

## ASPETTI CLINICO-BIOLOGICI DELLA MIOSITE DA *TRICHINELLA T3* CON PARTICOLARE RIGUARDO AD UNO STUDIO REUMATOLOGICO

G.F. FERRACCIOLI (a), M. MERCADANTI (a), F. SALAFFI (a), M. MELISSARI (b), A. MARBINI (c)  
e E. POZIO (d)

(a) Cattedra di Reumatologia; (b) Istituto di Anatomia Patologica; (c) Clinica Neurologica, Università degli Studi, Parma  
(d) Laboratorio di Parassitologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

**Riassunto.** - Centocinquanta pazienti di Salsomaggiore Terme ingerendo carne di cavallo infetta hanno sviluppato segni e sintomi di trichinellosi. L'agente eziologico identificato è risultato essere *Trichinella T3*. Questa epidemia ha offerto lo spunto per definire le caratteristiche reumatologiche di questa parassitosi. Segni e sintomi di miosite sono stati documentati nel 62% dei casi, mentre artralgie sono state denunciate nel 20% dei casi. Le caratteristiche del dolore muscolare sono risultate quanto mai differenziate, ma nella maggioranza dei pazienti il dolore compariva durante la contrazione isocinetica. Il cingolo scapolare è risultato più interessato rispetto al cingolo pelvico. Le artralgie sono risultate correlate con il grado di miosite per cui la nostra conclusione è che sono la conseguenza del dolore muscolare prossimale all'articolazione. Dal punto di vista istopatologico, la nostra osservazione suggerisce che gli eosinofili, oltre alle cellule mononucleate, possono giocare un ruolo nell'estrinsecarsi del processo miositico che presenta peraltro caratteristiche tipiche.

**Summary** (Clinical and biological features of myositis due to *Trichinella T3*. A rheumatological approach). - One hundred and fifty patients living in Salsomaggiore Terme developed signs and symptoms of trichinellosis after eating infected horse meat. The etiological agent was identified as *Trichinella T3*. This large outbreak gave us the opportunity of studying the rheumatic manifestations during this kind of parasitic disease. Myositis was observed in 62% of the entire series whereas arthralgias were recorded in only 20% of the patients. The muscle pain was described in several ways, but in the majority it appeared during isokinetic movements. The scapular girdle was involved much more than the pelvic girdle. Arthralgias correlated with the degree of myositis thus allowing us to conclude that the involvement of the muscle groups proximal to the joint clearly determined a painful sensation in the joint itself. Our histopathologic data suggest that the eosinophils may play an important role in the myositis process.

### Introduzione

Durante infezioni di varia natura, virali [1-5], batteriche [6, 7] e parassitarie [8-10], possono comparire artralgie, mialgie, talora debolezza muscolare e chiari segni di miosite.

Anche se le miositi secondarie ad agenti infettivi sono abbastanza rare rispetto alle miositi primarie o secondarie a collagenopatie (Tab. 1), esse sono di grande interesse per i ricercatori in quanto forniscono la possibile chiave eziologica di miositi a genesi non definita.

Nella suddetta tabella è altresì esposta la più recente classificazione proposta da Kagen [11] che suddivide le miositi infettive in quattro gruppi.

Nel primo gruppo vengono comprese le forme virali sia dell'infanzia (miosite acuta benigna) sia dell'età post-puberale e dell'adulto (da Influenza, da Coxsackie, da echovirus o adenovirus, da Herpes virus o da virus epatite).

Nel secondo gruppo sono invece comprese le sporadiche miositi da *Streptococcus aureus*, agente responsabile del 90% dei casi di piomiosite tropicale ad evoluzione spesso sfavorevole.

Nel terzo gruppo sono descritte le miositi secondarie ad infezione da *Toxoplasma gondii*, un protozoo che si è dimostrato capace, sperimentalmente, di provocare una miosite focale [12].

Nel quarto gruppo sono comprese le miositi soprattutto da *Trichinella* ma più raramente anche in corso di cisticercosi od echinococcosi [13].

E' importante segnalare che in alcuni casi di miosite, comparsi nel corso di episodi infettivi, l'agente patogeno è stato direttamente isolato dal tessuto muscolare. Gli agenti che possono dunque essere ritenuti responsabili sono tra i virus, i virus Influenza [14], i virus Coxsackie [15], adenovirus ed echovirus [16, 17], il virus B epatite [18], mentre tra i batteri vanno ricordati lo *Staphylococcus aureus* [19] e lo *Streptococcus* [20]. *Toxoplasma gondii* è stato ritenuto responsabile di numerosi casi di miosite ma soltanto in pochissime occasioni il protozoo è stato effet-

Tabella 1. - *Elenco delle più comuni miopatie e miositi associate ad artralgie e ad artrite*

1. Dermatomiosite
2. Polimiosite
3. Dermato-polimiosite secondaria a neoplasia
4. Dermato-polimiosite dell'infanzia
5. Dermato-polimiosite secondaria a collagenopatia
6. Miosite granulomatosa (es. sarcoidosi)
7. Miosite secondaria ad infezioni
  - A) Virali: Influenza, Coxsackie, Herpes, Hepatitis B virus, ecc.
  - B) Batteriche: Stafilococco, Streptococco, Clostridium, ecc.
  - C) Parassitarie: toxoplasmosi, trichinellosi, echinococcosi, cisticercosi, schistosomiasi, ecc.
8. Miosite/miopatia iatrogena: cloroquina D, penicillamina, ecc.
9. Polimialgia reumatica
10. Miosite ossificante
11. Miopatia endocrina: ipo-ipertiroidismo ecc.
12. Miopatia secondaria a malattia della giunzione neuromuscolare: miastenia, S. di Lambert-Eaton, ecc.
13. Altre

tivamente isolato dal tessuto muscolare. Nella maggioranza dei casi la diagnosi è stata basata sulla conversione sierologica, ovvero sulla comparsa di alti titoli anticorpali verso *Toxoplasma*. Questi risultati sono stati sempre interpretati come segno di infezione recente e come segno di infezione latente.

Tra le miositi provocate da parassiti, la più frequente è la miosite da *Trichinella*.

Negli anni più recenti vi è stato un progressivo declino delle infezioni da *Trichinella* sia in Europa che in Nord America. Tuttavia negli ultimi quattro anni 4 epidemie da *Trichinella*, una delle quali dovuta ad ingestione di carne di cavallo, si sono verificate in Italia. Nel 1986, a Salsomaggiore, una cittadina prossima a Parma, si è verificata un'epidemia da *Trichinella* insorta dopo ingestione di carne di cavallo infetta. Questa epidemia ci ha offerto la possibilità di valutare prospettivamente un gruppo notevole di soggetti e di definire le caratteristiche dell'impegno muscolo-scheletrico in 150 pazienti sicuramente infettati [21]. Si tratta dunque di uno studio reumatologico, durato 6 mesi, che ci ha consentito di chiarire il tipo di sintomi muscolari ed articolari presentati, di verificarne la probabile patogenesi e di studiarne il decorso nel tempo. Per la diagnosi sono stati utilizzati i criteri clinico-laboratoristici proposti da Pawloski [22].

### Casistica e risultati

I pazienti studiati sono stati 150 e nella Tab. 2 è esposta la distribuzione per fasce di età. Si può osservare come tutte le età siano state colpite. Nella stessa tabella è descritta la percentuale di pazienti con elevati valori di enzimi di miocitolisi e con ipereosinofilia.

Esaminando più attentamente le costanti biologiche possiamo osservare che una eosinofilia lieve è stata dimostrata nell'84% dei casi e che una ipereosinofilia severa ( $>1500$  cell/mm<sup>3</sup>) è stata trovata nel 52% dei casi. Un incremento degli enzimi di citolisi suggestivo di miosite è stato osservato nel 62% (CPK) e nel 58% (LDH). Nel 91% dei casi è stato dimostrato un titolo anticorpale superiore ad 1/20, considerato diagnostico di pregressa infezione.

Per quanto attiene i sintomi clinici, soltanto alcuni sono stati osservati in percentuale superiore al 50%. Essi sono le mialgie (88%), la debolezza muscolare (60%), la febbre (67%), l'edema periorbitale (54%). Tutti gli altri ben conosciuti quali l'edema del volto, edema agli arti inferiori, sintomi addominali (vomito, diarrea e crampi), cefalea, sintomi oculari, malessere ed artralgie sono stati riscontrati in percentuale inferiore al 50% dei casi. Nessuno ha presentato microemorragie, petecchie od altri segni di vasculite. Per quanto riguarda le artralgie più in particolare, sono state dimostrate nel 20% dei casi. Si potrà constatare dalla Tab. 3 che tali sintomi sono stati costantemente riportati nelle varie serie e che essi sono altresì presenti nella dermato-polimiosite.

Le caratteristiche delle mialgie, erano quanto mai varie. Il numero dei pazienti con mialgie e le loro caratteristiche più dettagliate sono espresse nella Fig. 1. Si può osservare che il 46,15% dei pazienti descriveva la comparsa di dolore muscolare durante la contrazione, il 23,7% come dolori continui, il 10,77% presenti solo di notte, l'8,46% con caratteri migranti, il 6,92% con carattere intermittente, il 4,62% come crampi muscolari. Le sedi muscolari più spesso colpite sono state quelle del cingolo scapolare (67%), delle braccia (41%), degli avambracci (34%), degli arti inferiori (31%) e del rachide lombosacrale (13%).

Tabella 2. - *Caratteristiche demografiche, distribuzione dei valori di CPK come parametro di citolisi e dell'eosinofilia nei 150 pazienti oggetto dello studio*

Parametri	Numero pazienti studiati	Numero e percentuale pazienti
Età (anni)		
0+20	150	23 (15,33%)
21+40		64 (42,67%)
41+60		56 (37,33%)
>60		7 (4,67%)
CPK (U/L)		
< 180	150	57 (38%)
100+200		56 (37,33%)
201+400		37 (24,67%)
> 400		0 (-)
Eosinofili (cell/mm <sup>3</sup> )		
< 450	150	24 (16%)
450+1500		48 (32%)
1501+3000		60 (40%)
> 3000		18 (12%)

Tabella 3. - Sintomi sistemici e muscolo-scheletrici nelle varie epidemie di trichinellosi e per confronto in corso di dermatopolimiosite

	Trichinellosi			Dermato-polimiosite	
	Parma [21]	Parigi [23]	Bitburg [24]	[49]	
Mialgie	88%	59%	85%	24%	25%
Debolezza muscolare	60%	n.s.	n.s.	53%	92%
Lesioni cutanee	54%	57%	53%	93%	2%
Artralgie	20%	30%	n.s.	20%	25%
Febbre	67%	65%	60%	n.s.	n.s.

n.s. = non segnalato

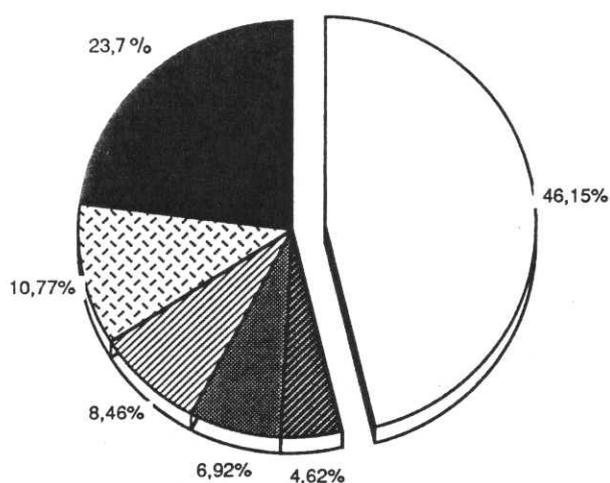


Fig. 1. - Caratteristiche cliniche soggettive delle mialgie descritte dai pazienti (n. casi = 130). □ durante la contrazione; ▨ crampiforme; ▩ intermittente; ▤ migrante; ▥ notturno; ▦ continuo.

Le percentuali segnalate in letteratura [23-25] sono assai simili nelle varie casistiche.

Le artralgie sono state riferite soprattutto da coloro che presentavano o avevano presentato forti mialgie. Per chiarire quali rapporti esistessero tra interessamento muscolare ed articolare, abbiamo correlato lo score mialgico ottenuto attribuendo un punteggio da 0 a 2, ad ogni gruppo muscolare dolente con lo score artralgico ottenuto dando lo stesso tipo di punteggio alle articolazioni dolenti. Abbiamo constatato l'esistenza di una significativa correlazione tra i due score ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,01$ ). Questo risultato insieme con il dato clinico di assenza di artrite in tutti i pazienti esaminati ci ha fatto prospettare l'ipotesi che in realtà le artralgie fossero diretta conseguenza dell'impegno miositico offrendo così una situazione speculare a quella riscontrata per esempio nel lupus eritematoso sistemico laddove il dolore a partenza dalle articolazioni adiacenti è stato ritenuto la causa principale e più probabile delle mialgie descritte dai pazienti [26, 27], anche se esistono casi ben documentati di miosite franca in corso di



Fig. 2. - Larva di parassita circondata da un denso infiltrato di cellule prevalentemente mononucleate (x 350, ematossilina-eosina).

LES [28], così come in corso di artrite reumatoide [29], di sindrome di Sjogren [30], di sclerodermia [31] e di vasculiti quali la poliarterite nodosa [32].

Dal punto di vista istopatologico la miosite da *Trichinella* non presenta caratteristiche peculiari. Attorno alle larve si osserva un infiltrato di cellule mononucleate e di istiociti (Fig. 2). L'infiltrato può essere in sede perivasale e le fibre muscolari mostrano segni di degenerazione focale. Non abbiamo documentato nei nostri 4 casi biop-

siati, necrosi o fagocitosi delle fibre, come descritto nei casi di dermatomiosite e polimiosite (Fig. 3 e 4), ma abbiamo sicuramente osservato segni di rigenerazione con nuclei larghi, e nucleoli, disposti perifericamente (Fig. 5). Laddove le fibre muscolari si presentavano distanziate le une dalle altre, o frammentate, abbiamo osservato un discreto, talora intenso, infiltrato eosinofilo (Fig. 6). Da notare che la presenza di eosinofili nell'infiltrato muscolare, è stata documentata in pazienti con ipereosinofilia severa.

Tale osservazione ci ha indotti a ricercare una possibile relazione tra danno muscolare ed ipereosinofilia severa.

Innanzitutto, quando abbiamo correlato l'ipereosinofilia severa ( $> 1500 \text{ cell/mm}^3$ ) con gli enzimi di citolisi, è emersa una correlazione altamente significativa sia con CPK che con LDH, al pari di quella emersa fra score mialgico (dato semiquantitativo) ed ipereosinofilia severa ( $> 1500 \text{ cell/mm}^3$ ) in soggetti che presentavano anche citolisi (Tab. 4).

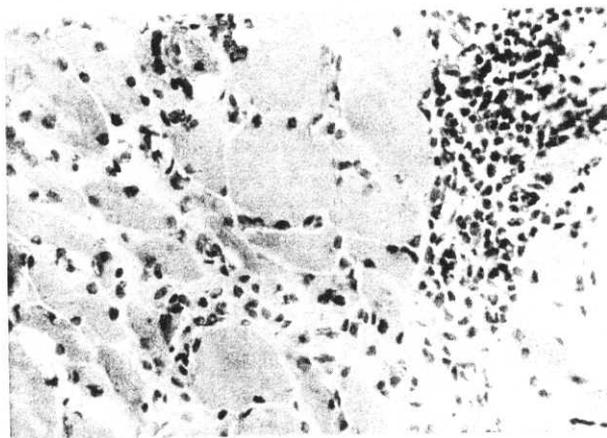


Fig. 3. - Polimiosite. Esteso infiltrato di cellule mononucleate in sede perivasale ed endomisiale (muscolo quadricipite, x 250).

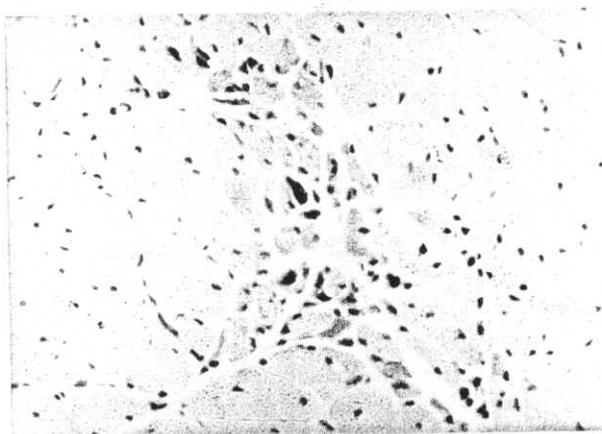


Fig. 4. - Polimiosite. Infiltrato flogistico perimisiale. Si possono osservare fibre atrofiche e fibre in iniziale rigenerazione (muscolo deltoide, x 250, ematossilina-eosina).



Fig. 5. - Segni di iniziale rigenerazione delle miofibre. Nuclei rigonfi, con nucleoli, sono disposti in vicinanza del sarcolemma. Presente un infiltrato di cellule mononucleate e di eosinofili (x 100, ematossilina-eosina).

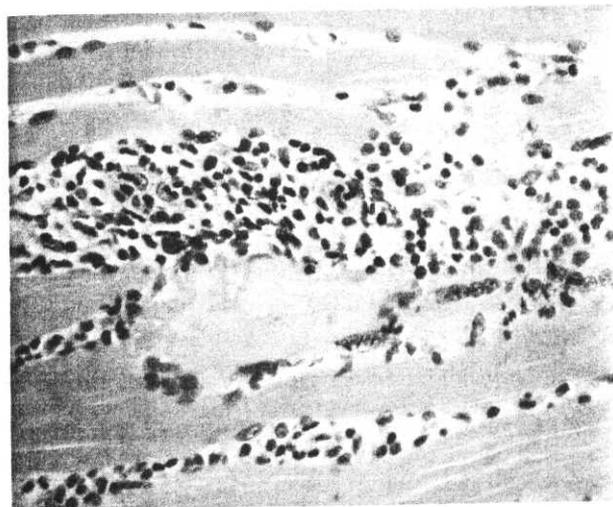


Fig. 6. - Prevalenza di eosinofili nella sede ove l'infiltrato dissocia le fibre muscolari striate (x 400, ematossilina-eosina).

Tabella 4. - Correlazioni fra ipereosinofilia severa, indici di citolisi e mialgie

Correlazione fra ipereosinofilia ( $> 1500 \text{ cell/mm}^3$ )	n. pazienti	r	p
1 LDH $> 280 \text{ U/L}$	57	0,35	$< 0,01$
2 CPK $> 100 \text{ U/L}$	64	0,32	$< 0,01$
3 Score mialgico	51	0,40	$< 0,05$

r = pearson product moment

## Discussione

In conclusione i dati da noi ottenuti confermano l'alta incidenza di miosite come riportato da Pawlowski [22] e suggeriscono un rapporto diretto tra severità della miosite e comparsa di artralgie. I nostri risultati sembrano inoltre suffragare la possibilità che, almeno in parte, il danno muscolare possa essere mediato dalla componente eosinofila dell'infiltrato.

E' ormai certo che stimoli chemiotattici per gli eosinofili liberati dalle cellule mononucleate possono determinare la comparsa di eosinofilia tessutale e si conoscono numerosi mediatori liberati dagli eosinofili che sono in grado di esplicare un danno cellulare [33].

D'altra parte che gli eosinofili possano provocare miosite è abbondantemente suffragato dai vari casi di miosite eosinofila riportati nella letteratura (Tab. 5). Si tratta di casi sporadici, spesso con caratteristiche cliniche simili, che però per alcune peculiarità specifiche hanno indotto gli Autori a diversificare la toponomastica.

La sindrome ipereosinofila idiopatica (SII) [34-37], si presenta in genere con mialgie, ma nei casi descritti da Layzer *et al.* [38] e da Stark [39] era la miosite a rappresentare i sintomi più importanti. Secondo la casistica di Spry *et al.* [37] un interessamento muscolare (mialgie) è osservabile nel 33% dei casi, mentre secondo Fauci *et al.* [34], le mialgie all'esordio sono documentabili in percentuali leggermente inferiori. Non sono disponibili dati circa l'incidenza di miosite. Certamente i casi di Layzer *et al.* [38] e di Stark [39] hanno evidenziato focolai di necrosi muscolare ed un infiltrato cellulare perivascolare ed interstiziale ricco di eosinofili.

Il quadro descritto da Serratrice *et al.* [40] come perimiosite eosinofila (PE) si riferisce a due pazienti con mialgie agli arti inferiori, ipostenia, elevati valori di CPK e spiccata eosinofilia periferica con caratteristiche di sintomatologia ricorrente, per cui è stato coniato il termine di miosite eosinofila ricorrente (MER) [41].

Raramente casi di miosite sono stati descritti in corso di fasciite eosinofila (FE), malattia che si manifesta con edema del sottocutaneo, cute tesa, retratta dal sottocute sino ad assumere aspetto a buccia d'arancia [42-44].

Strosberg e Lava [45] hanno descritto il caso di un paziente che presentava polimiosite e mononeurite multipla con ipereosinofilia, dopo punture d'ape. Il tessuto muscolare evidenziava infiltrati di cellule mononucleate

Tabella 5. - *Elenco delle miositi ad infiltrato eosinofilo*

1.	Miosite eosinofila in corso di sindrome ipereosinofila idiopatica (SII)
2.	Perimiosite eosinofila (PE)
3.	Miosite eosinofila ricorrente (MER)
4.	Miosite in corso di fasciite eosinofila (FE)
5.	Miosite secondaria ad ipersensibilità immediata (MESII)
6.	Miosite eosinofila focale pseudotumorale (MEF)

ed abbondanti eosinofili. Il quadro è stato considerato una miosite eosinofila secondaria ad ipersensibilità immediata (MESII). E' stata altresì descritta raramente una miosite secondaria ad ipersensibilità ritardata da Watson *et al.* [46].

Un quadro a sé stante sembra essere la miosite eosinofila pseudotumorale descritta da Agrawal e Gielsen [47], in un paziente che presentava tumefazione dello sternocleidomastoideo. E' questa una forma rara nella specie umana ma è ben descritta negli animali, e soprattutto nei cani [48].

In conclusione la miosite da *Trichinella* è uno degli esempi, forse il più frequente di miosite secondaria ad un agente infettante. Si tratta di una patologia particolarmente interessante per le implicazioni immunologiche che essa presenta. E' possibile infatti ipotizzare l'intervento di diverse popolazioni cellulari nella patogenesi del danno tessutale. Nel caso dell'apparato muscolo scheletrico possiamo affermare sulla base della nostra esperienza con pazienti infettati da *Trichinella T3* che si tratta in ogni caso di malattia benigna e favorevole. In nessun caso abbiamo osservato complicanze a carico del cuore o del sistema nervoso centrale nei pazienti esaminati durante il lungo follow-up. Anzi scegliendo 18 pazienti con impegno generale severo, con le costanti biologiche più alterate (miosite, ipereosinofilia severa, mialgie gravi) a distanza di 6 mesi abbiamo osservato una normalizzazione pressoché completa senza che alcuno avesse fatto uso di steroidi o di tiabendazolo.

Ricevuto il 15 febbraio 1989.

Accettato il 3 maggio 1989.

## BIBLIOGRAFIA

1. KESSLER, H.A., TRENHOLME, G.M., HARRIS, A.A. & LEVIN, S. 1980. Acute myopathy associated with influenza A/Texas/1/77 infection. *J. Am. Med. Ass.* **243**: 461-462.
2. MIDDLETON, P.J., ALEXANDER, R.M. & SZYMANSKI, M.T. 1970. Severe myositis during recovery from influenza. *Lancet* **2**: 533-535.
3. RUFF, R.L. & SECRIST, D. 1982. Viral studies in benign acute childhood myositis. *Arch. Neurol.* **39**: 261-263.
4. SCHWARTZ, M.S., SWASH, M. & GROSS, M. 1978. Benign postinfectious polymyositis. *Br. Med. J.* **2**: 1256-1257.
5. ZAMKOFF, K. & ROSEN, N. 1979. Influenza and myoglobinuria in brothers. *Neurology* **29**: 340-345.

6. LEVIN, M.J., GARDNER, P. & WALDVOGEL, F.A. 1971. Tropical pyomyositis. *N. Engl. J. Med.* **284**: 196-198.
7. ADAMS, F.M., GUDMUNSSON, S., YOCUM, D.E., HASELBY, R.C., CRAIG, W.A. & SUNDSTROM, W.R. 1985. Streptococcal myositis. *Arch. Intern. Med.* **145**: 1020-1023.
8. HENDRICKX, G.F.M., VERHAGE, J., JENNEKENS, F.G.I. & VAN KNAPEN, F. 1979. Dermatomyositis and toxoplasmosis. *Ann. Neurol.* **5**: 393-395.
9. GOULD, S.E. 1970. *Trichinosis in man and animals*. C.C. Thomas, Springfield.
10. MCGILL, R.J. 1948. Cysticercosis resembling myopathy. *Lancet* **2**: 728.
11. KAGEN, L.J. 1984. Less common causes of myositis. *Clin. Rheum. Dis.* **10**: 175-187.
12. JACOBS, L. & MELTON, M.L. 1957. The distribution of *Toxoplasma gondii* in muscle of rats with chronic infections. *J. Parasitol.* **43**: 41-42.
13. STEWART, G.C. 1983. Pathophysiology of the muscle phase. In: *Trichinella and trichinosis*. W.C. Campbell (Ed.). Plenum Press, New York and London. pp. 241-264.
14. GAMBOA, E.T., EASTWOOD, A.B. & HAYS, A.P. 1979. Isolation of influenza virus from muscle in myoglobinuric polymyositis. *Neurology* **29**: 1323-1335.
15. MASTAGLIA, F.L. & WALTON, J.N. 1979. Coxsackie virus-like particles in skeletal muscle from a case of polymyositis. *J. Neurol. Sci.* **11**: 593-599.
16. BARDELAS, J.A., WINKELSTEIN, J.A. & SETO, D.S.Y. 1977. Fatal Echo 24 infection in a patient with hypogammaglobulinemia: relationship to dermatomyositis-like syndrome. *J. Pediatr.* **90**: 396-399.
17. MIKOL, J., FELTEN-PAPOICONOMOU, A. & FARCHAL, F. 1982. Inclusion-body myositis clinicopathological studies and isolation of an adenovirus type 2 from muscle biopsy specimen. *Am. Neurol.* **11**: 576-581.
18. MIHAS, A.A., KIRBY, D. & KENT, S.P. 1978. Hepatitis B antigen and polymyositis. *J. Am. Med. Ass.* **239**: 221-222.
19. SCHLECH, W.F., MOULTON, P. & KAISER, A.B. 1981. Polymyositis tropical disease in a temperate climate. *Am. J. Med.* **71**: 900-902.
20. BARRETT, A.M. & GRESHAM, G.A. 1958. Acute streptococcal myositis. *Lancet* **1**: 347-351.
21. FERRACCIOLI, G.F., MERCADANTI, M., SALAFFI, F., BRUSCHI, F., MELISSARI, M. & POZIO, E. 1988. Prospective rheumatological study of muscle and joint symptoms during *Trichinella nelsoni* infection. *Q. J. Med.* **260**: 973-984.
22. PAWLOWSKI, Z.S. 1983. Clinical aspects in man. In: *Trichinella and trichinosis*. W.C. Campbell (Ed.). Plenum Press, New York and London. pp. 367-401.
23. DUPOUY-CAMET, J., ANCELLE, T., LOVARDE, V. & LEPIERRE, J. 1985. Aspects cliniques de l'épidémiologie de trichinose d'août 1985 à Melun et Paris (14 arrondissement). *Bull. Soc. Fr. Parasitol.* **3**: 21-24.
24. REMIG, J., FRÖSCHER, W. & FISCHER, H. 1986. Acute trichinosis. Observations in 193 patients. *Proceedings of the 9th International Congress on Infection Parasitic Diseases*. Munich, July 20-26. abstr. n. 756.
25. POZIO, E., SANTAGADA, G. & DI BARI, C. 1986. Outbreak of trichinellosis in Southern Italy. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **80**: 997-998.
26. EDWARDS, R.H.T., WILES, C.M. & YOUNG, A. 1980. Needle biopsy of skeletal muscle in the diagnosis of myopathy and the clinical study of muscle function and repair. *N. Engl. J. Med.* **302**: 261-271.
27. ISENBERG, D.A. & SNAITH, M.L. 1981. Muscle disease in systemic lupus erythematosus a study of its nature frequency and cause. *J. Rheumatol.* **8**: 917-924.
28. OXENHANDLER, R., HART, M.N. & BICKEL, J. 1982. Pathologic features of muscle in systemic lupus erythematosus. *Hum. Pathol.* **13**: 745-757.
29. KIM, R.C. & COLLINS, G.M. 1980. The neuropathology of rheumatoid disease. *Hum. Pathol.* **12**: 5-15.
30. RINGEL, S.P., FORTOT, J.Z. & TAN, E.M. 1982. Sjogren's syndrome and polymyositis or dermatomyositis. *Arch. Neurol.* **39**: 157-163.
31. MEDSGER, T.A., RODNAN, G.P. & MOOSY, J. 1982. Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* **11**: 554-568.

32. LOGUE, R.B. & MULLINS, F. 1946. Polyarthritis nodosa: report of 11 cases with review of recent literature. *Am. Int. Med.* **24**: 11-20.
33. SPRY, C.J.F. 1986. Eosinophils in eosinophilic endomyocardial disease. *Postgrad. Med. J.* **62**: 609-613.
34. FAUCI, A.S., HARLEY, J.B., ROBERTS, W.C., FERRAN, V.J., GRALNICK, H.R. & BJORNSON, B.B. 1982. The idiopathic hypereosinophilic syndrome clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann. Int. Med.* **97**: 78-92.
35. CHUSID, M.J., DALE, D.C., WEST, B.C. & WOLFF, S.F. 1975. The hypereosinophilic syndrome. *Medicine* **54**: 1-27.
36. MERCADANTI, M., CAVALIERI, F., FERRACCIOLI, G.F. & AMBANELLI, U. 1985. Sindrome ipereosinofila idiopatica. Attualità clinico-terapeutiche. *Min. Med.* **76**: 1781-1790.
37. SPRY, C.J.F., DAVIES, J., TAI, P.C., OLSEN, E.G.J., OAKLEY, C.M. & GOODWIN, J.F. 1983. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q. J. Med.* **205**: 1-22.
38. LAYZER, R.B., SHEARN, M.A. & SATYA-MURTI, S. 1977. Eosinophilic polymyositis. *Ann. Neurol.* **1**: 65-71.
39. STARK, R.J. 1979. Eosinophilic polymyositis. *Arch. Neurol.* **36**: 721-722.
40. SERRATRICE, G., PELLISIER, J.F. & CROSS, D. 1980. Relapsing eosinophilic perimyositis. *J. Rheumatol.* **7**: 199-205.
41. SLADEK, G.D., VASEY, F.B., SIEGER, B., BEHNKE, D.A., GERMAIN, B.F. & ESPINOZA, I.R. 1983. Relapsing eosinophilic myositis. *J. Rheumatol.* **10**: 467-470.
42. AMBANELLI, U., MANGANELLI, P., FIETTA, P., FERRACCIOLI, G.F., MARBINI, A., SANSONI, P. & ALINOV, A. 1981. Fasciite a eosinophiles. Description d'un cas clinique avec phenomene de Raynaud. *Rev. Rhum.* **48**: 379-382.
43. SCHUMAKER, H.R. 1976. A scleroderma-like syndrome with fasciitis myositis and eosinophilia. *Am. J. Med.* **84**: 49-50.
44. BJELLE, A., HENRIKSSON, K.G. & HOFER, P.A. 1980. Polymyositis in eosinophilic fasciitis. *Eur. Neurol.* **19**: 128-137.
45. STRASBERG, J.M. & LAVA, N.S. 1981. Polymyositis with eosinophilia and mononeuritis multiplex. *J. Rheumatol.* **8**: 523-526.
46. WATSON, A.J.S., DALBOW, M.H., STACHURA, I., FRAGOLA, J.A., RUBIN, M.F., WATSON, R.M. & BOURKE, E. 1983. Immunologic studies in cimetidine-induced nephropathy and polymyositis. *N. Engl. J. Med.* **308**: 142-145.
47. AGRAWAL, B.L. & GIESEN, P.C. 1981. Eosinophilic myositis: an unusual cause of pseudotumor and eosinophilia. *J. Am. Med. Ass.* **246**: 70-71.
48. ROBERTS, K.E., HANSON, P. & OW, I.M. 1975. Masticator myopathy in the dog. *VM. SAC.* **70**: 840-845.
49. BOHAN, A., JAMES, B.P., BOWMAN, R.L. & PEARSON, C.M. 1977. A Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* **56**: 255-286.