

· 标准 · 方案 · 指南 ·

幼年皮炎诊治建议

中华医学会儿科学分会免疫学组

《中华儿科杂志》编辑委员会

一、前言

幼年皮炎(juvenile dermatomyositis, JDM)是儿童期发生的一种慢性自身免疫性炎性肌病,以横纹肌和皮肤非化脓性炎症为主要特征,临床表现为近端肌无力和各种皮疹,消化道和肺等脏器也可以受累^[1]。JDM 相对并不常见,国外报告发病率为 2~4 人/百万儿童^[2-3],女童略多于男童,起病年龄多在 5~14 岁。本病病因不明,目前认为属于免疫复合物血管炎^[4-5],由遗传易感性和环境因素(如感染)共同作用发病^[6-9]。

我国尚没有完整的 JDM 流行病学资料。有些医院未设风湿病科,一些 JDM 患儿仅在皮肤科或神经科就诊,存在不规范诊疗现象。为此,中华医学会儿科学分会免疫学组、《中华儿科杂志》编辑委员会组织专家对国内外 JDM 的文献进行收集、分析和整理,制定 JDM 诊疗建议,为我国儿科临床规范化诊断和治疗 JDM 提供参考。本建议制订过程遵循了循证医学指南撰写的基本原则,并在 2010 年 10 月广东中山全国小儿免疫学术会议,以及 2011 年 8 月西安全国儿童风湿性疾病诊治专题研讨会上收集了免疫学组专家的修改意见,以及部分成人风湿病专家的意见,最终形成共识。由于 JDM 属于少见病,国内外均缺乏证据水平较高的临床研究,在临床诊疗工作中,临床医生还应特别注意治疗个体化。

二、证据来源

1. 检索词:幼年皮炎(juvenile dermatomyositis),幼年炎性肌病(juvenile inflammatory myopathy)和幼年特发性炎性肌病(juvenile idiopathic inflammatory myopathy)。

2. 证据来源:www.guideline.gov/、Cochrane 图书馆、Embase、Medline、Pubmed、www.cnki.net、www.wanfangdata.com.cn、www.cqvip.com,以及中文全文数据库(CHKD)、中国生物医学文献数据库(CBMDisc)、中文生物医学期刊数据库(CMCC)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国循证医学/Cochrane 中心数据库(CEBM/CCD)等。起止时间为 1990-01-01 至 2011-8-23。

3. 检索结果:相关指南 0 篇,Meta 分析 0 篇,RCT 3 篇,综述类 38 篇,其他相关文献 298 篇,依照叙述性文献综述和系统评价的原则,实际引用 66 篇。未查询到符合要求的中文资料。

三、证据水平和推荐等级

本建议参照英国 Cochrane 中心 2001 年提出的证据水平和推荐等级分级建议,将证据水平分为 I、II、III、IV 和 V,共 5 个等级,推荐等级分为 A、B、C 和 D,共 4 个等级(表 1)。本建议中以[证据水平/推荐等级]方式标注。

表 1 证据水平和推荐等级分级

研究设计状况	证据水平	推荐等级
同质 RCT 的系统评价或单个 RCT	I	A
同质队列研究的系统评价或单个队列研究	II	B
同质病例对照研究的系统评价或单个病例对照	III	B
病例系列研究(包括低质量队列和病例对照研究)	IV	C
基于经验未经严格论证的专家意见	V	D

四、临床表现

本病多隐匿发生,部分患儿起病较急。全身症状包括低热、乏力、周身不适、体重下降和食欲减退等^[10]。

1. 肌无力:几乎所有患者均可出现不同程度的近端肌群对称性肌无力而深腱反射存在。受累肌肉偶尔呈现水肿性,甚至出现全身水肿^[11]。患儿有时会主诉肌肉疼痛、触痛或僵硬感。常首发于下肢近端肢带肌,渐累及肩带肌和双臀近端肌群。临床表现为行走困难、上下楼梯、起床或下蹲后起立困难(Gower 征阳性);不能举臂、梳头、穿衣等。颈前屈肌和背部肌群受累可致平卧抬头和竖颈困难(婴幼儿更突出),或不能维持正常坐姿,罕见面肌和眼外肌受累。部分患儿可有咽喉以及食道受累,出现发声困难、声音嘶哑、吞咽困难,有突然误吸危险,鼻音或液体从鼻孔返流出应高度警惕。少数可因胸廓和呼吸肌受累出现呼吸困难。疾病后期或骤然起病者可有远端肌肉受累,晚期可出现肌萎缩。

2. 皮肤改变:儿童炎性肌病几乎都伴有皮疹,不伴皮疹的多肌炎罕见。皮损程度与肌肉病变严重程度可不平行。少数患者皮疹先于肌无力出现。更为少见的是仅有典型皮疹,却始终没有肌病证据,称为“无肌病的皮炎(dermatomyositis sine myositis 或 amyopathic dermatomyositis)”^[12]。向阳疹(heliotrope)和 Gottron 丘疹是 JDM 最常见的两种特征性皮疹,前者为伴眶周水肿的眼睑和面颊紫罗兰色皮疹,后者多见于掌指关节、指间关节、肘或膝关节伸面,急性期表现为肥厚性的淡红色鳄鱼皮样丘疹,慢性期呈萎缩性的色素减退性丘疹。皮损的基本病变为血管

炎,早期可有皮肤和皮下组织水肿,后期表皮变薄、皮肤附属结构萎缩,出现脱发和毛细血管扩张。80% JDM 起病初期即可见甲皱毛细血管改变^[13],严重的血管病变可致皮肤和黏膜溃疡形成。20%~30% JDM 可发生皮肤和肌组织的钙质沉着,可伴随严重的局部受累肌组织萎缩。普遍性的钙质沉着主要见于疾病后期、未经治疗或治疗不充分的患者,个别在病初可以见到钙化^[10,14-15]。脂肪营养障碍也是慢性期皮肤改变,可为全身性、局灶性或单侧受累,表现为慢性进展性皮下和内脏脂肪丢失,常见于上身及面部,可伴多毛、黑棘皮症、阴蒂肥大、肝脂肪变性、糖耐量异常以及高甘油三脂血症等^[16-17]。

3. 其他:部分患儿可有有关节痛或轻度一过性非侵蚀性关节炎(23%~58%),常见于病程前 6 个月。消化道受累(22%~37%)除上述吞咽困难和食物反流外,还可出现腹痛、便秘、腹泻、消化道溃疡、出血甚至穿孔。肺脏受累(7%~43%)可以为间质性肺炎、吸入性肺炎/肺不张或继发感染性肺炎。心脏受累罕见,可导致扩张性心肌病、充血性心力衰竭、心包积液和传导阻滞等。中枢神经系统受累可有惊厥发作。其他少见症状有肝脾肿大、视网膜炎、虹膜炎和肾脏受累等。伴发恶性肿瘤罕见^[18-20]。

五、病程分期

JDM 的病程大致可分为前驱期、急性进展期、稳定期和恢复期四个阶段:首先是数周至数月的前驱期,主要包括一些非特异症状;随后为数天至数周的急性进展期,出现特征性的近端肌无力和皮疹;稳定期的肌炎和皮疹往往持续 1~2 年;恢复期出现肌萎缩和关节挛缩,伴或不伴钙化^[21]。

六、辅助检查

1. 血清骨骼肌肌酶:绝大多数患者在疾病活动期可出现不同程度的肌酶活性增高。肌酶包括肌酸激酶(CK)、醛缩酶(ALD)、乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)等,其中以 CK 最敏感。肌酶活性增高表明肌细胞膜通透性增加,可用于诊断、监测疗效及评价预后。疾病晚期肌肉广泛萎缩无活动性肌病时,肌酶水平可为正常。

2. 核磁共振成像(MRI)^[21-22]:对早期肌组织病变和钙质沉着敏感。采用 T2 加权和压脂序列可以清楚显示病变范围,提高心电图及肌活检的阳性率。虽然 JDM 临床表现为对称性近端肌肉受累,但 MRI 可以呈现不均匀和不对称性。MRI 阳性改变在一些血清肌酶正常的 JDM 中亦不少见。因此,可用于评估疾病活动性、累及损害和对治疗的反应^[23]。

3. 心电图(EMG):绝大多数患者出现肌源性损害的表现,典型的肌电图呈三联征:①插入性电位增加、纤颤波、正锐波;②自发异常的高频放电;③低幅、短时限的多项动作电位。自发性电活动是疾病活动性指标。EMG 与肌力和骨骼肌肌酶水平有相关性。

4. 骨骼肌活检:常见取材部位如股四头肌和三角肌等,选择有压痛和中等无力的肌肉取材可提高阳性率,必要时可多部位取材。由于 EMG 检查能导致组织病理学改变而使得

解释活检结果复杂化,尽量选择行 EMG 的对侧肢体取材。肌肉病理改变:灶性淋巴细胞浸润;骨骼肌小血管免疫复合物性血管炎,非炎性血管病变区域 IgM、C3d 和纤维素呈弥漫性(偶尔呈颗粒状)沉积;肌纤维变性和再生,肌束大小不等;愈合阶段坏死区域逐渐被增生的结缔组织和脂肪组织取代,导致肌纤维体积改变。

5. 甲皱毛细血管显微镜检查:半数 JDM 可出现异常,表现为毛细血管祥扭曲、管壁增厚、周围血管缺失和毛细血管祥呈树枝状簇集等现象^[13,24]。

6. 其他:血沉多数正常。合并消化道出血时可有贫血及白细胞增高。60% 出现抗核抗体阳性,肌炎特异性抗体如抗 Jo-1、信号识别颗粒抗体等阳性率低^[25]。呼吸肌受累时肺功能检查可以显示限制性通气障碍。高分辨 CT 用以检查是否合并肺间质病变,但在临床分期上肺功能异常,特别是弥散度的异常可先于影像学出现^[26-27]。X 线平片可以确定骨骼肌钙化范围。

七、诊断要点

具备对称性四肢近端肌无力、特征性皮肤改变和肌酶增高的典型病例诊断并不困难。目前仍沿用 Bohan 和 Peter (1975) 提出的诊断标准^[28]:(1)在数周至数月内,对称性近端肌(肢带肌和颈屈肌)进行性无力,伴或不伴吞咽困难和呼吸肌无力;(2)血清骨骼肌肌酶谱升高,特别是 CK 升高;(3)EMG 有三联征改变;(4)骨骼肌活检病理组织学异常;(5)特征性的皮肤损害。

对于儿童患者,具备第(5)条:①再加其中的 3 项或 4 项可确诊为 JDM;②加上其中的 2 项可能为 JDM;③加上其中的 1 项为可疑 JDM。

有学者主张以 MRI 替代有创的 EMG 和骨骼肌活检用于 JDM 的诊断^[29]。

八、鉴别诊断

1. 感染性肌病:流感病毒 B 导致的急性肌炎腓肠肌疼痛明显,常于 1~4 周内迅速缓解。还需要与旋毛虫、弓形虫、柯萨奇病毒 B 感染以及脊髓灰质炎和吉兰-巴雷综合征相鉴别。

2. 肌营养不良症:起病隐袭,缓慢进展,肌无力从肢体远端开始,无肌肉压痛,不伴皮疹。有家族遗传史,一级亲属血清肌酶增高。

3. 其他弥漫性结缔组织病:一些弥漫性结缔组织病可在不同阶段有肌炎的表现,25% 的硬皮病患儿可有肌炎,硬皮病的早期皮肤改变与 JDM 大相径庭,为位于掌指关节近端任何部位的硬皮性皮肤变化,该皮肤表现也是硬皮病最为主要的诊断标准之一,因此,早期鉴别诊断并非困难。还可通过自身抗体谱和临床表现不同与系统性红斑狼疮及混合性结缔组织病等相鉴别。

4. 重症肌无力:反复运动后肌力下降明显,晨轻暮重,无 JDM 的皮疹。血清肌酶、肌活检正常,血清抗乙酰胆碱受体抗体和新斯的明试验阳性。

5. 横纹肌溶解症:急性感染、钝性外伤或挤压伤后发生,

起病急骤,出现明显肌无力、肌红蛋白尿,甚至少尿和肾功能不全。

6. 其他:先天性肌病、肌强直症、代谢性和内分泌肌病(如甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退症)以及疫苗、药物、生长激素、骨髓移植所致的肌病等。

九、疾病活动性和累积损害的评估

1. 评估系统:为便于对患儿进行随访和不同临床研究间的比较,国际上采用一系列指标对 JDM 患儿进行评估^[23, 30-38]:医生/家长/患者整体评估采用 10 cm 视觉模拟评分(VAS)或 Likert 量表;肌力评估采用儿童肌炎评定量表(CMAS)或徒手肌力测试(MMT);生长发育指标如身高、体重和第二性征等;活动性整体评估采用活动性评分(DAS)或肌炎活动性评估(MDAA);损害整体评估采用肌炎损害指数(MDI);功能性评估采用儿童健康评价问卷(C-HAQ)等。

2. 高危病征:血管炎的严重程度是重要的危险因素。对应的一些症状或体征提示疾病活动性的同时具备高危病征和远期预后的意义^[13, 19-20, 39]。这些高危病征分别是:

(1) 皮肤黏膜损伤相关:①突出的皮下水肿,呈全身性,是疾病严重进展的体征;②黏膜或甲皱毛细血管病是疾病活动和病情进展的重要标志,毛细血管的密度减少或迂曲断裂强烈提示损伤的活动性;③溃疡形成则明确提示疾病的严重性、潜在的致命性和持续的肌无力。

(2) 肌损伤相关:①膈肌和咽肌受累时患儿会出现咽下和发声困难,表现为哭声的变化、哺乳困难、鼻音和液体从鼻孔返流所致的液体性咳嗽[即源于吞咽困难的“饮水咳嗽”,咳嗽的声音如流动的液体(cough sounds like fluid)]。②胃肠道血管病,临床表现可以有溃疡、出血、肠壁囊样积气征或穿孔。持续性或进展性严重腹痛提示危及生命的潜在可能性。③心肌和呼吸肌损伤严重时可影响呼吸功能和心功能。

(3) 皮疹和骨骼肌以外的表现:间质性肺病的出现提示远期预后不良,提倡早期进行包括弥散度的肺功能检查。

十、治疗原则及方案

(一) 一般治疗

包括急性期卧床休息,进行肢体被动运动,以防肌肉萎缩,病情稳定后进行积极康复锻炼,以尽可能恢复功能、减少挛缩^[40];给予高热量、高蛋白以及含钙丰富饮食和适量补充维生素 D,减少骨量丢失和骨折发生;有吞咽困难者必要时予鼻饲以保护气道;避免紫外线暴露;预防感染等。

(二) 药物治疗原则

主要采用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗。初始治疗使用一线药物(泼尼松、甲泼尼龙和甲氨蝶呤等);对于重症或高危患儿,难治性 JDM、对甲氨蝶呤反应不佳、初始治疗效果不好或有不良反应者,以及低龄幼儿的治疗可采用激素联合二线药物(丙种球蛋白、环孢素或硫唑嘌呤等)或三线药物(环磷酰胺、霉酚酸酯、他克莫司和利妥昔单抗或肿瘤坏死因子- α 拮抗剂等)^[41-43]。当联合较强的免疫抑制剂(非生物制剂)治疗时,应根据患儿的个体情况调整糖皮质激素和免

疫抑制剂的剂量^[39]。针对危重病例可辅助血浆置换治疗。

1. 肾上腺糖皮质激素:随着激素的使用,JDM 的病死亡率由原来的 33% 降至 2%^[39]。

①泼尼松 初始根据病情轻重给予 1~2 mg/(kg·d),最大 60 mg/d,晨起顿服,重症可分次口服。通常足量用药 1~2 个月。病情缓解后开始按每 2 周减初始剂量的 10% 调整。以后根据病情缓慢减量至最小维持剂量(不低于生理替代剂量),总疗程一般不少于 2 年^[13, 42-46]。[II/A]

②静脉注射大剂量甲泼尼龙(IVMP) 病情进展迅速或有呼吸困难、吞咽困难、发声困难及消化道血管病变者,可采用 IVMP 10~30 mg/kg/d(最大量 1 g/d),共 3 天,然后口服泼尼松(同上)^[44-46]。[II/B]

2. 免疫抑制剂:

①甲氨蝶呤(MTX):为首选的免疫抑制剂,10~15 mg/(m²·周),口服或皮下注射。早期使用可提高疗效、改善预后、减少钙化,并可减少皮质类固醇的用量。MTX 主要不良反应有肝酶增高、骨髓抑制、口腔炎等。用药期间应定期检查血常规、肝功能和肺功能(特别是弥散功能)。疗效不佳或出现不良反应可选用其他免疫抑制剂^[13, 47-49] [II/B]。

②环孢素 A(CsA):3~5 mg/(kg·d),分两次口服。激素抵抗或伴肺间质病变是用药指征。主要不良反应如高血压和多毛等^[50-51] [III/B]。使用中应控制全血药物谷浓度(C0)和峰浓度(C2),把握相关副作用,特别是肾毒性,建议在使用前测定 2 次血清肌酐的基线水平,并动态监测。病情缓解后,可逐渐减至维持剂量。

③硫唑嘌呤(AZA):2~3 mg/(kg·d),仅用于 MTX 或 CsA 治疗无效者。不良反应主要为血细胞减少,需定期监测血常规^[52] [IV/C]。

④环磷酰胺:可采用静脉冲击 [IV/C]。在病情获得缓解后,可按序贯治疗的一般原则选择其他一线或二线药物,或患者既往有效的方案。主要用于合并血管炎、肺间质病变或中枢神经系统受累者。主要不良反应有骨髓抑制、出血性膀胱炎、生殖毒性以及诱发恶性肿瘤等^[53]。

⑤霉酚酸酯:30~40 mg/kg/d,分两次口服^[54-55] [IV/C]。

⑥他克莫司:0.1~0.15 mg/(kg·d),分两次口服。使用中以控制全血药物浓度为必要条件,全血药浓度范围 5~15 μ g/L,目标全血药谷浓度(C0)维持在 10 μ g/L,疗程应不少于 6 个月^[56]。[IV/C]

3. 静脉注射丙种球蛋白(IVIG):1~2 g/(kg·月),应用 4~6 个月,对肌力和皮疹均有明显改善效果,用于难治性的激素耐药或依赖者,特别适合于疾病进展迅速,包括吞咽困难者,且无明显不良反应^[40, 57] [II/B]。

4. 生物制剂:近年生物制剂开始用于重症、难治性 JDM 的治疗,如利妥昔单抗和 TNF- α 拮抗剂等,确切疗效有待大样本随机对照研究来进一步证实^[58-60] [IV/C]。

5. 特殊情况的治疗:不伴皮肤以外的系统或器官损伤,或皮肤局部治疗未获得改善时,建议医生在选择升级治疗前

还须权重风险与疗效关系。

①皮肤病变:羟氯喹 3~6 mg/(kg·d),应用防晒剂,局部激素外用等^[61] [Ⅲ/B]。

②严重的钙质沉积:有报道采用英夫利昔单抗^[60]或沙利度胺^[62]治疗获得成功的个案。无效者可外科手术治疗 [Ⅳ/C]。

③无肌病性皮肌炎:监测肌力及肌酶的变化,一般只需外用激素,无效者可加用羟氯喹^[61]。 [Ⅲ/B]

十一、预后

在儿童风湿病中,依据标准化死亡率比(standardized mortality ratios, SMRs),尽管有报告 JDM 的病死率仅次于系统性红斑狼疮^[63] [Ⅳ/C],而且推测严重病例死亡实际情况要高于统计报告^[64] [Ⅱ/B],但 JDM 的预后好于成人皮肌炎(DM)^[65]。早期诊断、早期治疗,以及激素和免疫抑制剂的合理应用,使 JDM 的生存率有了明显的提高,并可获得良好的生活质量,目前病死率不足 2%^[38]。影响预后的因素主要包括:早期未能及时治疗,早期出现或持续存在的高危病征未得到控制。如钙化持续存在,可导致严重的残疾。

(胡坚 李崇巍 胡秀芬 周南 执笔)

参与本建议审定的专家:杨锡强 何晓晔 李成荣 赵晓东 胡坚 宋红梅 李永柏 吴凤歧 吴小川 张秋业 唐雪梅 胡秀芬 周南

参考文献

[1] Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*, 1997, 23: 619-655.

[2] Symmons DP, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: Results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol*, 1995, 34:732-736.

[3] Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, 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, 49:300-305.

[4] Tezak Z, Hoffman EP, Lutz JL, et al. Gene expression profiling in DQA1*0501 + children with untreated dermatomyositis: A novel model of pathogenesis. *J Immunol*, 2002, 168: 4154-4163.

[5] Pachman LM. Juvenile dermatomyositis: Immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28: 579-602.

[6] Reed AM, Pachman LM, Hayford J, et al. Immunogenetic studies in families of children with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*, 1998, 25: 1000-1002.

[7] Pachman LM, Fedczyna TO, Lechman TS, et al. Juvenile dermatomyositis: The association of the TNF alpha-308A allele and disease chronicity. *Curr Rheumatol Rep*, 2001, 3: 379-386.

[8] Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, et al. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet*, 2000, 356: 2156-2157.

[9] Reed AM, McNallan K, Wettstein P, et al. Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis? *J Immunol*, 2004, 172: 5041-5046.

[10] Pachman LM. Juvenile dermatomyositis. Pathophysiology and disease expression. *Pediatr Clin North Am*, 1995, 42: 1071-1098.

[11] Chandrakasan S, Singh S, Ratho RK, et al. Anasarca as the presenting manifestation of parvovirus B19 associated juvenile dermatomyositis. *Rheumatol Int*, 2009 Mar;29(5):565-567.

[12] Plamondon S, Dent PB. Juvenile amyopathic dermatomyositis: Results of a case finding descriptive survey. *J Rheumatol*, 2000, 27: 2031-2034.

[13] Bathish M, Feldman BM. Juvenile dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep*, 2011, 13: 216-224.

[14] Pachman LM, Hayford JR, Chung A, et al. Juvenile dermatomyositis at diagnosis: clinical characteristics of 79 children. *J Rheumatol*, 1998; 25: 1198-1204.

[15] Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28: 833-857.

[16] Huang JL. Juvenile dermatomyositis associated with partial lipodystrophy. *Br J Clin Pract*, 1996, 50:112-113.

[17] Bingham A, Mamyrova G, Rother KI, et al. Predictors of acquired lipodystrophy in juvenile-onset dermatomyositis and a gradient of severity. *Medicine (Baltimore)*, 2008, 87: 70-86.

[18] Feldman BM, Rider LG, Reed AM, et al. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet*, 2008, 371:2201-2212.

[19] Rosa Neto NS, Goldenstein-Schainberg C. 1. Juvenile dermatomyositis: review and update of the pathogenesis and treatment. *Rev Bras Reumatol*, 2010, 50:299-312.

[20] Lowry CA, Pilkington CA. Juvenile dermatomyositis: extramuscular manifestations and their management. *Current Opinion in Rheumatology*, 2009, 21 :575-580.

[21] Hilário MO, Yamashita H, Lutti D, et al. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies: the value of magnetic resonance imaging in the detection of muscle involvement. *Sao Paulo Med J*, 2000, 118: 35-40.

[22] Tzaribachev N, Well C, Schedel J, et al. Whole-body MRI: a helpful diagnostic tool for juvenile dermatomyositis case report and review of the literature. *Rheumatol Int*, 2009, 29: 1511-1514.

[23] Ruperto N, Pistorio A, Ravelli A, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Criteria to define response to therapy in paediatric rheumatic diseases. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67 Suppl1:125-131.

[24] Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, et al. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: A prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62:444-449.

[25] Feldman BM, Reichlin M, Laxer RM, et al. Clinical significance of specific autoantibodies in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*, 1996, 23: 1794-1797.

[26] Morinishi Y, Oh-Ishi T, Kabuki T, et al. Juvenile dermatomyositis: clinical characteristics and the relatively high risk of interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*, 2007, 17:413-417.

[27] Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest*, 2009, 136:1341-1347.

[28] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*, 1975, 292:344.

[29] Brown VE, Pilkington CA, Feldman BM, et al. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45: 990-993.

[30] Lovell DJ, Lindsley CB, Rennebohm RM, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. II. The Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS): a quantitative tool for the evaluation of muscle function. *Arthritis Rheum*, 1999, 42: 2213-2219.

[31] Huber AM, Feldman BM, Rennebohm RM, et al. Validation and clinical significance of the Childhood Myositis Assessment Scale for assessment of muscle function in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*, 2004, 50:1595-1603.

- [32] Jain M, Smith M, Cintas H, et al. Intra-rater and inter-rater reliability of the 10-point manual muscle test (MMT) of strength in children with juvenile idiopathic inflammatory myopathies (JIIM). *Phys Occup Ther Pediatr*, 2006, 26;5-17.
- [33] Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA, et al. The Cutaneous Assessment Tool (CAT): development and reliability in juvenile idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46;1606-1611.
- [34] Huber AM, Dugan EM, Lachenbruch PA, et al. Preliminary validation and clinical meaning of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2008, 59;214-221.
- [35] Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, et al. The provisional Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism disease activity core set for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis: a prospective validation study. *Arthritis Rheum*, 2008, 59;4-13.
- [36] Bode RK, Klein-Gitelman MS, Miller ML, et al. Disease activity score for children with juvenile dermatomyositis: reliability and validity evidence. *Arthritis Rheum*, 2003, 49;7-15.
- [37] Rider LG, Feldman BM, Perez MD, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. *Arthritis Rheum*, 1997, 40;1976-1983.
- [38] Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, et al. Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis. *J Rheumatol*, 2003, 30;603-617.
- [39] Ravelli A, Trail L, Ferrari C, et al. Long-term outcome and prognostic factors of juvenile dermatomyositis: a multinational, multicenter study of 490 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62;63-72.
- [40] Maillard SM, Jones R, Owens CM, et al. Quantitative assessments of the effects of a single exercise session on muscles in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2005, 53;558-564.
- [41] Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*, 1997, 23;619-655.
- [42] Zipitis CS, Baidam EM, Ramanan AV. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5;1509-1515.
- [43] Stringer E, Bohnsack J, Bowyer SL, et al. Treatment approaches to juvenile dermatomyositis (JDM) across North America: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) JDM Treatment Survey. *J Rheumatol*, 2010, 37;1953-1961.
- [44] Seshadri R, Feldman BM, Ilowite N, et al. The role of aggressive corticosteroid therapy in patients with juvenile dermatomyositis: a propensity score analysis. *Arthritis Rheum*, 2008, 59;989-995.
- [45] Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F, et al. Complete and sustained remission of juvenile dermatomyositis resulting from aggressive treatment. *Arthritis Rheum*, 2009, 60;1825-1830.
- [46] Huber AM, Giannini EH, Bowyer SL, et al. Protocols for the initial treatment of moderately severe juvenile dermatomyositis: results of a Children's Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Conference. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62;219-225.
- [47] Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum*, 2005, 52;3570-3578.
- [48] Al-Mayouf S, Al-Mazyed A, Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol*, 2000, 19;138-141.
- [49] Sato JO, Sallum AM, Ferriani VP, et al. A Brazilian registry of juvenile dermatomyositis: onset features and classification of 189 cases. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27;1031-1038.
- [50] 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;371-374.
- [51] Saadeh C, Bridges W, Burwick F. Dermatomyositis: remission induced with combined oral cyclosporine and high-dose intravenous immune globulin. *South Med J*, 1995, 88;866-870.
- [52] Singh S, Bansal A. Twelve years experience of juvenile dermatomyositis in North India. *Rheumatol Int*, 2006, 26;510-515.
- [53] Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43;491-496.
- [54] Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology*, 2005, 44;386-389.
- [55] Rouster-Stevens KA, Pachman L. Mycophenolate mofetil in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54;S680.
- [56] Hassan J, van der Net JJ, van Royen-Kerkhof A. Treatment of refractory juvenile dermatomyositis with tacrolimus. *Clin Rheumatol*, 2008, 27;1469-1471.
- [57] 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;1993-2000.
- [58] Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum*, 2007, 56;3107-3111.
- [59] Miller ML, Smith R, Abbott KA, et al. Use of Etanercept in chronic juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2002, 44 (Supplement); S306.
- [60] Riley P, McCann LJ, Maillard SM, et al. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology*, 2008, 47;877-880.
- [61] Olson NY, Lindsley CB. Adjunctive use of hydroxychloroquine in childhood dermatomyositis. *J Rheumatol*, 1989, 16;1545-1547.
- [62] Miyamae T, Sano F, Ozawa R, et al. Efficacy of thalidomide in a girl with inflammatory calcinosis, a severe complication of juvenile dermatomyositis. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2010, 8;6.
- [63] Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum*, 2010, 62;599-608.
- [64] Martin N, Krol P, Smith S, et al. A national registry for juvenile dermatomyositis and other paediatric idiopathic inflammatory myopathies: 10 years' experience; the Juvenile Dermatomyositis National (UK and Ireland) Cohort Biomarker Study and Repository for Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50;137-145.
- [65] Na SJ, Kim SM, Sunwoo IN, et al. Clinical characteristics and outcomes of juvenile and adult dermatomyositis. *J Korean Med Sci*, 2009, 24;715-721.

(收稿日期:2012-02-15)

(本文编辑:关卫屏)