

# Juvenile idiopatiske inflammatoriske myopatii

Helga Sanner

Revmatologisk avdeling, Rikshospitalet og  
Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Universitetet i Oslo

## ENGLISH SUMMARY

Sanner H. **The epidemiology of juvenile idiopathic inflammatory myopathies.**

*Nor J Epidemiol* 2008; 18 (1): 78-82.

Juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIM) is a group of rare autoimmune systemic diseases in children and adolescents, characterized by chronic skeletal muscle inflammation. Unlike in adults, dermatomyositis (JDM) is by far the most common of the idiopathic inflammatory myopathies in children and adolescents. The hallmark of JDM is calcinosis, lipodystrophy and vasculitis, findings that differs the juvenile form of dermatomyositis from the adult form. JDM is still diagnosed and classified by Bohan and Peter's criteria from 1975. There are limited data on long time outcome of this disease.

Juvenile idiopatiske inflammatoriske myopatii, JIIM, er en sjelden gruppe autoimmune sykdommer med symptomdebut hos barn og ungdom. Sykdommene er karakterisert av kronisk skjelettmuskel-inflamasjon. JIIM skiller deg imidlertid fra voksen-myopatii på flere punkter enn alder ved debut.

De første tilfellene av barne-myositt ble beskrevet av flere undersøkere på 1880-tallet. Først i 1966 laget Pearson en inndeling av myopatii der juvenil myopati ble atskilt fra adult myopati (1). Samme år oppdaget Banker og Victor at den juvenile formen histopatologisk er karakterisert av vaskulitt i små blodårer i større grad enn ved adult form (2). Fortsatt ser man på juvenile myopatii som en egen form med særegne karakteristika.

Et viktig skille mellom adult IIM og juvenil IIM er fordelingen mellom de ulike undergrupper. Hos barn og ungdom er *dermatomyositt* (JDM) den hyppigste undergruppen (utgjør 85%, mens DM utgjør ca. 37% av adulte myopatii). *Polymyositt* hos barn og ungdom (JPM) utgjør ca. 8% (mens PM utgjør ca. 27% av adulte myopatii). Andre juvenile myopatiformer, inkludert *overlappsformer*, utgjør ca. 7% (3).

Det er ikke internasjonal enighet om ved hvilken alder inflammatoriske myopatii skifter karakteristika fra juvenil til adult form. Dette skyldes at det ikke foreligger studier som gir tilstrekkelig informasjon om dette. Den hyppigst brukte aldersgrensen i internasjonale kliniske studier er 16 år, men alt fra 15 til 20 år benyttes som grense.

Man regner med at 10-20% av alle poly- og dermatomyositter oppstår hos barn og ungdom, 80-90% hos voksne. Det er holdepunkter for en bimodal aldersfordeling av disse sykdommene, med en økt insidensrate i 5-14 års alder, men en betydelig høyere insidensrate i 45-64 års alder (4,5). Denne aldersfordelingen støtter antagelsen om at juvenil og adult form er ulike sykdommer.

I denne oversikten omtales juvenil dermatomyositt siden dette er den hyppigst forekommende formen av juvenil IIM.

## JUVENIL DERMATOMYOSITT

Juvenil dermatomyositt (JDM) er en autoimmun systemsykdom. Den underliggende patologiske prosess er en *vaskulitt/vaskulopati* som involverer kapillærer og arterioler.

JDM-pasientene debuterer ofte med uspesifikke symptomer, inkludert feber, trøtthet og nedsatt utholdenhet. Proksimal, symmetrisk muskelsvakhet inkludert svakhet i nakke- og bukmuskulatur er de hyppigste muskulære symptomene. Nedsatt funksjon i form av vansker med gange, trappegang og huksitting, er vanlig. Noen barn blir uttalt muskulært affisert. Muskulatur i svelg kan også affiseres (stemmeforandringer, svelgproblemer). Hudsymptomene ved JDM ligner adult DM (Gottrons, heliotropi og periungualt erytem). Malart erytem er imidlertid hyppigere ved juvenil debut. Andre organer som mage-tarm kanalen (vaskulitt), hjertet (arytmier, perikarditt), lungene (interstitiell lungesykdom) og ledd (artralgi og artritt) kan også affiseres.

Selv om JDM har mange likheter med adult DM, har sykdommen mange særegne karakteristika. Dette gjør at mange betrakter juvenil form av dermatomyositt som en egen sykdomsentitet.

## VIKTIGE FORSKJELLER MELLOM JUVENIL OG ADULT DERMATOMYOSITT

### Patologiske forskjeller

- Hyppigere vaskulopati/vaskulitt ved juvenil form enn ved adult form.

### Kliniske forskjeller

- *Kalsinose* (kalkutfellinger i underhud og muskulatur) er et viktig kjennetegn ved JDM og sees hos ca. 30% av pasientene. Forandringene kan være uttalte, og føre til sårddannelser, infeksjoner og kontrakturer. Kalsinosegrad er korrelert til lang varighet av ubehandlet sykdom. Tidligere trodde man at kalsinosen kom når sykdommen var "utbrent", det er imidlertid

holdepunkter for at det fortsatt er aktiv underliggende inflammasjon når kalk dannes (6). Kalsinose er uvanlig ved adult form.

- *Lipodystrofi* (svinn av subkutant fettvev, hirsutisme mm) assosiert med metabolske forstyrrelser, sees hos 20-25% av JDM-pasientene (7). Lipodystrofi er knapt beskrevet ved adult form.
- *Hudvaskulitt* (ulcerasjoner) og *tarmvaskulitt* sees hos ca. 20% av JDM-pasientene. Dette er mye sjeldnere ved adult form.
- Det er *ikke* rapportert *overhyppighet av cancer* ved JDM. Det ble ikke funnet noen tilfeller av cancer hos 35 JDM-pasienter i en retrospektiv populasjonsbasert kohort studie fra Skottland (8). I andre studier er det kun beskrevet enkelttilfeller. Ved DM hos voksne er det funnet en overhyppighet av cancer i forhold til den generelle populasjon, med SIR (standardisert insidensratio) på 3 (9).

### Serologiske forskjeller

- Ved JDM sees sjeldnere positive MSA (myositt spesifikke autoantistoffer) og positive MAA (myositt assosierte autoantistoffer). 10% av barna er MSA positive mot 50% av voksne med DM (10). *Antisyntetasesyndrom* med lungeaffeksjon er derfor også mye sjeldnere ved juvenil enn adult form for DM.

## DIAGNOSTISKE KRITERIER OG KLASSIFIKASJONSKRITERIER FOR JDM

Som for adult DM, benyttes Bohan/Peters *diagnostiske kriterier* fra 1975 for å stille diagnosen JDM. For *sikker* diagnose kreves typisk utsett (Gottron, heliotropi mm.) i tillegg til 3 av de andre 4 Bohan-kriterier: proksimal symmetrisk muskelsvakhet, positiv muskelbiopsi, økte muskelenzymer og myopatiske EMG-forandringer (se under adulte idiopatiske inflammatoriske myopatiske).

I mangel av aksepterte *klassifikasjonskriterier*, har Bohan/Peter-kriteriene også blitt benyttet i kliniske studier. Fordelen med dette har vært at internasjonale studier har vært sammenlignbare mht. pasientmateriale. Et praktisk problem med kriteriene er at det i mange land har vært vanlig å avstå fra muskelbiopsi og EMG ved mistenkt JDM. Årsaken til dette er at undersøkelserne er invasive og kan medføre en belastning for barna. Arbeidet med å utvikle nye internasjonalt aksepterte *klassifikasjonskriterier* for myopatiske er derfor svært viktig også når det gjelder juvenile myopatiske. Spesielt viktig er det å implementere MR-funn og autoantistoff i klassifikasjonskriteriene.

## FOREKOMST OG DEMOGRAFI

Årlig *insidens* av JDM varierer fra 2-4 per million i tre populasjonsbaserte studier (11-13). Det foreligger ingen norske studier, men årlig *insidens* i en nasjonal,

finsk prospektiv studie fra 1994 er 4 per million av juvenil poly- og dermatomyositt i aldersgruppen 0-15 år (14). I en svensk retrospektiv epidemiologisk studie om nevrologiske sykdommer hos barn 0-16 år, fant man en *prevalens* på 14 per million barn for *sikker* JDM – jfr. Bohan/Peter-kriteriene (15). I enkelte tettbygde områder i USA er det funnet ”opphopning” av JDM med en *prevalens* på 56: 1 mill. Forøvrig finnes lite data på *prevalens*. Det foreligger ingen sikre data på om hyppighet av JDM har forandret seg over tid.

Vanligste *debutalder* av JDM er 5-10 år, med topp på 7,6 år (16). I en studie fra Storbritannia var gjennomsnittlig *debutalder* for gutter 6 år, for jenter var det en topp i 6 års alder og en annen i 11 års alder (11). Denne bimodale aldersdistribusjonen for jenter har man også funnet i USA (17). Det er beskrevet JDM hos et 3 mnd gammelt barn, men sykdommen debuterte sjeldent før 2 års alder.

*Kjønn*: I den vestlige del av verden er JDM funnet å være dobbelt så hyppig hos jenter som hos gutter, jente: gutt ratio har variert fra 1,7: 1 til 5: 1 (11,12). Studier fra Japan og Saudi-Arabia har derimot vist en overhyppighet hos gutter, med en jente: gutt ratio på 1: 1,3-1,5 (18,19). Hos barn under 2 år er sykdommen like vanlig hos begge kjønn (11,12,20).

*Geografiske forskjeller*: Det finnes enkelte rapporter som viser at JDM er hyppigere hos mørkhudede (4). Det er også vist opphopning i enkelte geografiske områder i USA (21). Man har av den grunn lurt på om miljøfaktorer er involvert i patogenesen.

## FORLØP OG MORTALITET

Før 1960 var prognosen ved JDM dårlig. 1/3 av pasientene døde av sykdomsrelaterte årsaker, 1/3 utviklet permanent fysisk funksjonshemming (pga. kalsinose og kontrakturer) og 1/3 ble helt friske (22-26). Etter innføring av kortikosteroider i behandlingen på 60-tallet, sank mortalitetsraten til rundt 10%, og i 1986 ble mortalitetsraten beregnet til 2,6% (27). Dødsfall er hyppigst rapportert innen de to første sykdomsårene, og de vanligste dødsårsakene er hjerte-lungesykdom, gastrointestinal blødning og sepsis.

Det er beskrevet 3 ulike forløpsformer ved JDM. 1: *Monosyklisk* med kun en sykdomsperiode med full remisjon 2 år. 2: *Polysyklisk* med gjentatte oppbluss, men med god prognose. 3: *Kronisk persisterende* ofte med komplikasjoner (28,29). Det foreligger lite data på langtidsutkomme ved JDM. I en studie av 65 JDM-pasienter fra Canada hadde 37% et monosyklisk forløp, mens de resterende hadde polysyklisk eller kronisk forløp (28). I en nylig gjennomført multiserer tværssnittsstudie av 557 JDM-pasienter fra 5 land og 30 sentra som ble presentert i abstract-form på den årlige konferansen for American College of Rheumatology, hadde et betydelig antall pasienter fortsatt pågående sykdomsaktivitet 2 år etter diagnose (30). På Revmatologisk avdeling, Rikshospitalet er vi i gang med et

prosjekt der forløp, prediktorer og utkomme hos ca. 60 JDM-pasienter diagnostisert i Norge i perioden 1970-2005 undersøkes. Resultatene fra denne studien er enda ikke klare.

## IMMUNOGENETISKE FAKTORER

JDM oppfattes som en autoimmun sykdom selv om eksakt patogenese er ukjent. Man vet ikke hva som utløser immunreaksjonen hos barn med JDM. Ulike faktorer har vært undersøkt.

### *Genetisk disposisjon/mikrokimerisme*

Det er beskrevet JDM hos eneggede tvillinger (31,32), men familiær opphopning er sjelden. Det er funnet økt frekvens av autoimmun sykdom i familiene til barn med JDM (32).

Juvenil og adult DM deler HLA-risikofaktorer – HLA DRB1 0301 og DQA1 0501. JDM har i tillegg unike protektive faktorer, noe som tyder på ulik patogenese mellom barne og voksen myositt (33). TNF  $\alpha$ -308A allelet er beskrevet som en alvorlighetsfaktor ved JDM hos hvite barn (34). Det er funnet holdepunkt for maternell mikrokimerisme (persisterende celler fra mor hos affiserte barn) i lymfocytter og muskelceller hos gutter med JDM (35,36).

### *Autoantistoffer*

Majoriteten av JDM-pasientene er ANA-positive, men har negative undergrupper. ANA-positivitet ble sett hos 71% av 114 barn med JDM i Storbritannia i en nylig publisert studie. Tilsvarende tall er funnet tidligere (37). Autoantistoffene, som sees hyppig ved voksen myositt f.eks. antisyntetase antistoffer (29% ved adult DM (38)), sees sjeldent hos barna. Det vanligste MSA ved JDM er Anti Mi1. Et nylig identifisert autoantistoff, anti p-155, er beskrevet hos 21-29% av JDM-pasienter i USA (39).

## REFERANSER

1. Pearson CM. Polymyositis. *Annu Rev Med* 1966; **17**: 63-82.
2. Banker BQ, Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. *Medicine* 1966; **45**: 261-89.
3. Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; **23**: 619-55.
4. Medsger TA, Jr, Dawson WN, Jr, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970; **48**: 715-23.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; **292**: 344-7.
6. Pachman LM, Boskey AL. Clinical manifestations and pathogenesis of hydroxyapatite crystal deposition in juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2006; **8**: 236-43.
7. Huemer C, Kitson H, Malleson PN, Sanderson S, Huemer M, Cabral DA et al. Lipodystrophy in patients with juvenile dermatomyositis – evaluation of clinical and metabolic abnormalities. *J Rheumatol* 2001; **28**: 610-5.
8. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; **85**: 41-5.

## *Infeksjoner/vaksiner*

Man har lurt på om JDM kan utløses av infeksjoner hos genetisk disponerte barn. Noen studier har dokumentert infeksjonssykdom i 3-månedersperioden før symptomdebut av JDM. Dette kan støtte at sykdommen er antigendrevet, og trigges av molekylær likhet. Serologisk testing av nydiagnostiserte JDM-barn har imidlertid ikke identifisert spesifikke infeksjose agens. Beta-hemolytiske streptokokker gruppe A (40) og coxsackievirus (41) har vært undersøkt med negativt resultat. En studie kunne ikke påvise noen sammenheng mellom parvovirusinfeksjon og JDM (42). Ulike vaksiner har også vært undersøkt som mulig utløsende faktor ved JDM uten at man har funnet sikre sammenhenger (33).

### *Miljøfaktorer*

Det er påvist opphopning av sykdommen visse steder i USA, men det er ikke kjent om det skyldes klimaforskjeller, miljøfaktorer eller infeksjoner. Soleksponering, spesielt UVB-lys, kan utløse JDM hos noen barn med TNF  $\alpha$ -308A allelet (33). Hos noen pasienter er JDM-utslettet fotosensitivt. Noen studier har vist årstidsvariasjon i debut av JDM (hyppigst vår og sommer), andre studier har ikke vist en slik sammenheng.

## OPPSUMMERING

Inflammatoriske myopatier hos barn er sjeldne sykdommer. Vi antar at det forekommer 2-4 nye tilfeller av JDM årlig i Norge. Forekomsten av juvenil polymyositt er mye lavere. Mortalitetsraten har sunket drastisk, men morbiditeten er fortsatt høy. Man har imidlertid mangelfull kunnskap om langtidsutkommet ved JDM. I Norge har vi en unik mulighet til å oppspore tidligere diagnostiserte JDM-pasienter siden vi har folkeregisteret. Vi tror at vår igangsatte studie med undersøkelse av ca. 60 norske JDM-pasienter vil bidra til ny kunnskap om langtidsutkommet.

9. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; **326**: 363-7.
10. Feldman BM, Reichlin M, Laxer RM, Targoff IN, Stein LD, Silverman ED. Clinical significance of specific autoantibodies in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1996; **23**: 1794-7.
11. Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol* 1995; **34**: 732-6.
12. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003; **49**: 300-5.
13. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; **360**: 1197-202.
14. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, Makela AL, Pietikainen MA, Savolainen HA et al. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol* 1994; **21**: 2143-6.
15. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord* 2000; **10**: 1-9.
16. Sullivan DB, Cassidy JT, Petty RE. Dermatomyositis in the pediatric patient. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 327-31.
17. Pachman LM, Hayford JR, Chung A, Daugherty CA, Pallansch MA, Fink CW et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol* 1998; **25**: 1198-204.
18. Hiketa T, Matsumoto Y, Ohashi M, Sasaki R. Juvenile dermatomyositis: a statistical study of 114 patients with dermatomyositis. *J Dermatol* 1992; **19**: 470-6.
19. Shehata R, al Mayouf S, al Dalaan A, al Mazaid A, al Balaa S, Bahabri S. Juvenile dermatomyositis: clinical profile and disease course in 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999; **17**: 115-8.
20. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, Amoroso L, Dyer A, Lipton R et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2006; **148**: 247-53.
21. Reed AM. Immunogenetic associations in childhood dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2000; **2**: 212-5.
22. Sullivan DB, Cassidy JT, Petty RE, Burt A. Prognosis in childhood dermatomyositis. *J Pediatr* 1972; **80**: 555-63.
23. Miller LC, Michael AF, Kim Y. Childhood dermatomyositis. Clinical course and long-term follow-up. *Clin Pediatr* 1987; **26**: 561-6.
24. Hochberg MC, Lopez-Acuna D, Gittelsohn AM. Mortality from polymyositis and dermatomyositis in the United States, 1968-1978. *Arthritis Rheum* 1983; **26**: 1465-71.
25. Bitnum S, Daeschner CW, Travis LB, Dodge WF, Hopps HC. Dermatomyositis. *J Pediatr* 1964; **64**: 101-31.
26. Wedgwood RJ, Cook CD, Cohen J. Dermatomyositis; Report of 26 cases in children with a discussion of endocrine therapy in 13. *Pediatrics* 1953; **12**: 447-66.
27. Hidano A, Kaneko K, Arai Y, Kikuchi R. Survey of the prognosis for dermatomyositis, with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis. *J Dermatol* 1986; **13**: 233-41.
28. Huber AM, Lang B, LeBlanc CM, Birdi N, Bolaria RK, Malleson P et al. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 541-9.
29. Spencer CH, Hanson V, Singsen BH, Bernstein BH, Kornreich HK, King KK. Course of treated juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 1984; **105**: 399-408.
30. Trail L, Ruperto N, Pilkington C, Maillard SM, Sala E, Oliveira S. The long-term outcome of juvenile idiopathic inflammatory myopathies: a multicenter, multinational study of 557 patients. Abstract, American College of Rheumatology, 2007.
31. Harati Y, Niakan E, Bergman EW. Childhood dermatomyositis in monozygotic twins. *Neurology* 1986; **36**: 721-3.
32. Rider LG, Gurley RC, Pandey JP, Garcia de la Torre I, Kalovidouris AE, O'Hanlon TP et al. Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 1998; **41**: 710-9.
33. Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; **28**: 579-602, vii.
34. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 2368-77.
35. Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. *Lancet* 2000; **356**: 2155-6.

36. Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, Kredich DW. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet* 2000; **356**: 2156-7.
37. Wedderburn LR, McHugh NJ, Chinov H, Cooper RG, Walway F et al. HLA class II haplotype and autoantibody associations in children with juvenile dermatomyositis and juvenile dermatomyositis-scleroderma overlap. *Rheumatology* 2007; **46**: 1786-91.
38. Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M, Hamaguchi Y, Komura K, Hirano T et al. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2007; **34**: 1012-8.
39. 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; **54**: 3682-9.
40. Massa M, Costouros N, Mazzoli F, De Benedetti F, La Cava A, Le T et al. Self epitopes shared between human skeletal myosin and *Streptococcus pyogenes* M5 protein are targets of immune responses in active juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 3015-25.
41. Bowles NE, Dubowitz V, Sewry CA, Archard LC. Dermatomyositis, polymyositis, and Coxsackie-B-virus infection 1. *Lancet* 1987; **1**: 1004-7.
42. Mamyrova G, O'Hanlon TP, Monroe JB, Carrick DM, Malley JD, Adams S et al. Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 3979-87.