

# KLINIČKI AMIOPATSKI DERMATOMIOZITIS SA PROGRESIJOM U KLASIČAN DERMATOMIOZITIS – DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI IZAZOV – PRIKAZ SLUČAJA

## CLINICALLY AMYOPATHIC DERMATOMYOSITIS PROGRESSING INTO CLASSIC DERMATOMYOSITIS – DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGE – A CASE REPORT

Danilo KUZMAN<sup>1,2</sup>, Ljuba VUJANOVIĆ<sup>1,2</sup>, Dunja VESKOVIĆ<sup>1,2</sup>, Jelena BULAJIĆ<sup>1,2</sup>, Aleksandra Fejsa LEVAKOV<sup>1,3</sup>, Aleksandra MATIĆ<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad

<sup>2</sup>Univerzitetski Klinički centar Vojvodine, Klinika za kožno-venerične bolesti, Novi Sad

<sup>3</sup>Univerzitetski Klinički centar Vojvodine, Centar za patologiju i histologiju, Novi Sad

<sup>4</sup>Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

<sup>1</sup>University of Novi Sad, Novi Sad, Faculty of Medicine, Novi Sad

<sup>2</sup>University Clinical Centre of Vojvodina, Clinic of Dermatovenereology, Novi Sad

<sup>3</sup>University Clinical Centre of Vojvodina, Pathology and Histology Centre, Novi Sad

<sup>4</sup>Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Pediatric Clinic, Novi Sad

Correspondence: Danilo Kuzman, E-mail: danilo.kuzman@mf.uns.ac.rs

UDC 616.5-002-07/-08

### Sažetak

**Uvod.** Termin klinički amiopatski dermatomiozitis koristi se u slučajevima postojanja kutanih nalaza koji odgovaraju dermatomiozitisu i odsustva kliničkih znakova miopatije. U toku bolesti kod pacijenata se mogu razviti mišićni simptomi te progredirati u klasični dermatomiozitis što se javlja u oko 13% slučajeva. EULAR/ACR kriterijumi klasifikacije za adultne i juvenilne idiopatske inflamatorne miopatije i njihove glavne podgrupe iz 2017. godine imaju ograničenu primenljivost kod pacijenata sa kliničkim amiopatskim dermatomiozitisom. S obzirom na nedostatak randomizovanih kliničkih ispitivanja, preporuke za terapiju oslanjaju se uglavnom na prikaze slučajeva i serije slučajeva. **Prikaz slučaja.** Predstavljamo pacijentkinju starosti 60 godina sa eritematoznim i edematoznim plakovima u periorbitalnoj i centrofacijalnoj regiji i poikilodermom u presteralnoj regiji i spoljašnjem delu leve nadlaktice, bez sistemskih manifestacija i maligniteta. Prethodno je lečena pod dijagnozom kontaktnog dermatitisa. Laboratorijski i elektromiografski parametri nisu pokazali znake zahvatanja mišića, a histopatološka analiza kože je išla u pravcu dijagnoze dermatomiozitisa, međutim, naš pacijent nije ispunio EULAR/ACR kriterijume. S obzirom na to da nije bilo kliničkog odgovora na sistemsku terapiju antimalaricima, ista je zamenjena metotreksatom uz delimičnu regresiju kožnih lezija. Nakon 16 meseci od pojave bolesti i tokom trajanja terapije metotreksatom, pacijentkinja je razvila mišićnu slabost što je potvrđeno EMG-om, ali su mišićni enzimi ostali u referentnom opsegu. Primenjene su visoke doze glukokortikoidne terapije i azatioprin, ali zbog progresije mišićne slabosti i incipientne lezije jetre izazvane lekom, azatioprin je zamenjen ciklosporinom. Ova terapija je rezultirala značajnim poboljšanjem mišićne snage i potpunom regresijom kožnih lezija. **Zaključak.** Naglašavamo ograničenu primenljivost EULAR/ACR kriterijuma klasifikacije kod pacijenata sa klinički amiopatskim dermatomiozitisom i insuficijenciju relevantnih algoritama lečenja. Ističemo da moguća progresija u klasični dermatomiozitis ne mora biti praćena povećanjem mišićnih enzima koji se obično koriste za skrining početka mišićne bolesti. Na kraju, potvrđujemo efikasnost ciklosporina u bolesti rezistentnoj na terapiju.

**Ključne reči:** dermatomiozitis; klasifikacija; dijagnoza; antimalarici; metotreksat; ciklosporin; ishod lečenja

## Abstract

**Introduction.** Clinically amyopathic dermatomyositis is characterized by cutaneous manifestations consistent with dermatomyositis without clinical signs of myopathy. Muscle involvement may develop over time, progressing to classic dermatomyositis in approximately 13% of cases. The 2017 EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups have limited applicability in clinically amyopathic dermatomyositis. Due to the absence of randomized clinical trials, treatment recommendations rely primarily on case reports and case series. **Case report.** We present a 60-year-old female with erythematous and edematous plaques in the periorbital and midfacial regions, along with poikiloderma on the presternal area and the outer aspect of the left upper arm, without systemic involvement or malignancy. Initially misdiagnosed as contact dermatitis, she showed no laboratory or electromyographic signs of muscle involvement, while skin histopathology confirmed dermatomyositis. Despite not meeting EULAR/ACR criteria, clinically amyopathic dermatomyositis was diagnosed. Systemic antimalarial therapy was ineffective, necessitating a switch to methotrexate, which led to partial regression of skin lesions. After 16 months, while on methotrexate, the patient developed muscle weakness confirmed by EMG, though muscle enzyme levels remained within the reference range. High-dose glucocorticoids and azathioprine were initiated, but due to progressive muscle weakness and incipient drug-induced hepatic injury, azathioprine was replaced with cyclosporine, leading to significant muscle strength improvement and complete resolution of skin lesions. **Conclusion.** The case underscored the limitations of the 2017 EULAR/ACR classification criteria in clinically amyopathic dermatomyositis and highlights the absence of standardized treatment protocols. Additionally, we emphasize that possible progression to classic dermatomyositis may occur without muscle enzyme elevation, challenging conventional screening methods. Finally, we confirm the efficacy of cyclosporine in refractory cases.

**Key words:** Dermatomyositis; Classification; Diagnosis; Antimalarials; Methotrexate; Cyclosporine; Treatment Outcome

## Uvod

*Dermatomiozitis (DM) je autoimunska bolest vezivnog tkiva koja predstavlja vrstu idiopatske inflamatorne mioopatije. Karakteriše se prisustvom različitih kutanih manifestacija koje mogu i ne moraju biti praćene heterogenim sistemskim manifestacijama, uključujući i prisustvo miozitisa [1].*

*Klinički amiopatski dermatomiozitis (CADM) termin je koji se koristi u slučajevima postojanja kutanih nalaza koji odgovaraju DM-u i odsustva kliničkih znakova mioopatije. Procenjuje se da CADM čini oko 20% svih slučajeva DM-a i da se javlja sa većom prevalencijom kod žena [2]. Pacijenti sa CADM mogu razviti mišićne simptome u toku trajanja bolesti te progredirati u klasičan dermatomiozitis (CDM), što je zabeleženo u oko 13% svih slučajeva CADM-a [3].*

*Postavljanje dijagnoze CADM-a decenijama je predstavljalo klinički izazov. Prve kriterijume za klasifikaciju amiopatskog dermatomiozitisa predložio je Sontheimer (Sontheimer) 2002. godine [4]. Načешće korišćeni kriterijumi za klasifikaciju adultnih i juvenilnih idiopatskih inflamatornih mioopatija i njihovih glavnih podgrupa su u današnje vreme kriterijumi Evropske alijanse asocijacija za reumatologiju Američkog koledža za reumatologiju (EULAR/*

## Introduction

Dermatomyositis (DM) is an autoimmune connective tissue disease that represents a type of idiopathic inflammatory myopathy. It is characterized by distinctive cutaneous manifestations, which may or may not be accompanied by heterogeneous systemic involvement, including myositis [1].

Clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) refers to cases of DM-consistent cutaneous findings but without clinical signs of myopathy. It is estimated that CADM accounts for approximately 20% of all DM cases, with a higher prevalence in females [2]. While CADM may remain non-progressive, about 13% of cases eventually develop muscle involvement, transitioning to classic dermatomyositis (CDM) [3].

Diagnosing CADM has long been a clinical challenge. The first classification criteria for amyopathic dermatomyositis were proposed by Sontheimer in 2002 [4]. Currently, the most widely used classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups are the 2017 European Alliance of Associations for Rheumatology/ American College of Rheumatology (EULAR/ACR) classification criteria.

ACR) iz 2017. godine, ali njihova primenljivost kod pacijenata sa CADM-om ostaje ograničena [5, 6]. Predložena terapija za kožnu komponentu DM-a uključuje fotoprotektivne mere uz topikalne kortikosteroide ili inhibitore kalci- neurina. Međutim, većina pacijenata zahteva sistemsku terapiju radi kontrole bolesti, pri čemu su hidrosiklorokvin i metotreksat naj- češće upotrebljavani lekovi. Terapija prvog izbora za mišićnu komponentu DM-a je prime- na sistemskih glukokortikoida u različitim te- rapijskim režimima, sa imunospresivima ili bez njih kao što su metotreksat i azatioprin, pri čemu se pacijenti koji ne reaguju adekvatno smatraju rezistentnim na terapiju [7].

S obzirom na nedostatak randomizovanih ili kontrolisanih kliničkih ispitivanja, terapijski pristup za CADM nije jasno utvrđen u poređe- nju sa CDM-om. Ne postoji konsenzus o te- rapiji prvog izbora za CADM jer su preporuke za terapiju pretežno zasnovane na prikazima i serijama slučajeva. Sistematska analiza spro- vedena 2018. godine imala je za cilj da utvrdi koji su terapijski modaliteti korišćeni za odras- le pacijente sa CADM-om, pri čemu nije utvr- đen jedinstveni tretman koji bi bio odgovara- jući za sve pacijente [8].

### Prikaz slučaja

Prikazujemo 60-godišnju ženu koja je prethodno lečena sistemskim antihistaminici- ma, glukokortikoidima i topikalnim steroidima pod dijagnozom kontaktnog dermatitisa zbog bilateralnog eritema i edema gornjih kapaka i periorbitalne regije unazad pet meseci, bez poboljšanja. Upućena je dermatologu koji je detektovao pojedinačne i slivene, nejasno ograničene, eritematozne i edematozne pla- kove na koži lica, pretežno u periorbitalnoj i centralnofacijalnoj regiji i preporučio hospita- lizaciju. Takođe, primećeni su pojedinačni pla- kovi sa znakovima poikiloderme na koži pre- sternalne regije i spoljašnjeg dela leve nad- laktice (**Slike 1–3**). Klinički je postavljena sumnja na DM pri čemu je inicijalni skor aktiv- nosti bolesti Indeks raširenosti i težine kožnih promena kod dermatomiozitisa (CDASI) izno- sio osam [8]. Eritemski lupus je razmatran kao glavna diferencijalna dijagnoza.

Prilikom prijema, pacijentkinja je bila u dobrom opštem stanju, kardiopulmonalno kompenzovana, afebrilna i bez drugih kliničkih znakova osim kožnih lezija otkrivenih fizikalnim

However, their applicability to CADM remains limited [5, 6].

Management of DM skin involvement typically includes photoprotection, topical corticosteroids, and calcineurin inhibitors, though most patients require systemic thera- py. Hydroxychloroquine and methotrexate are the most commonly used systemic agents. For muscle involvement, systemic glucocor- ticoids – alone or in combination with immu- nosuppressants such as methotrexate or aza- thioprine – are the first-line treatment. Patients with inadequate responses are classified as therapy-resistant [7].

Due to the absence of randomised or controlled clinical trials, treatment guidelines for CADM are less defined than those for CDM. No consensus exists on the optimal first-line therapy, and recommendations are largely based on case reports and case se- ries. A 2018 systematic review examined var- ious treatment modalities in adult CADM pa- tients but found no single therapy universally effective [8].

### Case Report

We present a 60-year-old Caucasian fe- male previously treated with systemic antihis- tamines, glucocorticoids, and topical steroids under the diagnosis of contact dermatitis. She had bilateral erythema and edema of the up- per eyelids and periorbital region persisting for five months without improvement. A der- matologist noted both solitary and confluent, poorly defined, erythematous, and edema- tous plaques predominantly in the periorbital and midfacial region, as well as solitary poikilodermic plaques on the presternal re- gion and the outer aspect of the left upper arm (**Figures 1–3**). Clinical suspicion of DM was raised, with an initial Cutaneous Dermat- omyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) activity score of 8. Lupus erythema- tous was considered the primary differential diagnosis.

Upon admission, the patient was afebrile, cardiopulmonary compensated, and in good general condition, with no systemic symp- toms beyond the skin lesions. She denied cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, urinary, musculoskeletal, or dermatologic complaints. Her medical history included Hashimoto's thyroiditis (treated with levothy-



**Slika 1.** Klinički aspekt pacijentkinje koji pokazuje heliotropni osip, eritem centrofacijalne regije i V znak

**Figure 1.** Clinical aspect of the patient showing heliotrope rash, erythema in the midfacial region and the V sign

pregledom. Negirala je tegobe u vezi sa kardiovaskularnim, respiratornim, digestivnim, urinarnim, mišićno-koštanim i drugim sistemima organa, kao i bilo kakve tegobe u vezi sa kožnim lezijama. Od ranijih bolesti navodi Hashimoto tireoiditis zbog čega uzima levotiroksin i totalnu histerektomiju zbog uterinih mioma.

Laboratorijski nalazi, uključujući kompletnu krvnu sliku sa leukocitarnom formulom, markere inflamacije, nivoe mišićnih enzima, analize jetre i bubrega, tumor-markere (CEA, Ca-125, Ca 15-3, Ca 19-9, AFP, beta-2 mikroglobulin), serologiju za HIV, Hepatitis B i C virus, kao i test na okultno krvarenje u tri uzorka stolice bili su u referentnim vrednostima ili negativni. Imunski parametri uključujući C3 i C4 komponente komplementa, imunoglobuline klase IgG, IgA i IgM, anti-dsDNA antitela i ANCA bili su negativni ili u referentnom opsegu osim ANA na Hep-2 ćelijama koja je pokazala pozitivnu nukleoplazmu homogenog tipa i granično pozitivnog ANA-8-Screen-a. Planirani profil miozitisa sa anti-Jo1 i anti-Mi-2 antitelima nije bio dostupan za analizu. Radio-



**Slika 2.** Kutane lezije na licu – detalj

**Figure 2.** Facial skin lesions – detail

roxine) and total hysterectomy for uterine myomas.

Laboratory tests, including a complete blood count, inflammatory markers, muscle enzymes, liver and renal function, tumor markers (CEA, CA-125, CA 15-3, CA 19-9, AFP, beta-2 microglobulin), serology for HIV, hepatitis B and C, and fecal occult blood test in three samples, were within reference ranges or negative. Immunological findings, including complement levels (C3, C4), immunoglobulins (IgG, IgA, IgM), anti-dsDNA and ANCA, were also unremarkable, except for a nucleoplasm-positive ANA on Hep-2 cells (homogeneous pattern) and borderline positive ANA-8-Screen. Myositis-specific antibodies (anti-Jo1, anti-Mi-2) were unavailable for analysis. Imaging studies (chest x-ray, abdominal ultrasound, gynecological ultrasound, ECG) showed no significant abnormalities. EMG of the upper and lower extremities revealed cervicobrachial and lumbosacral polyradiculopathy without muscle involvement.

Skin biopsy revealed atrophic and focally hyperkeratotic epidermis with parakeratosis, patchy perifollicular and perivascular lymphocytic infiltrates extending into the dermis

grafija pluća i srca, ultrasonografija gornjeg abdomena, ginekološki ultrazvuk i EKG nisu pokazali značajne promene. EMG gornjih i donjih ekstremiteta pokazao je cervikobrahijalnu i lumbosakralnu poliradikulopatiju bez znakova mišićne zahvaćenosti.

Histopatološkim pregledom kože je registrovan atrofičan i fokalno hiperkeratotičan epidermis sa znacima parakeratoze. Primećen je mrljast perifolikularni i perivaskularni, dermalni i hipodermalni limfocitni infiltrat. Takođe, inflamatorni infiltrat je fokalno zahvatao i epidermis. Adneksi kože su bili atrofični i redukovani a znojne žlezde okružene novoformiranim kolagenom (**Slika 4**). Ovi nalazi su ukazivali na klinički postavljenu dijagnozu DM-a. S obzirom na odsustvo subjektivnih, kliničkih, laboratorijskih i elektromiografskih znakova mišićne bolesti u tom trenutku, biopsija mišića nije sprovedena.

Pacijentkinji je postavljena dijagnoza CADM-a i ordinirana je sistemska terapija hidroksihlorokvinom u dozi od 200 mg dva puta dnevno i kortikosteroidima (metilprednizolon u dozi od 1 mg/kg) uz prelazak na oralnu terapiju prednizonom i postepeno smanjenje doze. S obzirom na odsustvo poboljšanja nakon četiri meseca terapije, hidroksihlorokvin je zamenjen metotreksatom u dozi od 12,5 mg jedanput nedeljno uz povećanu dozu prednizona na 0,5 mg/kg. S obzirom na uočenu parcijalnu regresiju kožnih lezija, bez prisustva sistemskih tegoba, terapija kortikosteroidima je prekinuta nakon šest meseci.

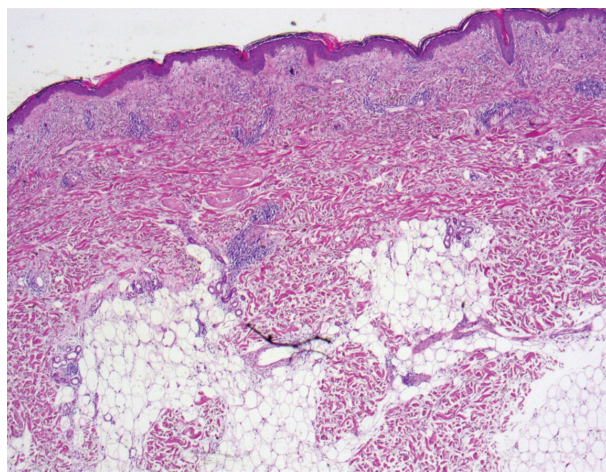
Šesnaest meseci od pojave kožnih lezija i pet meseci nakon obustave sistemske terapije kortikosteroidima, kod pacijentkinje se pojavila novonastala proksimalna mišićna slabost u gornjim i donjim ekstremitetima, koja se manifestovala poteškoćama pri hodanju i gutanju čvrste hrane. Metotreksat je zamenjen azatioprinom u dozi od 2 mg/kg dnevno uz 1 mg/kg prednizona. Međutim, nakon mesec dana je verifikovan dvostruki porast nivoa transaminaza uz nastavak progresije mišićne slabosti do te mere da je pacijentkinja morala da koristi invalidska kolica, što je dovelo do rehospitalizacije i prekida primene azatioprina.

Ponovljeni laboratorijski nalazi uključujući mišićne enzime i tumor-markere bili su u fiziološkim granicama, radiografija pluća i srca, ultrazvuk gornjeg abdomena i štitaste žlezde, CT toraksa i abdomena nisu pokazali znake okultnog maligniteta niti intersticijalne



**Slika 3.** Kutane lezije na gornjem delu grudnog koša sa znacima poikiloderme

**Figure 3.** Skin lesions on the upper chest showing signs of poikiloderma



**Slika 4.** Histopatološka analiza uzorka kože koja prikazuje hiperkeratozu sa atrofijom epidermisa, znake interface dermatitisa i dermalni i hipodermalni perivaskularni limfocitni infiltrat. HE, x25

**Figure 4.** Histopathology of the skin specimen showing hyperkeratosis with epidermal atrophy, signs of interface dermatitis, and dermal and hypodermal perivascular lymphocytic infiltrate. HE, x25

bolesti pluća. Test gutanja sa barijumskim kontrastom bio je uredan, ezofagogastroduodenoskopija je pokazala znakove gastroezofagealne refluksne bolesti, a EMG nalazom je potvrđena aktivna faza miozitisa u proksimalnim mišićima gornjih i donjih ekstremiteta. Ciklosporin je započeo u dozi od 2,5 mg/kg što je dovelo do značajnog poboljšanja mišićne snage (pacijentkinja je sposobna da hoda uz pomoć štapa) i potpune regresije kožnih lezija, pri čemu je CDASI skor aktivnosti bolesti nakon tri meseca iznosio 1. U daljem toku su doze kortikosteroida i ciklosporina postepeno smanjivane i kod pacientkinje nije uočen recidiv bolesti niti je otkriven malignitet na osnovu skrininga u skladu sa uzrastom tokom perioda praćenja u trajanju od godinu dana.

## Diskusija

Pacijenti sa DM-om mogu imati različite kožne promene koje se tradicionalno klasifikuju kao patognomonične, karakteristične, kompatibilne, manje česte, retke i nespecifične [9]. Heliotropni osip se smatra patognomoničnim i predstavlja ljubičasti eritem kapaka i periorbitalne kože koji može biti praćen edemom. Neki pacijenti mogu imati rasprostranjenije eritematozne promene na licu ili centrofacijalnoj regiji, što je bio slučaj kod naše pacientkinje. Takođe su primećeni znaci poikiloderme, tj. promene u pigmentaciji, telangiektazije i atrofija kože gornjeg dela grudnog koša (V znak) i lateralne strane nadlaktice, što se smatra ključnom dijagnostičkom karakteristikom DM-a, dok drugi kutani znaci kod naše pacientkinje nisu uočeni [10].

Diferencijalna dijagnoza, između ostalog, može uključivati airborne ili alergijski kontaktni dermatitis što je i bila inicijalna dijagnoza pacientkinje pre prijema na našu kliniku. Međutim, prisustvo dodatnih kožnih lezija poput onih na presternalnoj regiji i lateralnom delu nadlaktice kod naše pacientkinje, ukazivalo je na dijagnozu DM-a. Najčešći problem kod pacijenata sa CADM-om i fotosenzitivnom erupcijom je diferencijalna dijagnoza eritemskog lupusa. Prisustvo ljubičaste boje i patognomoničnih znakova poput heliotropnog osipa bi trebalo da ukažu na dijagnozu DM-a [10]. Sistemski i kutani eritemski lupus takođe su isključeni kod naše pacientkinje korelacijom sa sprovedenim laboratorijskim i imunskim analizama.

and hypodermis, and atrophic skin appendages and sweat glands surrounded by newly formed collagen (**Figure 4**). These findings supported the clinical diagnosis of DM. Due to the absence of subjective, clinical, laboratory and negative EMG findings for muscle disease, a muscle biopsy was not performed.

The patient was diagnosed with CADM and started on hydroxychloroquine (200 mg twice daily) and methylprednisolone (1 mg/kg), later transitioned to oral prednisone with gradual tapering. After four months without clinical improvement, hydroxychloroquine was replaced with methotrexate (12.5 mg weekly), and prednisone was increased to 0.5 mg/kg. Partial regression of skin lesions was observed, and corticosteroids were discontinued after six months.

Sixteen months after the onset of skin lesions and five months after corticosteroid discontinuation, the patient developed new-onset proximal muscle weakness in both upper and lower extremities, presenting as difficulty walking and swallowing solid food. Methotrexate was replaced with azathioprine (2 mg/kg daily) alongside prednisone (1 mg/kg). However, after one month, transaminase levels doubled, and muscle weakness progressed to the extent that she required a wheelchair, prompting rehospitalization and azathioprine discontinuation.

Repeated laboratory tests, including muscle enzymes and tumor markers, remained within normal limits. Imaging studies (chest x-ray, abdominal ultrasound, thyroid ultrasound, CT scans of the chest and abdomen) showed no evidence of occult malignancy or interstitial lung disease. A barium swallow test was normal, and esophagogastroduodenoscopy revealed only gastroesophageal reflux disease. EMG confirmed active-phase myositis in the proximal muscles of the upper and lower limbs. Cyclosporine (2.5 mg/kg) was initiated, leading to significant improvement in muscle strength (allowing ambulation with a walking stick) and complete resolution of skin lesions, with a CDASI activity score of 1 after three months. Corticosteroid and cyclosporine doses were gradually tapered. During a one-year follow-up, the patient remained relapse-free, and age-appropriate malignancy screening was unremarkable.

*Histopatološki nalaz biopsije kože kod naše pacijentkinje bio je u skladu sa dijagnozom DM-a, uključujući hiperkeratozu, atrofiju epidermisa, znake interfejs dermatitisa i perivaskularni limfocitni infiltrat, dok zadebljanje bazalne membrane, inkontinencija pigmenta, dermalni edem i depoziti mucina nisu uočeni [11]. U slučaju ovakvih nalaza, detaljan pregled kože uz kliničko-histopatološku korelaciju je ključan za potvrdu dijagnoze budući da se se histopatološke promene ne mogu razlikovati od onih kod eritemskog lupusa [12].*

*Pored kožnih lezija, pacijenti mogu imati različite sistemske manifestacije poput pulmonalne, kardijalne, vaskularne i gastrointestinalne zahvaćenosti. Stoga, detaljna procena simptoma i pažljiv fizikalni pregled treba da usmere kliničara ka mogućim dodatnim dijagnostičkim procedurama. Pored toga, prisustvo određenih antitela specifičnih za miozitis može pomoći kliničaru u predviđanju toka bolesti, ali pošto ista nisu bila dostupna za analizu, sprovedena je detaljna dijagnostička obrada pri kojoj nisu pronađeni znakovi sistemske zahvaćenosti kod naše pacijentkinje [1].*

*Iako postoji nekoliko dijagnostičkih kriterijuma za CADM, jedini validirani su EULAR/ACR kriterijumi iz 2017. godine, koji za klasifikaciju pacijenata bez zahvatanja mišića zahtevaju dva od tri kutana znaka – Gottronov znak, Gottronove papule i heliotropni osip [13]. Pacijenti koji imaju samo jedan od tri navedena kutana znaka neće ispuniti kriterijume te se dijagnoza CADM-a može prevideti. Procena je da se ovo dešava kod oko 25% pacijenata, dok je retrospektivnom studijom iz 2021. godine to zabeleženo čak u 32,8% slučajeva [6, 13]. Ovo je takođe bio slučaj sa našom pacijentkinjom, ali je progresija u CDM dodatno potvrdila našu dijagnozu. Stoga su potrebna dalja ispitivanja i unapređenje postojećih kriterijuma kako bi se povećala senzitivnost i specifičnost klasifikacije pacijenata sa CADM-om [13].*

*Dijagnoza CADM-a ne mora biti konstantna za vreme trajanja bolesti i kod pacijenata se može desiti progresija u CDM ukoliko se razviju mišićni simptomi. Ovo je bio slučaj sa našom pacijentkinjom koja je razvila kliničke znakove miopatije 16 meseci nakon početka kožne bolesti. Iako se nivoi mišićnih enzima tipično koriste kao skrining razvoja zahvaćenosti mišića kod pacijenata sa CADM-om, isti mogu ostati u referentnim granicama uprkos pojavi miopatije. Ovo je bio slučaj sa našom*

## Discussion

Dermatomyositis (DM) presents with various cutaneous features characterized as pathognomonic, characteristic, compatible, less common, rare, or non-specific [9]. Heliotrope rash, a hallmark of DM, manifests as violaceous erythema of the eyelids and periorbital region, often with edema. Some patients exhibit more widespread facial or mid-facial erythema, as seen in our case. Additionally, poikiloderma – characterized by pigmentary changes, telangiectasia, and skin atrophy – was present on the upper chest (V sign) and lateral upper arm, a critical diagnostic feature of DM, with no other cutaneous features detected in our patient [10].

The differential diagnosis included airborne or allergic contact dermatitis, which was initially suspected in our patient. However, the presence of additional skin lesions on the presternal and lateral upper arm areas supported the diagnosis of DM. Moreover, distinguishing CADM from lupus erythematosus can be challenging, particularly in patients with photosensitive eruptions. The violaceous hue and pathognomonic findings such as heliotrope rash favor DM over lupus [10]. Systemic and cutaneous lupus erythematosus were excluded in our patient based on laboratory and immunological findings.

Histopathological examination supported the diagnosis of DM, revealing hyperkeratosis, epidermal atrophy, interface dermatitis, and perivascular lymphocytic infiltrate, while features such as basement membrane thickening, pigment incontinence, dermal edema, and mucin deposits were absent [11]. Given the potential histopathological overlap between DM and lupus, clinicopathological correlation is essential for an accurate diagnosis [12].

DM can involve multiple organ systems, including pulmonary, cardiac, vascular, and gastrointestinal manifestations. Therefore, a comprehensive clinical evaluation is crucial to guide additional diagnostic testing. Furthermore, myositis-specific antibodies aid in prognostication but were unavailable in our patient. Extensive workup revealed no systemic involvement [1].

The 2017 EULAR/ACR classification criteria for DM require the presence of at least two out of the three hallmark cutaneous features (Göttron sign, Göttron papules, heliotrope rash) for CADM diagnosis [13]. Patients

pacijentkinjom čiji su nivoi mišićnih enzima ostali uredni tokom celog toka bolesti, što je u skladu sa dostupnim podacima iz literature. Progresija u CDM je uočena kod 37 slučajeva (13%) od 281 pacijenta sa CADM-om u sistematskom pregledu koji je sproveo Gerami sa saradnicima dok je povišen CK pronađen samo kod 14 pacijenata u trenutku prelaska u CDM što se desilo u periodu između 15 meseci i 6 godina nakon početka kožnih lezija [3]. Uz to, u novijoj retrospektivnoj studiji iz 2021. godine navodi se šest slučajeva (9%) progresije u CDM od 64 pacijenta sa CADM-om sa medijanom od 10,5 meseci za razvoj mišićne slabosti [6].

Prilikom pregleda dostupne literature o CADM-u, autori nisu pronašli konsenzus u vezi sa lečenjem istog. Ovo razilaženje u mišljenjima je razumljivo imajući u vidu nesklad između odgovora mišićne i kožne komponente na trenutne terapijske modalitete za DM, gde kožna komponenta često predstavlja veći terapijski izazov. Kao rezultat toga, i dalje postoji potreba za algoritmom lečenja pacijenata sa CADM-om [8, 14].

Antimalarici se najčešće propisuju kao sistemski lekovi u terapiji prvog izbora za CADM. Međutim, oni su efikasni u kontroli kožne bolesti samo kod malog procenta pacijenata - samo 11,4% kako su izvestili Pinar (Pinar) i saradnici. Kao rezultat toga, imunosupresivna terapija se često daje u kombinaciji sa hidroklorokinom ili u vidu monoterapije [15]. U sistematskom pregledu u vezi sa lečenjem CADM-a, Kolander (Callander) sa saradnicima navodi da je 35% pacijenata prestalo da prima antimalarike zbog nemogućnosti smanjenja doze glukokortikoida ili nedostatka kliničkog odgovora [8].

Sistemski glukokortikoidi se ne primenjuju rutinski kod pacijenata sa CADM-om, a posebno ne u vidu monoterapije budući da ovaj pristup često nije efikasan. Međutim, primena kure srednjih do visokih doza kortikosteroida se može razmotriti radi ublažavanja tegoba, a ovaj pristup je korišćen kod naše pacijentkinje [16, 17]. Najčešće primenljivani imunosupresivni lekovi su metotreksat i mikofenolat mofetil ili mikofenolna kiselina, kao i intravenski imunoglobulini [17, 18]. Odlučili smo da primenimo metotreksat sa kojim je uspešno postignuta parcijalna regresija kožnih lezija. Međutim, u daljem toku bolesti je naša pacijentkinja razvila mišićne simptome uprkos primeni meto-

exhibiting only one of these features may fail to meet the criteria, leading to underdiagnosis of CADM in up to 25 - 32.8% of cases [6, 13]. Our patient initially did not fulfill the criteria but later progressed to CDM, confirming the diagnosis. Therefore, further evaluation and improvement of existing criteria are needed to increase the sensitivity and specificity of classifying CADM patients [13].

CADM is not always a static diagnosis as patients may transition to CDM upon developing muscle symptoms. This occurred in our patient 16 months after the onset of skin lesions. While muscle enzyme levels are commonly used to monitor for myopathy, they may remain within normal limits despite disease progression, as seen in our patient, whose muscle enzymes remained normal during the entire course of the disease, which is consistent with the available literature data. A systematic review by Gerami et al. reported that 37 cases (13%) out of 281 CADM patients transitioned to CDM, with elevated CK levels in only 14 cases at the time of conversion (which happened between 15 months and 6 years after the onset of skin lesions) [3]. Similarly, a 2021 retrospective study found that 6 out of 64 (9%) CADM patients progressed to CDM, with a median onset of muscle weakness at 10.5 months [6].

Currently, no standardized treatment algorithm for CADM exists due to the discordance between muscle and skin response to therapy. The skin manifestations of DM often pose a greater therapeutic challenge [8, 14].

Antimalarials are commonly prescribed as first-line systemic medications for CADM, but their efficacy in controlling skin disease –is limited (11.4% response rate as reported by Pinar et al.). As a result, switch to immunosuppressants as monotherapy or combined with hydroxychloroquine is required [15]. Moreover, a systematic review of CADM treatment by Callander et al. reported that 35% of patients stopped getting antimalarials as glucocorticoid dose reduction was impossible, or the clinical response was poor [8].

Systemic glucocorticoids are not routinely administered for CADM as monotherapy, as their efficacy is often inadequate. However, a course of medium-to-high dose corticosteroids may be considered to provide relief, as in our patient [16, 17]. Methotrexate and mycophenolate mofetil or mycophenolic

treksata. Shodno tome, terapija je zamenjena azatioprinom uz visoke doze prednizona a u skladu sa preporukama za terapiju CDM [19].

S obzirom na inicijalnu leziju jetre potvrđenu laboratorijskim nalazima i dalje pogoršanje mišićnih simptoma, razmotrili smo opcije lečenja koje se koriste kod DM-a rezistentnog na terapiju uključujući primenu rituksimaba, intravenskih imunoglobulina, inhibitora kalcineurina i ciklofosfamida. Iako se rituksimab preporučuje kao prva terapijska linija u lečenju teraporezistentnog DM-a, primena istog nije bila moguća s obzirom da trenutno nije odobren u našoj zemlji za pacijente koji boluju od DM-a. Stoga smo se odlučili za ciklosporin koji je uspešno kontrolisao miozitis i doveo do potpune regresije kožnih lezija [7].

Procenjeno je da prevalencija malignih bolesti kod odraslih pacijenata sa DM-om iznosi 20%, pri čemu je rizik najveći tokom prve godine bolesti [16], ali ostaje povišen čak i nakon pete godine, kako navode Kjang (Qiang) i saradnici u metaanalizi [20]. Imajući to u vidu, planiramo da nastavimo sa skriningom na malignitete u skladu sa uzrastom i skriningom vođenim simptomima, kao i sa radiološkim imidžingom celog tela jedanput godišnje.

## Zaključak

U zaključku naglašavamo ograničenu primenljivost EULAR/ACR kriterijuma klasifikacije za adultne i juvenilne idiopatske inflamatorne miopatije, posebno kod pacijenata sa kliničkim amio-patskim dermatomiozitisom. Takođe, insuficijencija relevantnih terapijskih algoritama predstavlja značajan izazov u lečenju. Ističemo mogućnost progresije kliničkog amio-patskog dermatomiozitisa u klasičan dermatomiozitis i ukazujemo da razvoj subjektivnih i kliničkih znakova zahvaćenosti mišića ne mora biti praćen povećanjem nivoa mišićnih enzima koji se obično koriste za skrining početka mišićne bolesti. Na kraju, potvrđujemo efikasnost ciklosporina kod pacijenata koji nisu adekvatno odgovorili na sve prethodno primenjene terapijske modalitete.

## Skraćenice

DM – Dermatomyositis  
CADM – Clinically amyopathic dermatomyositis  
CDM – Classical dermatomyositis

acid, as well as intravenous immunoglobulin, are frequently used immunosuppressants [17, 18]. Methotrexate initially achieved partial regression of the skin lesions in our patients, but failed to prevent disease progression in terms of muscle involvement. Consequently, azathioprine with high-dose prednisone was introduced, following CDM treatment recommendations [19].

The initial hepatic injury confirmed by laboratory tests and worsening of muscle symptoms necessitated reconsideration of treatment strategies. Options for refractory DM include rituximab, intravenous immunoglobulin, calcineurin inhibitors, and cyclophosphamide. Although rituximab is recommended as a first-line agent for refractory DM, it was unavailable in our country. Thus, we opted for cyclosporine, which successfully controlled myositis and led to complete skin lesion resolution [7].

The estimated malignancy prevalence in adult DM patients is 20%, peaking within the first year of diagnosis [16] but persisting beyond five years, as reported in a meta-analysis by Qiang et al. [20]. Given this risk, continued age-appropriate and symptom-targeted malignancy screening and annual whole-body imaging are planned for long-term surveillance.

## Conclusion

This case highlights the limitations of EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies, particularly in diagnosing CADM. The absence of standardized treatment algorithms poses a significant therapeutic challenge. Additionally, we underscore the possible progression of CADM to CDM, noting that muscle involvement may develop without a corresponding increase in muscle enzyme levels, which are commonly used for disease monitoring. Finally, our case confirms the effectiveness of cyclosporine in a patient who failed to respond adequately to multiple prior treatment modalities.

## Abbreviations

DM – Dermatomyositis  
CADM – Clinically amyopathic dermatomyositis  
CDM – Classical dermatomyositis

*EULAR/ACR – European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology*  
*CDASI – Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index*

*EULAR/ACR – European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology*  
*CDASI – Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index*

## References/Literatura

- DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):267-81.
- Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol.* 2010;146(1):26-30.
- Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):597-613.
- Sontheimer RD. Dermatomyositis: an overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. *Dermatol Clin.* 2002;20(3):387-408.
- Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2271-82.
- Tang K, Zhang H, Jin H. Clinical characteristics and management of patients with clinical amyopathic dermatomyositis: a retrospective study of 64 patients at a tertiary dermatology department. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:783416.
- Qudsiya Z, Waseem M. Dermatomyositis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [updated 2023 Aug 7; cited 2024 Jul 7]. Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558917/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558917/)
- Callander J, Robson Y, Ingram J, Piguat V. Treatment of clinically amyopathic dermatomyositis in adults: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2018;179(6):1248-55.
- Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous manifestations of dermatomyositis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):337-56.
- Jorizzo JL, Vleugels RA. Dermatomyositis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 681-92.
- Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front Immunol.* 2017;8:992.
- Smith ES, Hallman JR, DeLuca AM, Goldenberg G, Jorizzo JL, Sanguenza OP. Dermatomyositis: a clinicopathological study of 40 patients. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(1):61-7.
- Concha JSS, Tarazi M, Kushner CJ, Gaffney RG, Werth VP. The diagnosis and classification of amyopathic dermatomyositis: a historical review and assessment of existing criteria. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1001-8.
- Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Clinically amyopathic dermatomyositis: clinical features, response to medications and malignancy-associated risk factors in a specific tertiary-care-centre cohort. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):158-64.
- Pinard J, Femia AN, Roman M, Alsarheed A, Joyce C, Lin J, et al. Systemic treatment for clinically amyopathic dermatomyositis at 4 tertiary care centers. *JAMA Dermatol.* 2019;155(4):494-6.
- Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):283-96.
- Anyanwu CO, Chansky PB, Feng R, Carr K, Okawa J, Werth VP. The systemic management of cutaneous dermatomyositis: results of a stepwise strategy. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(4):189-94.
- Femia AN, Eastham AB, Lam C, Merola JF, Qureshi AA, Vleugels RA. Intravenous immunoglobulin for refractory cutaneous dermatomyositis: a retrospective analysis from an academic medical center. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):654-7.
- Isak V, Jorizzo JL. Recent developments on treatment strategies and the prognosis of dermatomyositis: a review. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(5):450-9.
- Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of malignancy in dermatomyositis and polymyositis. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(2):131-6.

Received 9.10.2024.

Accepted 10.03.2025.