văzută, poate determina ischemie difuză a mucoasei gastrointestinale, responsabilă de ulceratii, perforații sau hemo-

ragii) sau infarctizare mezenterică. Rar, vasculopatia poate afecta, de asemenea, vezicula biliară, vezica urinară, uterul, vaginul sau testiculii și sistemul senzorio-motor central și periferic. Retinita cu exsudat cu aspect „vătuit“ este o manifestare rară oftalmologică a vasculopatiei.

6. Interesarea/implicarea pulmonară

Manifestările pulmonare sunt văzute mai puțin frecvent în JIIM decât în miozită la adult. *Weakness* respiratorie și simptomele consecutive sunt mai obișnuite: 1/3 din pacienți au unele semne sau simptome pulmonare în cursul bolii (Ramanan și colab, 2002). Reducerea capacității ventilatorii este constatată la 78% din pacienții cu o formă asimptomatică de JIIM, datorită probabil „weakness“/slăbiciunii musculare. Pot apare și boli pulmonare severe, dar din fericire sunt rar văzute.

Boala pulmonară poate apare prin alte două mecanisme. *Weakness* faringiană poate facilita aspirația patologică de alimente sau secreții, care pot conduce la atelectazie sau pneumonie. În asociere, copiii cu JIIM sunt tratați cu medicație imunosupresoare; în situația unei boli pulmonare, trebuie să se ia în considerație posibilitatea infecțiilor pulmonare oportuniste. Deși rare, infecțiile oportuniste fatale au fost raportate la copiii cu alte boli autoimune (Fortenberry și colab, 1989).

7. Interesarea/implicarea neurologică

Manifestările neurologice centrale și periferice au fost decrișe în JIIM, dar sunt rare. Când sunt prezente, boala SNC este severă și refractară la tratament (Elst și colab, 2003; Ramanan și colab, 2001; Regan și colab, 2001). Este neclar dacă interesarea/implicarea SNC este determinată de o vasculopatie sau de o vasculită specifică, deoarece cazurile publicate nu au demonstrat cu certitudine prezența unei vasculite veritabile la nivelul SNC. Simptomele raportate au fost, în principal, convulsiile tonico-clonice generalizate cu sau fără semne neurologice cum ar fi ptoza, hipertonia, hemiplegia flască, afazia motorie, și paralizia/pareza bulbară sau coma (Elst și colab, 2003; Ramanan și colab, 2001). Alte simptome nespecifice, cum ar fi labilitatea emoțională și depresia, au fost raportate; în situația unei boli cronice, este dificil de a corela aceste manifestări, în mod specific, cu JIIM. Datele imagistice la pacienții raportați au variat de la aspecte normale la modificări lacunare sau infarctizări ischemice multiple cu embolii severe în cortex pe MRI. Pentru a explica implicarea SNC au fost evocate unele mecanisme ce includ vasculopatia, vasculita SNC, encefalopatia hipoxic-ischemică (hipoperfuzie), encefalopatia hipertensivă sau toxicitatea indusă de medicamente (Ramanan și colab, 2001).

8. Interesarea/implicarea cardiacă

O interesare cardiacă specifică nu a fost descrisă în JIIM și este probabil rară. La adulți ca și în unele cazuri de JIIM, care au fost incluse în studiu, au fost raportate zgomote/sufluri cardiace nespecifice și anomalii ECG ca și pericardită (Askari și colab, 1982). Au fost citate de asemenea: infarctizare miocardică (ECG), insuficiență cardiacă congestivă și o mai frecventă vasculopatie cardiacă la adulți și la copiii cu JIIM (Jimenez și colab, 1994; Bitnum și colab, 1964; Haupt și colab, 1982).

9. Interesarea/implicarea oftalmologică

Boala oftalmologică este neobișnuită. Au fost raportate cazuri izolate de retinopatie și conjunctivită membranoasă bilaterală. Pot apare exudate retiniene tranzitorii și opacități „vătuite“, ce evoluează potențial la atrofie optică și la pierderea vederii. Efecte adverse ale utilizării corticosteroizilor, cum ar fi glaucomul și cataracta, pot fi văzute (Ramanan și colab, 2002). Nu se recomandă urmărirea în dinamică a examenului oftalmologic la pacienții cu JIIM, deoarece boala retinei este excepțională și efectele adverse ale tratamentului cu corticosteroizi pot fi ușor depistate de medicii non-oftalmologi.

10. Malignitățile și miopatiile inflamatorii idiopactice juvenile (JIIM = *Juvenile idiopathic inflammatory myopathies*)

Spre deosebire de dermatomiozita adultului, dermatomiozita juvenilă (JDM) este rar asociată cu malignități; sunt descrise doar rare cazuri de asociere cu o malignitate (Compeyrot-Lacassagne și colab, 2005).

11. Polimiozita juvenilă (JPM = *juvenile polymyositis*)

Polimiozita juvenilă este o afecțiune rară. Deși fenomenul este utilizat pentru a descrie miozita idiopatică fără orice *rash* cutanat, este posibil ca unii copii ar putea fi etichetați ca având dermatomiozită adermatitică. Deși acești pacienți nu prezintă *rash* cutanat, ei prezintă o patologie musculară care este identică cu cea din dermatomiozita juvenilă (JDM) (ex: vasculopatie, atrofie perifasciculară) mai degrabă decât cea din polimiozita adultului. Pacienții cu JDM și JPM sunt tratați similar și se pare că, în mare parte, ei răspund similar la terapie.

12. Dermatomiozita juvenilă amiopatică (*amyopathic JDM*)

Termenul *amyopathic JDM* se referă la o boală în care *rash*-ul cutanat caracteristic al JDM este prezent în absența unei inflamații musculare aparente. Nu este încă clar dacă JDM amiopatică este o entitate separată

sau este o limită extremă a spectrului JDM cu implicare musculară minimă. Criteriile de diagnostic ale dermatomiozitei juvenile amiopatică au fost propuse la adulți de Euwer și Sontheimer (1993) și includ: absența *weakness* musculare proximale și enzimele musculare normale la 2 ani după debut, în timp ce leziunile cutanate și biopsia cutanată sunt tipice. Incidența calcinozei este foarte scăzută la acești pacienți.

VI. TRATAMENT

Măsuri generale. Acestea constau în: îngrijirea leziunilor cutanate (inclusiv helioprotecție), terapie fizică, utilizarea unor splint-uri pentru reducerea riscului pozițiilor vicioase și deformărilor articulare, ca și în practicarea ventilației asistate în cazul prezenței tulburărilor de deglutiție și a insuficienței respiratorii.

Corticoterapia. Costicosteroizii constituie terapia tradițională de bază în JIIM; debutul lor de acțiune este rapid, iar eficacitatea clinică este constatată în decurs de zile sau săptămâni. Toxicitatea, prin utilizarea cronică a corticosteroizilor, este totuși mare. În întreaga lume, corticosteroizii rămân principalul tratament al miopatiilor inflamatorii. Inițial se utilizează doze mari de corticosteroizi, pe care orală și în continuare se ajustează tratamentul în raport cu răspunsul clinic al pacientului. La debut se indică prednison, 2 mg/kg/zi, divizat în 3 doze egale (doza zilnică maximă rar depășește 80 mg). La 6 săptămâni, când se constată o ameliorare clinică și o normalizare a enzimelor musculare, se trece la 2 doze pe zi și scurt timp după aceea la o singură doză pe zi. După aceea prednisonul este redus progresiv, cu aproximativ 10% la fiecare 2 săptămâni interval.

În cazul unui răspuns incomplet sau absent (steroiderezistență), se trece pe administrarea de metilprednisolon în puls-terapie, i.v., în doză de 30 mg/kg per tratament (maximum 1000 mg) pentru a obține un control rapid asupra inflamației sistemice. În prezența disfagiei și disfoniei, unei boli pulmonare sau unei suspecțe vasculopatii gastrointestinale, metilprednisolonul i.v. constituie frecvent tratamentul inițial.

Unele grupe de pacienți pot beneficia de asocierea de metilprednisolon pe cale i.v. cu corticosteroizi pe cale orală (Pachman și colab, 1994; Laxer și colab, 1987; Paller și colab, 1996). Scopul este de a obține o remisiune precoce care să permită scăderea dozei de corticosteroizi pe cale orală, cât mai rapid și a preveni efectele adverse ale tratamentului pe termen lung al corticosteroizilor și a complicațiilor legate de activitatea prelungită a bolii, cum ar fi calcinoza. O analiză cost-identificare și cost-eficiență a terapiei orale (2 mg/kg/zi) comparată cu terapia intermitentă cu corticosteroizi în doze foarte mari, în asociere cu doze mici cu

corticosteroizi per os, (0,5 mg/kg/zi) demonstrează că pacienții tratați cu metilprednisolon i.v. împreună cu prednison per os, în doze de 0,5 mg/kg/zi au realizat o remisiune mai precoce, sugerând că această schemă terapeutică este cea mai eficientă (cu toate acestea metilprednisolonul pe cale i.v. expune totuși pacientul la posibile reacții adverse) (Klein-Gitelman și colab, 1998).

În ciuda răspunsului excelent la corticosteroizi riscul folosirii corticosteroizilor pe termen lung poate conduce la retardul creșterii, la cataractă și osteoporoză secundară, fapt ce a determinat folosirea foarte largă a steroizilor în doze obișnuite/moderate. Riscul major de osteoporoză și de fracturi vertebrale cu tasare în cursul corticoterapiei, impune suplimentarea cu vitamină D și calciu.

Terapia imunosupresoare. Metotrexatul (MTX) a fost propus ca o terapie de linia a doua în formele refractare de JDM la corticosteroizi (Miller și colab, 1992). Tratamentul asociat – corticosteroizi în doze mari și MTX (20-30 mg/m²/săptămână) – instituit la 4 săptămâni după începerea tratamentului cu corticosteroizi, în absența ameliorării enzimelor musculare poate diminua incidența complicațiilor pe termen lung, cum ar fi calcinoza (Fisler și colab, 2002).

Concluziile a o serie de studii pilot care au utilizat de la debut MTX demonstrează eficacitatea sa. Nu toți pacienții răspund la combinația MTX și corticosteroizi. Un număr de agenți adiționali au fost propuși în terapia JDM.

Formele foarte severe de la debut cu vasculopatie severă (plămâni, tegumente sau sistemul gastro-intestinal sau nervos) justifică probabil o terapie mai agresivă – imunosupresia cu ciclofosamidă (3-5 mg/kg/zi). Multe cazuri au prezentat un răspuns aparent bun cu imunoglobuline i.v., în doze mari. Este dificil de a trage o concluzie clară despre eficiența imunoglobulinelor, în doze mari, pe cale i.v., deoarece numărul de pacienți la care s-a efectuat această terapie este destul de mic (18 pacienți) și pentru faptul că aproape toți acești pacienți au continuat să primească concomitent și alte medicații, ca azathioprină, MTX, sau

ciclofosamidă (Dalakas și colab, 2000). Dacă terapia cu imunoglobuline se asociază cu ameliorare clinică se va continua administrarea lunară în doză de 2g/kg în perfuzie i.v., până la 1 an. După 12 luni de terapie cu Ig în perfuzie se spațiază perfuzia la 6 săptămâni, 8 săptămâni și apoi la 12 săptămâni. Pacienții care tolerează perfuzia cu Ig spațiată la 12 săptămâni par capabili să întrerupă progresiv terapia până la oprire, fără reapariția manifestărilor clinice. Ciclofosamida a fost utilizată în formele severe și refractare de JDM. Manifestările de vasculită cum ar fi ulcerațiile cutanate par a fi o indicație pentru efectuarea lunară de perfuzii cu ciclofosamidă.

Alte medicații folosite în terapia JDM includ ciclosporina A (Heckmatt și colab, 1989, Zeller și colab, 1996; Kobayashi și colab, 2003) și hidroxiclorochina (Olson și colab, 1989). FK₅₀₆ pe cale topică (*tacrolimus 0,1% unguent*) a fost încercat la pacienții adulți cu boală cutanată refractară, cu un substanțial beneficiu. De aceea, *tacrolimus* pe cale topică pare un adjuvant atractiv la copil (Paller și colab, 2001).

Reeducarea funcțională. În perioadele active ale JMD sunt indicate mișcări pasive și atele posturale. În perioadele de ameliorare și de inactivitate a bolii, terapia se intensifică (mișcări active, practicarea unor sporturi, etc.).

VII. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

În 1/3 din cazuri, evoluția se face spre vindecare după un unic puseu inflamator (tipul monociclic de evoluție); la o altă 1/3 din bolnavi se înregistrează o succesiune de puseuri de activitate, conducând în final la vindecare (tipul recurent); în fine, în 1/3 din cazuri boala se manifestă cronic și invalidant (tipul cronic). Evoluția fatală se înregistrează în 10% din cazuri.

Factorii de gravitate ai evoluției sunt: intensitatea și brutalitatea debutului; întârzierea introducerii terapiei; existența tulburărilor respiratorii și de deglutiție. Gravitatea afectării musculare este apreciată conform unei scale (tabelul 5).

Tabelul 5

Scală pentru evaluarea forței musculare (După: Anne Marie Prieur, C.L. Griscelli)

Indice de cotație	Forța musculară	Mobilitatea
0	0	Mobilitate nulă
1	15	Contractie izometrică slabă
2	25	Mișcări posibile în condiții de hipogravitație (în bazin cu apă)
3	50	Mișcări posibile în contra unei rezistențe ușoare
4	75	Mișcări posibile în contra unei rezistențe medii
5	100	Mișcări posibile în contra unei rezistențe notabile

BIBLIOGRAFIE

1. **Ansell BM** – Juvenile dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1991, 17, 931-942.
2. **Arion C** – Poliomiозita/Dermatomiozita (PM/DM). În: Ciofu EP, Ciofu Carmen (sub redactia): *Tratat de pediatrie*, Ed. Medicală, București, 2001, 962-965.
3. **Artlett CM, Miller FW, Rider LG** – Persistent maternally derived peripheral microchimerism is associated with the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40(11), 1279-1284.
4. **Artlett CM, O'Hanlon TP, Lopey AM et al** – HLA-DQA1 is not an apparent risk factor for microchimerism in patients with various autoimmune diseases and in healthy individuals. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(9), 2567-2572.
5. **Artlett CM, Ramos R, Jimenez SA et al** – Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. Lancet*, 2000, 356 (9248), 2155-2156.
6. **Askari AD, Huettner TL** – Cardiac abnormalities in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum*, 1982, 12(2), 208-219.
7. **Bitnum S, Daeschner CWJ, Travis LB** – Dermatomyositis. *J Pediatr*, 1964, 64, 101-131.
8. **Bohan A, Peter JB** – Polymyositis and dermatomyositis [part 1 of 2]. *N Engl J Med*, 1975, 292(7), 34-37.
9. **Bohan A, Peter JB** – Polymyositis and dermatomyositis [part 1 of 2]. *N Engl J Med*, 1975, 292(8), 403-407.
10. **Bowyer SL, Blanc CE, Sullivan DB et al** – Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr*, 1983, 103, 882-888.
11. **Cassidy JT, Petty RE (editors)** – Juvenile dermatomyositis. In: *Textbook of pediatric rheumatology*, 4 th edition, 465-504.
12. **Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BM** – Inflammatory Myopathies in children. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 493-520.
13. **Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM et al** – A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*, 1993, 329(27), 1993-2000.
14. **Eddy MC, Leelawattana M, Mc Alister WH et al** – Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: resolution during Probenecid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(11), 3536-3542.
15. **Elst ET, Kamphuis SSM, Prakken BJ et al** – Severe central nervous system involvement in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2003, 30(9), 2059-2063.
16. **Euwer RL, Sontheimer RD** – Amyopathic dermatomyositis: a review. *J Invest Dermatol*, 1993, 100(1), 124S-127S.
17. **Fedezyna TO, Lutz J, Pachman LM** – Expression of TNF alfa by muscle fibers in biopsies from children with untreated juvenile dermatomyositis: association with the TNF alpha-308A allele. *Clin Immunol*, 2001, 100(2), 236-239.
18. **Feldman BM, Reichlin M, Laxes RM et al** – Clinical significance of specific autoantibodies in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*, 1996, 23(10), 1794-1797.
19. **Feldman BM, Rider LG, Dugan L et al** – Nailfold capillaries as indicators of disease activity in juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIM): *Arthritis Rheum*, 1999, 42(9) : S181.
20. **Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC et al** – Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47, 505-511.
21. **Fortenberry JD, Shew ML** – Fatal Pneumocystis carinii in an adolescent with systemic lupus erythematosus. *J Adolesc Health Care*, 1989, 16(6), 570-572.
22. **Ghali FE, Stein LD, Fine J et al** – Gingival telangiectases. An underappreciated physical sign of juvenile dermatomyositis. *Arch Dermatol*, 1999, 135, 1370-1374.
23. **Haupt MM, Hutchins GM** – The heart and cardiac conduction system in polymyositis – dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients. *Am J Cardiol*, 1982, 50(5), 998-1006.
24. **Heckmatt J, Hasson N, Saunders C et al** – Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet*, 1989, 1063-1066.
25. **Hollister JR** – The evolution of juvenile dermatomyositis into chronic arthritis. *Arthritis Rheum*, 1998, 41 (Suppl): S203.
26. **Huemer C, Kitson H, Malleson PN et al** – Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis – evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol*, 2001, 28(3), 610-615.
27. **Jimenez C, Rowe PC, Keene D** – Cardiac and central nervous system vasculitis in a child with dermatomyositis. *J Child Neurol*, 1994, 9(3), 297-300.
28. **Kimball AB, Summers RM, Turner M et al** – Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(8), 1866-1873.
29. **Klein-Gitelman MS, Pachman LM** – Intravenous corticosteroids (iv CS): adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol*, 1998, 25, 1995-2002.
30. **Kobayashi I, Yamada M, Takahashi Y et al** – Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(2), 371-374.
31. **Laxer RM, Stein LD, Petty RE** – Intravenous pulse methylprednisolone treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 1987, 30(3), 328-334.
32. **Lutz J, Huwiler KG, Fedczyna T et al** – Increased plasma thrombospondin-1 (TSP-1) levels are associated with the TNF alpha-308 A allele in children with juvenile dermatomyositis. *Clin Immunol*, 2002, 103, 260-263.
33. **Maillard SM, Jones R, Owens C et al** – Quantitative assessment of MRI T₂ relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*, 2004, 43(5), 603-608.
34. **Medsgger TAJ, Dawson WN, Masi AT** – The epidemiology of polymyositis. *Am J Med*, 1970, 48, 715-723.
35. **Miller LC, Michael AF, Kim Y** – Childhood dermatomyositis: clinical course and long-term follow-up. *Clin Pediatr*, 1987, 26, 561-566.
36. **Olson NY, Lindsley CB** – Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol*, 1989, 16(12), 1545-1547.
37. **Pachman LM** – Juvenile dermatomyositis. Pathophysiology and disease expression. *Pediatr Clin North Am*, 1995, 42(5), 1071-1098.
38. **Pachman LM** – Juvenile dermatomyositis. Immunogenetics, pathophysiology and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28, 579-602.
39. **Pachman LM, Callen AM, Hayford J et al** – Juvenile dermatomyositis: decreased calcinosis with intermittent high-dose intravenous methylprednisolone (IV pulse). *Arthritis Rheum*, 1994, 37 (Suppl 9), S429.
40. **Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK et al** – TNF alpha-308 A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(10), 2368-2377.
41. **Paller AS** – The use of pulse corticosteroid therapy for juvenile dermatomyositis. *Pediatr Dermatol*, 1996, 13(4), 347-348.
42. **Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM** – A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44 (1 Suppl), S47-57.
43. **Peloro TM, Miller OF, Hahn TF et al** – Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of a 30-years experience. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(1), 28-34.
44. **Ramanan AV, Feldman BM** – Clinical outcomes in juvenile dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14(6), 658-662.
45. **Ramanan AV, Feldman BM** – Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28(4), 833-857.
46. **Ramanan AV, Sawhney S, Murray KJ** – Central nervous system complications in two cases of juvenile onset dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40(11), 1293-1298.
47. **Reed AM, McNallan K, Wettstein P et al** – Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis. *J Immunol*, 2004, 172, 5041-5046.
48. **Reed AM, Picornell YJ, Harwood A et al** – Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet*, 2000, 356, 2156-2157.
49. **Regan M, Haque U, Pomper M et al** – Central nervous system vasculitis as a complication of refractory dermatomyositis. *J Rheumatol*, 2001, 28, 207-211.
50. **Rider LG, Miller FW** – Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*, 1997, 23(3), 619-655.
51. **Santmyre-Rosenberger B, Dugan EM** – Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15(6), 714-722.

52. **Senior B, Gellis SS** – The syndromes of total lipodystrophy and partial lipodystrophy. *Pediatrics*, 1964, 33, 593-612.
53. **Smith RL, Sundberg J, Shamiyah E et al** – Skin involvement in juvenile dermatomyositis is associated with loss of end row nailfold capillary loops. *J Rheumatol*, 2004, 31(8), 1644-1649.
54. **The S, Lubelsky S, Gordon M et al** – The arthritis of inflammatory childhood myositis syndromes. *J Rheumatol*, 2001, 28(1), 192-197.
55. **Verweji CL, Huizinga TWJ** – Tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms and rheumatic disease. *Br J Rheumatol*, 1998, 37, 923-929.
56. **Wargula JC** – Update on juvenile dermatomyositis: new advances in understanding its etiopathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15(5), 595-601.
57. **West JE, Reed AM** – Analysis of HLA-DM polymorphism in juvenile dermatomyositis (JDM) patients. *Hum Immunol*, 1999, 60, 255-258.
58. **Wilson AG, de Vries N, Pociot F et al** – An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promotor region is strongly associated with HLA A1, B8 and DR3 alleles. *J Exp Med*, 1993, 177, 557-560.
59. **Zeller V, Cohen P, Prieur A et al** – Cyclosporin A therapy in refractory juvenile dermatomyositis. Experience and longterm followup of 6 cases. *J Rheumatol*, 1996, 23(8), 1424-1427.