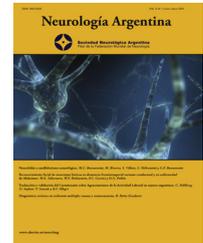




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Utilidad de la identificación de anticuerpos en miopatías inflamatorias: revisión



Laura Pirra^{a,*}, Belen Tillard^b, Paz Zuberhuler^c, Elisa Cisneros^d, Mariana Bendersky^e, Luciana León Cejas^f, Florencia Aguirre^g, Valeria Alvarez^h, Fabio Barrosoⁱ, Andrés Berardo^j, Mariela Bettini^k, Mariano Borrelli^l, Marcelo Chaves^m, Fernando Chlocaⁿ, José Crespo^o, Marianna di Egidio^p, Alberto Dubrovsky^q, María Alejandra Figueredo^r, Gisella Gargiulo^s, Agustín Jáuregui^t, Paula Landriscina^u, Andrea Lautre^v, María del Carmen Martínez Perea^w, Paola Pivetta^x, Cecilia Quarracino^y, María Lucía Rattagan^z, Ricardo Reisin^{aa}, Roberto Rey^{ab}, Alejandro Rodríguez^{ac}, Gabriel E. Rodríguez^{ad}, Marcelo Rugiero^{ae}, Valeria L. Salutto^{af}, Eugenia Conti^{ag} y el Grupo de Trabajo de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Neurológica Argentina

^a Profesora adjunta de Neurociencias, Universidad Favaloro, Coordinadora del área de Electromiografía y Enfermedades Neuromusculares, Sección de Neurología, Hospital D.F. Santojanni, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Neurología y Neurocirugía, CEMIC, Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Neurología, Hospital Álvarez, Buenos Aires, Argentina

^d Servicio de Neurología, Hospital Médico Policial Churruca-Visca, Buenos Aires, Argentina

^e Profesora Adjunta UBA, Doctora en Medicina UBA, Hospital Fernandez-UBA-ENyS (CONICET), Buenos Aires, Argentina

^f Master en Patología de Nervio Periférico, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^g Sección de Neuroinmunología y Electrofisiología, División de Neurología, Hospital José M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^h Servicio de Neurología, Hospital de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Buenos Aires, Argentina

ⁱ Sección de Enfermedades Neuromusculares, FLENI, Buenos Aires, Argentina

^j Doctor en Medicina, Sanatorio Allende Nueva Córdoba, Córdoba, Argentina

^k Sección de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Buenos Aires, Argentina

^l Ex-Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Militar Central Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

^m Servicio de Neurología, Hospital San Martín, Paraná, Argentina

ⁿ Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^o Sección de Enfermedades Neuromusculares, FLENI, Buenos Aires, Argentina

^p Servicio de Neurología, Hospital Enrique Tornú, Buenos Aires, Argentina

^q Profesor titular de Neurociencias, Universidad Favaloro, director del Departamento de Neurología y Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Instituto de Neurociencias Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^r Jefa de Trabajos Prácticos Neurología, Universidad Nacional de La Plata, Encargada del área de Electromiografía y Enfermedades Neuromusculares, Hospital Español, La Plata, Argentina

^s Servicio de Neurología, CEMIC-CONICET, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^t Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^u Enfermedades Neuromusculares, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA), Hospital General de Agudos Dr. C. Argerich, Buenos Aires, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laupirra@gmail.com (L. Pirra).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.11.001>

1853-0028/© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

^v Sección de Enfermedades Neuromusculares, FLENI, Buenos Aires, Argentina

^w Magister, Docente adscripta Neurología, Universidad de Buenos Aires, Enfermedades Neuromusculares Infantojuveniles, Servicio de Neurología, Hospital Rivadavia, Buenos Aires, Argentina

^x Servicio de Neurología, Hospital Médico Policial Churrucá-Visca, Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

^y Servicio de Neurología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

^z Neurología, Hospital municipal Nuestra Señora de la Merced, Buenos Aires, Argentina

^{aa} Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^{ab} Profesor adjunto, Facultad de Medicina UBA, Instituto Argentino de Investigación Neurológica (IADIN), Sanatorio Finochietto, Buenos Aires, Argentina

^{ac} Enfermedades Neuromusculares, Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (INEBA), Buenos Aires, Argentina

^{ad} Doctor en medicina, División de Neurología, Hospital José Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^{ae} Jefe del Servicio de Neurología y Jefe de la Sección de Enfermedades Neuromusculares, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^{af} Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^{ag} División de Neurología, Hospital de Clínicas, Buenos Aires, Argentina



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de julio de 2023

Aceptado el 7 de noviembre de 2023

Palabras clave:

Anticuerpos

Dermatomiositis

Miopatía de superposición

Miopatía necrosante

inmunomediada

Miositis

Miositis por cuerpos de inclusión

Polimiositis

RESUMEN

Introducción: El descubrimiento de autoanticuerpos específicos es un hito muy importante en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), permitiendo a los nuevos consensos de clasificación incluir en los criterios diagnósticos los hallazgos serológicos junto a los clínicos e histopatológicos usados tradicionalmente.

Objetivo: Ofrecer una descripción de los anticuerpos específicos de miositis (AEM) y de los anticuerpos asociados a miositis (AAM), la metodología para su determinación, su fenotipo asociado, y su utilidad en la práctica clínica habitual.

Metodología: Revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed-NCBI, SciELO y LILACS.

Desarrollo: Se desarrollan los AEM: anti-aminoacil-ARNt sintetasas (AAS), anti-Mi-2 (complejo de desacetilasa remodelador de nucleosomas), anti-SRP (partícula de reconocimiento de señal), anti-TIF1 γ (factor transcripcional intermediario 1 γ), anti-NXP-2 (proteína de matriz nuclear 2), anti-MDA5 (gen asociado a la diferenciación del melanoma 5), anti-SAE (enzima activadora de SUMO), anti-HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa) y anti-cN-1A (5' nucleotidasa 1A citosólica) y los AAM: anti-PM/Scl (complejo proteico de exosomas -PM/Scl75/100), anti-U1-RNP (ribonucleoproteína pequeña U1), anti-Ku (subunidad reguladora de ADN-PK) y anti-Ro/SSA (ribonucleoproteína 52/60).

Conclusiones: Las nuevas clasificaciones de MII con la inclusión de criterios serológicos, permitirán definir poblaciones de pacientes más homogéneas, lo que mejorará el poder de los ensayos clínicos para identificar los tratamientos dirigidos a los diferentes subgrupos de pacientes.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Value of antibody identification in inflammatory myopathies: Review

ABSTRACT

Introduction: The discovery of specific autoantibodies meant a significant milestone in mainly idiopathic inflammatory myopathies (IIM) diagnosis. This granted serological findings to be taken into account along with traditional ones – as clinical and histopathological – in diagnosis criteria, resulting in a new classification consensus.

Objectives: To describe myositis-specific antibodies (AEM) and myositis-associated antibodies (AAM), to describe methodologies for AEM and AAM identification, to define their utility and convenience in daily clinical practice.

Development: AEMs are classified as follows: anti-aminoacyl-tRNA synthetases (AAS), anti-Mi-2 (nucleosome remodeling deacetylase complex), anti-SRP (signal recognition particle), anti-TIF1 γ (transcription intermediary factor 1 γ), anti-NXP-2 (Nuclear Matrix Protein 2), anti-MDA5 (Melanoma Differentiation Associated Gene 5), anti-SAE (Small ubiquitin-like

Keywords:

Antibodies

Dermatomyositis

Overlap myopathy

Immune-mediated necrotizing

myopathy

Myositis

Inclusion body myositis

Polymyositis

modifier activating-enzyme), anti-HMGCR (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase) and anti-cN-1A (Cytosolic 5'-nucleotidase 1A) and MAA: anti-PM/Scl (Exosome Protein Complex PM/Scl75/100), anti-U1-RNP (U1 small nuclear RNP), anti-Ku (DNA-PK regulatory subunit), anti-Ro/SSA (Sjögren's syndrome related antigen A).

Conclusions: The incorporation of serological criteria in IIM diagnosis criteria led to a new classification consensus, resulting in the tracing and identification of homogeneous patient populations. Such outline provides an opportunity to improve and empower clinical trials when it comes to determine treatments directed to different patient subgroups.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares autoinmunes, adquiridas, poco frecuentes, caracterizadas por inflamación del músculo esquelético, ya sea de forma aislada o en el contexto de una afección sistémica.

Sobre la base de los síntomas musculares, lesiones cutáneas y los hallazgos histopatológicos, se identificaron diferentes subgrupos: la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la miositis por cuerpos de inclusión esporádica (MCIE) y, en los últimos años se incluyó la miopatía necrosante inmunomediada (MNI).

Estos subgrupos dominaron los criterios de clasificación de las MII hasta la fecha¹.

Una limitación importante de estos criterios es que las características histopatológicas pueden superponerse entre los subgrupos y, además, algunas características como la presencia de infiltrados inflamatorios pueden no ser específicos y encontrarse en otras miopatías, como la distrofia facioescapulohumeral, distrofias de cinturas, distrofia muscular de Duchenne, disferlinopatías, miopatías metabólicas (Pompe, McArdle, lipidosis) y miopatías degenerativas (miopatías miofibrilares, miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria). Además, el infiltrado inflamatorio en algunos pacientes con MII puede estar ausente y las características histopatológicas pueden ser inespecíficas e incluso casi normales.

De todo esto surge la necesidad de combinar características clínicas, histopatológicas y serológicas en un intento de diferenciar los distintos subgrupos. Sobre todo, teniendo en cuenta que la respuesta al tratamiento y el pronóstico varían entre los subgrupos².

El descubrimiento de una serie de autoanticuerpos fue un hito importante en el diagnóstico de las MII y dio lugar a nuevos criterios diagnósticos para una clasificación basada en hallazgos clínicos, histopatológicos y serológicos²⁻⁴.

En la clasificación actual se reconocen los siguientes subgrupos principales de miopatías inflamatorias: la DM, la PM, la MNI, la MCIE y la miopatía de superposición (MS), incluido el síndrome antisintetasa (SAS)^{5,6}.

Actualmente, se pueden encontrar autoanticuerpos en hasta el 70% de los pacientes con MII y se clasifican en 2 grupos según su precisión diagnóstica: anticuerpos específicos de miositis (AEM) y los anticuerpos asociados a miositis (AAM)⁷ (tabla 1).

Tabla 1 – Clasificación serológica de anticuerpos en miositis

Anticuerpos específicos de miositis	Anticuerpos asociados a miositis
Anti-AAS	Anti-PM/Scl
Anti-Mi-2	Anti-Ku
Anti-SRP	Anti-U1RNP
Anti-TIF1-γ	Anti-Ro/SSA
Anti-NXP-2	
Anti-MDA5	
Anti-SAE	
Anti-HMGCR	
Anti-cN-1A	

Anti-AAS: anti-aminoacil-ARNt sintetasa; Anti-Mi2: anti-complejo de desacetilasa remodelador de nucleosomas; Anti-SRP: antipartícula de reconocimiento de señal; Anti-TIF1-γ: anti-factor intermediario de transcripción 1 γ; Anti-NXP-2: anti-proteína de matriz nuclear 2; Anti-MDA5: anti-gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma 5; Anti-SAE: anti-enzima activadora de SUMO-1; Anti-HMGCR: anti-3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa; Anti-cN-1A: anti-5'nucleotidasa 1A citosólica, Anti-PM Scl: anti-complejo proteico de exomas (PM/Scl75/10), anti-U1 RNP: anti-ribonucleoproteína pequeña U1, anti-Ku: anti-subunidad reguladora de ADN-PK, antiRo/SSA: anti-ribonucleoproteína 52/60.

En esta revisión ofrecemos una descripción basada en la división en AEM y AAM. Se describen la metodología para su determinación, el anticuerpo con su fenotipo asociado y su utilidad en la práctica clínica habitual.

Métodos de determinación

En la actualidad hay múltiples técnicas disponibles para detectar anticuerpos en miositis con variable sensibilidad, especificidad, costos y complejidad, tanto para su uso clínico como en investigación. El método *gold standard* para la mayoría de los anticuerpos es la inmunoprecipitación (IP) de ARN con tinción de sales de plata y/o IP proteica de lisados celulares (generalmente células K562 marcadas con ³⁵S-metionina). La IP es el método de mayor sensibilidad y especificidad, ya que evalúa la unión de los autoanticuerpos al ARN y a los complejos proteicos en su configuración nativa, pero es un método costoso, que utiliza materiales radiactivos y técnicamente complejo⁸. La contraelectroforesis (CIEF) y la inmunodifusión (ID) fueron los primeros métodos para detectar AEM y AAM, pero son semicuantitativos y poco sensibles, por lo que fueron sustituidos en gran medida por ensayos

inmunoenzimáticos. Las ventajas del ensayo inmunoenzimático ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) son la estandarización, la reproducibilidad a gran escala y los resultados cuantitativos. Los ensayos de inmunoblot (IB) pueden detectar muchos autoanticuerpos simultáneamente y actualmente se dispone de inmunoblot multiplex como IB de puntos o de transferencia de línea (LIA)⁹. La sensibilidad de esta técnica varía dependiendo de la naturaleza del antígeno y no siempre provee una completa precisión en términos de especificidad y los falsos positivos son comunes¹⁰. El uso de IB para el diagnóstico de MII va en aumento, por lo que se plantea la necesidad de mejorar la estandarización, evaluación y validación de la técnica de cada laboratorio.

Autoanticuerpos específicos de miositis (tabla 2 y fig. 1)

Como su nombre lo indica, los AEM son específicos para miositis autoinmune y su especificidad diagnóstica excede el 90%. Se dirigen contra ribonucleoproteínas citoplasmáticas y nucleares involucradas en procesos claves de la biología celular como la transcripción genética, síntesis y translocación de proteínas y la respuesta inmune antiviral innata¹⁰.

Los AEM clásicos son los anti-aminoacil-ARNt sintetasa (AAS), anti-Mi-2 (complejo de desacetilasa remodelador de nucleosomas) y anti-SRP (partícula de reconocimiento de señal). En la última década se identificaron nuevos AEM como el anti-TIF1- γ (factor intermediario de transcripción 1 γ), anti-NXP-2 (proteína de matriz nuclear 2), anti-MDA5 (gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma), anti-SAE (enzima activadora de SUMO) y anti-HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa)⁷⁻⁹. Los anticuerpos Anti-cN-1A (5' nucleotidasa 1A citosólica) fueron los últimos que demostraron utilidad clínica para la estratificación de pacientes¹¹.

Estos anticuerpos raramente se encuentran en otras enfermedades autoinmunes y tienen una fuerte asociación con fenotipos clínicos distintivos¹².

Anticuerpos específicos en el síndrome anti-sintetasa

Los anticuerpos presentes en el SAS pertenecen a la clase IgG¹³ y su antígeno diana son un grupo de enzimas citoplasmáticas que catalizan la unión de cada aminoácido a su ARNt específico durante la síntesis proteica, llamadas aminoacil-ARNt-sintetasas (AAS). Se unen con los epítopes estructurales de las enzimas para inhibir su actividad¹¹, pero su patogenicidad no ha sido aún demostrada¹⁴. Estos anticuerpos son conocidos como anticuerpos anti-AAS o anti-sintetasa. Hasta ahora se han identificado 8 anticuerpos anti-sintetasa: anti-histidil-ARNt sintetasa (anti-Jo-1), anti-treonil-ARNt sintetasa (anti-PL-7), anti-alanil-ARNt sintetasa (anti-PL-12), anti-glicil-ARNt sintetasa (anti-EJ), anti-isoleucil-ARNt sintetasa (anti-OJ), anti-asparaginil-ARNt sintetasa (anti-KS), anti-fenilalanil-ARNt sintetasa (anti-ZO) y anti-tirosil-ARNt sintetasa (anti-YRS/HA)¹⁵. El primer anticuerpo descrito de este grupo fue el Jo-1 en 1980 y es el más frecuente de ellos¹¹.

El SAS es una entidad clínico/serológica definida por la presencia de uno de los anticuerpos anti-sintetasa asociado con las siguientes características clínicas que pueden combinarse de diversas formas a lo largo del curso de la enfermedad: miositis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), manos de mecánico, artritis, fenómeno de Raynaud, y fiebre. Los

anticuerpos anti-sintetasa se pueden encontrar con una variabilidad del 11 al 39,19% de los pacientes con MII según las series¹⁶. Los anti-Jo-1 se detectan en aproximadamente del 20 al 30% de los pacientes con miositis, es el autoanticuerpo más frecuente y ampliamente disponible en la mayoría de los ensayos comerciales, mientras que el resto de los anticuerpos anti-sintetasa son menos comunes y cada uno alcanza menos del 5% de prevalencia en MII^{8,16}.

La detección de estos anticuerpos tiene implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas^{13,16}. La afectación muscular es más severa en pacientes anti-Jo-1 y la EPI es más frecuente en pacientes con anticuerpos anti-PL-12 y anti-PL-7¹⁷.

Los anticuerpos anti-Ro (incluido Ro52) se consideran el tipo más común de AAM en pacientes con SAS y se encuentran con una variabilidad del 30 al 65% de los casos¹⁶.

Anticuerpos específicos en dermatomiositis

Los anticuerpos específicos en dermatomiositis (AEDM) son potencialmente útiles por múltiples motivos: pueden facilitar el diagnóstico en ausencia de una biopsia muscular patológica en pacientes con DM atípica y aunque se desconoce si son efectivamente patogénicos, tienen valor pronóstico, pueden guiar el tratamiento y eventualmente pueden servir en la selección de pacientes para estudios clínicos basados en serología.

Hasta la fecha, se han identificado 5 AEDM: anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF1, anti-NXP-2 y anti-SAE¹⁵.

A continuación, se describen la historia, las características y la utilidad clínica de cada uno de estos anticuerpos individualmente:

Anticuerpos anti-Mi-2. Fueron descritos por primera vez en una paciente con DM en el año 1976¹⁸.

Pertenecen a la clase IgG cuyo antígeno diana, la proteína Mi-2, es una helicasa nuclear, que forma parte del complejo núcleo-desacetilasa de remodelación (NuRD) implicado en la transcripción génica.

La proteína Mi-2 está sobreexpresada durante la regeneración muscular en pacientes con DM, lo que sugiere un papel del anticuerpo anti-Mi-2 en la patogenia de la enfermedad. Por otro lado, se demostró que Mi-2 es esencial en la reparación de la epidermis basal, por lo que estaría relacionada con la afectación cutánea, además se vio que se encuentra sobre expresada en los queratinocitos humanos tras la exposición a la luz ultravioleta (UV), por lo que se piensa que la luz UV podría estar relacionada con el inicio de la DM. Otro factor asociado a los anticuerpos anti-Mi-2 es su fuerte asociación con HLA (DRB1*0302 y DRB1*0701)^{8,19}.

Estos anticuerpos se detectan comúnmente en los pacientes con DM del adulto y juvenil con una frecuencia del 11 al 59% y del 4 al 10% respectivamente, según las series^{8,14}.

Clínicamente los pacientes con anticuerpos anti-Mi-2 presentan manifestaciones principalmente cutáneas que incluyen pápulas de Gottron, eritema heliotropo, erupciones con el signo de V, el signo del chal e hipertrofia de cutículas. El pronóstico es más favorable debido a que el compromiso muscular es leve, tienen menor riesgo de EPI y baja frecuencia

Tabla 2 – Asociaciones clínicas y frecuencia de AEM

Anticuerpo	Autoantígeno	Frecuencia	Características claves
<i>Anticuerpos específicos en el síndrome antisintetasa</i>			
Anti-AAS	Aminoacil-ARNt sintetetasas	Jo-1: ~20-30% No Jo-1: < 5% Entre pacientes con miositis	Miositis, rash, EPI, artritis, fenómeno de Raynaud, fiebre, manos de mecánico
<i>Anticuerpos específicos en dermatomiositis</i>			
Anti-Mi-2	Complejo de acetilasa de remodelamiento del nucleosoma	~11-59% DM adulto ~4-10% DMJ	Manifestaciones principalmente cutáneas, compromiso muscular leve, bajo riesgo de EPI y de asociación con cáncer; pronóstico favorable
Anti-SAE	Enzima activadora de SUMO	4-10% DM adulto europeo 1-3% DM adulto asiático < 1% DMJ	Miositis amiofática de inicio (luego severa con disfagia), rash severo; bajo riesgo de EPI y de asociación con cáncer; buen pronóstico
Anti MDA-5	Gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma	Mayoría paciente DMCA 10 al 30% pacientes con DM en general	Miositis amiofática, rash, ulceraciones, EPI-RP; mal pronóstico
Anti TIF1-γ	Factor intermediario de transcripción 1 γ	15-20% DM adulto 20% DMJ	Lesiones cutáneas graves, fuerte asociación con cáncer en adultos; mal pronóstico
Anti-NXP-2	Proteína 2 de la matriz nuclear	1,6-17% DM adulto 20-25% DMJ	DMJ calcinosis, poliartritis y vasculitis intestinal Miopatía distal atípica severa; fuerte asociación con cáncer; mal pronóstico
<i>Anticuerpos específicos en miopatía necrosante inmunomediada</i>			
Anti-SRP	Partícula de reconocimiento de señal	5-15% pacientes MII 13-54% pacientes con MNI	Severa debilidad muscular; disfagia; posible compromiso cardíaco; refractaria a inmunosupresores ⁵⁹
Anti-HMGCR	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa	~60% pacientes MNI ⁵⁹	Miositis con CK muy elevada; con o sin exposición a estatinas; buena respuesta a inmunosupresores ⁵⁹
<i>Anticuerpos específicos en miopatía por cuerpos de inclusión</i>			
Anti-cN1A	5'nucleotidasa 1A citosólica	30-60% MCI	Miositis con debilidad asimétrica, compromiso bulbar, respiratorio y mayor mortalidad Presentes también en LES, síndrome de Sjögren, otras

AEM: anticuerpos específicos de miositis; CK: creatina quinasa; DM: dermatomiositis; DMCA: dermatomiositis clínicamente amiofática; DMJ: dermatomiositis juvenil; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EPI-RP: enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva; LES: lupus eritematoso sistémico; MCI: miopatía por cuerpos de inclusión; MII: miopatía inflamatoria inmunomediada; MNI: miopatía necrosante inmunomediada.

Antígenos diana de AEM

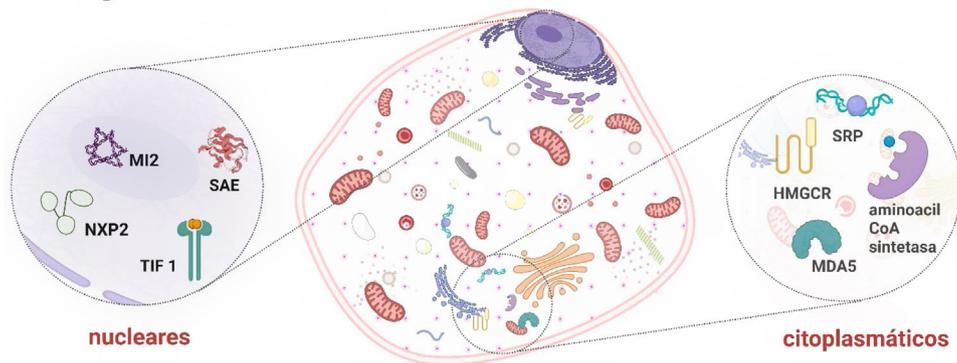


Figura 1 – Antígenos diana de los AEM. Esquema de una célula muscular, con la localización de los antígenos diana de los AEM.

de asociación con cáncer, así como una adecuada respuesta a la terapia inmunosupresora^{8,10,11,19}.

Anticuerpos anti-SAE. Fueron descritos en el año 2007 en pacientes con DM²⁰. Su antígeno diana es la enzima activadora de SUMO (pequeño modificador similar a la ubiquitina), un heterodímero compuesto por 2 subunidades, SAE-1 y SAE-2, involucrado en la modificación post transcripcional de proteínas⁸.

Los anticuerpos anti-SAE están asociados a un fenotipo típico de DM, se encuentran presentes en aproximadamente el 8% de los adultos, aunque la prevalencia varía según se trate de cohortes de pacientes europeos (4-10%) o asiáticos (del 1-3%), posiblemente vinculado a su asociación genética con los haplotipos HLA DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03^{8,20,21}. Los pacientes que presentan este anticuerpo manifiestan compromiso cutáneo severo, afectación miopática leve al inicio, pero desarrollan miopatía y disfagia severa posteriormente. De todas maneras, los anticuerpos anti-SAE se asocian a pronóstico favorable debido a que el compromiso pulmonar y la asociación con cáncer son raros^{8,12,20,21}.

Anticuerpos anti-MDA-5. Fueron descritos en el año 2005 por Sato et al. en los pacientes con DM amioipática²². Su antígeno diana, la proteína MDA5, es una helicasa específica de ARN involucrada en la respuesta inmune antiviral²¹.

Los autoanticuerpos contra MDA5 se identifican en la mayoría de adultos y niños con DM clínicamente amioipática (DMCA) y en el 10 al 30% de los pacientes con DM en general²¹⁻²³.

Clínicamente, los pacientes con DM anti-MDA-5 positivos presentan inflamación muscular de bajo grado o ausente, afectación cutánea grave como úlceras cutáneas, pápulas palmares (pápulas de Gottron inversas), alopecia, paniculitis²⁵ y, además, EPI rápidamente progresiva (EPI-RP) aguda o subaguda. Hasta ahora no hay evidencia de asociación con cáncer^{21,24}. Los niveles elevados de ferritina sérica podrían estar asociados con un mal pronóstico de EPI-RP en pacientes con DM anti-MDA5²⁶.

Anticuerpos anti-TIF1- γ . TIF1 es una proteína supresora de tumores que se encarga de actuar como co-represor transcripcional. Contiene tres subunidades (α , β y γ), cada una tiene sus propios autoanticuerpos. Estos anticuerpos fueron identificados por primera vez en el año 2006 por Targoff y simultáneamente por Kaji, y se encuentran específicamente en la DM (del 15 al 20% de los casos de DM en adultos y en el 20% de los casos de DMJ)²⁷.

Dos tercios de los pacientes con DM anti-TIF-1 presentan autoanticuerpos anti-TIF-1 γ y anti-TIF-1 α , mientras que el tercio restante es positivo para autoanticuerpos anti-TIF-1 γ , exclusivamente. Aunque se afirma que los AEM son mutuamente excluyentes, se han descrito pacientes doblemente positivos para anticuerpos anti-TIF-1 α /Mi-2⁸. Clínicamente, los pacientes anti-TIF-1 positivos pueden clasificarse en 2 grupos de acuerdo a la edad: 1) pacientes menores de 40 años, con una DM clásica y 2) pacientes mayores de 40 años, con miositis asociada a cáncer, siendo los tumores sólidos, como el cáncer de ovario, pulmón y mama las neoplasias más

comúnmente asociadas, aunque también se han descritos trastornos hematológicos⁸.

En general, los pacientes anti-TIF-1 γ presentan una DM hipomiopática con baja prevalencia de compromiso sistémico, como EPI, fenómeno de Raynaud y artritis. La afectación cutánea generalizada presenta características únicas, como pápulas hiperqueratósicas palmares, dermatitis de tipo psoriásico, placas atróficas hipopigmentadas con telangiectasias y parches palatinos ovoides⁸.

El riesgo de malignidad es mayor en pacientes con anti-TIF-1 γ / α que en aquellos con anti-TIF-1 γ solo^{8,19}. Esta asociación no se confirmó en niños o pacientes adultos jóvenes¹¹.

Anticuerpos anti-NXP-2. NXP-2 es una proteína involucrada en múltiples funciones nucleares, incluida la regulación de la transcripción y el metabolismo del ARN. Los anticuerpos anti-NXP-2 (antes anti-MJ) se asociaron inicialmente con DMJ grave, complicada por calcinosis, poliartrosis y vasculitis intestinal^{21,28}. Recientemente, también fueron encontrados en pacientes adultos, con una prevalencia variable del 1,6 al 17%. Esta variabilidad en la prevalencia puede atribuirse a diferencias étnicas y/o en los métodos de detección de anticuerpos utilizados^{8,21,28}. Estudios recientes asociaron estos anticuerpos con elevado riesgo de malignidad subyacente y debilidad distal atípica para DM^{21,28}.

Los anticuerpos anti-NXP2 son el segundo autoanticuerpo más común en pacientes con DMJ con una prevalencia del 20 al 25%^{21,28}. La DMJ con anticuerpos anti-NXP2 se asocia a miopatía severa, consecuencia de la isquemia muscular inducida por vasculopatía²¹, que lleva al desarrollo de contracturas, tiene un mal pronóstico y requiere un manejo más agresivo que otras formas de DMJ²¹.

Anticuerpos específicos en miopatía necrosante inmunomediada

Debido a que con frecuencia la MNI se diagnostica erróneamente como polimiositis, es difícil establecer la proporción de pacientes con MII que tiene MNI, pero se estima que representa del 17 al 45% del total de las MII²⁹. Puede presentarse a cualquier edad, pero se observa principalmente en adultos³⁰.

En la actualidad, según la positividad de los anticuerpos específicos, la MNI se categoriza en tres subgrupos: SRP, HMGCR y seronegativa¹⁷. Existen evidencias que apuntan a un rol potencialmente patogénico de los mismos en el desarrollo de la MNI²⁹. Los niveles de los anticuerpos tendrían relación con la gravedad de la enfermedad y con la actividad de la creatinfosfoquinasa (CPK)^{31,32}.

Esta enfermedad se caracteriza por debilidad muscular proximal y marcada elevación de la CPK. Suele ser más severa en pacientes jóvenes y puede progresar crónicamente simulando una distrofia muscular¹⁷.

La MNI seronegativa, comparada con las seropositivas, se asocia más frecuentemente a enfermedades del tejido conectivo, enfermedades extramusculares y mayor riesgo de cáncer¹⁷⁻³⁴.

Múltiples publicaciones apoyan el uso de autoanticuerpos anti-SRP y anti-HMGCR en el diagnóstico y clasificación de las MNI³³.

Anticuerpos anti-SRP. En 1986 se describen por primera vez anticuerpos anti-SRP en el suero de un paciente con «polimiositis»³⁵.

La SRP es una ribonucleoproteína citoplasmática formada por 6 cadenas polipeptídicas unidas a una pequeña molécula de ARN, y es esencial para la translocación de polipéptidos nacientes en el retículo endoplásmico³⁶.

La prevalencia de autoanticuerpos anti-SRP varía del 5 al 15% en pacientes con MII y del 13 al 54% en pacientes con miopatía necrosante^{27,33}.

El 70% de los pacientes anti-SRP presentan severa debilidad muscular, de rápida progresión, de distribución típicamente simétrica, afectando específicamente músculos proximales y axiales. El 7% muestra un síndrome de cabeza caída. La disfagia también es un síntoma frecuente (41% de los casos)^{33,36}, al igual que el compromiso cardíaco³⁷. La EPI se presenta en el 13% de los casos. Es rara la existencia de otros síntomas sistémicos^{36,37}.

Anticuerpos anti-HMGCR. La HMGCR es una enzima intracelular localizada en el retículo endoplásmico que controla la síntesis de colesterol. Es la misma enzima bloqueada farmacológicamente por las estatinas.

Inicialmente se describieron autoanticuerpos contra una banda compleja de 200/100 kDa en pacientes con MNI, y solo después se identificaron como autoanticuerpos anti-HMGCR³⁸.

No es obligatorio un antecedente de exposición a estatinas para desarrollar MNI anti-HMGCR³⁹. Este antecedente se encontró en el 38 al 63% de los pacientes con MNI anti-HMGCR positivos, principalmente en pacientes mayores. Estos anticuerpos también se vieron asociados con un mayor riesgo de cáncer^{40,41}.

Los títulos de anticuerpos anti-HMGCR se asociaron con la actividad de la CK y se relacionaron inversamente con la fuerza muscular⁴².

Los pacientes anti-HMGCR positivos presentan una MNI típica, responden bien a la terapia inmunosupresora y a las inmunoglobulinas intravenosas, pero tienden a recaer después de la reducción gradual. Más del 50% de aquellos que recuperaron la fuerza total continuaron teniendo niveles de CK superiores a 500 UI/l³⁹.

Los pacientes más jóvenes experimentan una enfermedad más grave con peor pronóstico^{39,42}.

Anticuerpos específicos en miopatía por cuerpos de inclusión esporádica (MCIE)

La MCIE, a diferencia de otras miopatías inflamatorias, es más frecuente en hombres, afecta a pacientes mayores de 50 años y su evolución es lentamente progresiva, con un patrón de debilidad característicamente asimétrico, predominantemente en cuádriceps, flexores profundos de los dedos y flexores de muñeca³⁰. Estos pacientes también pueden presentar disfagia progresiva³⁰.

La MCIE no se asocia con ningún autoanticuerpo específico de miositis, pero en el 30 al 60% de los casos puede detectarse la presencia de anticuerpos anti-cN1A. Estos anticuerpos también se pueden encontrar en el 5 al 10% de los pacientes con polimiositis, en el 20% de los pacientes con DM, en el 10% de

los pacientes con lupus eritematoso sistémico y en el 12% con síndrome de Sjögren^{43,44}.

La biopsia muscular de estos pacientes a menudo incluye inflamación, disfunción mitocondrial, agregación anormal de proteínas y presencia de vacuolas lineadas. Aunque estas vacuolas también pueden encontrarse en otras miopatías hereditarias, su presencia puede ayudar a distinguir la MCIE de otras miopatías inflamatorias.

Por microscopía electrónica pueden evidenciarse inclusiones tubo-filamentosas que dieron lugar al nombre de miositis por cuerpos de inclusión.

No existe evidencia clara que muestre que la inmunosupresión beneficie a los pacientes con MCIE^{6,30}.

Anticuerpos anti-cN1A. Fueron descritos por primera vez en el 2011 por Salajegheh et al.⁴². El autoantígeno es la enzima muscular 5' nucleotidasa 1A citosólica (cN-1A) que es una proteína implicada en el metabolismo de los ácidos nucleicos^{45,46}. Se desconoce el papel de los anticuerpos anti-cN1A en la patogénesis de MCIE⁴⁶.

Estos anticuerpos tienen una sensibilidad del 33 al 76% y una especificidad del 92 al 96% para MCIE⁴⁵⁻⁴⁷. A pesar de la alta especificidad observada inicialmente, estos anticuerpos fueron luego detectados en pacientes con otros trastornos autoinmunes: en el síndrome de Sjögren (23 al 36%), en el lupus eritematoso sistémico (14 al 20%) y en DM (15%)^{43,44,46}. Por tanto, su presencia debe interpretarse con cautela, teniendo en cuenta el contexto clínico y los hallazgos histopatológicos del paciente.

La positividad de este anticuerpo en pacientes con MCIE, se asoció a mayor debilidad muscular, compromiso bulbar, respiratorio y mayor mortalidad^{17,48}.

Autoanticuerpos asociados a miositis (tabla 3)

Los AAM incluyen anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-PM/Scl, anti-Ku y anti-U1-RNP.

Se encuentran a menudo cuando la miositis ocurre como un componente de otra enfermedad del tejido conectivo (ETC).

Estos anticuerpos están dirigidos contra antígenos expresados en el núcleo (anti-Ku, anti-PM/Scl) o el citoplasma de la célula (anti-Ro/SSA).

Anticuerpos anti-Ro/SSA

Los anticuerpos anti-Ro/SSA son inmunoglobulinas que se dirigen contra proteínas de 52 kDa y 60 kDa asociadas a ARN. Ro52 es bioquímica e inmunológicamente distinto de Ro60 y tiene la mayor inmunogenicidad⁴⁹.

Los anticuerpos anti-Ro52 no son específicos para ninguna enfermedad, ya que pueden estar presentes en ETC o en otras condiciones, como infecciones virales, enfermedades neoplásicas e incluso en individuos sanos⁴⁹. A pesar de su baja especificidad, son los autoanticuerpos más frecuentes del grupo AAM, y están presentes en más del 30% de los pacientes con MII⁵⁰.

Frecuentemente se asocian a AEM (Ac anti-Jo-1, anti-MDA5, anti-SRP). La asociación con el anticuerpo anti-Jo-1 está

Tabla 3 – Asociaciones clínicas y frecuencia de AAM

Anticuerpo	Autoantígeno	Frecuencia	Presentación clínica
Anti-Ro/SSA	Proteínas 52 y 60 kDa asociadas a ARN	> 30% en pacientes con MII	Asociado a anti-Jo1: miositis severa con compromiso articular; mayor riesgo de EPI y cáncer
Anti-PM/Scl	Complejo nucleolar macromolecular involucrado en la degradación del ARNm	4-12% MII adultos 5% MII jóvenes	Sme superposición PM/DM y esclerosis sistémica; fenómeno de Raynaud, artritis, manos de mecánico, disfagia y EPI
Anti-Ku	Heterodímero de 2 subunidades de 70 y 80 kDa	1,3-50% pacientes con MII	Miositis, fenómeno de Raynaud, artralgia, EPI
Anti-U1RNP	Pequeña ribonucleoproteína nuclear llamada U1 snRNP	3-8% MII 25-40% en smes de superposición	Debilidad proximal con preservación del cuello, fenómeno de Raynaud, artritis, rash, disfagia, EPI y pericarditis

AAM: anticuerpos asociados a miositis; ARN: ácido ribonucleico; ARNm: ARN mensajero; DM: dermatomiositis; DMJ: dermatomiositis juvenil; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EPI-RP: enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva; MCI: miopatía por cuerpos de inclusión; MII: miopatía inflamatoria inmunomediada; MNI: miopatía necrosante inmunomediada; PM: polimiositis; snRNP: ribonucleoproteínas nucleares pequeña.

relacionada con un fenotipo de miositis de curso severo y compromiso articular^{49,51}.

Además, la presencia de anticuerpos anti-Ro se asocia a mayor riesgo de EPI, compromiso articular y cáncer^{49,51}.

Anticuerpos anti-PM/Scl

Estos autoanticuerpos se dirigen contra un complejo nucleolar macromolecular compuesto por varias proteínas cuya principal función es la degradación del ARNm. De este complejo, las 2 principales proteínas autoantigénicas son la PM/Scl-75 y la PM/Scl-100⁵².

Estos anticuerpos están presentes en aproximadamente el 4 al 12% de los pacientes adultos y en el 5% de los jóvenes con MII^{7,8}.

Los anticuerpos anti-PM/Scl pueden considerarse de alguna manera marcadores del síndrome de superposición entre PM/DM y esclerosis sistémica, y marcarían un aumento en el riesgo de presentar fenómeno de Raynaud, artritis, manos de mecánico, disfagia y EPI^{8,10,53}.

En cuanto al compromiso muscular, se observó un patrón de distribución proximal, más severo en miembros superiores, con marcada atrofia de deltoides.

Anticuerpos anti-Ku

Fueron descritos por Mimori et al. en 1981. El antígeno fue denominado Ku por las iniciales del paciente de quien se utilizó el suero para identificarlo⁵⁴. Este antígeno es un heterodímero de 2 subunidades de 70 y 80 kDa que se une a los extremos libres del ADN y juega un papel clave en la reparación del mismo⁵⁵.

Se describen miopatías inflamatorias con anticuerpos anti-Ku, principalmente en el contexto de un síndrome de superposición⁵⁵. La prevalencia de anticuerpos anti-Ku reportados en la literatura varían considerablemente oscilando entre el 1,3 y el 50%⁵⁵. En series de pacientes anti-Ku positivos se informan características clínicas como fenómeno de Raynaud, artralgia y miositis^{55,56}. Los pacientes anti-Ku con miositis frecuentemente asocian EPI⁵⁶.

Anticuerpos anti-U1-snRNP

Estos anticuerpos se dirigen contra una pequeña ribonucleoproteína nuclear llamada U1-snRNP. Esta ribonucleoproteína es uno de los complejos ARN-proteína que participa en el procesamiento del pre-ARNm en el núcleo, removiendo la mayoría de los intrones⁵⁷.

Los pacientes con anticuerpos anti-U1-RNP presentan debilidad muscular proximal con preservación de los músculos del cuello y aproximadamente el 57% de sus biopsias musculares muestran características necrosantes⁵⁸.

Dentro de las manifestaciones extramusculares, se incluyen fenómeno de Raynaud (80%), artralgia/artritis (60%), características cutáneas de DM (60%), manos de mecánico (50%) y disfagia (50%). Otras manifestaciones clínicas frecuentes en estos pacientes son EPI (45%), pericarditis (40%), edema subcutáneo (35%), fiebre (35%), glomerulonefritis (25%), hipertensión pulmonar (25%), esclerodactilia (25%) y calcinosis (25%)⁵⁸.

Una alta proporción de pacientes anti-U1-RNP-positivos son afroamericanos⁵⁷.

Su prevalencia es baja (3-8%) en los pacientes con miositis⁶¹, pero aumenta en los síndromes de superposición (25-40%), principalmente EMTC, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica. Generalmente suele tener buen pronóstico^{19,59}.

Conclusión

El diagnóstico de las MII es a menudo un desafío, debido a su heterogeneidad. La posibilidad de identificar AEM y AAM contribuirá a facilitar el diagnóstico, conocer el pronóstico y de esta manera planificar más adecuadamente el tratamiento de las MII.

Nuevas clasificaciones de MII con la inclusión de criterios serológicos, permitirán definir poblaciones de pacientes más homogéneas y mejorará el poder de los ensayos clínicos para identificar los tratamientos dirigidos a los diferentes subgrupos de pacientes.

A medida que se amplía el conocimiento de los mecanismos patogénicos involucrados en estas enfermedades,

esperamos que se identifiquen dianas terapéuticas adicionales.

Responsabilidades éticas

Se declara, el haber respetado los principios éticos de investigación.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- 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 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2004;14:337-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2004.02.006>.
- Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:269-78, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2018.41>.
- Lundberg IE, Tjárnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser Mde, et al., International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1955-64, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211468>.
- Bottai M, Tjárnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, De Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: A methodology report. *RMD Open*. 2017;3:1-10, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000507>.
- Bevilacqua, Jorge A, Earle N. Miopatías inflamatorias. *RMCLC*. 2018;29:611-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.09.002>.
- Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018;17:816-28, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0).
- McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:290-302, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2018.56>.
- Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, Giudizi MG, Cammelli D, Parronchi P. Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:1-17, <http://dx.doi.org/10.1186/s12948-018-0084-9>.
- Rönnelid J, Barbasso Helmers S, Storfors H, Grip K, Rönnblom L, Franck-Larsson K, et al. Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev*. 2009;9:58-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.03.005>.
- Ghirardello A, Borella E, Beggio M, Franceschini F, Fredi M, Doria A. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. *Auto Immun Highlights*. 2014;5:69-75, <http://dx.doi.org/10.1007/s13317-014-0060-4>.
- Ghirardello A, Doria A. New insights in myositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:614-22, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000548>.
- Klein M, Mann H, Vencovský J. Arthritis in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21:1-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-019-0878-x>.
- Cojocar M, Cojocar IM, Chicos B. New Insights into Antisynthetase Syndrome. *Maedica (Buchar)*. 2016;11:130-5.
- Milone M. Diagnosis and Management of Immune-Mediated Myopathies. *May Clin Proc*. 2017;92:826-37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.025>.
- Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, Nishino I. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? *Curr Opin Neurol*. 2020;33:590-603, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000855>.
- Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome - Much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:72-83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.09.020>.
- Tanboon J, Nishino I. Classification of idiopathic inflammatory myopathies: Pathology perspectives. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:704-14, <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000740>.
- Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Bendo R, Gambari PF, et al. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38:79-83, <http://dx.doi.org/10.1080/08916930400022681>.
- Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: An important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 2016;280:8-23, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12451>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22862>.
- DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*; 2020. p. 267-81.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21023>.
- Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52:1-19, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-015-8510-y>.
- Irie K, Matsumura N, Hoshi MYT. Inverse gottorn's papules in patients with dermatomyositis: An underrecognized but important sign for interstitial lung disease. *Int J Dermatol*. 2021;60:e62-5.
- Ortiz-Santamaria V, Babot A, Ferrer C. Anti-MDA5-positive dermatomyositis: An emerging entity with a variable clinical presentation. *Scand J Rheumatol*. 2017;46:509-11, <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2017.1340512>.
- Motegi S, Sekiguchi A, Toki S, Kishi C, Endo Y, Yasuda M, et al. Clinical features and poor prognostic factors of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease. *Eur J Dermatol*. 2019;29:511-7, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2019.3634>.
- Nakashima R. Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. *Immunol Med*. 2018;41:103-12, <http://dx.doi.org/10.1080/25785826.2018.1531188>.

28. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis-Specific Autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:28, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-018-0733-5>.
29. Ladislau L, Arouche-Delaperche L, Allenbach Y, Benveniste O. Potential Pathogenic Role of Anti-Signal Recognition Protein and Anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase Antibodies in Immune-Mediated Necrotizing Myopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20:7–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-018-0763-z>.
30. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;372:1734–47, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1402225>.
31. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: Inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:150–7, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000028>.
32. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel JL, Bloch-Queyrat C, Behin A, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1961–71, <http://dx.doi.org/10.1002/art.30344>.
33. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y, Amato A, et al. 224th ENMC International Workshop:: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:87–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.09.016>.
34. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: Clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:689–701, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-00515-9>.
35. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:9507–11, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.83.24.9507>.
36. Anquetil C, Boyer O, Wesner N, Benveniste O, Allenbach Y. Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy. *Autoimmun Rev.* 2019;18:223–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.008>.
37. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: Case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:1–9, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0277-y>.
38. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2757–66, <http://dx.doi.org/10.1002/art.27572>.
39. Musset L, Allenbach Y, Benveniste O, Boyer O, Bossuyt X, Bentow C, et al. Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: A history of statins and experience from a large international multi-center study. *Autoimmun Rev.* 2016;15:983–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.023>.
40. Keating P, Young J, George P, Florkowski C, Spellerberg M, Kennedy N. Anti-HMGCR autoantibodies in self-limiting statin-induced myopathy. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:2179–81, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13025>.
41. Kadoya M, Hida A, Maeda MH, Taira K, Ikenaga C, Uchio N, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3:e290, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000290>.
42. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, Albayda J, Paik J, Werner JL, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:787–94, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew470>.
43. Lloyd TE, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, Tiniakou E, Petri M, Baer A, et al. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res.* 2016;68:66–71, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22600>.
44. Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM, Rietveld A, Lundberg IE, Chinoy H, et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:696–701, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206691>.
45. Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 kDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One.* 2011;6:5–7, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020266>.
46. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2018;15:995–1005, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-018-0658-8>.
47. Pluk H, Van Hoeve BJA, Van Dooren SHJ, Stammen-Vogelzangs J, Van Der Heijden A, Schelhaas HJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol.* 2013;73:397–407, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23822>.
48. Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR, Mariampillai K, Benveniste O, Peeters MTJ, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:862–8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210282>.
49. Infantino M, Manfredi M, Grossi V, Benucci M, Morozzi G, Tonutti E, et al. An effective algorithm for the serological diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies: The key role of anti-Ro52 antibodies. *Clin Chim Acta.* 2017;475:15–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.10.002>.
50. Frank MB, McCubbin V, Trieu E, Wu Y, Isenberg DA, Targoff IN. The association of anti-Ro52 autoantibodies with myositis and scleroderma autoantibodies. *J Autoimmun.* 1999;12:137–42, <http://dx.doi.org/10.1006/jaut.1998.0265>.
51. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF, et al. Short-Term and Long-Term Outcome of Anti-Jo1-Positive Patients with Anti-Ro52 Antibody. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41:890–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.09.008>.
52. Hanke K, Brückner CS, Dähnrich C, Huscher D, Komorowski L, Meyer W, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:1–9, <http://dx.doi.org/10.1186/ar2614>.
53. De Lorenzo R, Pinal-Fernandez I, Huang W, Albayda J, Tiniakou E, Johnson C, et al. Muscular and extramuscular clinical features of patients with anti-PM/Scl autoantibodies. *Neurology.* 2018;90:e2068–76, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000005638>.
54. Mimori T, Akizuki M, Yamagata H, Inada S, Yoshida S, Homma M. Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest.* 1981;68:611–20, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI110295>.
55. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonobe T, Grenier P, Charuel JL, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: A prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:95–102, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318249cec>.
56. Spielmann L, Nespola B, Séverac F, Andres E, Kessler R, Guffroy A, et al. Anti-Ku syndrome with elevated CK and anti-Ku syndrome with anti-dsDNA are two distinct entities

- with different outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1101-6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214439>.
57. Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Jt Bone Spine.* 2006;73:646-54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.04.005>.
58. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Corse AM, Paik J, Albayda J, Casciola-Rosen L, et al. Muscular and extramuscular features of myositis patients with anti-U1-RNP autoantibodies. *Neurology.* 2019;92:E1416-26, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000007188>.
59. Silva A, Campos E, Zanoteli E. Inflammatory myopathies: An update for neurologists. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80 Suppl. 1:238-48, <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S131>.