UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Descripción de los anticuerpos, y manifestaciones clínicas de pacientes con polimiositis y dermatomiositis

Kelly Patricia Vega Castro

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2014

Descripción de los anticuerpos, y manifestaciones clínicas de pacientes con polimiositis y dermatomiositis

Kelly Patricia Vega Castro
Código: 274615

Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Reumatología

Director (a):
Dr. Federico Rondón Herrera M.D.

Línea de Investigación:
Miopatías inflamatorias

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2014

Con amor a mi esposo Javier Riveros y mi hijo Juan Martín porque son el motor de mi vida y la razón para continuar siempre con entusiasmo a pesar de las dificultades, con la idea de siempre “persistir y nunca desistir, porque no hay imposibles” como es el lema de nuestra familia

Ó

“Nuestra mayor gloria no está en no haber caído nunca,
sino en levantarnos cada vez que caemos”
Oliver Goldsmith

Agradecimientos

Agradezco a los docentes de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, por su guía, apoyo, correcciones, inclusión de pacientes y motivación a lo largo del desarrollo de este trabajo Dr. Federico Rondón, Dr. Antonio Iglesias, Dr. Gerardo Quintana, Dra. Diana Gil.

Dr. Rubén Mantilla por su interés en el proyecto y su activa participación en la vinculación de pacientes

A mis compañeros de residencia Dr. Neil Pertuz y Dr. Carlos Arteaga por su apoyo irrestricto en la inclusión de pacientes y su interés en trabajo

Dra. Cilia Rojas y todo el personal de su laboratorio clínico por la colaboración para el procesamiento de los anticuerpos

Dra. María Fernanda Gárces y Alejandra Torres del laboratorio de Bioquímica de la facultad de medicina de la universidad nacional por su colaboración con el acopio y realización de seroteca.

Dra. Pilar Soler Bacterióloga de Famicare por su colaboración con la toma de las muestras domiciliarias

Anita Montañez coordinadora de investigación facultad de medicina, por su gestión para la ejecución del presupuesto otorgado para la realización del protocolo

A todos los pacientes que de forma voluntaria y entusiasta decidieron participar en la investigación

Resumen

Introducción: La polimiositis y dermatomiositis, son enfermedades del grupo de miopatías inflamatorias, su curso es crónico, etiología autoinmune, tienen debilidad muscular simétrica de inicio proximal y la dermatomiositis se asocia a manifestaciones cutáneas. Genera importante situación de discapacidad física y emocional, costo social y económico elevado. La asociación de los anticuerpos circulantes con las manifestaciones clínicas, posibilidad de complicaciones y pronóstico ha tenido en los últimos años un interés creciente

Objetivos: Describir la frecuencia de auto anticuerpos y manifestaciones clínicas en un grupo de pacientes con polimiositis y dermatomiositis, atendidos en la Unidad de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia
Metodología: Estudio descriptivo de corte transversal en una población de pacientes que cumplieran criterios clasificatorios de miopatía. Se incluyeron 46 pacientes a los que se realizó análisis de laboratorio técnica de inmuno ensayo cualitativa para determinación de anticuerpos Jo-1, PL-7, PL-12, SRP-54, Mi-2, Ku, Pm-Scl,Scl-70. El análisis estadístico con descripción de variables numéricas mediante medianas o promedios. Las medidas de dispersión con rangos.

Resultados: Fueron 46 pacientes; 16 del grupo de PM y 30 del grupo de DPM. La distribución por sexos tuvo claro predominio por el femenino. El rango de edad de estuvo entre los 20 y 72 años. En cuanto a las características clínicas se encontró que el 100% de los pacientes con PM (16) y con DPM (30) presentaron debilidad muscular, la artritis se observó en 16 (53,3%) con DPM y 1 (6,25%) con PM y la fiebre se presentó en 8 (26,6%) pacientes con DMP y en uno (6,25%) con PM. La más frecuente manifestación dermatológica de la DPM fue eritema en heliotropo en 27 (90%), seguida de pápulas de Gottron en 23 (76,6%), signo de Shawl en 16 (53,3%), Mi-2 fue el anticuerpo más frecuente y se establecieron en estos pacientes las siguientes características clínicas por frecuencia 100% debilidad muscular en cintura pélvica y escapular, 75% eritema en heliotropo y pápulas de Gottron, signo de Shawl en 56,2%, Artritis en 31%, fiebre en 25% y signo de Charretera.

Conclusiones: Este es el primer estudio en Colombia en determinar frecuencia de anticuerpos y manifestaciones clínicas en pacientes con PM y DPM. La manifestación clínica mas frecuente fue la debilidad muscular en ambos grupos, seguida de eritema en heliotropo y pápulas de Gottron y la menos frecuente manos de mecánico. Parece existir alta frecuencia de Mi2 en nuestra población y en esos pacientes hay mayor presentación de manifestaciones cutáneas

Palabras Claves : Polimiositis, dermatomiositis, anticuerpos específicos de miositis

Abstract

Introduction: polymyositis and dermatomyositis, are diseases of inflammatory myopathies group, its course is chronic, autoimmune etiology, have symmetrical proximal muscle weakness beginning and dermatomyositis associated with skin manifestations. Generates significant background of high physical and emotional disability, social and economic costs. The association of circulating antibodies with clinical manifestations, possible complications and prognosis has been in recent years a growing interest

Objectives: To describe the frequency of autoantibodies and clinical manifestations in a group of patients with polymyositis and dermatomyositis treated at the Rheumatology Unit, Faculty of Medicine, National University of Colombia

Methodology: A descriptive cross-sectional study in a population of patients who met qualifying criteria myopathy. 46 patients undergoing laboratory analysis technique immuno assay for qualitative determination of antibodies to Jo-1, PL-7, PL-12, SRP-54, Mi-2, Ku, Pm-Scl, Scl-70 was performed were included . Statistical analysis with description of numerical variables using medium or averages. Scattering measurements ranges.

Results: There were 46 patients; PM Group 16 and Group 30 DPM. The gender distribution was clear female predominance. The age range was between 20 and 72 years. As for the clinical characteristics found that 100% of patients with PM (16) and DPM (30) presented muscle weakness, arthritis was observed in 16 (53.3%) with DPM and 1 (6.25 %) with PM and fever was present in 8 (26.6%) patients with DMP and one (6.25%) with PM. The most common dermatologic manifestation of DPM was heliotrope erythema in 27 (90%), followed Gottron papules in 23 (76.6%), sign Shawl in 16 (53.3%), Mi-2 was the most frequent antibody and settled in these patients the following clinical features 100% frequency in pelvic muscle weakness and shoulder girdle, 75% heliotrope erythema and papules Gottron, sign Shawl at 56.2%, arthritis in 31%, fever in 25% and sign Garter.

Conclusions: This is the first study in Colombia to determine frequency of antibodies and clinical manifestations in patients with PM and DPM. The most common clinical manifestation was the weakness in both groups, followed by heliotrope erythema and papules Gottron and less frequent mechanical hands. There seems to be Mi2 high frequency in our population and in those patients presenting no greater cutaneous manifestations

Keywords: polymyositis, dermatomyositis, myositis-specific antibodies

Contenido

Pág.

Resumen ..... **IX**

Lista de figuras ..... **XIII**

Lista de tablas ..... **XIVV**

Lista de Símbolos y abreviaturas ..... **XVI**

Lista de Anexos ..... **XVI**

Introducción **1**

1. Planteamiento del problema y justificación científica **3**

2. Objetivos **5**
2.1 Objetivo general 5
2.2 Objetivos específicos 5

3. Marco teórico **7**
3.1 Historia 7
3.2 Epidemiologia 8
3.3 Etiología 8
3.3.1 Genética 8
3.3.2 Asociada a Factor de necrosis Tumoral alfa (TNF alfa) 9
3.3.3 Otros polimorfos 9
3.3.4 Factores ambientales 10
3.4 Anticuerpos (27) (28) 11
3.4.1 Específicos de miositis 11
3.5 Definición 13
3.6 Clasificación general 14
3.7 Dermatomiositis 15
3.7.1 Patogénesis 15
3.7.2 Clínica 15
3.7.3 Diagnóstico 16
3.7.4 Clasificación 18
3.7.6 Tratamiento : 19
3.8 Polimiositis 21
3.8.1 Patogénesis 21
3.8.2 Clínica 22

3.8.3 Clasificación....24
3.9 Mortalidad en PM/DPM....26
3.9.1 Causas de mortalidad....27
3.10 Resultados esperados....28
3.11 Impacto esperado....28
3.11.1 En educación....28
3.12 Clínico....28
3.13 En ciencia y tecnología....28

4. Metodología....29
4.1 Diseño....29
4.1.1 Tipo de Estudio....29
4.2 Población....29
4.3 Criterios de Inclusión....29
4.4 Criterios de Exclusión....31
4.5 Métodos....31
4.6 Variables....32
4.6.1 Variables Clínicas de Medición:....33
4.6.2 Variables paraclínicas de Medición....33
4.7 Instrumento de Registro....35
4.8 Análisis Estadístico....35
4.9 Costos y financiación....35
4.10 Aprobación Ética....35

5. Resultados....37
5.1 Discusión....42

Bibliografía....65

Lista de figuras

Pág.

Figura 1. Clasificación histológica de las miopatías Inflamatorias 14
Figura 2. Características Clínicas más frecuentes y comunes para DM y DPM 39
Figura 3. Porcentaje de manifestaciones Dermatológicas en la DPM 40
Figura 4. Frecuencia de Manifestaciones clínicas en pacientes con Mi2 positivo 42

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1. Reporte de incidencias y Prevalencias de PM y DPM 8
Tabla 2. Factores ambientales involucrados en etiopatogenia de miopatías 11
Tabla 3. Relación anticuerpos con manifestaciones clínicas especificas 13
Tabla 4. Hallazgos clásicos útiles en diagnóstico de DPM 17
Tabla 5. Criterios diagnósticos de DPM 18
Tabla 6. Manifestaciones Extra musculares de la polimiositis 23
Tabla 7 . Clasificación de PM 24
Tabla 8. Variables Independientes 32
Tabla 9. Variables dependientes 33
Tabla 10. Características demográficas de los pacientes 38
Tabla 11. Frecuencia de las manifestaciones clínicas 40
Tabla 12. Frecuencia de anticuerpos específicos y asociados a PM/DPM 41
Tabla 13. Comparación de resultados con estudios a partir de 1997 46

Lista de Anexos

Pág

Anexo A Consentimiento informado 47

Anexo B Formulario de recolección de datos 49

Anexo C Archivo fotográfico 57

- **Fotografía 1**. Eritema y edema facial, signos de V del cuello 57
- **Fotografía 2**. Signos de Shawl 58
- **Fotografía 3.** Pápulas de Gottron 59
- **Fotografía 4**. Pápulas de Gottron y manos de mecánico 60
- **Fotografía 5.** Sobre crecimiento ungüeal, manos de mecánico 61
- **Fotografía 6.** Eritema en heliotropo 62
- **Fotografía 7.** Signo y pápulas de Gottron 63

Lista de abreviaturas

Dermatomiositis	**DM**
Dermatomiositis amiopática	**ADM**
Polimiositis	**PM**
Miositis por cuerpos de inclusión	**IBM**
Miopatías necrotizantes mediadas inmunológicamente	**MNIM**
Inmuno ensayo asociado a enzimas	**ELISA**
Creatin quinasa	**CK**
Lactato deshidrogenasa	**LDH**
Alanino amino transferasa	**ALT**
Aspartato amino transferasa	**AST**
Tomografía de tórax de alta resolución	**TACAR**
Antígenos leucocitarios humanos	**HLA**
Complejo mayor de histocompatibilidad	**MCH**
Factor de necrosis tumoral	**TNF**
Interferón alfa	**INF alfa**
Interleucina	**IL**
Factor de crecimiento vascular endotelial	**VEFG**
Inmunoglobulinas	**Ig**

Introducción

Las miopatías inflamatorias específicamente, polimiositis y dermatomiositis son enfermedades con baja presencia en el mundo, pero que cuando tienen lugar generan un importante costo social y económico ya que afectan principalmente a personas en edad laboral e intelectual productiva, por lo que es importante conocer las características clínicas, paraclínicas y las herramientas de laboratorio e histopatológicas para un diagnóstico certero, precoz y la instauración de terapia eficaz y oportuna.

Dado que en Colombia no disponemos de datos acerca de incidencia y/o prevalencia de estas enfermedades, ni de su inmuno genética, sobre la cual se ha postulado puede diferir de la de otras latitudes en razón a la mezcla racial de nuestros orígenes.

La descripción de los cuadros clínicos más frecuentes en nuestra población, y su relación con los hallazgos serológicos es el primer paso para el mejor abordaje de estas patologías y está de acuerdo con la tendencia mundial a la caracterización genómica y fenotípica de las enfermedades con el fin de la evolución a medicina personalizada.

Es por esta razón que este estudio tiene gran importancia como primera imagen de la situación de estas entidades en un grupo de pacientes objeto de atención por la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional

Se constituye en marcador derrotero de las características propias de la polimiositis y dermatomiositis en un grupo de pacientes colombianos, ya que se hace detallada descripción de manifestaciones clínicas y serológicas, con base en los resultados se plantean premisas acerca de la evolución de la enfermedad y la posible relación del perfil inmunológico con la evolución, que son surtido semillero de preguntas de investigación, para el desarrollo de líneas de profundización

La utilidad del estudio se extiende al ámbito suramericano ya que es el único estudio que incluye caracterización serológica, existen otras publicaciones que describen epidemiologia en Argentina (16) y la clínica en una serie de pacientes miopatías en Medellin (57). Busca mostrar diferencias en la enfermedad cuando se compara con población europea, asiática, meso y norteamericana, lo que lo hará referencia obligada de quien quiera conocer o ahondar en el tema de miopatías inflamatorias en nuestro continente.

1. Planteamiento del problema y justificación científica

La polimiositis (PM) y dermatomiositis (DPM) se consideran enfermedades raras, con incidencias reportadas para España de PM, 3,9 y DPM 4,9 por millon de habitantes respectivamente. (15) En Argentina los datos informados por Rosa (16) para el año 2013 son tasa de incidencia de DPM de 0.32 por 100.000 personas año y PM de 0.75 por 100,000 personas año, con prevalencia estimada en 17.4 por mil personas año. Datos recientes de Estados Unidos informan incidencia anual de PM de 5.8 a 7.9 por 100,000 personas/año y prevalancia 14.0 a 17.4 por 100,000 (17).

En Colombia no contamos con datos al repecto, es importante el conocimiento de estas enfermedades en razón a que tienen claro predominio por personas en edad laboral útil, y mujeres en edad fértil, su evolución natural conlleva altos costos de tratamiento médico, derivados de la incapacidad que genera, el compromiso de la calidad de vida y un importante impacto económico, el cual es más intenso en países en desarrollo como el nuestro con pocos recursos y oportunidades laborales y de educación para estos pacientes.

En la medida que se han venido mejorando los métodos diagnósticos, técnicas de laboratorio y patología, hay más unificación de criterios clasificatorios, así como divisiones cada vez más específicas de las miopatías, se han podido reconocer con más claridad mecanismos inmunogenéticos involucrados en la fisiopatología de la enfermedad, el reconocimiento de anticuerpos especifícos de miositis y sus síndromes asociados han sido la puerta de entrada al conocimiento del comportamiento de estas enfermedades en diferentes etnias y condiciones geoclimáticas

Por las razones anteriormente mencionadas, la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia se dio a la tarea de plantear este estudio como punto

de partida para avanzar en el conocimiento en nuestra población de características clínicas, e inmunológicas de los pacientes con DPM y PM atendidos por nuestro servicio Los resultados serán piedra angular para estudios multicéntricos en el nivel nacional y continental

Partimos de la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los auto anticuerpos, y manifestaciones clínicas mas frecuente de los pacientes con polimiositis y dermatomiositis valorados en La Unidad de Reumatología de La Universidad Nacional y por los docentes y reumatólogos egresados de la misma?

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir la frecuencia de auto anticuerpos y manifestaciones clínicas en un grupo de pacientes colombianos con polimiositis probable y dermatomiositis probable, atendidos en la Unidad de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, instituciones privadas y consultorios particulares de los docentes y reumatólogos egresados de la Universidad.

2.2 Objetivos específicos

- Describir los anticuerpos específicos de miositis y asociados a miositis, en orden de frecuencia, en un grupo de pacientes colombianos con polimiositis probable y dermatomiositis probable por Criterios de Peter y Bohan

- Caracterizar las manifestaciones clínicas de polimiositis probable y dermatomiositis probable por criterios de Bohan y Peter (por lo menos 3 criterios), en un grupo de pacientes colombianos

- Valorar si los anticuerpos específicos y asociados a miositis encontrados en la población objeto del estudio corresponden a los descritos en la población de otras latitudes

3. Marco teórico

3.1 Historia

Las descripciones iniciales de PM y DPM datan de finales del siglo XIX a continuación se citan los hitos más importantes en la historia de la polimiositis

1863 Primera descripción de PM por Wagner (1)

1877 Primera descripción de DPM por Unverritch y Wagner (2)

1966 DPM infantil por Banker y Victor (3)

1971. Descripción de aspectos de inmunológicos Currie y Saunders (4)

1975 Primera Descripción de DPM amiopática por Krain (5)

1976 Descripción de casos y propuesta de criterios por Bohan Y Peter (6)

1976 Detección de anticuerpos Mi-2 por Reichlin (7)

1980 Descripción de Anti JO-1 por Nishikai y col. (8)

1983 Descripción de PL-7 por Mathews y col (9)

1986 Descripción de PL-12 por Bunn y Col. (10)

1990 Primera mención Síndrome antisintetasa por Marguerie y col. (11)

2001 Caracterización inmunológica de pacientes Europeos por Brouwer y col (12)

2002 Inmuno genética Mesoamericanos y Norteamericanos Shanim y col. (13)

3.2 Epidemiologia

La epidemiologia varía de acuerdo a la ubicación geográfica y la población incluida en los diferentes estudios pero se considera que en general oscila entre 2 a 10 por millón de habitantes, con una relación hombre mujer de 2 a1 con edades de presentación en menores de 15 años y en la quinta década de la vida .

Se presenta de forma más temprana en la vida de afroamericanos (14)

Tabla 1. Reporte de incidencias y Prevalencias de PM y DPM

Población	Polimiositis	Dermatomiositis
España (15)		
Incidencia	3.9 por millón de habitantes.	4.9 por millón de habitantes
Argentina (16)		
Incidencia	0.75 por 100.000 personas año	0.32 por 100.000/personas/año
Prevalencia	17.4 por 1000 personas año	No registra
Estados Unidos (17)		No registra
Incidencia	5.8 por 100.000 personas año	
Prevalencia	14-17.4 100.000 personas año	

3.3 Etiología

3.3.1 Genética

La caracterización de los anticuerpos específicos y asociados a miositis, ha llevado a la consideración que estos tienen como causa una combinación de factores genéticos, junto con disparadores medio ambientales. Las moléculas del complejo mayor de

histocompatibilidad (MCH); y los haplotipos de antígeno leucocitario humano (HLA) han s7ido materia de múltiples estudios

Ligada a HLA

Se han identificado los haplotipos HLA-DRB1*****0301 y HLA-DQA1*0501 como factor de riesgo para el desarrollo de DPM y anticuerpos Jo-1 en pacientes de origen caucásico (12)

En pacientes afro americanos HLA-DRB1*0302 y DRB1*****0701 se han relacionado con la expresión de anti Mi2; y dermatomiositis típica (13)

De forma particular la positividad de Mi-2 ha documentado una fuerte asociación con un polimorfismo que incorpora la primera región hiper variable pero que codifica para un residuo de triptófano aromático en la posición 9 (18)

Por otro lado la expresión de HLA-DQA1*0201 se ha mostrado hasta el momento como protectora de enfermedad y sus manifestaciones (21)

3.3.2 Asociada a Factor de necrosis Tumoral alfa (TNF alfa)

El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina pro inflamatoria, codificada por MCH III; y los polimorfismos del gen que lo codifican se han asociado con una gran diversidad de enfermedades, en las que los niveles séricos de TNF son elevados El polimorfismo de nucleótidos simple TNFα-308 ha sido relacionado con el desarrollo de calcinosis en formas juveniles También se han estudiado los niveles de factor activador de los linfocitos B (BAFF), y el ligando inductor de proliferación (APRIL); que son moléculas implicadas en la proliferación y activación tanto de células B como T y hacen parte de la súper familia del TNF, encontrando niveles altos de los mismos. Aun está por aclarar el verdadero papel de estas alteraciones en la fisiopatología de la enfermedad. (19)

3.3.3 Otros polimorfos

Polimorfismos en las proteínas lectinas unidas a manosa

Las lectinas unidas a manosa juegan un importante papel en el control de la foto sensibilidad y la regulación de eliminación de queratinocitos apoptóticos, se ha encontrado niveles bajos en pacientes con dermatomiositis (20)

Polimorfismos en las cadenas de las inmunoglobulinas

Variantes de las cadenas livianas y pesadas de las inmunoglobulinas, generadas por polimorfismos de nucleótido simple (SNP), en sus genes codificantes, se han estudiado y parecen estar relacionados con fenotipos de pacientes con dermatomiositis y altos niveles de JO-1, sin embargo aun está por acarar completamente su papel patogénico. (21)

Proteína tirosin fosfatasa N22

Los SNP de esta proteína generan alteraciones consistentes en un reemplazo de una citosina por timina, lo cual genera una proteína fosfatasa linfocítica mutada denominada RW620, que es híper funcionarte desencadenando mayor activación de linfocitos B y T, junto con aumento de células auto reactivas. Se considera un factor de riesgo para PM y miositis por cuerpos de inclusión y para desarrollo de anticuerpos específicos y asociados a miositis, sin embargo no es especifica ya que alteraciones en este gen y sus proteínas son comunes a varias enfermedad autoinmunes (22)

Interleucina 1 alfa y beta (IL-1 A e IL B)

La IL-1 está sobre expresada en los infiltrados musculares y en la superficie de las células musculares esqueléticas fundamentalmente en los pacientes con miositis por cuerpos de inclusión. El polimorfismo IL1B +3953T se ha encontrado como factor de riesgo parta dermatomiositis, por otro lado IL1A+4845G ha demostrado ser protector para DPM juvenil, sin embargo no se ha establecido la solidez de estas asociaciones, y se considera que también pueden variar según la etnia. (23)

En cuanto a las alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de miopatías, aún hay mucho que precisar y sobre todo aclarar si la determinación genómica cambiara la conducta del médico tratante (24)

3.3.4 Factores ambientales

Adicionalmente a los factores genéticos involucrados en la etiopatogenia de las miopatías inflamatorias, se considera que los desencadenantes ambientales son pieza fundamental para el desarrollo de la enfermedad.

Se han considerado las infecciones virales, exposición a químicos, inyecciones de colágeno, implantes de silicona y medicamentos entre otros. Se plantea influencia de algunas vacunas. (25)

La luz ultravioleta (UV) se ha asociado con la expresión de genotipos que puedan estar implicados en el desarrollo de miopatías**. (26). Ver tabla 2.**

Tabla 2. Factores ambientales involucrados en etiopatogenia de miopatías

Virus	Químicos / Medicamentos	Otros
Enterovirus Retrovirus Virus hepatótropos Toxoplasma Sp Tripanosoma Sp	Silicona Colágeno Penicilamina, Esteroides Cloroquina	Radiación UV Enfermedad de injerto contra huésped Exposición al sílice

3.4 Anticuerpos (27) (28)

Las miopatías inflamatorias se caracterizan por la presencia de anticuerpos que de forma esquemática se han dividido en específicos de miositis, asociados a miositis

3.4.1 Específicos de miositis

Anticuerpos antisintetasa

(Jo-1; PL7, PL12, EJ, OJ, KS): dirigidos contra enzimas tRNA sintetasas que se encargan de síntesis de proteínas y se relacionan con miositis, enfermedad intersticial pulmonar, fenómeno de raynaud, “manos de mecánico”, fiebre y artritis .

Anticuerpos anti partícula de reconocimiento de señal

(SRP) se dirige contra el complejo citoplasmático de 6 proteínas y una molécula de RNA; que se encarga de translocación de proteínas del ribosoma al retículo endoplásmico, se relaciona con miositis necrotizante severa

Anticuerpos Mi2:

Contra la proteína nuclear, que cumple función de remodelación de nucleosomas, se relaciona con importantes manifestaciones cutáneas

Anticuerpos CADM 140:

Dirigidos contra la proteína MDA5 cuya función es la regulación de respuesta del sistema inmune innato, se ha visto relacionado con DPM amiopática o hipomiopática, así como enfermedad pulmonar intersticial

Anticuerpos p155/140 ó Anti TIFI gamma:

Su blanco es la proteína Anti TIFI gamma encargada de inhibición de la trascripción. Los estudios han mostrado que se relación con formas de DPM asociada a neoplasia

Anticuerpos MJ:

En contra de proteína nuclear NXP-2/MOCR3 que tiene por función metabolismo de RNA y mantenimiento de la arquitectura nuclear; más identificada en formas juveniles de la enfermedad

Anticuerpos Asociados a Miositis

Anticuerpos Pm/Scl 70: se dirigen contra proteínas de 100 y 70 Kilodaltons (KD), del complejo exosomal cuya función es la biogénesis del ribosoma, se asocia con miositis y enfermedad pulmonar intersticial con manifestaciones clínicas similares a esclerosis sistémica

Anticuerpos Ku; frente a heterodímero de una proteína quinasa dependiente de DNA; su función es la reparación y trasncripción del DNA, está presente en síndromes de sobreposición con esclerosis

Anticuerpos U1 y U2 RNP: su antígeno son proteínas nucleares que tiene por función la fragmentación del DNA esta muy presente en enfermedad mixta de tejido conectivo

Anticuerpos Ro 52: Dirigidos a la ligasa E3 que regula la apoptosis celular y la ubiquitinización

Los anticuerpos Ro se asocian a miositis y enfermedad pulmonar intersticial severa

La importancia de la determinación de anticuerpos se da fundamentalmente por su relación con manifestaciones clínicas y complicaciones como se muestra en la Tabla 3.

La detección de los mismos se hace por técnicas de inmuno ensayo (ELISA), sin embargo esta ofrece falsos positivos, se prefiere la inmuno precipitación sin embargo está es un poco más costosa, lo que hace que las más disponibles sean las de ELISA (29)

Tabla 3. Relación anticuerpos con manifestaciones clínicas especificas (31) (32)

Anticuerpo	Manifestación Clínica Esperada
Jo-1	Miositis leve, con escasa atrofia 67-100% Artritis simétrica de predominio en manos: 90 % Manos de mecánico 20 % Fenómeno de Raynaud 20-50% Fiebre 40-50 % Enfermedad pulmonar intersticial 70%
PL-7	Miositis severa Artritis y/o artralgias en 50% Fiebre 40-50 % Enfermedad pulmonar intersticial 90-100%
PL-12	Miositis moderada Fiebre 40-50 % Enfermedad pulmonar intersticial 90-100% Hipertensión pulmonar
PM/SCL	Manos mecánico Fenómeno de Raynaud Fiebre 40-50 %

3.5 Definición

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas crónicas de etiología autoinmune, caracterizadas por inflamación del músculo esquelético y múltiples manifestaciones extra musculares, que generan debilidad muscular como síntoma predominante asociadas a manifestaciones cutáneas y sistémicas e infiltrado inflamatorio en fibras musculares.

3.6 Clasificación general

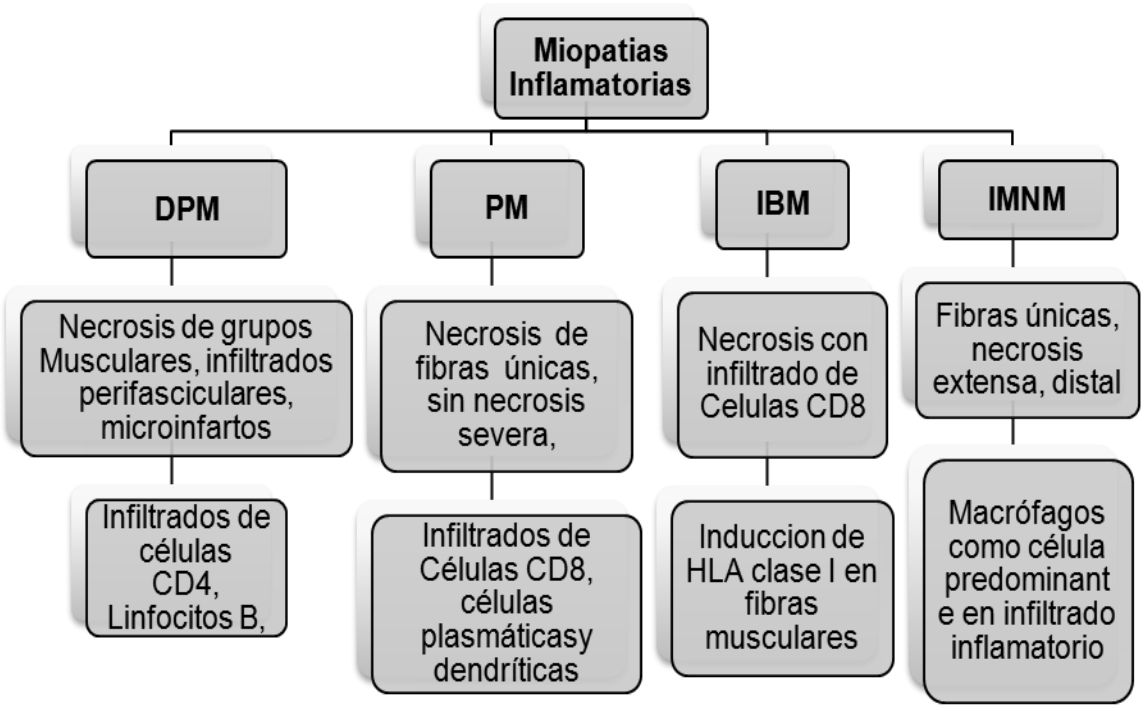
Actualmente la clasificación de las miopatías inflamatorias se hace en 4 categorías así :

- Dermatomiositis (DPM)
- Polimiositis (PM)
- Miositis por cuerpos de inclusión (IBM)
- Miopatías necrotizantes mediadas inmunológicamente (IMNM)

Clínicamente tiene presentación muy similar pero sus características fisiopatológicas son diferentes.

Clasificación Histológica (30)

Figura 1. Clasificación histológica de las miopatías Inflamatorias



A continuación se revisaran aspectos, patogénicos, clínicos, serológicos, histopatológicos y terapia de dermatomiositis y polimiositis .

3.7 Dermatomiositis

3.7.1 Patogénesis

LA DM se considera una miopatía predominantemente isquémica, que resulta de vasculopatía, provocada por la activación del complemento principalmente las fracciones C5b.C9, que llevan a lesión endotelial, salida del contenido intravascular del lecho muscular, isquemia y necrosis muscular predominantemente perifascicular.
Las vías que llevan a estos eventos finales son **:**

Producción de Interferón alfa (INF alfa):
Por las células dendríticas de los infiltrados inflamatorios que estimulan también a linfocitos T e inducen la producción de interleucina 17 (IL 17), que es responsable de facilitar migración de células inflamatorias e inducir la regulación a la alta de las moléculas HLA I en las fibras musculares.

Activación de células T:
Llevan a la expresión de receptores de tipo Toll Like (TLR) de tipo 4 y 9 que al activarse desencadenan cascadas inflamatorias, sobreexpresión de BAFF en los linfocitos B lo cual facilita su activación y producción de anticuerpos

Depósito de Inmunoglobulinas (Ig):
En las paredes vasculares conlleva a lesión directa, activación del complemento, e incremento de la expresión de moléculas de adhesión así como activación endotelial y perpetuación de proceso inflamatorio. (31)

3.7.2 Clínica

Se ha clasificado en forma juvenil, amiopática, asociada a malignidad o como parte de síndrome de sobreposición**.**

Su curso puede ser agudo en el transcurso de días o insidioso de hasta de meses.
Compromiso cutáneo
Puede aparecer de forma leve incluso muchos meses previo al desarrollo de las manifestaciones musculares .

Característicamente los pacientes desarrollan compromiso facial dado por edema, eritema generalizado, y lesiones que se han denominado patognomónicas de DPM como pápulas de Gottron de color violáceo en aspecto dorso lateral de codos y dorso de las articulaciones metacarpo falángicas (MCF) e interfalángicas,(IF) y signo de Gottron que es enrojecimiento o coloración violácea plana, sin edema en codos, rodillas MCF e IF predominantemente.

Lesiones que son altamente características de DPM: son eritema en heliotropo, que no se asocia a edema, cambios por engrosamiento periungüeal con el desarrollo de telangiectasias y eritemas en regiones corporales extensas conformando los signos como Shawl (eritema en región donde las mujeres antiguas ponían sus Chales), Charretera (eritema localizado en región de hombros) y eritema de V que es en eritema en la región anterior del tórax (escote**)**

Lesiones que pueden ser compatibles con DPM:
Poiquilodermia que es eritema violáceo circunscrito asociado a telangiectasias hipo pigmentación e hiperpigmentación y calcinosis cutis

Compromiso muscular
Mialgia y edema de extremidades, con debilidad predominantemente proximal y contracturas secundarias hasta en 40 % de los casos, según la severidad pueden comprometerse músculos orofaríngeos y respiratorios con disfagia y disnea mecánica
Existen formas sin documento de compromiso muscular denominadas amiopáticas y /o muy leve expresión del mismo llamadas hipomiopáticas

Compromiso general :
La fiebre puede aparecer, astenia, hiporexia, postración, pérdida de peso y fenómeno de raynaud también pueden ocurrir, síndrome de falla cardiaca, disnea por compromiso intersticial pulmonar **(32)**

3.7.3 Diagnóstico

Es una sumatoria de los hallazgos clínicos, de laboratorio, serológicos y de la biopsia muscular. Ver tabla 4. (32) (33)

Tabla 4. Hallazgos clásicos útiles en diagnóstico de DPM

Parámetro	Hallazgo
Clínica	Signos cutáneos clásicos Signos musculares clásicos Compromiso general
Laboratorio General Proteína C reactiva (PCR) Velocidad Sedimentación globular (VSG) Hemograma Enzimas Hepáticas* Creatin Quinasa (CK) Aldolasa	 Positiva Elevada Leucocitosis, grados variables de anemia Elevadas Alta Alta
Anticuerpos Específicos de Miositis Mi-2 Anti CADM 140 Anti SAE Anti P155/140 Anti JO1 **Asociados a Miositis** Anti Ro/SSA Anti RNP Anti PM/SCL	 20-30% 50 % en forma de ADPM 5-8% 20-25% de DPM, hasta 50% cuando se asocia a Cáncer 67-100% asocia Síndrome Antisintetasa 19% se asocia a Síndrome Antisintetasa 8% asocia enfermedad mixta tejido conectivo 40% en sobreposición con esclerosis
Electromiografía	Se observan anormalidades no especificas hasta en 70 % de los pacientes Incrementos de la actividad espontanea y en inserciones, con posibilidad de fibrilación. Descargas complejas repetitivas Potenciales polifásicos Reclutamiento temprano
Imágenes	**Resonancia** se considera la imagen de oro en miopatías: evidencia edema simétrico muscular particularmente de la musculatura de miembros inferiores **Ultrasonografía**: hipoecogenicidad de las fibras y disminución de su tamaño, aumento de la perfusión de músculos afectados
Biopsia Muscular	Inflamación peri vascular o en los septos alrededor de los fascículos, por células T CD4, linfocitos B y macrófagos, necrosis capilar y micro infartos

*Aspartato transaminasa (AST) Alanino transaminasa (ALT), Lactato deshidrogenasa (LDH)

3.7.4 Clasificación

Se han propuesto varios criterios de clasificación para la dermatomiositis clínicos y más recientemente basados en los hallazgos de la biopsia muscular.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de DPM

Criterios de Bohan y Peter (6)	**Criterios de Dalakas y Honfeld´s (33)**	
Debilidad muscular Simétrica proximal	**DPM miopática**	**DPM amiopática**
	SI	No
Elevación de enzimas CK, Aldolasa AST, ALT, LDH	SI	Normales o elevadas
Electromiografía Potenciales cortos, pequeños y polifásicos alta frecuencia de descargas repetitivas	Cambios miopáticos compatibles con DPM	Cambios no diagnostico de DPM o normalidad
Biopsia muscular Degeneración y regeneración, necrosis e infiltrado inflamatorio	Infiltrado peri vascular, perimisial y perifascicular con atrofia	No cambios típicos
Hallazgos cutáneos de DPM	Rash o calcinosis	Cambios presentes

La sensibilidad y especificidad de los criterios de Bohan y Peter es 0.943, y 0.294 respectivamente, son útiles como herramienta de tamización , no permiten hacer diferenciación con IBM, ni distrofias musculares. (6)
Su interpretación es:

- Dermatomiositis definida : 3 criterios.
- Dermatomiositis probable : 2 criterios.
- Dermatomiositis posible : 1 criterio

En cuanto a los criterios de Dalakas y Hohlfeld (33) tiene sensibilidad de 0.771 y especificidad de 0.999, son altamente específicos, incluyen la forma amiopática definen

características histológicas precisas, pero tiene baja sensibilidad y no contemplan hallazgos de imagen.

También están disponibles criterios propuestos por la European Neuromuscular Centre, (34), que además incluyen la IBM, y las IMNM, tiene presente los anticuerpos del paciente y de forma novedosa también contempla hallazgos en resonancia magnética nuclear, sensibilidad de 0.714 y especificidad 0.824.

3.7.5 Complicaciones

Las pacientes con dermatomiositis tienen alta posibilidad de complicaciones por la naturaleza de su enfermedad, éstas incluyen, disfagia por compromiso de músculos orofaríngeos que obliga a considerar la necesidad de alimentación enteral a través de sondas avanzadas o gastrostomía.

Disnea con riesgo de falla respiratoria hipercápnica por fatiga muscular que requiere estricta vigilancia y protección de la vía aérea de forma temprana.

Bronco aspiración con infección sobre agregada y posibilidad de muerte secundaria a falla respiratoria secundaria

Ulceraciones de piel y tejidos blandos por postración prolongada, en donde juega un papel fundamental los cuidados de enfermería.

Infecciones en general; sobre todo en relación con la terapia inmunosupresora

Neoplasias: el asocio con neoplasia se da principalmente con adenocarcinomas de pulmón, ovarios, gástrico, próstata entre otras, puede aparecer de forma concomitante o el cuadro de miopatía puede preceder la aparición de la neoplasia.(35)

3.7.6 Tratamiento :

El tratamiento de los pacientes con DPM, debe ser multidisciplinario y con personal de terapia física, respiratoria, ocupacional y psicológica, de forma intensiva, para disminuir el desacondicionamiento físico, y mantener anímicamente al paciente.

Farmacológico

Esteroides :

Son la piedra angular. En casos severos se emplea la Metilprednisolona en bolos endovenoso, por máximo 3 días de 500mg máximo, con posterior mantenimiento con prednisolona en dosis de 1 a 2 mg¡/kg dia por espacio de 2 a 4 semanas para luego disminuir las dosis según la respuesta del paciente en promedio 2,5 mg semanal, hasta la dosis mínima terapéutica requerida, en caso de síntomas de recaída volver rápidamente a la dosis previa y no continuar descenso programado se considera que 60 a 70 % de los pacientes tiene adecuada respuesta. (36)

Dentro de los factores que se asocian con reducida respuesta esteroides están:
Duración prolongada de los síntomas antes del inicio de la terapia
Pacientes ancianos
Severo compromiso de órgano extra muscular como enfermedad pulmonar intersticial. y / o compromiso cardiaco
Neoplasias asociadas.

Inmunosupresores primera Línea

Metotrexato:

En dosis de 15 a 30 mg semana. Se usa como inmunosupresor y ahorrador de esteroides, además por su efecto cutáneo, requiere vigilancia de perfil hepático y función renal así como una suplencia con folatos apropiada para disminuir la posibilidad de efectos secundarios Actúa más rápido en el tiempo que la azatioprina (37)

Azatioprina :

Se usa en dosis de 1 a 2 mg/kg, también como ahorrador de esteroide, se puede preferir en casos de compromiso intersticial pulmonar donde el Metotrexato no sería indicado . su efecto puede tardar en ser pleno entra 6 a 8 meses. (38)

Segunda línea de inmunosupresión

Inmunoglobulina:

Tiene efecto en la eliminación de citoquinas, células, fracciones de complemento indicada de entrada en pacientes con compromiso de músculos respiratorios u orofaríngeos severo y en pacientes con DPM refractaria a tratamiento de primera línea.

En dosis de 1 a 2g/kg / dosis cada 4 semanas por 3 a 6 dosis , puede ser necesario posteriormente infusiones de inmunoglobulina cada 6 meses para mantener fuerza muscular . (39)

Ciclofosfamida:
En dosis de 0.75 a 1 gramos por metro cuadrado de superficie corporal o 30 mg/kg cada 3 a 4 semanas, en casos de mayor severidad siempre en conjunto con compromiso pulmonar intersticial ya que es claro en varios estudios que en cuanto a recuperación de la fuerza muscular el efecto de la ciclofosfamida es bajo y llega en el mejor escenario a ser de 14 al 20 % (40)

Mofetil micofenolato:
Tiene buen efecto en mejoría de fuerza muscular a dosis de 3 gramos dia; tiene papel también en caso de compromiso intersticial pulmonar en pacientes con contraindicación para empleo de Ciclofosfamida (41)

Bioterapias
Se dispone en la actualidad de reportes de casos de pacientes con DPM tratados con moléculas de tipo anti Factor de necrosis tumoral (anti TNF) como infliximab (3-5 mg/kg, endovenoso) 18 casos con reportes de mejoría de fuerza muscular en 94%, y con etanercept (25 mg subcutáneo 2 veces por semana) 28 pacientes con mejoría de fuerza muscular sólo en 34%, los datos no son concluyentes y son disimiles, por lo que en la actualidad estas terapias no están recomendadas (42) (43)

Rituximab
Se tienen datos acerca de utilidad del mecanismo de acción anti CD20 en miopatías refractarias, la dosis varia en diferentes estudios de 375 mg por metro cuadrado, o 1 gm endovenoso en el dia cero y dia 15. Se recomienda en casos refractarios (44) (45)

3.8 Polimiositis

3.8.1 Patogénesis

Linfocitos T CD 8

Se ha determinado que los linfocitos T CD8 invaden las fibras musculares sin necrosis generando señales que activan linfocitos citotóxicos que producen perforinas que lisan las membranas de las fibras musculares (46) (47)

Moléculas de HLA I

Se expresan reguladas a la alta en las fibras musculares y presentan antígenos propios provocando reacción antígeno anticuerpo con activación de linfocitos T y B (47)

Vía Fas

La interacción de Fas y Fas ligando sobre las fibras musculares y los linfocitos T induce apoptosis y señalización que desencadena más inflamación muscular y migración de células mononucleares inflamatorias. (48)

Fibroblastos

Existe invasión de fibroblastos en las células musculares al punto que pueden generan disrupción de la membrana muscular y entrar en contacto con el citoplasma y generar expulsión del sarcolema y aumentar así el estímulo inflamatorio

Cambios micro vasculares

En estadios iniciales disminución del número de capilares musculares; y elevación de niveles del factor de crecimiento derivado del endotelio (VEGF) lo cual soporta la hipótesis de mecanismos hipóxicos como centrales en la fisiopatología de la PM. (49)

Anticuerpos

Más del 50 % tiene positividad para anticuerpos antinucleares y hasta 20 % de los pacientes tiene positividad para anticuerpos específicos de miositis.

La negatividad de los ANA no descarta la posibilidad de tener anticuerpos específicos de miositis presentes , ya que los antígenos de estos últimos anticuerpos generan fluorescencia citoplasmática.

3.8.2 Clínica

El paciente presenta generalmente en transcurso de tiempo que pueden varias de pocos días hasta meses de evolución de pérdida progresiva de la fuerza de predominio

proximal sobre todo más evidente en miembros inferiores que ocasionalmente se puede asociar a edemas y mialgias. No hay manifestaciones cutáneas tardíamente puede comprometerse también la musculatura distal y los músculos paravertebrales cervicales en el síndrome de camptocormia. Las manifestaciones extra musculares se mencionan en la tabla 6.

Tabla 6. Manifestaciones Extra musculares de la polimiositis

Manifestaciones Extra músculo
Articulares: Artralgias y artritis simétrica predominantemente en manos, muñecas y rodillas de tipo no erosivo
Cardiaco: Compromiso variable en 6 a 75% de los casos puede presentarse síndrome de falla cardiaca, trastornos de la conducción, pericarditis , Se considera que la mayoría podría ser subclínico.
Pulmonar : enfermedad pulmonar intersticial en 20 a 65 % de los casos, neumonía por aspiración, debilidad de musculatura respiratoria . Es una importante causa de muerte
Gastrointestinal : disfagia, reflujo, alteraciones para la movilidad de la lengua y el velo del paladar

Ante la sospecha diagnóstica de polimiositis siempre se deben considerar tres posibles patrones de presentación de la enfermedad:

Condiciones que simulan polimiositis (49)

Historia familiar de enfermedades neuromusculares, exposición a medicamentos (penicilamina, estatinas) enfermedades endocrinas como hipotiroidismo , infecciones virales (retrovirus, hepatótropos)

Enfermedades autoinmunes sobrepuestas o asociadas

Lupus, esclerosis sistémica

Polimiositis pura

Cuando se descartan las dos anteriores

3.8.3 Clasificación

La Pm puede clasificarse como definitiva y probable de acuerdo a la aplicación de los Criterios de Bohan y Peter y los hallazgos histológicos de la biopsia muscular

Tabla 7. Clasificación de PM

En caso de Pm la interpretación de los criterios de Bohan y Peter es **:**

Criterios de Bohan y Peter (6)	**PM definitiva**	**PM probable**
Debilidad muscular Simétrica proximal	SI	Si
Elevación de enzimas CK, Aldolasa AST, ALT, LDH	SI (más de 50 veces)	Elevadas
Electromiografía Potenciales cortos, pequeños y polifásicos alta frecuencia de descargas repetitivas	Cambios miopáticos	Cambios miopáticos
Biopsia muscular Degeneración y regeneración, necrosis e infiltrado inflamatorio	Inflamación con demostración de complejos CD8-HLA I	Expresión de HLA I abundante, no hay CD8 No hay vacuolas
Rash	No hay	No hay

- Polimiositis definida : 4 criterios.
- Polimiositis probable : 3 criterios.
- Polimiositis posible : 2 criterios

El tratamiento sigue el mismo orden y derrotero por líneas de inmunosupresión que para DPM antes descrito.

Complicaciones, pronóstico y mortalidad

Antes del empleo de los esteroides el pronóstico de, polimiositis y dermatomiositis era realmente pobre, sin embargo hoy en día, el mismo ha mejorado y tiene dependencia de algunos factores predictores como la edad, severo compromiso muscular malignidad asociada entre otras.

De acuerdo al patrón de presentación se considera que 20-40% de los pacientes entran en periodos de remisión. Y entre 60 a 80 % de los pacientes desarrollan síntomas de forma policíclica o curso crónico de la enfermedad.

Morbilidad en pacientes con PM/DPM dependen del grado de compromiso muscular.

Miopatia:

El compromiso principal de los músculos esqueléticos próximales que puede llevar a debilidad muscular severa con dependencia por imposibilidad para la movilidad y postración , con las complicaciones que conlleva un paciente en cama. Cuando hay compromiso de músculos estriados de la faringe surgen problemas de disfonía, bronco aspiración que empeoran la calidad de vida y la sobrevida ya que habla de un curso acelerado.

Síntomas articulares

Se presenta en 15 a 30 % de los pacientes, sobre todo en el contexto del síndrome antisintetasa, puede ir desde artralgias inflamatorias, hasta artritis de pequeñas articulaciones no erosiva, aunque existe un pequeño grupo en el que puede haber deformaciones de articulaciones metacarpofalangicas y depósitos mediado por calcinosis

Manifestaciones esofágicas

Se pueden presentar en un rango muy importante de pacientes que va desde 20 hasta 84 % y se observa en enfermedad que tiene curso severo y posiblemente acelerado y que puede ocasionar broncoaspiración con posibilidades de complicaciones agregadas como requerimiento de ventilación mecánica y desnutrición, e incluso de mortalidad

Compromiso pulmonar

Se describe hasta en 56 % de los pacientes, puede manifestarse con enfermedad interstitial difusa o secundario a debilidad de músculos respiratorios que pueden generar atelectasias.

Hasta falla respiratoria hipercápnica con requerimientos de intubación e incluso traqueostomía temprana. Adicionalmente de forma secundaria a la terapia de inmunosupresión empleada pueden presentarse infecciones por microorganismos oportunistas.

Compromiso cardíaco:

Se presenta en más de 50 % de la pacientes en la mayoría puede ser subclínico, va desde empeoramiento de la función ventricular izquierda hasta trastornos de la conducción con arritmias cardíacas. En la medida que genera síntomas como disnea, ortopnea y disnea paroxística nocturna , generan morbilidad y disminuyen la calidad de vida.

Calcinosis

Infrecuente en adultos, puede ser en la piel o en los músculos, en ocasiones dependiendo de su severidad puede facilitar infecciones por *Staphylococus. aureus*, y cuando es muy grande empeora la función muscular

Infecciones

Se presentan en un rango de 16 hasta 64% y son secundarias a la condición de enfermedad, postración, hospitalización prolongada y exposición a medicamentos inmunosupresores.

Asociación con cáncer

Esta presentación varía ampliamente dependiendo de las series en que se analicen, está en un amplio rango de 6 a 60 %, siendo más frecuentes cáncer de ovario, pulmón, páncreas, estómago y compromiso colorectal.

Las variables anteriores confieren mayor comorbilidad y conocido impacto en la calidad de vida como se evidencia en las diferentes evaluaciones realizadas a este respecto con el Health Assesment Quality Questionnarie, (HAQ) relacionado con disminución de la funcionalidad secundario a la actividad de la enfermedad así como a los efectos secundarios de la terapia con inmunosupresores. (50)

3.9 Mortalidad en PM/DPM

Nuevamente los esteroides como piedra angular en el tratamiento de éstas enfermedades han logrado disminuir la mortalidad por las mismas a 5 años, con datos variables pero en general aceptando que se presenta en 2 a 9 veces más que en la población sana de la misma edad y género. Con 21 % de mortalidad a 5 años en las series más recientes .

3.9.1 Causas de mortalidad

Se disputan el primer lugar la aparición de neoplasias, compromiso pulmonar intersticial, e infecciones y en último lugar el compromiso cardíaco, dado este panorama se ha trabajado fuertemente en el estudio de los factores predictores de pobre pronóstico encontrando:

Edad : la edad avanzada es factor de mal pronóstico. Con mayor mortalidad y bajas tasa de remisión de la enfermedad, los datos varían pero se considera que la mortalidad puede ascender en pacientes mayores de 46 años hasta 41%, frente a 9%. en pacientes de menor edad (51)

Sexo masculino: los datos generales muestran una mortalidad en hombres, hasta tres veces superior que en mujeres. (52)

Etnia: las descripciones acerca de la severidad muestran mayor severidad de la enfermedad en pacientes no caucásicos por más desarrollo de disfagia y mayor severidad del compromiso pulmonar, contrario a lo observado en pacientes de etnia caucásica (53)

Cronicidad del cuadro clínico: el diagnóstico e inicio de terapia temprano disminuyen la posibilidad de lesión muscular o de órgano irreversible.(54)

Subtipo de miositis: Formas altamente necrotizantes confieren peor pronóstico, así como las formas amiopáticas por su importante relación con neoplasias. (55)
Úlceras en piel: es un factor discutido, sin embargo se considera que pueden ser un factor de mal pronóstico por su relación con la presencia de cáncer (55)
Compromiso pulmonar, cardíaco, esófagico: se considera de mal pronóstico el compromiso extra músculo esquelético , dado que este está presente en enfermedad más severa y en ocasiones de curso más acelerado (56)

3.10 Resultados esperados

Encontrar características clínicas y perfil de anticuerpos específicos y asociados a miositis de los pacientes con PM y DPM que permitan caracterizar mejor la población objeto del estudio, así como identificar posibles comportamientos de la enfermedad.

3.11 Impacto esperado

3.11.1 En educación

La construcción y generación de conocimiento en cuanto a los auto anticuerpos presentes en PM/DPM y su utilidad diagnóstica de los pacientes de la unidad de Reumatología de La U. Nacional

Identificación de campo de estudio que puede iniciar línea de profundización que involucre estudiantes de pregrado y postgrado de Medicina de La universidad Nacional

3.12 Clínico

Con el estudio se busca mejorar y ampliar el conocimiento de las características clínicas e inmunológicas de la PM y DPM en nuestro grupo de pacientes colombianos

Aumentar las herramientas diagnósticas de la enfermedad a través del mejor conocimiento del perfil de anticuerpos en nuestra población

3.13 En ciencia y tecnología

El determinar los anticuerpos presentes en PM/DPM permitirá tener una herramienta diagnóstica más sólida en nuestra población.

La presencia de anticuerpos particulares en PM/DPM podría relacionarse con presentación más frecuente de ciertas manifestaciones clínicas, lo que generaría cambios en el pronóstico de los pacientes.

4. Metodología

4.1 Diseño

4.1.1 Tipo de Estudio

Descriptivo de Corte transversal

4.2 Población

La población del estudio se conformó por pacientes asistentes a la consulta de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional en la fundación San Carlos y Hospital Tunal en Bogotá así como de pacientes con criterios de inclusión atendidos por especialistas en reumatología de la Unidad.

Se incluyeron pacientes dentro del periodo comprendido entre mayo de 2013 a agosto de 2014. Con total de 56 pacientes sin embargo solo se incluyeron 46 en el análisis, los restantes 10 no accedieron a la toma de la muestra por razones personales.

4.3 Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 16 años

Pacientes en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, que cumplan por lo menos tres criterios diagnósticos de Peter y Bohan, es decir con PM y DPM probable en el momento de diagnóstico.

Criterios diagnósticos de Peter y Bohan:

1. **Debilidad Muscular Proximal y Simetrica**. Afección de cintura escapular y pelviana. En casos agudos o de larga evolución puede existir también debilidad distal.

2. **Elevacion de Enzimas Musculares**. Marcadores de lesión muscular: CPK, LDH, AST, ALT y Aldolasa

3. **Alteraciones Electromiograficas Compatibles** :
   1. Aumento de la actividad de inserción con presencia de actividad en reposo, manifestada por fibrilaciones y ondas agudas positivas (diente en sierra).
   2. Potenciales de unidad motora de características miopáticas con disminución de la amplitud y duración y aumento de la polifasia.
   3. Descargas peculiares repetitivas de alta frecuencia (pseudomiotónica)
   4. **Biopsia Muscular Compatible**: Presencia de fibras degeneradas y necróticas, junto a un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos y macrófagos con algunas células plasmáticas y ocasionalmente PMN en fases iniciales. El infiltrado se localiza perivascular y perifascicular

- Polimiositis definida : 4 criterios.
- Polimiositis probable : 3 criterios.
- Polimiositis posible : 2 criterios.

No completamente compatible se refiere, a que pueden existir algunos hallazgos clasico pero no su totalidad

Dermatomiositis

Todos los casos deben incluir la Erupción Típica (por lo menos uno de los siguientes)

1.- Erupción eritematosa de color rojo violáceo moteada o difusa, localizada en párpados superiores (eritema heliotropo), mejillas, puente de la nariz, zona superior del tórax y proximal de los brazos.

2.- Pápulas de Gottron que son pápulas o placas eritematosas violáceas que aparecen sobre prominencias óseas, especial-mente sobre articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales, pero también sobre los codos, rodillas o maleolos.

- Dermatomiositis definida : 3 criterios.
- Dermatomiositis probable : 2 criterios.
- Dermatomiositis posible : 1 criterio.

4.4 Criterios de Exclusión

Pacientes con miopatías de origen tóxico, infeccioso o farmacológico
No autoricen su participación en el estudio
Excluyendo:

1. Enfermedad neurológica central o periférica.
2. Infecciones del músculo.
3. Ingesta de fármacos o tóxicos.
4. Enfermedades musculares metabólicas.
5. Enfermedades endocrinas.
6. Historia familiar sugestiva de distrofia muscular.

Tamaño de muestra

Se consideró que en 2 años, se atenderían 100 pacientes con diagnóstico de la enfermedad, con un nivel de confianza 95% y precisión 5% , se calculó para la menor frecuencia de auto anticuerpos un tamaño de muestra de 43 pacientes, a través de SSP 15.

4.5 Métodos

Recolección de datos

Todos los pacientes tendrán

1. Historia clínica completa
2. Explicación acerca de la naturaleza del estudio
3. Obtención de consentimiento Informado de participación y para la toma de una muestra de sangre venosa periférica. (Ver anexo A)
4. Los pacientes disponibles para la toma de muestra de forma inmediata en la consulta, fueron dirigidos al laboratorio de la Fundación Hospital San Carlos para toma de muestra de sangre, los que no, fueron interrogados para datos de dirección y

teléfono y se dispuso servicio de bacteriología a domicilio para toma de la muestra teniendo en cuenta dificultades para la movilidad de la mayoría de los pacientes

5. Todas las muestras sin excepción y bajo estrictas medidas de refrigeración y bioseguridad fueron trasladadas al laboratorio de inmuno-reumatología en donde se realizarán las pruebas con el panel de anticuerpos.
6. Orden para realización de: hemograma completo; VSG, PCR, AST, ALT, LDH, Fosfatasa alcalina; Aldolasa; CK total; BUN; Creatinina; Anticuerpos antinucleares; Anticuerpos extractables del núcleo; electromiografía de 4 extremidades; biopsia muscular, TAC de Tórax alta Resolución, ecocardiograma TT, DLCO, Espirometría
7. La muestra de sangre venosa es sometida a análisis mediante técnica de inmuno-ensayo con Kit DIASpot Polymyositis/Scleroderma KAPDTPMS8, para la deteccion cualitativa de anticuerpos contra Jo-1, PL-7, PL-12, SRP-54, Mi-2, Ku, Pm-Scl and Scl-70 de la casa DIA source Immuno Assays S.A. comercializado en Colombia por Annar diagnóstica import

Análisis de laboratorio

Técnica de inmuno-ensayo cualitativa para determinación de anticuerpos Jo-1, PL-7, PL-12, SRP-54, Mi-2, Ku, Pm-Scl and Scl-70.

4.6 Variables

4.7

Tabla 8. Variables Independientes

Variable Independiente	Polimiositis/Dermatopolimiositis
Variable Independiente	Manifestaciones Clínicas

Tabla 9. Variables dependientes

Variables Dependientes	Tipo	Medición
Anticuerpos Jo-1	Cualitativo /Categórica /nominal dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpos PL7	Cualitativo/Categórica /nominal Dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpos PL12	Cualitativo/Categórica /nominal /dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpos SRP-54	Cualitativo/Categórica /nomina/dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpos Mi-2	Cualitativo/Categórica /nominal/dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpos Ku	Cualitativo/Categórica /nominal /dicotómica	Positivo / Negativo
Anticuerpos PM/SCL	Cualitativo//Categórica nominal /dicotómica	Positivo / Negativo

4.6.1 Variables Clínicas de Medición:

Edad: en años (Independiente)

Sexo; Femenino ó masculino (Independiente)

Manifestaciones clínicas; síntomas gastrointestinales, musculares, cutáneos, articulares, pulmonares, y/o ungüeales . (Dependiente)

4.6.2 Variables paraclínicas de Medición

Parámetros de evaluación:

Hemograma: Evaluación de tres líneas celulares, volúmenes sanguíneos

Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) por método de Westergren: Mayor 20mm/h

Parcial de Orina: Evaluación de sedimento urinario inflamatorio o no

Proteína C Reactiva (PCR) por método de turbidimetría: positiva para rango según laboratorio

Aspartato Transaminasa (AST): mayor a 20 u/ml

Alanino Transaminasa (ALT): mayor a 20 u/ml

Creatin quinasa (CK): mayor de 100ui/ml

Aldolasa: Mayor de 13 u/ml

Lactato deshidrogenasa (LDH); mayor de 200u/dl

Nitrógeno Ureico Sanguíneo (*BUN*): Mayor de 20 mg/dl

Glucemia en ayunas mg/dL: Mayor de 110mg/dl

Anticuerpos Antinucleares (*ANAS*) por IFI con sustrato de células HEp-2: títulos Mayores de 1: 160
Anticuerpos Anti-DNAds por IFI con sustrato de *Crithidia luciliae*: Positividad, cualquier título

TAC de tórax de alta resolución: Infiltrado intersticial en parénquima pulmonar

Presión Sistólica de Arteria Pulmonar: Mayor de 30 mmHg

Jet de regurgitación de la válvula tricúspide por ecocardiograma transtorácico: Mayor de 2.8m/segundo

Capacidad Vital Forzada CVF% predicho: menor de 70 %

Volumen Espirado Final 1 VEF1 /CVF% predicho: menor de 80%

Difusión de CO (DLCO/VA): menor de 50% ajustada a altura y hemoglobina

4.7 Instrumento de Registro

Se diseñó un instrumento en Google drive para registro de datos personales, demográficos, clínicos y `paraclínicos de los pacientes incluidos en el estudio.
(ver anexo B)

4.8 Análisis Estadístico

La descripción de variables numéricas mediante medianas o promedios dependiendo de la distribución normal o no.
Las medidas de dispersión serán desviación estandart o rangos según corresponda.
Las variables (anticuerpos y manifestaciones clínicas) se presentaran mediante frecuencias

Software estadístico

Se analizaran datos en Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 15)

4.9 Costos y financiación

El presente trabajo de investigación participó y fue favorecido para su financiación por medio de la Convocatoria para el Estímulo a la Investigación a través de Proyectos y Trabajos de Investigación en los Posgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Apoyo a la Investigación en Salud. Facultad de Medicina y Dirección de Investigación Sede Bogotá 2013

4.10 Aprobación Ética

La participación de los individuos del estudio será completamente voluntaria, se solicitará la firma del consentimiento informado donde se encuentra consignada la información necesaria del proyecto, los objetivos, los riesgos de la participación, expresados en lenguaje cotidiano, además se resolverán las inquietudes que puedan surgir durante el desarrollo del protocolo de Investigación.

El presente estudio cumple con los requisitos para la investigación en humanos y se realizará dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El presente estudio cumplió con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, en lo concerniente a “la investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos” (Título II, Capítulo VI), “las investigaciones de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación” (título III) y de “la bioseguridad de las investigaciones en lo referente a la investigación con microorganismos patógenos o material biológico” (Título IV Capítulo I) y se identificó categoría de riesgo para el presente estudio: como

Riesgo mínimo: Examen físico de diagnóstico, extracción de sangre por punción venosa única de aproximadamente 20 cc de sangre

El manejo de la historia clínica y demás información recolectada se realizará bajo las más estrictas normas de confidencialidad previa autorización del comité de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

Los paraclínicos evaluados son considerados de rutina al diagnóstico y seguimiento de pacientes con la enfermedad. El presente estudio no pretende evaluar recursos terapéuticos en el tratamiento de polimiositis o dermatomiositis. Los pacientes continuarán con el esquema de tratamiento actual.

Los resultados se publicarán en revistas médicas nacionales o internacionales indexadas o en congresos relacionados con el tema.

5. Resultados

El total de pacientes ingresados al estudio fue de 46 siendo 16 del grupo de PM y 30 del grupo de DPM, todos completaron evaluación clínica y paraclínica planeada. (Tabla 10).

La distribución por sexos de los pacientes fue la siguiente : 11 mujeres en grupo de PM (68,7%) y 22 en pacientes con DPM (73,3%), 5 hombres con PM (31,2%) y 8 con DPM (26,6%), encontrándose claro predominio por el sexo femenino.

El rango de edad de presentación para las dos enfermedades estuvo entre los 20 y 72 años . El 80.4% de los pacientes se había diagnosticado en los últimos 5 años.

Las enzimas sarcoplásmicas estuvieron elevadas en la mayoría de los pacientes, encontrando que la CK es la que se eleva con más frecuencia en ambas enfermedades , seguida por ALT y LDH.

Se encontraron ANAS positivos en 25 (83.3%) pacientes con DPM, y 14 (87.5%) con PM siendo el patrón moteado, el más frecuente.

Tabla 10. Características demográficas de los pacientes

Diagnóstico **Característica**	**Polimiositis** **n: 16 (%)**		**Dermatomiositis** **n: 30 (%)**	
Genero				
Mujeres	11	(68.7)	22	(73.3)
Hombre	5	(31.2)	8	(26.6)
Edad (Rango en años)		28-70		20-72
Elevación de en enzimas sarcoplásmicas				
Creatin Kinasa	16	(100)	25	(83.3)
Lactato deshidrogenasa	8	(50)	27	(90)
AST	15	(93.7)	14	(46.6)
ALT	16	(100)	11	(36.6)
Aldolasa	10	(62.5)	14	(46.6)
Anticuerpos antinucleares positivos	14	(87.5)	25	(83.3)
Moteado	10	(62.5)	19	(63.3)
Homogéneo	2	(12.5)	3	(10)
Centromérico	2	(12.5)	1	(3.3)
Anticuerpos antinucleares negativos	2	(12.5)	5	(16.6)
Electromiografia				
Con cambios miopáticos compatibles	14	(87.5)	26	(86.6)
Cambios miopáticos no completamente compatibles	2	(12.5)	4	(13.3)
Biopsia				
Hallazgos compatibles	7	(43.7)	20	(66.6)
Hallazgos no compatibles	1	(6.2)	3	(10)
Sin biopsia	8	(50)	7	(23.3)
Manifestaciones musculares				
Debilidad muscular proximal cintura escapular y pélvica	16	(100)	26	(86.6)
Compromiso pulmonar				
Alteraciones En Tac de Alta resolución de tórax	1	(6.25)	5	(16.6)
Alteración de la DLCO	1	(6.25)	4	(13.3)

Los hallazgos en la electromiografía fueron completamente compatibles en 14 pacientes (87%) con PM y 20 (66,6%) con DPM. Los restantes tenían cambios electro miográficos pero no completaban la descripción de Bohan y Peter de cambios típicos.(6)

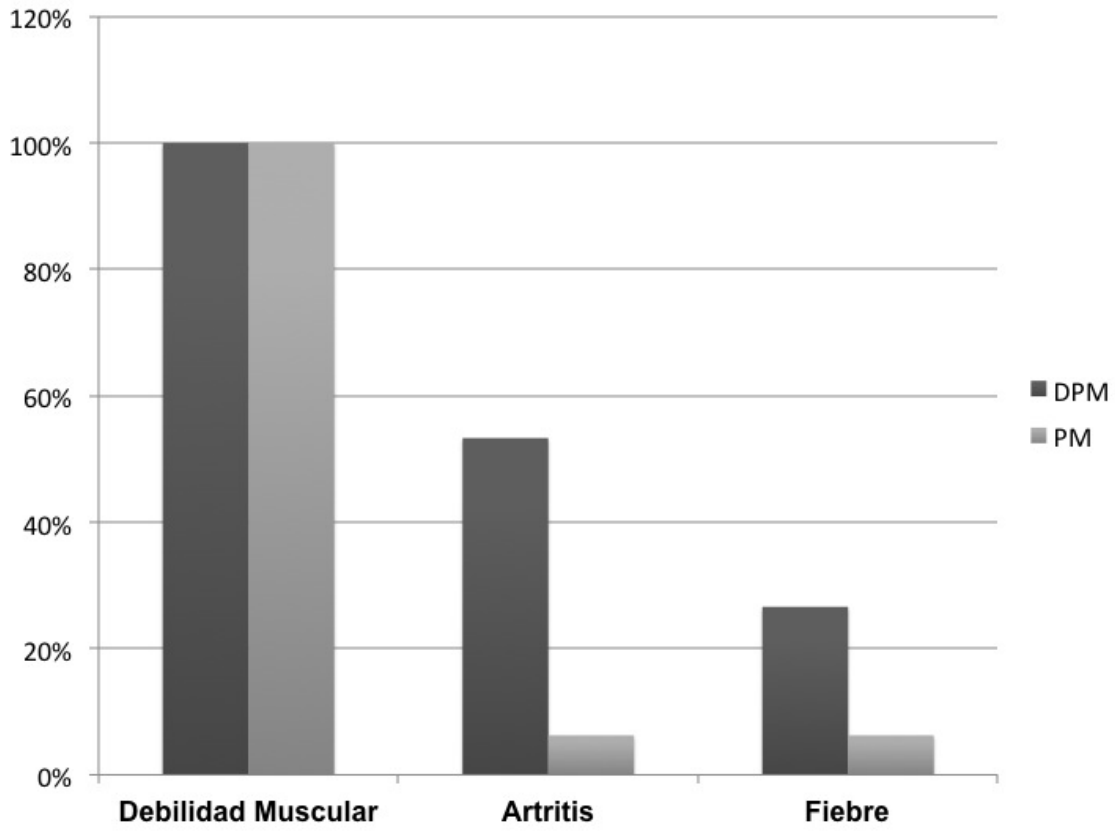
No todos los paciente tenían biopsia muscular, primordialmente porque si cumplían mínimo tres criterios de Bohan y Peter, no se considero pertinente.

La mayoría de los pacientes que tuvieron biopsia muscular presentaron cambios histológicos clásicos así: presencia de fibras degeneradas y necróticas, junto a un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos y macrófagos de localización perivascular y perifascicular.

Se hallaron alteraciones en TACAR de tórax en 6 pacientes uno con PM y los restantes con DPM y 5 de ellos tenían alteraciones en la difusión de CO como expresión de compromiso pulmonar

Al caracterizar la clínica de cada grupo de pacientes (Tabla 11) , se encontró que el 100% de los pacientes con PM (16) y con DPM (30) presentaron debilidad muscular, la artritis poliarticular incluyendo pequeñas articulaciones de las manos, se observó en 16 (53,3%) con DPM y 1 (6,25%) con PM y la fiebre se presentó en 8 (26,6%) pacientes con DMP y en uno (6,25%) con PM. (Figura 2)

Figura 2. Características Clínicas mas frecuentes y comunes para DM y DPM

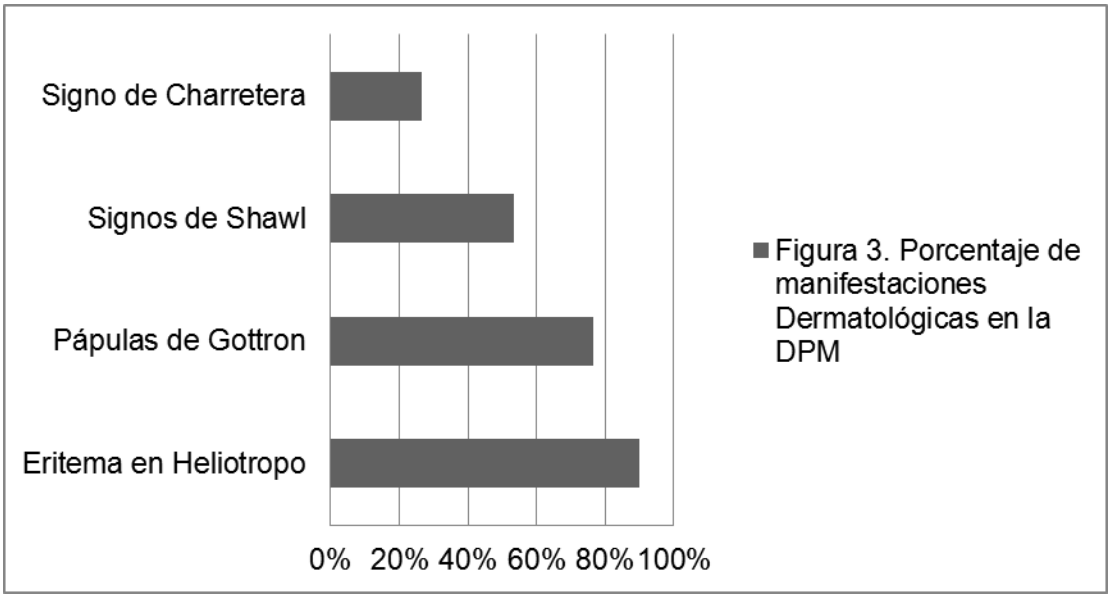


En cuanto a las manifestaciones dermatológicas de la DPM en orden de frecuencia, se evidenciaron eritema en heliotropo en 27 (90%), pápulas de Gottron en 23 (76,6%), signo de Shawl en 16 (53,3%), signos de Charretera en 8 (26,6%), manos de mecánico en 2 (6,6%) de los pacientes,(Figura 3) Ver anexo C

Tabla 11. Frecuencia de las manifestaciones clínicas de pacientes con DPM y PM

Manifestacion Clinica / DX (n)	Debilidad Muscular (%)	Papulas gottron (%)	Signo shawl (%)	Eritema Heliotropo (%)	Signo Charreterra (%)	Manos de mecanico (%)	Artritis (%)	Fiebre (%)
DPM (30)	30 (100)	23 (76.6)	16 (53.3)	27 (90)	8 (26.6)	2 (6.6)	16 (53.3)	8 (26.6)
PM (16)	16 (100)	0	0	0	0	0	1 (6.25)	1 (6.25)

Figura 3. Porcentaje de manifestaciones dermatológicas en la DPM



En cuanto a los anticuerpos específicos de miositis en PM y DPM se encontraron en orden de frecuencia : Mi2 , seguido de Jo-1 y PM/SCL y en un paciente con DPM se identificó PL-7.

Los anticuerpos asociados a Miositis fueron positivos en 6 pacientes del total; Ro en tres pacientes SCL 70 en 2 pacientes con DPM y La en un paciente con PM.

Los 6 pacientes que presentaron compromiso pulmonar intersticial radiológico y por pruebas de función pulmonar tuvieron positividad para anticuerpos antisintetasa (Jo-1, PL7)

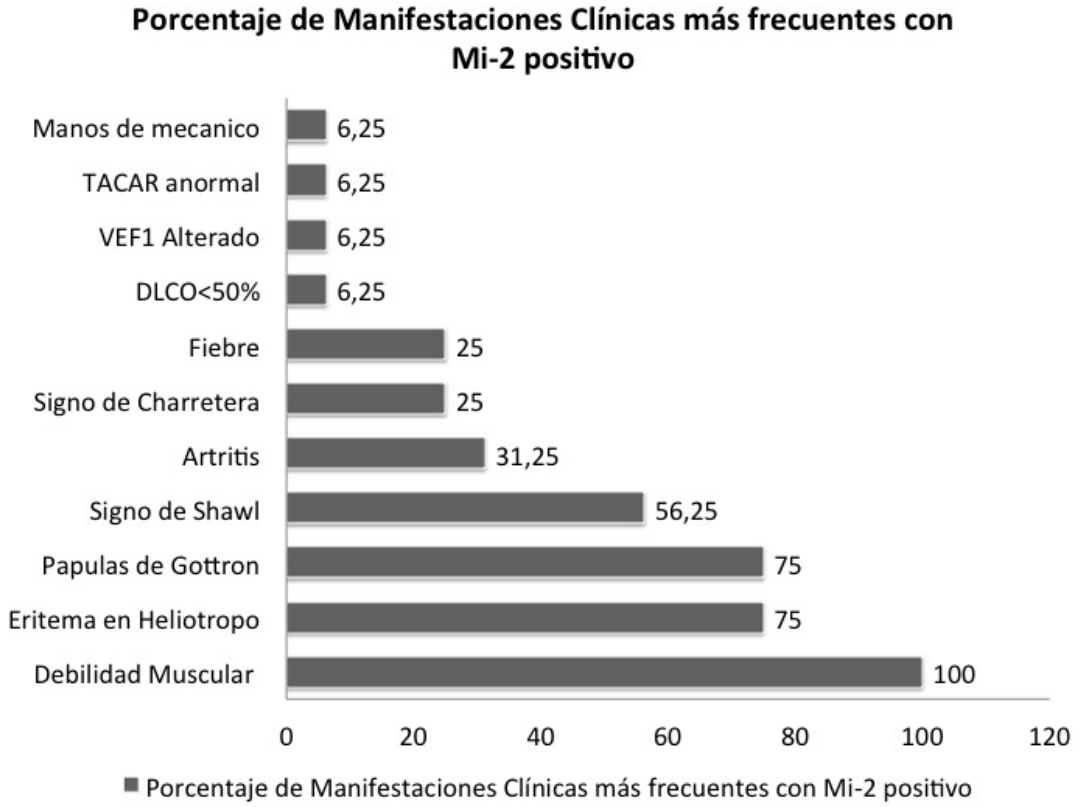
En los pacientes con SCL 70 y PM SCL positivos hasta el momento del estudio no se les había documentado síndrome de sobreposición con enfermedades del colágeno
(Tabla 12)

Tabla 12. Frecuencia de anticuerpos específicos y asociados a PM/DPM

Anticuerpo /Dx (n)	RO (%)	LA (%)	SCL 70 (%)	Jo-1 (%)	PL 7 (%)	Mi-2 (%)	PM/SCL (%)
DPM (30)	1 (3.3)	0	2 (6.6)	3 (10)	1 (3.3)	12 (40)	3 (10)
PM (16)	2 (12.5)	1 (6.25)	0	2 (12.5)	0	4 (25)	1 (6.25)

Mi-2 fue el anticuerpo positivo más frecuente en ambos grupos de pacientes y en ellos se estableció la frecuencia de manifestaciones clínicas así: todos presentaban debilidad muscular en cintura pélvica y escapular, 75% presentaban eritema en heliotropo y pápulas de Gottron, signo de Shawl en 56,2%, Artritis en 31%, fiebre en 25% y signo de Charretera y manos de mecánico en 6.25%. Encontrándose que son más frecuentes las manifestaciones dermatológicas en estos pacientes . Figura 4

Figura 4. Frecuencia de Manifestaciones clínicas en pacientes con Mi2 positivo



5.1 Discusión

Las características generales en cuanto a edad, sexo, y manifestaciones clínicas de nuestros pacientes son similares a las series japonesas, en mesoamericanos, norteamericanos y población caucásica, no existen trabajos similares América del Sur.
En Colombia se conoce una serie de casos de **Pinto y Col. (57)** que describe características clínicas de pacientes con miopatías en un centro de Medellín.

En nuestro estudio se buscó determinar la frecuencia de anticuerpos específicos y asociados a miositis y de las manifestaciones clínicas, encontrando en el grupo de pacientes con dermatomiositis 53.3% con anticuerpos específicos positivos y 37.5 % en el grupo de polimiositis, siendo este un porcentaje más elevado que en series de pacientes japoneses como la de **Ikeda** y col. (58) que reportaron 39% pero muy cercanas a lo encontrado por **Hamaguchi** y col.(59) con datos de 53%, sin embargo por debajo de los informes de **Sato y col. (60)** que describen 62 % de pacientes con dermatomiositis

Los anticuerpos antisintetasa (Jo-1. PL7 y PL12), se presentaron en 13.3% de pacientes con DPM y 12.5% de pacientes con PM. lo cual es más bajo que lo reportado en la literatura por **Sato y Cols** (58) que encontraron 37% en DPM y lo informado por **Lega y Cols (61)** en un meta análisis que incluyo 27 estudios clínicos en los que se reportan en promedio anticuerpos antisintetasa en 20 % de pacientes con DPM y 29 % de pacientes con PM.

La positividad de estos anticuerpos en nuestro trabajo estuvo muy relacionada con compromiso intersticial pulmonar que se presentó en 5 pacientes de nuestro estudio que tenían Jo-1 positivo, uno de ellos además fue positivo para PL7.

Ningún paciente fue positivo para SRP, el cual se ha relacionado en la literatura con una enfermedad muscular más severa, agresiva, frecuentemente necrotizante, compromiso cardiaco, baja tolerancia al descenso de los esteroides y disminución de la intensidad del efecto de los mismos con su reintroducción en el tratamiento según los datos **de Miller** y col (62). Ninguno de nuestros paciente presento manifestaciones cardiacas

40 % de los pacientes con DPM tuvieron MI-2 positivo, y 25 % en el grupo de PM, resultados muy por encima con respecto a datos reportados en el meta análisis **de Lega y Cols** (61), en donde el promedio de Mi-2 es 9 % para DPM, y 1% para PM**. Ikeda y col (58) y Gunawardena y col (63)** reportan frecuencias menores de 10 % en sus series y **Hamaguchi (59)** tan solo 2% de pacientes con DPM. En el estudio de **Brouwer y Cols** (64) se reportó 9% de sueros de pacientes con polimiositis lo cual era alto para los reportes de la época y previos, en ese momento se consideró que se debía a la técnica de ELISA empleada para su determinación, lo cual en nuestro caso también podría plantearse, así como la etnia ya que se desconoce claramente la influencia de este aspecto.

Sin embargo, dada nuestra ubicación geográfica, tenemos mayor intensidad de exposición a luz UV, lo cual fue sugerido en el trabajo de **Okada y Cols,(65)** como factor que puede modular la expresión de manifestaciones clínicas y de anticuerpos en pacientes con miopatía inflamatoria, en este trabajo hay pacientes de origen guatemalteco y mexicano en quienes la frecuencia de Mi-2 alcanzo 30 % frente a cifras en general por debajo de 10 % de otras etnias como en la publicación de **O'Callaghan y**

col. (66) esta explicación estaría de acuerdo con nuestro resultados de positividad de MI2

Clínicamente los pacientes con MI2 positivo presentaron en orden de frecuencia debilidad muscular 100 %, eritema en heliotropo y pápulas de Gottron, en 76% , signo de Shawl 56%, artritis 31%, signo de charretera 25%, lo cual esta de acuerdo con la literatura actual que describe importante asociación de este anticuerpo con mayor frecuencia y severidad de manifestaciones cutáneas en pacientes con DPM. Por otro lado baja asociación con desarrollo de malignidad, confiriendo de esta manera mejor pronóstico a estos pacientes sin embargo este ultimo punto es debatido ya que se ha considerado en otros estudios que puede estar en relación con malignidad a largo plazo, en este tópico aun no hay acuerdo. Ninguno de nuestro pacientes fue documentado con neoplasia

En los pacientes con PM se describe curso benigno de la miopatía, y buena respuesta a tratamiento con esteroides orales. de acuerdo a los datos **Shanim E. Y Cols.**(67) en pacientes mesoamericanos y norteamericanos.

La elevada frecuencia de este anticuerpo en nuestros pacientes sugiere una característica distintiva en nuestra población, así como un patrón de presentación en el que prevalecen las manifestaciones cutáneas y la artritis que llamativamente se presentó en 31 % de los pacientes, fuera del contexto del síndrome antisintetasa presentado en 5 casos. Es claro que se requerirán estudios con mayor número de pacientes para caracterizar mejor este aspecto . En la tabla 13 se muestran estudios en diferentes poblaciones y la frecuencia encontrada para Mi-2 y Jo-1 que fueron los anticuerpos más frecuentes en nuestro caso

Ro estuvo positivo en dos pacientes uno con DPM y uno con PM, quienes presentaron compromiso pulmonar con enfermedad intersticial, esa positividad ha sido descrita antes por **Rutjes y Cols (68)** quienes analizaron RO 60 que estuvo en 4 % de 112 sueros de pacientes con miopatías inflamatorias, RO 52 en 20 % y lo más llamativo en 58% de los sueros que eran positivos para JO-1, posteriormente, **La corte y cols.** (69) reportaron una serie de 34 casos con PM y DPM de los cuales 21 tenían síndrome antisintetasa, en quienes la coexistencia de anticuerpos antisintetasa y Anti Ro determino

mayor frecuencia de enfermedad intersticial pulmonar y mayor severidad de la misma, aunque dentro de nuestros pacientes solo hay un caso de doble positividad Jo-1 y Ro, el mismo desarrollo enfermedad intersticial pulmonar, por lo que se sugiere que esta relación de anticuerpos previamente descrita también podría estar presente en Colombia.

Nosotros planteamos entonces que en población colombiana pacientes con signos de eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, artritis, signos de charretera, como manifestaciones predominantes y criterios para miositis, tendrían alta probabilidad de positividad de Mi-2, lo cual conferiría altas posibilidades de respuesta adecuada con la terapia esteroidea y escasa relación con neoplasias, se podría denominar “Síndrome anti – MI2”

Nuestro estudio es el primero en Colombia en determinar los anticuerpos y las manifestaciones clínicas de DPM y PM, aporta bases fundamentales para continuar la producción de conocimiento en el área de las miopatías inflamatorias, con el fin de que los Reumatólogos en el nivel nacional con esta información puedan tomar mejores decisiones y estar un paso adelante de la enfermedad ya que esta genera alto costo social y económico para nuestra nación .

Las limitaciones de nuestro trabajo están dadas por el diseño del mismo de tipo descriptivo, la no inclusión de menores de 16 años para análisis de formas juveniles, el número de pacientes.

En el futuro seguramente será necesario además contar con determinaciones cuantitativas de dichos anticuerpos Y si la cuantificación de los títulos esta en relación directa con las manifestaciones clínicas y la severidad del compromiso extra muscular.
La realización de posteriores investigaciones, permitirá ampliar el saber actual y determinar asociaciones con HLA, citoquinas, neoplasias entre otras.

En conclusión sugerimos que la clínica de los pacientes con PM y DPM esta determinada en gran medida por su perfil de anticuerpos, lo cual permitirá en tiempos venideros desarrollar modelos de predicción de complicaciones, pronóstico y mortalidad.

La manifestación clínica más frecuente fue la debilidad muscular en ambos grupos, seguida de eritema en heliotropo y pápulas de Gottron y la menos frecuente manos de mecánico.

Parece existir alta frecuencia de Mi2 en nuestra población y en esos pacientes hay mayor presentación de manifestaciones cutáneas en el siguiente orden: eritema en heliotropo y Pápulas de Gottron

La positividad de anticuerpos antisintetasa esta presente en todos lo pacientes que tuvieron compromiso pulmonar intersticial.

Sera necesario profundizar en la importancia de la asociación Jo-1 y Ro
No hubo síndrome de sobreposición con enfermedades del colágeno en pacientes con positividad para PM/SCL y/o SCL70.

Tabla 13. Comparación de resultados con estudios a partir de 1997

Estudio	N	Población	DPM			PM		
			N	Jo1 (%)	Mi2 (%)	N	Jo1 (%)	Mi2 (%)
Husmananwa et al (1997) (70)	84	Polacos	21	2 (9,5)	4 (19)	19	3 (15,7)	0
Chinoy el al (2005) (71)	225	Ingleses	108	22 (21,8)	17 (16,8)	117	24 (22,9)	1 (1)
Koeningental et al (2007) (72)	100	Franco - Canadiense	23	4 (17,4)	2 (8,7)	14	3 (21,4)	0
O`Hanlon et al (2008) (73)	370	Americano	141	26 (18,4)	15 (10,6)	192	39 (20,3)	2 (1)
Ghirardello et al (2010) (74)	208	Italianos	65	6 (9,2)	12 (19,3)	100	33 (33)	1 (1)
Kang et al (2010) (75)	49	Coreanos	38		7 (18,4)	11		0
Petri et al (2013) (76)	95	Mejicanos	66	2 (3%)	30 (45)	29	2 (7)	3 (10)

A. Anexo: Formato de consentimiento informado

Universidad Nacional de Colombia-Unidad de Reumatologia
Formato de consentimiento informado

Apreciado paciente:
En esta institución se adelanta un estudio llamado **Descripción de los auto anticuerpos, y manifestaciones clínicas en pacientes con polimiositis y dermatopolimiositis** Por esta razón queremos solicitar su participación en el estudio. Su participación es completamente voluntaria; Ud. puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte sus controles y atención prestada por la institución. En este caso recibirá el tratamiento usual y se le harán los exámenes de laboratorio que usualmente se realizan a los pacientes con esta
enfermedad. Durante el estudio podrá plantear preguntas adicionales para aclarar las dudas. Además, las muestras obtenidas en el estudio podrían ser empleadas a futuro en estudios similares aprobados por el comité de ética de la institución. Si decide participar, deberá tomarse, además de los exámenes rutinarios que forman parte del proceso de atencion de polimiositis y dermatopolimiositis una muestra de sangre adicional, en la que se tomarán 15 mL. Las molestias que Usted puede experimentar son pocas. Algunos
pacientes pueden presentar irritación, alergia, dolor o formación de hematomas en el sitio de toma de sangre. Si Ud. acepta participar, el examen de sangre del estudio no tendrá ningún costo. Usted y su médico tratante podrán conocer sus resultados de los exámenes y tener una explicación sobre los mismos con los especialistas en reumatología que forman parte del grupo investigador. Algunos de estos exámenes son muy importantes para saber sobre su enfermedad. No se ofrecerá ninguna compensación monetaria. La información recolectada se utilizará exclusivamente para los propósitos del estudio y será mantenida en forma confidencial. Los resultados se publicarán en revistas científicas como datos agrupados y no individuales. En estas publicaciones no se incluyen los nombres de los pacientes. Al firmar este consentimiento reconoce que ha entendido las condiciones y objetivos del estudio, está satisfecho con la información brindada por el médico tratante quien lo ha hecho en un lenguaje claro y sencillo, se le dio la oportunidad de resolver las dudas y comprende el alcance, beneficios y riesgos que conlleva su participación.
Si durante este estudio tiene alguna duda sobre el tipo de investigación que se realiza o ve vulnerado sus derechos, debe comunicarse con el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, al número 3165000 Ext. 15049

El coordinador del estudio en está institución es la (el) Dr(Dra.): Kelly Vega con quien Ud. se puede poner en contacto en Unidad Reumatologia Universidad Nacional . Telefono 3217993194, kpvegac@unal.edu.co

Nombre: _____
Firma: _____
Cédula: _____
Ciudad y fecha _____

Firma Investigador:_____
Número registro médico:_____

B. Anexo: Nombrar el anexo B de acuerdo con su contenido

Descripción de los anticuerpos, y manifestaciones clínicas en pacientes con polimiositis y dermatopolimiositis. Unidad Reumatología Universidad Nacional de Colombia

*Obligatorio

1. **Nombre completo** *

_____

2. **Identificación** *
Cédula de ciudadanía

_____

3. **Teléfono** *
celular y fijo

_____

4. **Edad** *
Años

_____

5. **Sexo** *
1 Masculino 2 Femenino
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

6. **Debilidad Muscular Próximal** *
Debilidad muscular en la cintura pelvica y/o escapular 1 SI 2 NO
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

7. **Enzimas sarcoplásmicas elevadas** *
Elevación de LDH, CK, Aldolasa. 1 SI 2 NO
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

8. **Electromiografia** *
   Cambios Miopáticos 1. SI 2. NO
   Marca solo un óvalo.
   - ◯ 1
   - ◯ 2

9. **Biopsia Muscular** *
   Degeneración y regeneración de fibra muscular 1. SI 2. NO
   Marca solo un óvalo.
   - ◯ 1
   - ◯ 2

10. **Pápulas de gottron** *
    1. SI 2. NO
    Marca solo un óvalo.
    - ◯ 1
    - ◯ 2

11. **Signos de shavl** *
    1. SI 2. NO
    Marca solo un óvalo.
    - ◯ 1
    - ◯ 2

12. **Eritema Heliotropo** *
    1. SI 2. NO
    Marca solo un óvalo.
    - ◯ 1
    - ◯ 2

13. **Signo de Charreterra** *
    1. SI 2. NO
    Marca solo un óvalo.
    - ◯ 1
    - ◯ 2

14. **Manos de mecanico** *
    1. SI 2. NO
    Marca solo un óvalo.
    - ◯ 1
    - ◯ 2

15. **Artritis** *
1. SI 2. NO
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

16. **Fiebre** *
1. SI 2. NO
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

17. **¿Difusión de CO Alterada? <50%** *
1. Si 2. No
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

18. **Espirometría VEF 1 comprometido** *
1. Si 2. NO 3. ¿Cuál?
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2
- ◯ 3

19. **Alteraciones radiológicas en TACAR Tórax?** *
1. SI 2. NO 3. CUAL
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

20. **Ecocardiograma alterado?** *
1. SI 2. NO
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

21. **AST** *

_____

22. **ALT** *

23. **Creatin Kinasa CK** *

24. **Aldolasa** *

25. **Nitrogeno Ureico** *
mg/dL

26. **Creatinina Serica** *
mg/dl

27. **LDH**

28. **Fosfatasa Alcalina** *

29. **Velocidad de Sedimentación globular** *
1. Normal 2. Elevada
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

30. **Proteina C reacitva** *
1. Positiva 2. Negativa 3. Valor con unidades
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2
- ◯ 3

31. **Leucopenia** *
1. SI 2. NO
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

32. **Anemia** *
1. Si 2. NO
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

33. **Plaquetas** *
1. Normales 2. Trombocitopenia 3. Trombocitosis
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2
- ◯ 3

34. **Anticuerpos antinucleares** *
1. Positivo moteado 2. Positivo homogeneo 3. Positivo Centromérico 4. Positivo Nucleolar 5. Negativo
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2
- ◯ 3
- ◯ 4
- ◯ 5

35. **RO** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

36. **LA** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

37. **RNP** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- 1
- 2

38. **SM** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- 1
- 2

39. **SCL 70** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- 1
- 2

40. **Jo-1** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- 1
- 2

41. **PL 7** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- 1
- 2

42. **PL 12** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- 1
- 2

43. **SRP 54** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- 1
- 2

44. **Mi 2** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

45. **KU** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

46. **PM/SCL** *
1. Positivo 2. Negativo
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

47. **Manifestaciones musculares** *
1. Si 2. No
Marca solo un óvalo.

- ◯ 1
- ◯ 2

48. **¿Cuánto tiempo tiene el diagnóstico?** *
Años

_____

49. **¿Cual ha sido el tratamiento empleado?** *

_____

C. Anexo. Archivo fotográfico

Fotografía 1. Eritema y edema facial, signos de V del cuello

Fotografía 2. Signos de Shawl

Fotografía 3. Pápulas de Gottron

Fotografía 4. Pápulas de Gottron y manos de mecánico

Fotografía 5. Sobre crecimiento Ungüeal, manos de mecánico

Fotografía 6. Eritema en heliotropo

Fotografía 7. Signo y pápulas de Gottron

Bibliografía

1. Wagner E. Fall einer seltnen Muskelkrankheit. Dtsch Arch Heilk 1863;4 282-283

2. Unverricht H. Plymyositis acuta progressive. Z Klin Med 1887; 12: 553

3. Banker BQ, Victor M. Dermatomyositis (systemic angiopathy) of childhood. Medicine.1966;45:261

4. Currie S, Saunders M, Knowles M, Brown AE. Immunological aspects of polymyositis. The in vitro activity of lymphocytes on incubation with muscle antigen and with muscle cultures. Q J Med. 1971;40(157):63-84.

5. Krain LS. Dermatomyositis in six patients without initial muscle involvement. Arch Dermatol 1975;3:241- 245.

6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975; 292:344-347

7. Reichlin M, Mattioli M. Description of a serological reactioncharacteristic of polymyositis. Clin Immunol Immunopathol1976;5:12–20.

8. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. Arthritis Rheum. 1980;23(8):881-8.

9. Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. Nature. 1983 Jul 14-20;304

10. Bunn CC, Bernstein RM, Mathews AM. Autoanbodies aganist alanyl t RNA synthetasa and tRNA coexis are associated with myositis. J Exp Med 1986;163:1281-91

11. Marguerie C, Bunn CC, Copier J, Bernstein RM, Gilroy JM, Black CM, So AK, Walport MJ. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. Medicine 1992;71(6):327-36.

12. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree EW et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. Ann Rheum Dis 2001;60:116–23.

13. Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon et al Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. Arthritis Rheum. 2002;46(7):1885-93.

14. Irazoque-Palazuelos F, Barragán-Navarro Y. Epidemiology, etiology and classification myopathies. Reumatol Clin. 2009;5 S (3):2-5.

15. Vargas-Leguás,H., Selva-O'Callaghan,A, Campins-Martí,M., Pérez, E.H., Grau-Junyent, J.M., Martínez Gómez, X., Rafart, J.V. Polymyositis-dermatomyositis: Incidence in Spain (1997-2004). Medicina Clinica, 2007129 (19), 721-724

16. Rosa J, Garrot LF, Navarta DA, Saucedo C, Scolnik M, Bedran Z, Garcia MV, Sabelli M, Catoggio LJ, Soriano ER. Incidence and prevalence of polymyositis and dermatomyositis in a health management organization in Buenos Aires. J Clin Rheumatol. 2013;19(6):303-7

17. Furst, D. E., Amato, A. A., Iorga, Ş. R., Gajria, K. and Fernandes, A. W.. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. Muscle Nerve, 2012: 45: 676–683.

18. Mierau R, Dick T, Bartz-Bazzanella P, Keller E, Albert ED, Genth E, Yaneva M, Arnett FC: Strong association of dermatomyositis-specifi c Mi-2 autoantibodies with a tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain. Arthritis Rheum 1996, 39:868-876.

19. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM, Chen EH: TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifi cations. Arthritis Rheum 2000, 43:2368-2377

20. Werth VP, Berlin JA, Callen JP, Mick R, Sullivan KE: Mannose binding lectin (MBL) polymorphisms associated with low MBL production in patients with dermatomyositis. J Invest Dermatol 2002, 119:1394-1399.

21. O'Hanlon TP, Rider LG, Schiff enbauer A, Targoff IN, Malley K, Pandey JP, Miller FW: Immunoglobulin gene polymorphisms are susceptibility factors is clinical and autoantibody subgroups of the idiopathic infl ammatory myopathies. Arthritis Rheum 2008, 58:3239-3246.

22. Chinoy H, Platt H, Lamb JA, Betteridge Z, Gunawardena H, Fertig N, Varsani H, Davidson J, Oddis CV, McHugh NJ, Wedderburn LR, Ollier WE, Cooper RG; UK Adult Onset Myositis Immunogenetic Collaboration and the Juvenile Dermatomyositis Research Group: The protein tyrosine phosphatase N22 gene is associated with juvenile and adult idiopathic infl ammatory myopathy independent of the HLA 8.1 haplotype in British Caucasian patients. Arthritis Rheum 2008, 58:3247-3254.

23. Rider LG, Artlett CM, Foster CB, et al. Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Clin Exp Immunol 2000; 121:47–52.

24. Chinoy H, Lamb JA, Ollier WE, Cooper RG. Recent advances in the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis Res Ther. 2011 26;13(3):216.

25. D'Cruz D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. Toxicol Lett 2000;112–113:421–32.

26. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW; International Myositis Collaborative Study Group.Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate

the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. Arthritis Rheum. 2003;48(8):2285-93

27. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiologica significance.Curr Opin Rheumatol. 2007;19(6):523-9.

28. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. Ann Rheum Dis. 2006 ;65(2):242-5.

29. Laburia A, Ruiz I. Nuevos conceptos del sindrome antisintetasa tesis doctoral. Universidad autonoma de Barcelona 2013

30. Pestronk A. Acquired immune and inflammatory myopathies: pathologic classification, Curr. Opin. Rheumatol. 2011 (23) 595**–**604

31. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmunity 2006;39:161**-**70

32. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M. Et al. The clinical features, diagnosis and classification ofdermatomyositis. J Autoimmun. 2014;48-49:122-7

33. Dalakas MC, Hohlfeld R. Diagnostic criteria for polymyositis and dermatomiositis. Lancet 2003;362:1762–1763.

34. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2004;14:337e45.

35. Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. J Rheumatol 2013;40:550**e**64

36. Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, Yokoyama H, Kida H. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1008.

37. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, Lecky BRF, Winer JB. Randomised double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. J Neurol Sci 2002;199(suppl 1):S53.

38. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. Ann Intern Med 1980;92: 365–9.

39. Sibéril S, Elluru S, Graff-Dubois S, Negi VS, Delignat S, Mouthon L, et al. Intravenous immunoglobulins in autoimmune and inflammatory diseases: a mechanistic perspective. Ann N Y Acad Sci 2007;1110:497–506.

40. Yamasaki Y,Yamada H,Yamasaki M,Ohkubo M, Azuma K,Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. Rheumatology 2007;46:124–30.

41. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. Autoimmun Rev. 2011;11(1):6-13.

42. Labioche I, Liozon E, Weschler B, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow-up.. Rheumatology 2004;43:531–2.

43. Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. J Rheumatol 2006;33:1802–4

44. Feist E, Dörner T, Sörensen H, Burmester GR. Longlasting remissions after treatment with rituximab for autoimmune myositis. J Rheumatol 2008;35:1230–2.

45. Luo YB, Mastaglia FL. Dermatomyositis, polymyositis and immune mediated necrotisingmyopathies.Biochim Biophys Acta. 2014 (14) 5: S0925-4439

46. Ghirardello A, Bassi N, Palma L, Borella E, Domeneghetti M, Punzi L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. Curr Rheumatol Rep 2013;15:335.

47. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt N, Huber S. Et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis, J. Clin. Invest. 1996 (97) 2905–2910.

48. Behrens L, Bender A, Johnson M.A, Hohlfeld R. Cytotoxic mechanisms in inflammatory myopathies. Co-expression of Fas and protective Bcl-2 in muscle fibres and inflammatory cells, Brain 1997 (120) 929–938.

49. Luo Y,. Mastaglia F, Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotising myopathies, Biochim. Biophys. Acta 2014 (5) 1-11

50. Marie I. Morbidity and Mortality in Adult Polymyositis and Dermatomyositis. Curr Rheumatol Rep 2012 14:275–285

51. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. Medicine 1999;78:139–47.

52. Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate, andazathioprine. Arthritis Res Ther. 2012;14:22.

53. Medsger Jr TA. Robinson H, Masi AT: Factors affecting survivors hip in polymyositis. A life-table study of 124 patients. Arthritis Rheum. 1971;14:249-58.

54. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. Clin Rheumatol. 2006;25:234–9.

55. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. J Rheumatol. 2011;38:1636–45

56. Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. Medicine. 2004;83:35–42.

57. Pinto L. Angel A. Bohórquez R. C. López . Caracterización de los pacientes con polimiositis y dermatomiositis del Servicio de Reumatología del Instituto de Seguros Sociales de Medellín, Colombia, 1992-2000. Rev. Col Reumatologia. 2003;10(1) ; 9-18

58. Ikeda N, Takahashi K, Yamaguchi Y, Inasaka M, Kuwana M, Ikezawa Z. Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical characteristics in Japanese patients. J Dermatol. 2011;38(10):973-9.

59. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K et al. Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. Arch Dermatol. 2011 ;147(4):391-8

60. Sato, S, Kuwana, M. , Hirakata, M. et al. Clinical Phenotype of Japanese Patients with Dermatomyositis—Classification Based on Dermatomyositis-Specific Autoantibodies. Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases, **4**, 124-130

61. Lega J.C, Fabienc N Reynaud Q. Et al The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase síndrome. Autoimmunity Reviews 2014: 13; 883–891

62. Miller T, Lozi M, Lopate G, Pestronk A. et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73(4): 420–428.

63. Gunawardena H; Betteridge, Z; McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: Their clinical and pathogenic signifucance in disease expression . Rheumatology. 2000. 48 (6); 607-12

64. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree EW et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. Ann Rheum Dis 2001;60:116–23.

65. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. Arthritis Rheum 2003;48:2285–93

66. O'callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, et al. Myositis-Specific and Myositis-Associated Antibodies in a Series of Eighty-Eight Mediterranean Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy. Arthritis & Rheumatism 2006; 55 (5): 791–798

67. Shamim E, Rider L, Pandey, J et al. Differences in Idiopathic Inflammatory Myopathy Phenotypes and Genotypes Between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians. Arthritis & Rheumatism 2002; 46(7) 1885–1893

68. Rutjes SA, Vree Egberts WT, Jongen P, van den Hoogen F, PruijnGJ, van Venrooij WJ. . Clin Exp Immunol 1997;109:32–40

69. La Corte R.; Monaco AL, Locaputo A. Et al. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. Autoimmunity,2006; 39(3): 249–253

70. Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW, Jarzabek-Chorzelska M, Et al Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Rheum. 1997;40(7):1257-66

71. Chinoy H, Salway F, Fertig N, Shephard N, et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myosit is subtype. Arthritis Res Ther. 2006;8(1):R13.

72. Koenig M. Fritzler MJ, Targoff IN, Troyano Y Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis:insights into clinical features and outcomes. Arthritis Res Ther. 2007;9(4):R78.

73. O`Hanlon TP, Rider LG, Schiffenbauer A, Targoff IN. Et al. Immunoglobulin gene polymorphisms are susceptibility factors in clinical and auto antibody subgroups of the idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Rheum 2008 ;58(10):3239-46.

74. Ghirardello A, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N. Et al. Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. Rheumatology . 2010 49(12):2370-4.

75. Kang EH, Nakashima R, Mimori T, Kim J, et al..Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis. BMC Musculoskelet Disord. 2010. 28;11:223

76. Petri M, Satoh, Martin-Marquez B, Vargas-Ramírez R, Jara L et al. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. Arthritis Res Ther. 2013; 15(2): R48.