



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



La piel en el contexto de la medicina y sus especialidades

Dermatomiositis

Dermatomyositis

Rafael Aguayo Ortiz *, Leandro Abal Díaz y Josep Manel Casanova Seuma

Sección de Dermatología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universitat de Lleida, Lleida, España

Puntos clave

- La dermatomiositis (DM) es una entidad con lesiones cutáneas características y afectación muscular variable, existiendo incluso formas amiopáticas, que se puede relacionar con otras afectaciones sistémicas.
- Esta enfermedad constituye la miopatía inflamatoria más frecuente en la infancia.
- La patogenia resulta mal conocida. Si bien cada vez se conocen más factores predisponentes, los aspectos autoinmunitarios todavía permanecen en estudio, detectándose en los últimos tiempos varios anticuerpos específicos.
- La relación DM/malignidad se conoce desde que se describió la enfermedad, produciéndose en alrededor del 25% de los casos, siendo frecuentes las mismas neoplasias que en la población general.
- Respecto al tratamiento, los corticoides sistémicos son el de primera elección para la DM clásica y los corticoides tópicos de elevada potencia para las lesiones cutáneas.
- Se pueden usar otros inmunosupresores para ahorrar dosis de corticoides, además de nuevas terapias como tratamientos biológicos, con poca experiencia a día de hoy.

Introducción

La dermatomiositis (DM) es una miopatía inflamatoria idiopática, que posee una sintomatología cutánea característica^{1,2}.

En 1975, Bohan y Peter¹ establecieron 5 criterios que se siguen usando ampliamente con el objetivo de diagnosticar y clasificar la DM y la polimiositis (PM). De éstos, 4 se refieren a sintomatología muscular: debilidad simétrica, proximal y progresiva, aumento de las enzimas musculares, un electromiograma anormal y una biopsia muscular anormal. El quinto, que es el que diferencia la DM de la PM, se refiere a una sintomatología cutánea compatible.

Con estos criterios, se establecieron 5 tipos de miositis: la DM, la PM, la DM juvenil, la miositis con cáncer y la miositis superpuesta a otras enfermedades del tejido conjuntivo-vascular. Posteriormente se reconoció otro subtipo, la miositis con cuerpos de inclusión³ (MCI), simplificándose la miopatía inflamatoria idiopática en 3 grupos subtipos: la DM, la PM y la miositis con cuerpos de inclusión.

A su vez, de la DM se distinguen 3 subtipos (tabla 1). La DM clásica, cuando las lesiones cutáneas se manifiestan juntamente con debilidad muscular; la DM amiopática (DMA) o DM *sine miositis*, cuando la dermatitis no se asocia a sintomatología muscular durante al menos 6 meses después de la aparición de las lesiones cutáneas^{4,5}, y la DM juvenil, cuando aparece en pacientes menores de 18 años. Ahora bien, la existencia de pacientes con lesiones cutáneas pero sin clínica muscular se conoce ya desde el inicio, pero cuando estos pacientes presentan alguna alteración en la biopsia muscular, en la resonancia magnética o en la ecografía muscular, a pesar de la normalidad en la sintomatología muscular y en las pruebas de laboratorio, se dice que presentan una DM hipomiopática (DMH)⁶. Esta forma puede progresar a un proceso generalizado, que requiera en un futuro un tratamiento sistémico. Por tanto, ante un paciente con clínica cutánea de DM y

* Autor para correspondencia.

Tabla 1 – Clasificación de la dermatomiositis

Tipo	Características
DM clásica	Manifestaciones cutáneas compatibles con dermatomiositis con evidencia de debilidad muscular proximal durante los 6 primeros meses desde la afectación cutánea
DM clínicamente amiopática	Engloba las 2 formas siguientes
DM hipomiopática	Manifestaciones cutáneas compatibles con dermatomiositis durante 6 meses sin evidencia clínica o de laboratorio de miopatía
DM hipomiopática	Manifestaciones cutáneas compatibles con dermatomiositis sin debilidad muscular subjetiva durante más de 6 meses pero con evidencias de miositis subclínica en la biopsia muscular, electromiograma o anomalía en los enzimas musculares
DM juvenil	Dermatomiositis de cualquier tipo que aparece antes de los 18 años
DM: dermatomiositis. De Bendewald MJ et al ⁷ .	

enzimas normales, debemos realizar otras pruebas para descartar una forma hipomiopática².

La DM clínicamente amiopática suele representar entre un 10 y un 30% del total de DM^{7,8} correspondiendo el resto a la DM clásica.

Las formas de DM juvenil son raras.

Lesiones cutáneas

Únicamente hay dos lesiones características, casi patognomónicas, de esta entidad: el eritema en heliotropo y las pápulas de Gottron^{2,9}, siendo el resto de lesiones inespecíficas.

El eritema en heliotropo es un exantema eritematovioláceo que afecta a la piel periorbicular de forma simétrica y puede o no acompañarse de edema (fig. 1). Está causado, probablemente, por la dilatación venosa del músculo estriado inflamado, que se ve a través de la piel de los párpados⁹. En otras ocasiones, lo único que se aprecia es una coloración violácea leve del borde libre del párpado.

Las pápulas de Gottron (fig. 2) son pápulas o placas eritematovioláceas, ligeramente sobreelevadas y descamativas, que recubren las prominencias óseas. Las que se afectan más frecuentemente son las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y distales, planteando el diagnóstico diferencial con lupus eritematoso o liquen plano. Es común la presencia de telangiectasias entre las lesiones. En otras ocasiones se afectan los codos, las rodillas o los pies. Se habla de signo de Gottron cuando únicamente se aprecian máculas violáceas en las mismas localizaciones.



Figura 1 – Eritema en heliotropo.

En la biopsia cutánea de las lesiones patognomónicas de DM encontramos un infiltrado inflamatorio en la unión dermoepidérmica con una pobre vacuolización de la capa basal. También se observa un infiltrado dérmico perivascular formado por linfocitos T activados¹⁰, lo que hace que en ocasiones sea muy difícil de diferenciar del lupus eritematoso.

Entre las lesiones inespecíficas, cabe destacar un eritema malar fotosensible, muy parecido al del lupus eritematoso y poiquilodermia, consistente en atrofia, hiperpigmentación e hipopigmentación y telangiectasias, que se localiza, sobre todo, en la «V» torácica, recibiendo el nombre de «signo del chal» (fig. 3). También podemos encontrar un eritema violáceo en las superficies extensoras de las extremidades, hipertrofia de las cutículas, telangiectasias periungueales y alopecia no cicatrizal¹¹. En la mucosa oral, en ocasiones puede apreciarse eritema, hemorragias, vesículas, aftas y leucoqueratosis¹². Las telangiectasias gingivales¹³ y los angioqueratomas¹⁴ son manifestaciones muy raras de la forma juvenil de la enfermedad, pero igualmente descritas, lo mismo que las dermatosis Sweet-like en la edad adulta¹⁵.

Afectación muscular

Se presenta en forma de debilidad muscular proximal, normalmente simétrica, de instauración lenta, que puede ser de semanas a meses. Los pacientes describen una marcada incapacidad para subir escaleras, levantarse de la silla, peinarse o afeitarse. Si realizamos biopsia muscular se



Figura 2 – Pápulas de Gottron que afectan a todas las articulaciones interfalángicas y a las metacarpofalángicas.



Figura 3 – Signo del chal: poiquilotermia en la zona del escote.

observan, específicamente, miocitos atroficos y degenerados en una distribución claramente perifascicular, que se explican por la hipoxia producida por la destrucción de los capilares¹². Otra característica es la inflamación perivascular, con infiltrado mixto de linfocitos B y linfocitos CD4¹⁶. Entre un 15% y la mitad de los casos de DM se acompañan de disfagia, bien proximal por la afectación del músculo estriado, bien distal por afectación del músculo liso. En este último caso, de peor pronóstico, debe descartarse una superposición con esclerodermia². También puede afectarse la musculatura estriada de la faringe, que da lugar a una disfagia alta¹⁷, y la de los músculos estriados intercostales, que puede conducir a disnea grave y puede precisar intubación. Entre un 15 y un 30% de los pacientes desarrollan enfermedad pulmonar, en forma de neumonitis intersticial. Puede deberse a la hipoventilación producida por la afectación muscular o por aspiración en pacientes con disfagia, ya que se ha visto mayor frecuencia de neumonitis en pacientes con disfunción esofágica⁹. Esta afectación pulmonar también es un marcador de mal pronóstico.

Dermatomiositis juvenil

Como ya se ha comentado en la introducción, la DM juvenil es aquella que afecta a pacientes por debajo de los 18 años de edad. Aunque es una enfermedad rara, se estima que constituye un 85% de las miopatías inflamatorias idiopáticas de la infancia¹⁸. Las cifras de incidencia en Estados Unidos y el Reino Unido son de alrededor de 2-3 por millón al año^{19,20}, con cierto predominio del sexo masculino 2,3:1 en todo el mundo^{19,21}. La edad más frecuente de presentación se sitúa por debajo de 7 años²², con cifras incluso más elevadas por debajo de los 4 años²³. La DM juvenil se considera una vasculopatía sistémica cuya sintomatología es idéntica a la forma del adulto. A veces se diagnostica tarde, ya que según la edad del paciente, todavía no realiza actividades que pongan de manifiesto su debilidad muscular ni puede comunicarlo en caso de presentarla. Su etiopatogenia es superponible a la del adulto, con los mismos factores predisponentes e iguales alteraciones autoinmunitarias (véase más adelante). A diferencia de la forma del adulto, no se asocia con aumento de riesgo de presentar cáncer, y las manifestaciones pulmonares son menos frecuentes²⁴. En cambio, se produce la calcinosis hasta en un 40% de los casos, una tasa mucho mayor que en la forma del adulto.

Afectación sistémica

Es frecuente encontrar artralgiyas matutinas o incluso artritis en 25% de los pacientes, lo que hace evidente que la DM es un trastorno multisistémico²⁵. Tanto la afectación pulmonar como la cardíaca son signos de mal pronóstico. La afectación cardíaca puede aparecer hasta en un 50% de los pacientes, aunque sólo se manifiesta en unos pocos, en forma de alteraciones en la conducción, insuficiencia cardíaca, pericarditis y valvulopatía⁹.

La calcinosis cutánea y muscular²⁶ es frecuente en la forma juvenil de la DM (40%), pero inusual en el adulto, y se asocia a autoanticuerpos contra una proteína de 140 kD²⁷. Suele manifestarse en forma de nódulos blanco-amarillentos sobre las prominencias óseas², que aunque son asintomáticos, pueden infectarse o producir deformidades en el hueso subyacente.

Cáncer asociado a dermatomiositis

La asociación de DM con la presencia de neoplasias internas se conoce desde la descripción de la enfermedad. El primer estudio de esta asociación, realizado por Bohan y Peter después de postular sus propios criterios, data de 1977. En él se comprobó una mayor incidencia de cáncer interno entre los pacientes con DM respecto a los que presentan PM⁴. Desde entonces se han publicado múltiples series en las que se analiza la incidencia de cáncer en estos pacientes (tabla 2). De estos estudios se deduce que la tasa de asociación entre DM y cáncer es muy variable, entre el 2,5% de la serie de Lyon et al²⁸ y el 88,7% encontrado por Airio et al²⁹, aunque por lo general se considera que esta asociación se produce entre el 20-25% de los pacientes con DM^{9,30}, apareciendo pocos meses antes o después o coincidiendo con la sintomatología de DM. En cambio, si se asocia con PM, la neoplasia siempre se pone de manifiesto después de la aparición de los signos de inflamación muscular³¹.

Todos los estudios realizados demuestran que los pacientes con DM tienen mayor riesgo de presentar cáncer que los pacientes con PM y que ambas enfermedades tienen mayor incidencia de neoplasias que la población general^{29,32-34}. Este riesgo sigue siendo elevado respecto a la población general durante varios años después del diagnóstico de la DM. Buchbinder et al³⁵ establecen este periodo de tiempo de hasta 5 años, pero en 2 estudios se encuentran neoplasias incluso después de pasar este intervalo³³⁻³⁵. En un estudio se propone una definición de temporalidad de 3 años para que se pueda asociar malignidad y DM⁴. Viendo las observaciones epidemiológicas descritas en los diferentes estudios, esta cifra es la que debería ser razonablemente definitiva³¹, descendiendo el riesgo pasados estos años. Aunque la forma clásica de DM sea la que más se asocia a malignidad, los pacientes con subtipos clínicamente amiotópicos también tienen incrementado el riesgo de sufrir cáncer⁸, así, recientemente Gerami et al¹⁸ encuentran un 14% de asociación y Cao et al³⁶ un 25%.

Se ha visto que la probabilidad de neoplasia aumenta con la edad; cuando ésta aparece es común que sea en pacientes mayores de 50 años (siendo entre 50 y 60 años el periodo con

Tabla 2 – Asociación entre dermatomiositis y cáncer

Referencia	Pacientes con DM	Pacientes con cáncer	Porcentaje
Bohan et al ⁴	60	8	13
Callen et al ¹¹⁵	27	7	26
Vesterager et al ¹¹⁶	18	9	50
Holden et al ¹¹⁷	24	4	17
Henriksson et al ¹¹⁸	107	3	2.8
Hoffman et al ⁶⁷	12	1	8
Goh et al ¹¹⁹	10	6	60
Tymms et al ¹²⁰	36	7	19
Baron et al ¹²¹	11	5	45
Benbassat et al ¹²²	39	10	26
Manchul et al ¹²³	31	10	32
Hidano et al ¹²⁴	569	112	20
Lakhanpal et al ¹²⁵	50	11	22
Duncan et al ¹²⁶	39	10	26
Cox et al ³⁸	49	20	41
Bernard et al ¹²⁷	32	13	41
Sigurgeirsson et al ⁴¹	392	59	15
Love et al ¹²⁸	89	70	78.6
Lyon et al ²⁸	40	1	2.5
Airio et al ²⁹	71	63	88.7
Chow et al ³⁴	203	26	12.8
Stockton et al ¹²⁹	286	77	26.9
Buchbinder et al ³⁵	85	36	42.35
Hill et al ³³	618	198	32
Gerami et al ⁸	291	41	14
Cao et al ³⁶	16	4	25
Bendewald et al ⁷	29	8	28

más incidencia³¹), pero no se han realizado estudios que demuestren la independencia de estas variables. Raramente se producen neoplasias en pacientes con DM juvenil. Se considera que no hay relación entre esta forma clínica de DM y el cáncer.

Clásicamente, el tumor que más representado está en estos pacientes es el cáncer de colon³¹. En mujeres, las neoplasias de ovario ocupan la primera posición, siendo Barnes et al³⁷ los que antes apreciaron esta asociación. Esta hipótesis se vio reforzada por los estudios de Cox et al³⁸, Scaling et al³⁹, Verducci et al⁴⁰ y Sigurgeirsson et al⁴¹, en los que se concluyó que este tipo de cáncer era mayoritario respecto al resto de tumores, aunque estudios escandinavos más recientes encuentran un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón, páncreas, estómago, colorrectal y linfoma no hodgkiniano³³ tanto en hombres como en mujeres. En cambio, en países asiáticos, el carcinoma que predomina es el nasofaríngeo^{32,42} lo que indica que las neoplasias asociadas a DM son las mismas que las que aparecen con mayor frecuencia en la población general por grupo de edad, sexo y raza.

Por tanto, las exploraciones que se deberían realizar a todo paciente con DM para la detección de neoplasias deberían ser: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), bioquímica general, marcadores tumorales (sobre todo CA125 y CA19.9⁴³, radiografía de tórax, citología urinaria, prueba de sangre oculta en heces o colonoscopia en caso de sospecha de cáncer de colon, tomografía computarizada [TC] torácica y ecografía abdominal [o TC en su defecto]). Además, en mujeres, se deberían añadir una mamografía, TC o ecografía pélvica y exploración ginecológica.

Además, por su valor predictivo respecto a la aparición de cáncer (sensibilidad del 50% y especificidad del 96%, véase más adelante), sería importante determinar los niveles de auto-anticuerpo anti-155/140 en todos los pacientes con DM, realizando exámenes de detección más exhaustivos en caso de positividad. Por el contrario, se ha confirmado el factor protector del autoanticuerpo anti-Jo-1, cuando este se presenta de forma aislada (sin asociarse a anti-155/140)³¹ en pacientes con CADM.

Patogenia

El mecanismo autoinmunitario que conduce a la etiología de la DM no se conoce todavía de forma completa debido a su complejidad. Se sabe que hay individuos con más predisposición a esta enfermedad, como los que poseen ciertos alelos de HLA (en especial los asociados con el haplotipo 8.1 AH¹², que se relaciona con la aparición de anticuerpos tanto asociados como específicos de miositis), con el fenotipo Gm 3 25 3,13 de la cadena pesada de las gammaglobulinas⁴⁴ y el polimorfismo -308A del factor de necrosis tumoral (FTN)^{12,45,46}.

Además, ciertos medicamentos inducen la aparición de la enfermedad o exacerban la sintomatología de ésta. Entre los que más frecuentemente la desencadenan se hallan la hidroxiurea^{47,48} y los antagonistas del FNT⁴⁹⁻⁵¹. Otros medicamentos que también se han relacionado con la aparición de DM son la quinidina, los antiinflamatorios no esteroideos y la penicilamida².

Parece ser que la importancia del FNT- α en la DM es crucial. Se cree que la luz ultravioleta, que es un potencial desencadenante en las lesiones cutáneas de DM, libera FNT- α de los queratinocitos y los fibroblastos, además de producir apoptosis de éstos, lo cual estimularía más aún la producción de FNT- α ⁵². Una vez liberada, esta citocina provocaría la maduración de las células presentadoras de antígenos (CPA), aumentando la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo I, lo que activaría la citotoxicidad de las células *natural killer* (NK) y promovería la activación y supervivencia de los linfocitos T⁴⁵. Parece ser que los linfocitos B tienen también una importante función. Los linfocitos B CD4+, que mediante inmunohistoquímica se ha podido identificar que son CD19+ y CD20+⁵³, se hallan presentes en las regiones perivasculares y perifasciculares, envolviendo al linfocito T y produciendo inmunoglobulinas que junto con el complemento forman complejos que se depositan en estas zonas⁵⁴. De los anticuerpos producidos, ya hablaremos más en detalle más adelante.

Una nueva técnica para distinguir la DM del resto de miopatías inflamatorias idiopáticas es la descrita por Jain et al⁵⁵, que consiste en la detección, mediante inmunohistoquímica, de un complejo de ataque a la membrana (CAM) en la biopsia muscular. La sensibilidad de esta prueba es del 80,9% y la especificidad es del 85% a la hora de discernir entre DM y las demás MII, pero todavía se tiene que estudiar con más detenimiento el rol de este complejo en la patogenia de la DM.

Dermatomiositis y autoanticuerpos

Anteriormente hemos descrito la fuerte asociación entre DM y autoinmunidad. Este hecho se ve reforzado porque entre el 50

y el 80% de los pacientes presentan altos valores de autoanticuerpos circulantes^{56,57}.

Los anticuerpos presentes en la miositis se dividen en 2 subtipos: los autoanticuerpos asociados a miositis (MAA, del inglés *myositis-associated autoantibodies*) y los autoanticuerpos específicos de miositis (MSA, del inglés *myositis-specific autoantibodies*).

Autoanticuerpos específicos de miositis (tabla 3)

Todavía no hay consenso acerca de si la aparición de MSA en la DM se debe a un epifenómeno o si se asocia directamente con la patogenia de ésta. El hecho de que estos autoanticuerpos se dirijan contra proteínas intracelulares puede orientar a que ellos mismos tengan un papel importante en el mecanismo de la enfermedad, pero las hipótesis formuladas hasta hoy son dispares y ninguna está aceptada de manera definitiva.

Los anticuerpos antiaminocil-tRNA sintetasa citoplasmática (ARS, del inglés *aminoacyl-tRNA synthetase*) son los más frecuentes en los pacientes adultos con miositis⁵⁷. De ellos, el que predomina es el anti-jo-1 (antihistidil-tRNA sintetasa)⁵⁶, que se encuentra aproximadamente en un 20% de los pacientes, observándose una cierta asociación entre sus niveles y las cifras de CK, intensidad de la miositis y enfermedad articular⁵⁸. Los otros autoanticuerpos de este grupo son el PL-7 (antitreonil), PL-12 (antialanil), EJ (antiglicil), OJ (antiisoleucil), KS (antiasparginil), Ha (antitirosil) y Zo (antifenilalanil). Todos ellos pueden ser hallados en el síndrome antisintetasa, que abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas entre las que se incluyen la miositis, neumonitis intersticial, artritis no erosiva, fiebre y manos de mecánico.

Otro tipo de MSA relacionado con la DM es el SRP, dirigido contra un complejo ribonucleoproteico citoplasmático que regula la translocación de proteínas a través del retículo endoplasmático⁵⁹.

Los anticuerpos anti-Mi-2 (proteína de una helicasa nuclear, que tiene un papel importante en la transcripción génica⁶⁰) se detectan en pacientes con lesiones características de DM. El anticuerpo anti-p155/140 actúa contra esta proteína, que es una intermediaria en la transcripción de factor-1 gamma, implicada en la diferenciación celular. La importancia de este autoanticuerpo en la DM del adulto radica en su relación con la aparición de neoplasias asociadas. En cambio, en la forma juvenil de la DM, tal asociación no se ha evidenciado⁶¹. Aunque la presencia de anti-Jo-1 y anti-Mi-2 se ha relacionado con la aparición de neoplasias en pacientes con DM, en especial con adenocarcinomas de mama y pulmón⁶², se ha visto que únicamente el anticuerpo anti-p155/40 se asocia de manera significativa con la aparición de cáncer⁵⁶, por lo que debería ser monitorizado para el diagnóstico precoz de neoplasias.

En la DM juvenil se han detectado autoanticuerpos anti-p140kDa²⁷ que se asocian con la presencia de calcinosis⁵⁷. Estos actúan contra la proteína NXP-2, un factor de transcripción situado en el núcleo. En el 2005, Sato et al⁶³ describieron otro anticuerpo de la familia de los MSA descubierto en un grupo de pacientes japoneses con DM clínicamente amiopática, el anti-CADM140 (*anti-clinically amyopathic dermatomyositis 140*) dirigido contra el MDA5 (*melanoma-differentiation-associated gene 5*) que se asocia a enfermedad pulmonar rápidamente progresiva, pero nunca a neoplasias. El último MSA descrito es el anti-SAE, contra una enzima activadora/modificadora de ubiquitina, localizada tanto en el núcleo como en el citoplasma⁶⁴.

Tabla 3 – Clasificación de los anticuerpos específicos de miositis

Anticuerpo	Diana	Sintomatología asociada	Porcentaje en DM adulto	Porcentaje en DM juvenil
Anti-ARS	Síntesis de proteínas citoplasmáticas	Síndrome antisintetasa	30-40	1-3
Anti-jo-1	Histidil	Miositis, manos de mecánico, artritis, pápulas de Gottron, fiebre, neumonía intersticial		
Anti-PL-7	Treonil			
Anti-PL-12	Alanil			
Anti-EJ	Glicil			
Anti-OJ	Isoleucil			
Anti-KS	Asparginil			
Anti-Ha	Tirosil			
Anti-Zo	fenilalanil			
Anti-SRP	Translocación de proteína citoplasmática	Miopatía necrosante aguda, puede dar resistencia al tratamiento	5	< 1
Anti-Mi-2	Transcripción nuclear	Formas clásicas de DM y forma juvenil. Buena respuesta a tratamiento	< 10	< 10
Anti-p155/140	Transcripción nuclear + diferenciación celular	Asociación con cáncer. Enfermedad cutánea severa en DM del adulto y juvenil	13-21	23-29
Anti-p140	Transcripción nuclear	DM juvenil y calcinosis	-	23
Anti-SAE	Factores de transcripción	DM del adulto	5	-
Anti-CADM-140	MDA5 (sistema inmune contra infecciones virales)	Neumonía intersticial rápidamente progresiva	Desconocido	-

-: no datos aplicables.
De Gunawardena H et al⁵⁷.

Anticuerpos asociados a miositis

En este grupo están representados aquellos anticuerpos que se han encontrado en pacientes con DM, pero sin asociación específica con ésta. Inicialmente se describieron en pacientes con superposición entre DM y esclerodermia⁶⁵. Aquí se incluyen los anticuerpos contra los antígenos PM-Scl, Ku, snRNP (*small nuclear RNP*), y los Ro citoplasmáticos, como el Ro60/SSA, La/SSB y Ro52³¹. No se han dedicado muchos estudios por su escasa importancia en relación con la DM y sus complicaciones.

Tratamiento de la dermatomiositis

En este apartado valoraremos los diferentes tratamientos tanto para las manifestaciones musculares como para las lesiones cutáneas (tabla 4).

Miositis

Corticoides orales

Es el tratamiento de elección para esta manifestación clínica. La Academia Americana de Dermatología recomienda dosis iniciales de 0,5 a 1,5 mg/kg/día hasta controlar los síntomas, y una vez conseguida la normalización de las enzimas musculares, reducirlos paulatinamente hasta la suspensión⁶⁶. La respuesta a este tratamiento es muy variable, pero alrededor de un 90% de los pacientes mejoran y muchos pueden finalizarlo de forma completa en aproximadamente 2 o 3 años^{67,68}. En la forma juvenil, aunque se había postulado dosis más elevadas (> 2 mg/kg/día)⁶⁹, no existe ningún estudio aleatorizado que lo avale, por lo que mayormente se administran dosis de 1 mg/kg/día, seguido de un descenso durante 6 meses, con el objetivo de finalizar el tratamiento en 2 años⁶⁶.

Metotrexato

Puede administrarse de forma oral, subcutánea o intramuscular^{70,71} a una dosis de entre 15 y 25 mg a la semana⁷². Se

considera el tratamiento de elección para las formas resistentes a los corticoides, y combinado con corticoides en los pacientes con miositis grave^{73,74}. Con estas pautas mejoran hasta el 75% de los pacientes^{75,76}. El metotrexato también es útil para aquellos pacientes con lesiones cutáneas resistentes a otros tratamientos⁶⁶ a pesar de que la miositis esté bien controlada.

Azatioprina

Se utiliza en pacientes que no responden a los corticoides, con una mejora clínica del 57% al 75%⁷⁵. Ya que se ha comprobado que la eficacia de la azatioprina es la misma que la del metotrexato, pero con un margen de seguridad mayor, debería de considerarse éste como tratamiento de segunda elección.

En la DM juvenil, la azatioprina se ha utilizado con éxito como ahorrador de corticoides⁷⁷.

Ciclosporina

No se ha demostrado que la ciclosporina sea más efectiva que el metotrexato en el tratamiento de la miositis⁷⁸, pero se ha visto que es útil en el tratamiento de la DM juvenil resistente^{79,80} y en la neumonía intersticial resistente a corticoides⁸¹. La ciclosporina debería de administrarse como ahorrador de prednisona en pacientes en los que esté contraindicado el uso de metotrexato o azatioprina.

Inmunoglobulina intravenosa

Se han utilizado con éxito hasta en un 92% de pacientes con enfermedad resistente^{82,83} con efectos adversos muy bien tolerados. Con iguales resultados se ha administrado a pacientes con DM juvenil^{84,85}. Su coste impide que este tratamiento se generaliza como alternativa en pacientes resistentes.

Micofenolato mofetil

Administrado en forma de monoterapia, sin necesidad de asociarse a corticoides, se ha visto que es uno de los tratamientos más efectivos, tanto para las lesiones cutáneas como para la miositis⁸⁶⁻⁸⁹. Podría considerarse como fármaco de segunda elección después del metotrexato/azatioprina,

Tabla 4 – Tratamiento de la dermatomiositis

Miositis	Corticoides orales Metotrexato Azatioprina Ciclosporina Inmunoglobulina i.v. Micofenolato mofetil	Tratamiento de elección Monoterapia o adyuvante a corticoides Tratamiento de segunda elección. Igual efectividad que metotrexato, pero mayor seguridad Igual efectividad que metotrexato. Ahorrador de corticoides. Alta eficacia y seguridad en la forma juvenil Limitación económica. Útil en DM del adulto y juvenil Monoterapia. Tercera línea después de metotrexato/azatioprina
Manifestaciones cutáneas	Corticoides tópicos Tacrolimus tópico Antipalúdicos Dapsona Corticoides sistémicos Metotrexato Azatioprina Micofenolato mofetil Ciclosporina Inmunoglobulina i.v.	Elección. Potencia alta o muy alta Monoterapia o adyuvante Controles retinianos. Mejora el prurito En pacientes resistentes a corticoides y antipalúdicos En eritema y prurito incontrolable Adyuvante en no respondedores a corticoides en monoterapia No es más eficaz que el metotrexato Reducir la dosis de otros inmunosupresores Necrosis cutánea resistente. Rápida acción Poco usado por su precio. Rápida acción

aunque podría favorecer la aparición de infecciones oportunistas⁹⁰.

Otras terapias

En los 2 estudios realizados hasta la fecha con rituximab se ha conseguido una mejora de la afectación muscular^{91,92}, pero sin que se hayan observado cambios en las lesiones cutáneas. Es posible que este fármaco sea considerado en el futuro uno de los tratamientos de elección, sobre todo si se superan las limitaciones de coste y se conozca mejor su toxicidad.

En pacientes con DM resistente se han utilizado, en forma de monoterapia, fármacos anti-TNF- α como el etanercept o el infliximab con buenos resultados⁹³⁻⁹⁶. En cambio, con la plasmáferesis no ha obtenido beneficio alguno en el tratamiento de estos pacientes⁹⁷.

En el tratamiento de la DM juvenil, Riley et al⁹⁸ proponen la ciclofosfamida i.v. como alternativa exitosa y segura en pacientes que no responden a otras terapias, alcanzando sus pacientes una dosis acumulada de 4,6 g/m² de media en 6 meses.

En los pacientes afectados de miositis, además de estas consideraciones farmacológicas, cabe destacar la importancia de la rehabilitación muscular y el ejercicio físico, con la finalidad de evitar la atrofia muscular y las posteriores complicaciones y el soporte psicológico, en especial en los pacientes con DM juvenil²⁰.

Manifestaciones cutáneas

La base para un buen control de las lesiones cutáneas de la DM es, fundamentalmente, la fotoprotección, ya que la fotosensibilidad ocurre aproximadamente en un 50% de los pacientes. Además, los tratamientos utilizados para estas manifestaciones son:

Corticoides tópicos

Para controlar el picor y el eritema se deben utilizar corticoides de potencia alta o muy alta en las zonas donde no estén contraindicados⁹⁹. En el cuero cabelludo deben usarse lociones, geles, emulsiones o espumas. En las lesiones hiperqueratóticas es preferible utilizarlos en oclusión¹⁰⁰.

Antihistamínicos

Con el fin de reducir el disconfort y el prurito, podemos recomendar el uso de antihistamínicos no sedantes durante el día, combinado con antihistamínicos sedantes antes de ir a dormir, para reducir las molestias nocturnas causadas por la inflamación^{72,100}.

Tacrolimus tópico

El tacrolimus tópico al 0,1% es una buena alternativa en el tratamiento de lesiones cutáneas resistentes. Se puede utilizar tanto en adultos como en niños, ya sea en monoterapia o como coadyuvante, porque se ha visto que mejora la clínica, aunque faltan estudios randomizados potentes que lo demuestren²⁴.

Antipalúdicos

Su efecto antiinflamatorio reside en la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos, macrófagos y eosinófilos²⁴. La hidroxicloroquina mejora las lesiones cutáneas y el prurito

localizado en el cuero cabelludo^{101,102}, aunque algunos pacientes ocasionalmente desarrollan una reacción cutánea pruriginosa dentro de las 3 primeras semanas de tratamiento¹⁰³. Debe iniciarse a una dosis de 6 mg/kg/día hasta alcanzar la respuesta clínica y reducirla posteriormente a dosis de mantenimiento de 3 mg/kg/día durante un año, con controles retinianos periódicos, para reducir el riesgo de recurrencias¹⁰⁰. El hecho de que la hidroxicloroquina no tenga efectos sobre la enfermedad muscular, sugiere que el mecanismo de afectación de la piel es diferente al del músculo.

La cloroquina es menos utilizada por su mayor riesgo de retinopatía. Debe administrarse una dosis menor de 3 mg/kg/día. Además, se han descrito algunos casos de miositis inducida por cloroquina, que debe sospecharse en pacientes en los que empeora su debilidad muscular en ausencia de elevación enzimática o alteraciones en el electromiograma²⁴.

Dapsona

Actúa inhibiendo los linfocitos y el bloqueando la vía alternativa del complemento. Se debe iniciar a una dosis de 50 mg/día hasta alcanzar la mejora clínica o una dosis máxima de hasta 300 mg/día. Se utiliza como tratamiento en pacientes con lesiones cutáneas resistentes a corticoides y antipalúdicos.

Corticoides sistémicos

Pueden utilizarse en casos de eritema y prurito intratables, a dosis de 1 mg/kg/día por vía oral, o bien en pulsos intravenosos de metilprednisolona (30 mg/kg/día durante 3 días consecutivos¹⁰⁴).

Metotrexato

Se considera como primera línea de tratamiento adyuvante en pacientes que no responden a corticoides en monoterapia. La dosis recomendada es de 7,5 a 14,5 mg/semana¹⁰⁵.

Azatioprina

Se utiliza como fármaco ahorrador de corticoides sistémicos en la terapia de las lesiones cutáneas, pero su eficacia es menor que la del metotrexato¹⁰⁶.

Micofenolato mofetilo

Administrado en dosis de 500 mg/día durante 4-8 semanas mejora las lesiones cutáneas⁸⁹. Los efectos adversos más comunes son las molestias gastrointestinales y las alteraciones hematológicas. Se considera útil en pacientes en tratamiento con inmunosupresores para reducir dosis de éstos.

Ciclofosfamida

No se ha evidenciado mejora de las lesiones cutáneas con este tratamiento⁷², pero es útil en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a DM¹⁰⁷.

Ciclosporina

La ventaja de la ciclosporina es su rapidez de acción en la mejora de la sintomatología cutánea, que se observa a partir de la segunda semana de tratamiento. Se recomienda una duración de uno a dos años, utilizando la mínima dosis de mantenimiento posible. Es muy útil en pacientes con necrosis cutánea resistente^{108,109}.

Inmunoglobulina intravenosa

Por su elevado coste, esta alternativa debe reservarse para pacientes que no respondan a ninguno de los tratamientos propuestos anteriormente²⁴. La respuesta terapéutica es rápida, observándose a las 1-2 semanas del inicio del tratamiento¹¹⁰.

Otros tratamientos

Otras opciones terapéuticas son el rituximab y los inhibidores del TNF- α , con buenas perspectivas de futuro. Levine⁹¹ y Silverman et al¹¹¹ han demostrado resultados prometedores con rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en pacientes con afectación cutánea, pulmonar y muscular resistentes al tratamiento habitual.

Se ha comprobado que el infliximab es eficaz en pacientes con DM amioipática y lesiones cutáneas, administrándose 3 infusiones de 10 mg/kg separadas por 2 semanas¹¹². El etanercept en dosis estándar también ha sido estudiado con buenos resultados para el tratamiento de estas lesiones⁹³.

La plasmaféresis no ha demostrado efectividad en el tratamiento de las lesiones cutáneas.

Tratamiento de la calcinosis

La warfarina administrada a 1 mg/día puede ser útil en la calcinosis incipiente. El diltiazem en altas dosis (360 mg/día)¹¹³, los bifosfonatos y el probenecid¹¹⁴ también se utilizan para tratar esta complicación. La cirugía se reserva para cuando el tratamiento es inefectivo o las lesiones son muy dolorosas²⁴.

Conclusiones

La dermatomiositis es una entidad con lesiones cutáneas características y afectación muscular variable, existiendo incluso formas amioipáticas, que se puede relacionar con otras afectaciones sistémicas. Esta enfermedad constituye la miopatía inflamatoria más frecuente en la infancia. La patogenia resulta mal conocida. Si bien cada vez se conocen más factores predisponentes, los aspectos autoinmunes todavía permanecen en estudio, detectándose en los últimos tiempos varios anticuerpos específicos.

La relación DM/malignidad se conoce desde que se describió la enfermedad. A pesar de la variabilidad entre los diferentes estudios, se considera esta asociación se produce en alrededor del 25% de los casos, siendo frecuentes las mismas neoplasias que en la población general. Respecto al tratamiento, los corticoides sistémicos son de primera elección para la DM clásica y los corticoides tópicos de elevada potencia para las lesiones cutáneas. Se pueden usar otros inmunosupresores para ahorrar dosis de corticoides, además de nuevas terapias como tratamientos biológicos, con poca experiencia a día de hoy.

BIBLIOGRAFÍA

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1975;292:344-7. 403-407.
- Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet*. 2000;355:53-7.
- Sayers ME, Chou SM, Calabrese LH. Inclusion body myositis: analysis of 32 cases. *J Rheumatol*. 1992;19:1385-9.
- Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine*. 1977;56:255-86.
- Stonecipher MR, Jorizzo JL, Monu J, Walker F, Sutej PG. Dermatomyositis with normal muscle enzyme concentrations. A single-blind study of the diagnostic value of magnetic resonance imaging and ultrasound. *Arch Dermatol*. 1994;130:1294-9.
- Sontheimer RD. Would a new name hasten the acceptance of amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis) as a distinctive subset within the idiopathic inflammatory dermatomyopathies spectrum of clinical illness? *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:626-36.
- Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol*. 2010;146:26-30.
- Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:597-613.
- Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol*. 2006;24:363-73.
- Dourmishev LA, Wollina U. Dermatomyositis: immunopathologic study of skin lesions. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2006;15:45-51.
- Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:475-82.
- Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184:134-53.
- Ghali FE, Stein LD, Fine JD, Burkes EJ, McCauliffe DP. Gingival telangiectases: an underappreciated physical sign of juvenile dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 1999;135:1370-4.
- Shannon PL, Ford MJ. Angiokeratomas in juvenile dermatomyositis. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:448-51.
- Owen CE, Malone JC, Callen JP. Sweet-like dermatosis in 2 patients with clinical features of dermatomyositis and underlying autoimmune disease. *Arch Dermatol*. 2008;144:1486-90.
- Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. V: Identification and quantitation of T8+ cytotoxic and T8+ suppressor cells. *Ann Neurol*. 1988;23:493-9.
- Kim SJ, Han TR, Jeong SJ, Beom JW. Comparison between swallowing-related and limb muscle involvement in dermatomyositis patients. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:336-40.
- Rider LG, Miller FW. Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:619-55.
- Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum*. 2003;49:300-5.
- Lowry CA, Pilkington CA. Juvenile dermatomyositis: extramuscular manifestations and their management. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:575-80.
- McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, Wedderburn LR, Davidson JE, Murray KJ, et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and

- Ireland)—clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. *Rheumatology*. 2006;45:1255–60.
22. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:665–78.
 23. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Shamiyeh E, Abbott K, Mendez EP, et al. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Research Registry. *Arthritis Rheum*. 2005;53:166–72.
 24. Quain RD, Werth VP. Management of cutaneous dermatomyositis: current therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:341–51.
 25. Spiera R, Kagen L. Extramuscular manifestations in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:556–61.
 26. Tugnet N, Rees DH. Calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Postgrad Med J*. 2010;86:510.
 27. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WE, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1807–14.
 28. Lyon MG, Bloch DA, Hollak B, Fries JF. Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nationwide survey. *J Rheumatol*. 1989;16:1218–24.
 29. Airio A, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol*. 1995;22:1300–3.
 30. Sontheimer RD. Clinically amyopathic dermatomyositis: what can we now tell our patients? *Arch Dermatol*. 2010;146:76–80.
 31. Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. Assessing diagnostic usefulness of myositis serology. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:561–5.
 32. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Dermatol*. 1993;11:61–5.
 33. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekmjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001;357:96–100.
 34. Chow WH, Gridley G, Mellekmjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH, Fraumeni Jr JF. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control*. 1995;6:9–13.
 35. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001;134:1087–95.
 36. Cao H, Parikh TN, Zheng J. Amyopathic dermatomyositis or dermatomyositis-like skin disease: retrospective review of 16 cases with amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:979–84.
 37. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med*. 1976;84:68–76.
 38. Cox NH, Lawrence CM, Langtry JA, Ive FA. Dermatomyositis. Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. *Arch Dermatol*. 1990 Jan;126:61–5.
 39. Scaling ST, Kaufman RH, Patten BM. Dermatomyositis and female malignancy. *Obstet Gynecol*. 1979;54:474–7.
 40. Verducci MA, Malkasian Jr GD, Friedman SJ, Winkelmann RK. Gynecologic carcinoma associated with dermatomyositis-polymyositis. *Obstet Gynecol*. 1984;64:695–8.
 41. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med*. 1992;326:363–7.
 42. Peng JC, Sheen TS, Hsu MM. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:1298–301.
 43. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1279–82.
 44. O'Hanlon TP, Rider LG, Schiffenbauer A, Targoff IN, Malley K, Pandey JP, et al. Immunoglobulin gene polymorphisms are susceptibility factors in clinical and autoantibody subgroups of the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3239–46.
 45. Werth VP, Callen JP, Ang G, Sullivan KE. Associations of tumor necrosis factor alpha and HLA polymorphisms with adult dermatomyositis: implications for a unique pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2002;119:617–20.
 46. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM, et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2368–77.
 47. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:439–41.
 48. Marie I, Joly P, Levesque H, Heron F, Courville P, Cailleux N, et al. Pseudo-dermatomyositis as a complication of hydroxyurea therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:536–7.
 49. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R666–676.
 50. Clarke JT, Werth VP. Rheumatic manifestations of skin disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:78–84.
 51. Seidler AM, Gottlieb AB. Dermatomyositis induced by drug therapy: a review of case reports. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:872–80.
 52. Zhang Y, Wang L, Jiang X, Zhang M, Cheng N. Expression of apoptosis of the skin lesion and muscle from patients with dermatomyositis. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001;32:213–5.
 53. López De Padilla CM, Vallejo AN, Lacomis D, McNallan K, Reed AM. Extranodal lymphoid microstructures in inflamed muscle and disease severity of new-onset juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1160–72.
 54. Khanna S, Reed AM. Immunopathogenesis of juvenile dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2010;41:581–92.
 55. Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Bhatia R, Singh S, Gulati S, et al. Detection of the membrane attack complex as a diagnostic tool in dermatomyositis. *Acta Neurol Scand*. 2010;117.
 56. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Pathogenic mechanisms of disease in myositis: autoantigens as clues. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:604–9.
 57. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology*. 2009;48:607–12.
 58. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3125–31.
 59. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1361–70.
 60. Wang HB, Zhang Y. Mi2, an auto-antigen for dermatomyositis, is an ATP-dependent nucleosome

- remodeling factor. *Nucleic Acids Res.* 2001;29:2517-21.
61. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology.* 2008;47:324-8.
 62. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, Wang K, Levine S, Gabrielson E, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med.* 2005;201:591-601.
 63. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1571-6.
 64. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3132-7.
 65. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Sénécal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R78.
 66. Iorizzo 3rd LJ, Iorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:99-112.
 67. Hoffman GS, Franck WA, Raddatz DA, Stallones L. Presentation, treatment, and prognosis of idiopathic inflammatory muscle disease in a rural hospital. *Am J Med.* 1983;75:433-8.
 68. McKendry RJ. Influence of age at onset on the duration of treatment in idiopathic adult polymyositis and dermatomyositis. *Arch Intern Med.* 1987;147:1989-91.
 69. Ghatge J, Katsambas A, Augerinou G, Jorizzo JL. Review article: a therapeutic update on dermatomyositis/polymyositis. *Int J Dermatol.* 2000;39:81-7.
 70. Oddis CV. Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:979-1001.
 71. Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:569-75.
 72. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41:392-9.
 73. Sarova-Pinhas I, Siegal T, Turgman J, Braham J. Methotrexate treatment in dermatomyositis. *Eur Neurol.* 1977;16:149-54.
 74. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 1998;21:1668-72.
 75. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol.* 2001;28:2230-7.
 76. Metzger AL, Bohan A, Goldberg LS, Bluestone R, Pearson CM. Polymyositis and dermatomyositis: combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann Intern Med.* 1974;81:182-9.
 77. Ponyi A, Constantin T, Balogh Z, Szalai Z, Borgulya G, Molnár K, et al. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:50-6.
 78. Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, Studýnková J, Kafková J, Bartůnková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:95-102.
 79. Reiff A, Rawlings DJ, Shaham B, Franke E, Richardson L, Szer IS, et al. Preliminary evidence for cyclosporin A as an alternative in the treatment of recalcitrant juvenile rheumatoid arthritis and juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1997;24:2436-43.
 80. Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, Thompson N, Peters AM, Cambridge G, et al. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet.* 1989;1:1063-6.
 81. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005;32:1719-26.
 82. Mastaglia FL, Phillips BA, Zilko PJ. Immunoglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:107-10.
 83. Cherin P, Herson S, Wechsler B, Piette JC, Bletty O, Coutellier A, et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med.* 1991;91:162-8.
 84. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, Feldman BM. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol.* 2000;27:2498-503.
 85. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis—four year review of nine cases. *Arch Dis Child.* 1995;72:25-8.
 86. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol.* 2000;27:1542-5.
 87. Tausche AK, Meurer M. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatology.* 2001;202:341-3.
 88. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386-9.
 89. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-9.
 90. Rowin J, Amato AA, Deisher N, Cursio J, Meriggioli MN. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245-7. 25.
 91. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601-7.
 92. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007;143:763-7.
 93. Norman R, Greenberg RG, Jackson JM. Case reports of etanercept in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S139-142.
 94. Hengstman GJ, Vogels OJ, ter Laak HJ, de Witte T, van Engelen BG. Myositis during long-term interferon-alpha treatment. *Neurology.* 2000;54:2186.
 95. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233-6.
 96. Anandacoomarasamy A, Howe G, Manolios N. Advanced refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology.* 2005;44:562-3.
 97. Dau PC. Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992;327:1030-1.
 98. Riley P, Maillard SM, Wedderburn LR, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology.* 2004;43:491-6.
 99. Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:899-920.

100. Sontheimer RD. The management of dermatomyositis: current treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:1083-99.
101. Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:592-600.
102. James WD, Dawson N, Rodman OG. The treatment of dermatomyositis with hydroxychloroquine. *J Rheumatol*. 1985;12:1214-6.
103. Pelle MT, Callen JP. Adverse cutaneous reactions to hydroxychloroquine are more common in patients with dermatomyositis than in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2002;138:1231-3.
104. Fisler RE, Liang MG, Fuhlbrigge RC, Yalcindag A, Sundel RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:505-11.
105. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, Sontheimer RD. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:754-7.
106. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94:379-87.
107. Takashi S, Okubo Y, Yamazaki Y, Koizumi T, Sekiguchi M. Amyopathic dermatomyositis with interstitial pneumonia: effective treatment with cyclophosphamide pulse therapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1999;37:647-51.
108. Grau JM, Herrero C, Casademont J, Fernández-Solà J, Urbano-Márquez A. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1994;21:381-2.
109. Dankó K, Szegedi G. Cyclosporin A treatment of dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1991;34:933-4.
110. Peake MF, Perkins P, Elston DM, Older SA, Vinson RP. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis*. 1998;62:89-93.
111. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1484-92.
112. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor- α : long-term follow-up. *Eur Neurol*. 2004;52:61-3.
113. Vinen CS, Patel S, Bruckner FE. Regression of calcinosis associated with adult dermatomyositis following diltiazem therapy. *Rheumatology*. 2000;39:333-4.
114. Harel L, Harel G, Korenreich L, Straussberg R, Amir J. Treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis with probenecid: the role of phosphorus metabolism in the development of calcifications. *J Rheumatol*. 2001;28:1129-32.
115. Callen JP, Hyla JF, Bole Jr GG, Kay DR. The relationship of dermatomyositis and polymyositis to internal malignancy. *Arch Dermatol*. 1980;116:295-8.
116. Vesterager L, Worm AM, Thomsen K. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Exp Dermatol*. 1980;5:31-5.
117. Holden DJ, Brownell AK, Fritzler MJ. Clinical and serologic features of patients with polymyositis or dermatomyositis. *Can Med Assoc J*. 1985;132:649-53.
118. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand*. 1982;65:280-300.
119. Goh CL, Rajan VS. Dermatomyositis in a skin clinic. *Ann Acad Med Singapore*. 1983;12:6-12.
120. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol*. 1985;12:1140-8.
121. Baron M, Small P. Polymyositis/dermatomyositis: clinical features and outcome in 22 patients. *J Rheumatol*. 1985;12:283-6.
122. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum*. 1985;28:249-55.
123. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, Tenenbaum J, Boyd NF, Lee P, et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. *Arch Intern Med*. 1985;145:1835-9.
124. Hidano A, Kaneko K, Arai Y, Kikuchi R. Survey of the prognosis for dermatomyositis, with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis. *J Dermatol*. 1986;13:233-41.
125. Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton 3rd LJ. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc*. 1986;61:645-53.
126. Duncan AG, Richardson JB, Klein JB, Targoff IN, Woodcock TM, Callen JP. Clinical, serologic, and immunogenetic studies in patients with dermatomyositis. *Acta Derm Venereol*. 1991;71:312-6.
127. Bernard P, Bonnetblanc JM. Dermatomyositis and malignancy. *J Invest Dermatol*. 1993;100:S128-132.
128. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff N, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine*. 1991;70:360-74.
129. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2001;85:41-5.