



Miopatías Inflammatorias

Inflammatory Myopathies

Jorge A. Bevilacqua MD, PhD^a, Nicholas Earle MD^b

- ^a Unidad Neuromuscular, Dpto. de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile Dpto. Anatomía y Medicina Legal, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Laboratorio de Patología Muscular, Dpto. de Neurología y Neurocirugía, Clínica Dávila. Santiago, Chile.
- ^b Departamento de Neurología y Neurocirugía, Clínica Dávila. Unidad Neuromuscular, Dpto. de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Departamento de Neurología, Clínica Santa María; Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 01 06 2018.
Aceptado: 21 09 2018.

Palabras clave:

Miositis, polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miopatía necrotizante inmuno-mediada.

Key words:

Myositis, Polymyositis, Dermatomyositis, Myositis, Inclusion Body, Immune Mediated Necrotizing Myopathy.

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas del músculo estriado esquelético que comparten la injuria muscular inmunomediada como característica común. En esta revisión se repasarán las principales formas de miopatía inflamatoria, con énfasis en las miopatías inflamatorias idiopáticas.

ABSTRACT

The inflammatory myopathies are a heterogeneous group of acquired muscle disorders, which share the common feature of immune mediated muscle injury. In this review, the main forms of inflammatory myopathy will be discussed, with emphasis on the idiopathic inflammatory myopathies.

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias (MI) o miositis¹, son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares de rara ocurrencia, caracterizadas por la inflamación de los distintos componentes del tejido muscular, ya sea de forma aislada o más comúnmente en el contexto de una afección sistémica. Más allá de ciertas similitudes clínicas e histopatológicas, el espectro de las MI es considerablemente variable. La biopsia muscular en MI típicamente muestra infiltrados inflamatorios de distinta magnitud, aunque estos pueden estar ausentes, dependiendo del momento evolutivo de la enfermedad o el tipo de miositis, sin olvidar que en las miopatías hereditarias también pueden haber cuadros histológicos indistinguibles².

El diagnóstico de una MI requiere de la exclusión de otras formas de miopatía que remedan una MI incluyendo las distrofias de cinturas, la distrofia facio-escápulo-humeral, así como miopatías metabólicas, mitocondriales, endocrinas e inducidas por drogas^{3,4}. La identificación correcta del subtipo de MI es fundamental para establecer una correcta estrategia de estudio, determinar el pronóstico e implementar el tratamiento adecuado⁴. Las miopatías inflamatorias pueden dividirse en aquellas que tienen causa conocida y las primarias, de causa indeterminada o idiopáticas (MI¹) (Tabla 1).

Ocasionalmente vemos que algunos pacientes presentan, en el contexto de una infección

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: jbevilac@med.uchile.cl



Tabla 1. Clasificación de las miopatías inflamatorias¹

Miopatías Inflamatorias	
Autoinmune o Idiopáticas (MII)	Infeciosas
a. Generalizadas Dermatomiositis (DM) Miositis Necrotizante Inmuno Mediada (IMNM) Miositis por cuerpos de Inclusión (sIBM) Miositis de Sobreposición (OM) Miositis Granulomatosa Miositis Eosinofílica	a. Virales Coxsackie, Influenza A y B, VIH b. Parasitarias Helmintos: Triquinosis, cisticercosis Protozoos: Toxoplasma, Chagas c. Bacterianas Estreptococo, estafilococo, clostridios, TBC d. Micóticas Candidiasis, coccidioidomicosis
b. Focalizadas Fasciitis macrofágica Angiopática Otras formas	

viral inespecífica por ejemplo, mialgias y elevación transitoria de enzimas musculares en la sangre, indicativos un proceso muscular inflamatorio. Estas formas secundarias de MI sólo ameritan un manejo sintomático. Sin embargo, otros pacientes pueden desarrollar un cuadro más grave y persistente causado por una enfermedad infecciosa y que requiere el tratamiento específico. Un ejemplo de MI de etiología conocida es la triquinosis. Una parasitosis sistémica

provocada por el nematodo *Trichinella spiralis*, que coloniza al organismo al ingerir, más comúnmente, carne de cerdo contaminada con larvas del parásito⁵. Los pacientes desarrollan una polimiositis parasitaria con los signos y síntomas propios de la inflamación muscular, asociados de forma variable a un compromiso sistémico de distinta gravedad, los que revierten al ser tratados efectivamente con antiparasitarios.

Sin embargo, de forma más común actualmente, la MI se presenta en ausencia de una causa identificable, haciendo plantear la existencia de una enfermedad primaria e idiopática del músculo^{3,6}. Estas miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son generalmente inmunomediadas, y suelen ocurrir en el contexto de una afección multisistémica, asociado a otras enfermedades autoinmunes, a la presencia de cáncer (paraneoplásico) o gatilladas por el uso de medicamentos miotóxicos, como es el caso de las estatinas^{2,3,6}. En las MII la identificación de anticuerpos asociados o específicos, en conjunto con la biopsia muscular y otros métodos complementarios de estudio, son muy relevantes para establecer el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento, además de permitir una clasificación de las MI basadas en la ocurrencia de marcadores biológicos^{2,7}.

En esta revisión nos enfocaremos en este último grupo de MI, las miopatía inflamatorias idiopáticas, que incluye la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la miositis necrotizante inmuno mediada (IMNM), las miositis de sobreposición (OM) y la miositis por cuerpos de inclusión (IBM) (Tabla 2)^{2,4-6}.

Tabla 2. Principales diferencias entre las distintas formas de MII

Hallazgos	DM	PM	IMNM	sIBM
Clínica	Subaguda, debilidad proximal simétrica, lesiones cutáneas	Subaguda, debilidad proximal simétrica. Por exclusión.	Aguda, subaguda, severa de inicio. A veces crónica.	Tardío >50 años, lentamente evolutiva. Próximo-Distal. Atrofia de cuádriceps y flexores de dedos, disfagia, facial
CPK	Elevada 50x, normal	Elevada, 10-50x	Muy elevado >50x	Elevada 10x, normal
Electrofisiología	Miogénico agudo y crónico	Miogénico agudo y crónico	Miogénico agudo	Miogénico agudo y crónico, pseudo-neurogénico
Biopsia Muscular	Infiltrados y atrofia perifascicular. HLA-I, C5b9	Infiltración de fibras normales, descartar distrofias, HLA-I.	Fibras necróticas aisladas, sin infiltrados, C5b9	Infiltración de fibras normales, HLA-I, vacuolas bordeadas, fibras rojas rasgadas, cuerpos de inclusión
Anticuerpos	Anti-MDA5, anti-Mi2; anti-TIF1, anti-NXP2. Anti-ARS*	Anti-ARS.* MAA.	Anti-SRP, Anti-HMGCR.	Anti-cN1A
Resonancia Magnética	Edema, inflamación	Edema, inflamación	Edema, inflamación	Compromiso selectivo, edema y reemplazo adiposo

(*) Pueden estar elevados DM y PM. MAA: anticuerpos asociados a miositis. Ver también tabla 3.
 CK: creatinina quinasa.
 Ref. 2,4-6.

El objetivo principal de este artículo es dar una visión general actualizada de las formas clínicas, los criterios de clasificación, la asociación de las distintas formas con presencia de niveles aumentados de anticuerpos y los lineamientos generales del diagnóstico, el manejo y tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Las MI son en conjunto enfermedades raras con una incidencia aproximada de 1 caso cada 100000 individuos, pero constituyen el grupo más grande de miopatías potencialmente tratables en niños y adultos². Si bien entre las enfermedades neuromusculares las MII son más frecuentes, siguen siendo enfermedades raras por su baja incidencia 11/100000/año y prevalencia 14/100000³. Con excepción de la dermatomiositis juvenil⁹, las MII son enfermedades que afectan mayormente a adultos⁶, aunque la presentación en niños está siendo comunicada con mayor frecuencia en los últimos dos años^{10,11}. La edad de inicio de las MII está en entre los 45-60 años en adultos, y alrededor de los 15 años para las formas juveniles¹². Afectan más a mujeres que hombres en proporción 2:1, con excepción de la miopatía por cuerpos de inclusión (IBM), donde la relación hombre/mujer puede llegar a 3:1¹². La prevalencia ajustada por edad de la IBM, oscila entre 50.1 y 70 casos por millón, y hace que esta sea la MII más frecuente en mayores de 50 años^{13,14}. Las miopatías necrotizantes representan el 19% de las MII, mientras que la DM y las miositis inespecíficas dan cuenta del 36% y 39% de todas las MII respectivamente^{6,15}. La polimiositis (PM) por otra parte, ha sido cuestionada como una entidad nosológica y en algunos estudios ha sido encontrada con mucho menos frecuencia de lo estimado dando cuenta de sólo el 2% de los casos¹⁵.

CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Si bien la existencia de enfermedades inflamatorias del músculo ha sido reconocida desde hace mucho tiempo atrás¹⁶, el conocimiento de sus manifestaciones clínicas e histopatológicas, así como del manejo y tratamiento de las mismas, han cambiado dramáticamente desde la publicación de los criterios diagnósticos de Bohan y Peter en 1975^{17,18}, que han sido los más usados desde entonces. Si bien prácticos en general, los criterios de Bohan y Peter presentan algunos inconvenientes importantes. Por un lado son demasiado inclusivos, es decir, caen dentro del criterio de "miositis" enfermedades que no lo son como por ejemplo distrofias musculares o enfermedades metabólicas; y en segundo lugar excluyen enfermedades que si son de naturaleza inflamatoria como la miopatía por cuerpos de inclusión o la miopatía necrotizante autoinmune, además de no tomar en consideración la serología y los mecanismos

fisiopatogénicos. El descubrimiento de nuevos métodos de diagnóstico y de una serie de autoanticuerpos que son específicos (*myositis specific antibodies, MSA*) o se asocian (*myositis associated antibodies, MAA*) con distintas subformas de MII⁷ (Tabla 3), ha dado lugar a criterios diagnósticos consensuados para una nueva clasificación basada en los hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos^{16,19,20}. Estos criterios son el resultado de una colaboración internacional multidisciplinaria; se basa en los datos objetivos e incluye definiciones de las variables a considerar²¹. De acuerdo con este enfoque, el espectro clínico de las MII ha evolucionado desde enfermedades principalmente musculares y cutáneas, a condiciones inflamatorias sistémicas con afectación multiorgánica, a menudo grave y fatal¹⁶.

El detalle de la discusión que ha llevado a la clasificación actual de las MII está mas allá del alcance de esta revisión y ha sido extensamente revisado en publicaciones recientes¹⁶. Baste decir que actualmente las MIIs comprenden al menos cinco síndromes mayores: la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la miopatía necrotizante autoinmune (IMNM), la miopatía de sobreposición (OM), y la miositis por cuerpos de inclusión esporádica (IBM). Siendo esta última una entidad cuya naturaleza autoinmune está en discusión^{2,3}.

Los nuevos criterios diagnósticos desarrollados por la EULAR,^{19,20} no solo permiten identificar e incluir en la clasificación pacientes sin manifestaciones musculares (Ej. dermatomiositis amiopática), sino que también dan relevancia a hallazgos clínicos característicos en ausencia de hallazgos histopatológicos, considerados excluyentes en los criterios previamente establecidos, como es el caso de la miositis por cuerpos de inclusión¹⁶.

PRESENTACIÓN CLÍNICA GENERAL

Las miopatías inflamatorias o miositis (MI) deben sospecharse en pacientes con un cuadro de debilidad presentación aguda (miopatías necrotizantes, DM), subaguda (DM, OM) o crónica (IBM, PM)^{3,4,6}. La debilidad, de curso insidioso, afecta predominantemente la musculatura proximal de las cinturas pélvica y escapular de forma simétrica, pero también el cuello (síndrome de cabeza caída) y el tronco, en ausencia de oftalmoplejía y/o ptosis, y de síntomas sensitivos^{2,4}. Los pacientes se quejan de dificultad para tareas cotidianas como elevar los brazos (maquillarse, peinarse), levantarse de una silla, caminar o subir escaleras, levantar cosas pesadas, y a veces de tareas que involucran la musculatura distal (manipular llaves, caminar en puntas y/o talones). La afección de la musculatura respiratoria y del diafragma puede llevar a insuficiencia respiratoria²¹. El compromiso bulbar se manifiesta por disfagia, disartria y a veces voz nasal²⁴. La debilidad puede acompañarse de un

Tabla 3. Anticuerpos específicos y asociados a Miositis^{7,33}

Anticuerpo	Hallazgos Clínicos				
	Pulmón	Piel	Tipo de Miositis	Neoplasia	Otro
Anticuerpos Específicos de Miositis (MSA)					
Anti-ARS*	Afección más relevante, ILD	Eritema cutáneo asociado a DM	OM, frecuente, varía con anticuerpo	No	Raynaud, artritis, manos de mecánico, fiebre
Anti-SAE	Ninguna conocida	DM Lesiones típicas	OM, ausente al inicio, comienzo tardío	Variable	Ninguno
Anti-MDA5	ILD rápidamente progresiva	DM Lesiones típicas, ulceraciones	DM, leve o ausente	No	Ninguno
Anti-Mi2	Ninguna conocida	DM Lesiones típicas	DM Moderada	Variable	Ninguno
Anti-NPX2	Ninguna conocida	DM Lesiones típicas	DM Severa de inicio	Si	Ninguno
Anti-TIF1g	Ninguna conocida	DM Lesiones típicas severas, fotosensibles	DM, a veces leve, formas amiopáticas	frecuente >40 años	Calcinosis
Anti-SRP	ILD	Variable, Atípico	IMNM Severa, CK muy alta	No	Ninguno
Anti-HMGCR	Ninguna conocida	Variable, Atípico	IMNM Severa, CK muy alta	Si	Uso de estatinas
Anti-cN1A	Ninguna conocida	Ninguna conocida	IBM, CK poco elevada	No	Presente en LES, Sjögren
Anticuerpos Asociados a Miositis (MAA)					
Anti-PM/Scl	Puede predominar	DM Eritema	Frecuente PM, DM, IMNM	No	Síndrome de sobreposición. SS
Anti-U1RNP	Ninguna conocida	Cambios esclerodérmicos	Frecuente, PM, DM	No	Síndrome de sobreposición, enfermedad mixta del tejido conectivo
Anti-Ro52	Ninguna conocida, asocia con anti-ARS	No asocia con DM pero puede haber eritemas	PM, DM, IMNM	No	Síndrome de sobreposición
Anti-Ku	Ninguna conocida	Ninguna conocida	PM, sIBM	No	Síndrome de sobreposición

(*) ARS (aminoacil-tARN sintetasa) se refiere a los anticuerpos conocidos como "antisintetasa", e incluye: anti-Jo1 (anti-histidil-tARN sintetasa), anti-PL7 (anti-treonil-tARN sintetasa), anti-PL12 (anti-alanil-tARN sintetasa), anti-EJ (anti-glicil-tARN sintetasa), anti-OJ (anti-isoleucil-tARN sintetasa), anti-Ha (anti-tirosil-tARN sintetasa), anti-KS (anti-asparagil-tARN sintetasa) y anti-Zo (anti-fenilalanil-tARN sintetasa). ILD, enfermedad pulmonar intersticial, DM, dermatomiositis; IMNM, miopatía necrotizante inmuno-mediada; PM, polimiositis; OM, miositis de sobreposición; sIBM, miositis por cuerpos de inclusión. LES, lupus eritematoso sistémico; SS, esclerosis sistémica.

compromiso del estado general, fatigabilidad, mialgias, artralgias, fenómeno de Raynaud, asociado o no a una respuesta inflamatoria sistémica con afectación multiorgánica, baja de peso y fiebre^{2,22,23}. Algunas de esas manifestaciones son el compromiso respiratorio (enfermedad pulmonar intersticial, ILD)^{21,25}, manifestaciones cutáneas^{26,27}, la afección cardíaca (arritmias, cardiomiopatías) o la asociación con cáncer (paraneoplásica)²².

La miositis aislada o "pura", sin manifestaciones extramuscu-

lares también puede ocurrir y obliga a establecer la eventual presencia de una condición causal de la misma. La MI habitualmente cursa con una elevación sérica de la creatina quinasa muscular (CK), de rango variable, pudiendo llegar a niveles que ocasionalmente provocan una falla renal por mioglobunuria, aunque puede no estar elevada. Suele haber una elevación concurrente de las transaminasas séricas GOT (AST), GPT (ALT) y de LDH como un indicador de la destrucción muscular (y no por afección hepática, la GGT que es producida específicamente por este órgano tiende a estar normal)³.

FORMAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Dermatomiositis

El rasgo distintivo de la DM es el compromiso de la piel, que se manifiesta como un exantema cutáneo el que puede preceder a la debilidad, o bien presentarse sin ella (dermatomiositis amiopática)²⁸, aunque este puede presentarse de forma muy similar en el síndrome antisintetasa (ASS)⁷. Los pacientes muestran erupciones de color rojo-púrpura o violáceas en las áreas fotosensibles^{4,27,28}. Típicamente se observan en los párpados y alrededor de las órbitas (eritema heliotropo), en el resto de la cara, en forma de V en la base del cuello, en el pecho y en la espalda superior y hombros (signo del chal) (Figura 1A). Las pápulas de Gottron se producen de forma simétrica sobre la región dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, pero también pueden haber pápulas en las superficies extensoras de otras articulaciones como codos, rodillas o tobillos (Signo de Gottron) (Figura 1B). En la base de las uñas pueden presentarse capilares dilatados, cutículas "irregulares", que suelen acompañarse de telangiectasias e infartos hemorrágicos en las zonas hipertróficas de la cutícula. Las calcificaciones subcutáneas (calcinosis cutánea) pueden ocurrir hasta en la mitad de los casos de DM juvenil severa^{23,26,27}. En la DM la debilidad muscular es de inicio subagudo a nivel de cintura escapular y pélvica. Los pacientes suelen quejarse de mialgias. En algunos casos de presentación más aguda, la rabdomiolisis puede ser severa y provocar una falla renal por mioglobinuria. En un tercio de los casos suele haber disfagia, así como debilidad palpebral²⁸. La dificultad para tragar y los signos de aspiración demuestran el compromiso de la musculatura estriada de la faringe y el tercio superior del esófago, cuando están presentes denotan un curso agresivo de la DM, que puede estar asociado con un mal pronóstico^{24,28}. La debilidad puede comprometer a la musculatura respiratoria en los casos más severos. Las articulaciones, el tracto gastrointestinal, el pulmón (enfermedad intersticial) y el corazón (alteraciones de la conducción y miocardiopatía) pueden estar también presentes²⁸.

Los pacientes con dermatomiositis presentan elevación de anticuerpos específicos incluyendo anti-Mi2 que asocia con las típicas lesiones cutáneas; anti-MDA5, que asocia con lesiones cutáneas y enfermedad pulmonar intersticial; anti factor de transcripción intermediario 1 γ (anti-TIF1 γ) en pacientes que suelen presentar lesiones cutáneas severas y cáncer, y anti-proteína de la matriz nuclear 2 (anti-NXP2) que en pacientes adultos se asocia a cáncer. Es importante destacar que lesiones cutáneas características de DM, pueden también encontrarse en pacientes con síndrome antisintetasa (ASS) (ver más adelante), en los que la histopatología, así como la serología contribuyen a identificarlos⁷. La expresión de estos anticuerpos está igualmente influenciada por factores geográficos, raciales y genéticos^{3,7,22}.

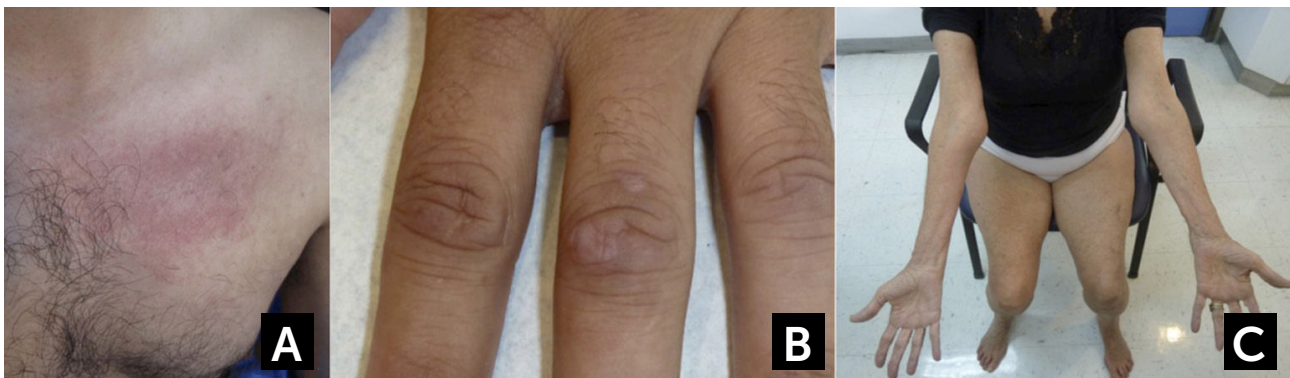
Polimiositis

La polimiositis PM²³ es mayormente un diagnóstico de exclusión para todas las MII que no son DM o miopatía por cuerpos de inclusión esporádica (sIBM) y actualmente ha sido cuestionada como una entidad nosológica específica^{2,15,29}. La enfermedad más comúnmente diagnosticada como PM es la sIBM, la que es sospechada retrospectivamente cuando el paciente no responde al tratamiento^{2,29}. El uso todavía vigente de los criterios de Bohan y Peter^{17,18} para diagnosticar PM, ha inducido al diagnóstico erróneo de PM en casos de DM con escasas manifestaciones cutáneas, miopatías necrotizantes inmuno-mediadas (IMNM), síndromes de sobreposición (OM), distrofias musculares con inflamación u otras miopatías, por lo que su existencia como una entidad nosológica aislada ha sido relativizada la práctica actual^{4,30}.

Miopatía Necrotizante Inmuno-Mediada (IMNM)

La miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM)^{3,4} es una entidad clínico-patológica que da cuenta de hasta el 19% de las MII¹⁵. Si bien puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente en adultos³¹ y cursa con una elevación muy marcada de la CK

Figura 1. Características clínicas en dermatomiositis y Miositis por Cuerpos de Inclusión



(A) Rash eritematoso en la base del cuello y región pectoral en un caso de dermatomiositis. (B) Pápulas de Gottron en dermatomiositis. (C) Atrfia de los flexores largos de los dedos a nivel del antebrazo y de cuádriceps en un caso de miositis por cuerpos de inclusión esporádica. Fotos autorizadas por padres y/o pacientes.

y de los títulos de MSA o MAA (Tabla 2). Puede presentarse de forma espontánea, aislada, o en el contexto de una infección viral, asociado a cáncer, en pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo o expuestos a estatinas, aun después de suspendida su ingesta^{3,32}. La presentación clínica de la IMNM depende de la causa que la determina. En su forma más típica el inicio es agudo y severo, llegando a su máxima expresión en días o semanas; menos frecuentemente es subagudo, progresando a una debilidad severa en el lapso de meses³. Aproximadamente un 60% de los pacientes con IMNM muestran títulos elevados de anticuerpos anti-SRP o anti-HMGCR^{3,31}. Es interesante destacar que, al menos en teoría, las estatinas son la única droga capaz de generar una reacción autoinmune contra su propio blanco farmacológico. Los anti-HMGCR también se dan en pacientes no expuestos a estatinas y tienen presentación más temprana, menor respuesta a fármacos y curso más agresivo³. Descartada la posibilidad de una causa tóxica o relacionada a drogas, debe realizarse la medición de anticuerpos anti-SRP (*signal recognition particle*) o anti 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCR) ya que si están elevados se confirma el diagnóstico de IMNM y valida el inicio de la terapia inmunosupresora. La titulación de otros MSA y MAA (panel de autoanticuerpos para miositis) permitirá establecer la presencia de otras formas de IMNM. Si la determinación de anticuerpos es negativa y no se evidencia otra enfermedad autoinmune, la presencia de cáncer debe igualmente ser descartada en consideración de la posibilidad de un síndrome paraneoplásico, que está presente en 29% de los pacientes 'seronegativos', 17% de los pacientes con anticuerpos anti-HMGCR y 8% de los pacientes con anti-SRP^{33,34}. Excepcionalmente la IMNM muestra una evolución lentamente progresiva, asimétrica, con deformidades esqueléticas, escápula alada y atrofia selectiva de algunos grupos musculares, remedado el patrón de una distrofia muscular, la que debe ser excluida^{35,36}. Si bien en estos pacientes no hay una alteración de parámetros indicativos de autoinmunidad, los títulos de anti-SRP o anti-HMGC suelen estar muy elevados³⁵⁻³⁷.

Miopatía de sobreposición (OM) y Síndrome Antisintetasa (ASS)

De forma similar a lo que ocurre con otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, el síndrome de sobreposición sobreviene cuando la MII se presenta con signos y síntomas extramusculares como los que se observan en el lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia o en la enfermedad mixta del tejido conectivo. Estas manifestaciones son por ejemplo artritis, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Reynaud o síndrome de sicca³². El síndrome antisintetasa (ASS) es la forma más común de miositis de sobreposición (OM). Es una forma particularmente severa de MII definida por la presencia de anticuerpos antisintetasa (más comúnmente anti Jo-1; ver Tabla 2), asociados enfermedad pulmonar intersticial

(ILD), síndrome de Reynaud, fiebre, poliartritis distal simétrica de manos y pies, erupciones cutáneas (*“rash”*) pudiendo ser indistinguibles a los de la DM, así como las *“manos de mecánico”*, consistentes en lesiones hiperqueratósicas escamosas, simétricas, no pruriginosas (pápulas o placas lineales en la cara lateral de los dedos) en particular el I y II dígitos, pudiendo extenderse hasta los pulpejos y que pueden presentarse también en los pies (*“pies de mecánico”*)^{4,22,37-39}. Recientemente se ha demostrado que las alteraciones histopatológicas de la IMNM por anticuerpos anti-Jo1 tiene un patrón característico, el que puede ser confundido con DM de no estudiarse correctamente⁴¹. La enfermedad pulmonar intersticial está presente entre 79% y 95% de los casos y puede preceder a la miositis en hasta el 50% de los pacientes²⁵.

Miositis por Cuerpos de Inclusión

La miositis por cuerpos de inclusión o también conocida como la forma esporádica de IBM (sIBM), es la forma más común de miopatía inflamatoria en personas mayores de 50 años^{12,13}. Debe distinguirse de las miopatías por cuerpos de inclusión hereditarias (HIBM), que corresponden a un grupo diferente de miopatías genéticamente determinadas por mutaciones en diferentes genes, con las que la sIBM comparte algunas características histopatológicas en común, pero sin inflamación¹³. En la miositis por cuerpos de inclusión, el cuadro comienza de manera insidiosa, generalmente de forma asimétrica, progresando durante años, lo que a veces hace difícil distinguirlo de una enfermedad de motoneurona o una distrofia de presentación tardía³. Los hallazgos característicos de la sIBM son el comienzo distal en los flexores de los dedos en la extremidad superior, con atrofia del antebrazo (Figura 1c), del compartimiento anterolateral de las piernas (dorsiflexión del pie), asociados con atrofia de los cuádriceps^{3-5,13}. Los pacientes se quejan de dificultad para subir escaleras, pararse desde una silla y caídas frecuentes. A menudo la dificultad mayor es para manipular objetos o hacer fuerza con las manos (Ej. destapar una botella) debido a la debilidad de los flexores largos de los dedos. La debilidad de extremidades suele acompañarse de debilidad facial moderada y de un compromiso de la musculatura axial, que puede resultar en camptocormia o un síndrome de cabeza caída^{3,42}. La dificultad para tragar (disfagia), ocurre en más de la mitad de los casos⁴². Los pacientes presentan un aumento de la incidencia de polineuropatía. Si bien los hallazgos semiológicos son característicos en sIBM, el diagnóstico se hace a menudo con un promedio de 5 años de retraso, por exclusión en pacientes diagnosticados con PM que no responden al tratamiento inmunosupresor o por una combinación de los hallazgos clínicos, electrodiagnósticos y patológicos^{3,13}. La CK suele estar elevada hasta cinco veces sobre el valor de referencia, pero puede estar normal. Los títulos de anti-cN1A están elevados en un 60-70% de los pacientes con sIBM⁴³, sin embargo pueden también estarlo en la DM (15%), PM (5%), el lupus eritematoso

sistémico (14–20%) y en el síndrome de Sjögren (23–36%) por lo que no son específicos^{43,44}. La RM magnética es útil para identificar el patrón de afección característico en la sIBM y permite excluir otras miopatías con RM distintiva¹³. El estudio electrofisiológico es de difícil interpretación ya que combina hallazgos miopáticos y neurogénicos (o pseudoneurogénicos), o que hace que se confunda con una enfermedad de neurona motora o un compromiso radicular^{13,45}. La electromiografía del flexor profundo de los dedos a diferencia de otros músculos, habitualmente muestra un trazado miopático y ayuda en el diagnóstico⁴⁶. La biopsia muscular muestra hallazgos que forman parte de los criterios diagnósticos de sIBM. Además de infiltrados inflamatorios consistentes con una polimiositis, se observan vacuolas ribeteadas, depósitos amiloideos generalmente próximos a las vacuolas ribeteadas (cuerpos de inclusión), positivos con Rojo Congo o cristal violeta, fibras rojas rasgadas, así como fibras COXc negativas, causadas por deleciones del ADN mitocondrial y marcadores de degeneración (Ej. p62) que pueden ser identificados por inmunohistoquímica. Si bien estos hallazgos no siempre están presentes o no son específicos de sIBM, su presencia en el contexto clínico adecuado permite el diagnóstico positivo de sIBM o la exclusión de otros diagnósticos. De hecho, se ha demostrado que la combinación del compromiso de los flexores largos de los dedos y de los cuádriceps, con las vacuolas bordeadas o inflamación de fibras no necróticas en la biopsia, son los hallazgos que mejor especificidad y sensibilidad tienen para el diagnóstico de sIBM^{3,4,13}.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

El enfrentamiento diagnóstico se basa en una anamnesis y una evaluación clínica rigurosas, en combinación con el uso racional de los métodos complementarios de diagnóstico. Una vez establecida la sospecha de MI, la determinación de los niveles de CK es de utilidad ya que nos permite confirmar la afección muscular y a su vez orientar sobre el tipo de MI presente. Los estudios electrofisiológicos y la RM permiten confirmar la presencia de una miopatía, pero su mayor utilidad es para excluir otros diagnósticos diferenciales, más que para establecer el de una MI, ya que en las miopatías inflamatorias no hay hallazgos específicos con estos métodos de pesquisa. La titulación de MSA y MAA es de suma importancia para determinar el subtipo de MI, así como pesquisar comorbilidad asociada a la MII. La confirmación diagnóstica se logra a través del estudio histopatológico de la biopsia muscular la que es indispensable para tipificar la MI, así como para excluir la posibilidad de otros diagnósticos, especialmente miopatías distróficas (Ej. disferlinopatía, FSHD, LGMD), metabólicas (Pompe, McArdle, lipidosis) y degenerativas (miopatías miofibrilares, HIBM), todas las que se pueden confundir con una MI. De acuerdo con los criterios de la EULAR, la biopsia muscular sólo podría obviarse excepcionalmente, en casos muy típicos de DM juvenil¹⁶.

SEROLOGÍA

Hasta en un 60% de los pacientes con MII los títulos anticuerpos contra complejos moleculares relacionados con el ARN nuclear o contra antígenos citoplasmáticos se hallan elevados^{3,7}. Si bien el rol patogénico de estos anticuerpos no está dilucidado, su determinación es fundamental para el diagnóstico y el pronóstico de las MII. Algunos de estos anticuerpos son específicos (MSA) para ciertas formas fenotípicas de MI; mientras que otros están asociados de forma inespecífica (MAA)^{7,33}. En la Tabla 3 se detallan los MSA y MAA más frecuentes.

Los anticuerpos denominados genéricamente “antisintetasa” por estar dirigidos contra distintas aminoacil-tARN sintetasas, están presentes en 20–30% de los pacientes con MII^{3,7,38,39}. Son un grupo de 8 anticuerpos entre los que destaca el anti-Jo1 que está presente en 75% de los pacientes y está asociado con el síndrome antisintetasa (ver arriba)^{3,33,38,39}. Los anticuerpos MSA relacionados con IMNM están dirigidos más frecuentemente contra la proteína traslacional transportadora SRP³⁷ o contra la 3-hidroximetil-glutaril-coenzima-A-reductasa (HMGCR), que es a su vez el blanco farmacológico de las estatinas⁴⁰. Este último se observa hasta 22% de los pacientes con IMNM, independientemente de su exposición a estatinas, y su título correlaciona con el nivel de CK y el grado de debilidad^{7,40}. Los anticuerpos asociados a DM incluyen el anti-Mi2 relacionado con las lesiones cutáneas características, el anti-MDA5 en la DM amioipática o la enfermedad pulmonar intersticial, y el anticuerpo anti-TIF1γ y el anti-NPX2 generalmente asociados con la presencia de neoplasia en pacientes adultos con DM^{3,7,33}. Como se mencionó más arriba, el anticuerpo anti-nucleotidasa citosólica 5'1A (anti-cN1A) está elevado en un alto porcentaje de los pacientes con IBM, pero la sensibilidad y especificidad de esta anticuerpo es variable^{3,43}.

BIOPSIA MUSCULAR

Dentro del algoritmo diagnóstico de una MII, la biopsia muscular es de fundamental importancia. El patrón histológico permite establecer el diagnóstico de certeza de la miopatía inflamatoria y excluir otras posibles causas, en particular distrofias musculares^{30,35,36}, además que permite la tipificación de la miopatía inflamatoria^{2,3,29,31,41}. Es importante considerar que distintas formas de distrofia muscular cursan con infiltrados inflamatorios en la biopsia como por ejemplo en la disferlinopatía, la calpainopatía, la distrofia facio-escápulo-humeral, las distrofinopatías; así como también algunas miopatías tóxicas y endocrinológicas^{2,3,30}.

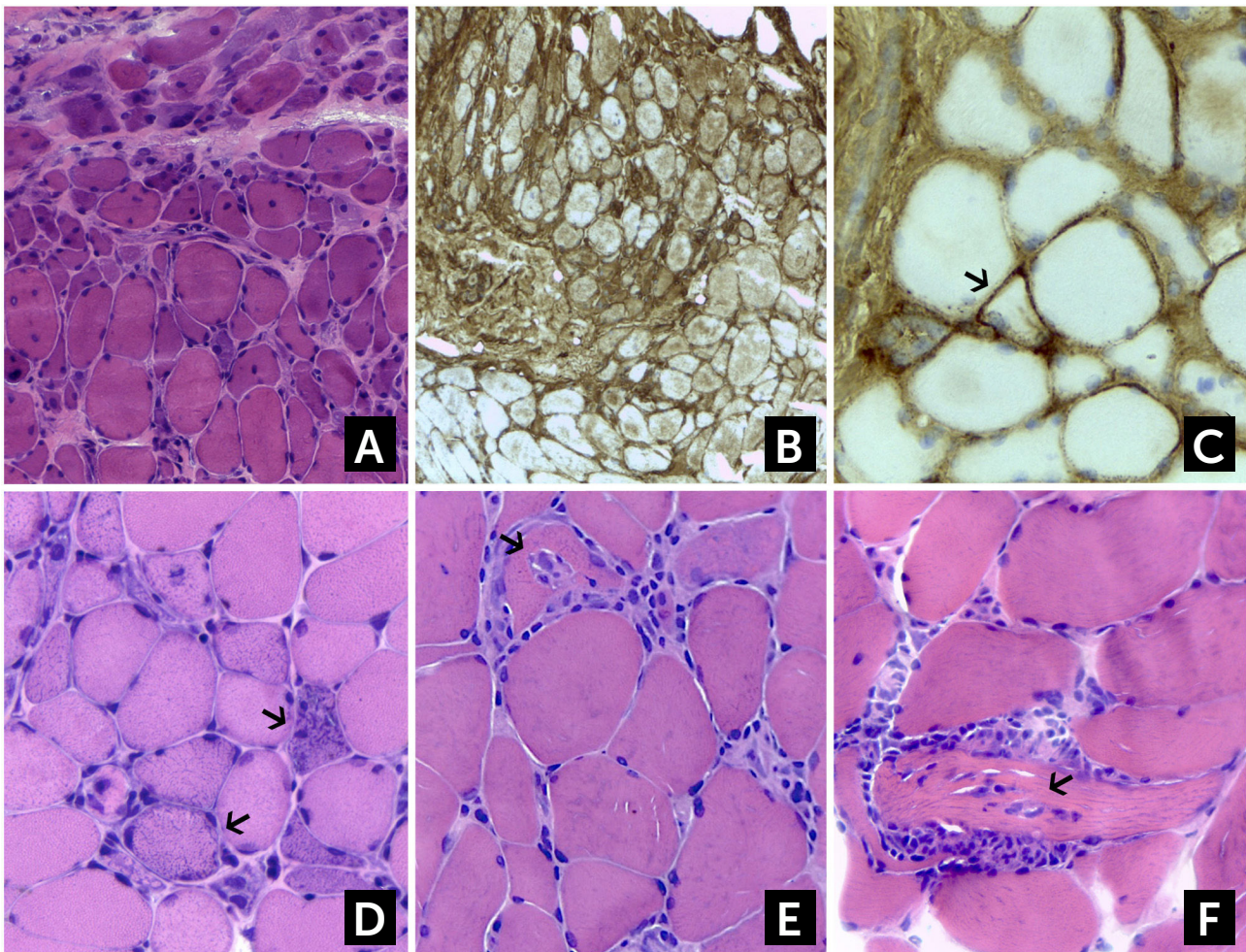
Se debe seleccionar un músculo clínicamente afectado de forma moderada, y que no muestre una gran atrofia. La resonancia magnética puede ser útil en dicha selección, pero no es indispensable. La biopsia debe ser preferentemente a cielo

abierto para garantizar un tamaño adecuado de la muestra, en consideración que la afectación inflamatoria del músculo es focalizada y variable. Asimismo debe ser adecuadamente procesada por congelación, ya que los cortes hechos con criostato permiten técnicas histoenzimológicas e inmunohistoquímicas estandarizadas, para la determinación de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-I, depósitos de complemento y tipificación de poblaciones linfocitarias o la acumulación anormal de moléculas^{2,41}. Es igualmente necesario, para determinar la presencia o ausencia de proteínas estructurales causales de distrofia, relevantes para el diagnóstico diferencial^{30,35,36}. Habitualmente los estudios de microscopía electrónica no son necesarios y sólo son utilizados en casos específicos o con fines de investigación científica². Cuando los hallazgos de la biopsia son típicos de DM, PM, IMNM

o IBM no es mayor problema establecer el diagnóstico^{3,4}. Sin embargo, la interpretación puede verse complicada en aquellos casos en que no hay hallazgos característicos o estos son insuficientes, se hace necesario establecer un correlato clínico acucioso, o repetir la biopsia para su interpretación correcta.

En la DM el infiltrado inflamatorio, predominantemente CD4+, es perivascular o se halla en la periferia del fascículo y se asocia con la típica atrofia perifascicular (Figura 2A). Este último hallazgo es suficiente para sospechar DM aun en ausencia de infiltrados inflamatorios^{2,3}. El número de capilares que rodean las fibras musculares se halla reducido. La inmunohistoquímica revela una sobreexpresión de HLA-I y depósitos del complejo de ataque de membrana (C5b-9) en los capilares (Figura 2B-C). En la IMNM el hallazgo predominante es la presencia de fibras

Figura 2. Hallazgos histológicos en Dermatomiositis (DM), Miopatía Necrotizante Inmuno-Mediada (IMNM) y Miositis por Cuerpos de Inclusión (sIBM)



(A) Atrofia perifascicular en DM. En el mismo paciente, (B) la biopsia muestra un aumento difuso de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad I (HLA-I), y (C) hay un aumento de depósitos de complemento C5b-9 a nivel de fibras aisladas (flechas), que son característicos de DM. (D) En la IMNM se observan fibras necróticas aisladas, sufriendo miofagocitosis (flechas). Los infiltrados inflamatorios están ausentes o son muy escasos. (E, F) sIBM, los infiltrados inflamatorios intersticiales invaden fibras de aspecto conservado, que a veces producen el efecto de "tunelización" (flechas). (A, D, E y F) hematoxilina-eosina; (B y C) Reacción Inmunohistoquímica para HLA-I y C5b-9 respectivamente.

necróticas aisladas, regularmente distribuidas e invadidas por macrófagos, en ausencia o con muy escasos infiltrados inflamatorios (Figura 2D). La sobreexpresión de HLA-I se halla mayormente limitada en las células necróticas y en algunas fibras de aspecto preservado. Los depósitos de complemento (C5b-9) pueden verse ocasionalmente en la pared de vasos engrosados. Como se comentó anteriormente, en la miopatía necrotizante asociada a anticuerpos anti Jo-1 se ha demostrado un patrón histopatológico característico, consistente en necrosis y depósitos de C5b-9 en áreas perifasciculares, inflamación perimisial y alrededor de los vasos y una sobreexpresión de HLA-I con refuerzo perimisial, el que puede ser confundido con DM de no estudiarse correctamente⁴¹. En la IMNM por anticuerpos anti-HMGCR suele haber necrosis aislada de fibras, con escasos infiltrados mononucleares, en particular en fibras necróticas, una marcación para HLA-I aumentada en fibras necróticas y de forma más tenue que en otras IIM en fibras de aspecto normal, y escasa marcación con C5b-9 en aisladas fibras no necróticas^{10,11}.

En la PM y la IBM el tejido muscular muestra infiltrados inflamatorios multifocales, predominantemente T CD8+, que invaden a nivel endomisial y fibras de aspecto aparentemente normal (Figura 2E-F). La expresión de HLA-I se halla uniformemente aumentada, pero no se observan depósitos de complemento (C5b-9). Como se explicó más arriba, en la sIBM, además del patrón descrito para PM, se observan vacuolas ribeteadas, depósitos amiloideos Rojo Congo positivos (cuerpos de inclusión), así como fibras rojas rasgadas con Tricrómico de Gomori modificado y fibras COXc negativas. Finalmente hay un número de proteínas que se acumulan en las fibras en degeneración, susceptibles de detectarse por inmunohistoquímica, pero que no son específicas de IBM ya que se encuentran en otras miopatías neurogénicas y degenerativas^{2,13,29,44}.

RESONANCIA MAGNÉTICA

El estudio imagenológico por RM de los músculos ayuda a confirmar la presencia y magnitud del compromiso muscular, determinar la distribución de este, y contribuir la selección apropiada del músculo para biopsia^{3,6,13}. En los pacientes en los que la MI no está confirmada, la RM puede contribuir a identificar una distrofia muscular o una IBM, ya que estas presentan un compromiso selectivo de grupos musculares determinados. Por ejemplo en IBM se identifica el compromiso de los flexores largos de los dedos en los antebrazos, del cuádriceps en los muslos y a veces de los músculos del compartimiento anterior-lateral de la pierna. En las MI en general, las alteraciones son más difusas y multifocales y no suelen seguir un patrón de distribución particular, como sí observamos en los procesos distróficos y degenerativos. La RM debe incluir cortes axiales de las extremidades y tronco en diferentes niveles, así como

secuencias ponderadas en T1, T2 y STIR, lo que permite diferenciar el reemplazo fibroadiposo del edema. Es importante destacar que la presencia de edema en la RM, no siempre indica inflamación, como ocurre por ejemplo en procesos neurogénicos.

ELECTROMIOGRAFÍA Y VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN NERVIOSA (EMG Y VCN)

En un paciente que se presenta con un cuadro clínico característico de miositis, el estudio electrofisiológico sólo sirve para confirmar la presencia de miopatía, y por lo mismo no es necesario^{2,3}. Sin embargo, puede ser utilizado para excluir otros diagnósticos diferenciales⁴. La conducción nerviosa suele ser normal, o puede mostrar una discreta caída de amplitud de los potenciales de acción motores en algunos casos de miopatía severa⁴⁷. Los hallazgos EMG característicos de una miopatía son el aumento de la actividad de inserción y de la actividad espontánea con fibrilaciones, ondas agudas positivas, y ocasionalmente descargas pseudomiótónicas y/o descargas repetitivas complejas^{3,4,47}. La presencia de esta última forma de onda indica cronicidad, que el cuadro ha estado presente por varios meses y puede ayudar a dar una idea de la temporalidad. Los potenciales de acción son polifásicos, de baja amplitud y reclutamiento precoz. Los músculos paraespinales son los más afectados y algunos autores sugieren que deben explorarse de forma rutinaria^{47,48}. Dado que estos hallazgos son inespecíficos y pueden estar presentes en miopatías metabólicas y distróficas, su interpretación debe hacerse cuidadosamente en consideración del correlato clínico e histopatológico del caso.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las MI tiene tres pilares fundamentales: la identificación y erradicación de factores o agentes causales, el tratamiento farmacológico a partir de agentes inmunomoduladores y/o inmunosupresores, y finalmente la terapia física. Estas tres intervenciones no son necesariamente excluyentes y pueden superponerse dependiendo del caso. Por ejemplo, en una miositis infecciosa, el tratamiento adecuado de la infección permitirá la remisión del cuadro; frente a un síndrome paraneoplásico, el tratamiento de tumor primario es mandatorio. En las miopatías gatilladas por agentes miotóxicos, como por ejemplo las estatinas, estas deberán suspenderse. Si la miopatía es causada por el agente, la suspensión del mismo inducirá una remisión de la MI en 4-6 semanas. Si el cuadro persiste, es indicativo que hay un fenómeno autoinmunitario subyacente y debe ser tratado con agentes inmunomoduladores y/o inmunosupresores^{3,23}. El abordaje farmacológico tiene por objetivos primero, inducir una remisión de la MI y segundo, mantenerla²³. La inducción de la remisión se realiza habitualmente con metilprednisolona en bolos endovenosos seguidos de prednisona

por vía oral, o con prednisona oral desde el inicio, dependiendo de la gravedad del cuadro. El tratamiento debe mantenerse hasta que haya una mejora objetiva de la fuerza muscular de acuerdo a las escalas de valoración funcional, lo que generalmente va acompañado de descenso significativo de los niveles de CK (hasta dos veces por sobre el valor normal)²³. Si el uso de corticoides no es suficiente para inducir la remisión, el uso de gammaglobulina endovenosa, ciclofosfamida o rituximab debe ser considerado. La mantención de la reemisión se lleva a cabo a través de la introducción de agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides como azatioprina, micofenolato o metotrexato siendo este último el que ha mostrado mayor efectividad en las MI^{44,50}. El uso de gammaglobulina endovenosa ha demostrado particular eficacia en el tratamiento de la IMNM causada por HMGR, así como para disminuir la disfagia en la IBM^{3,13, 44,50}. Este abordaje es efectivo en la mayor parte de los pacientes. En los casos refractarios, se ha utilizado agentes inmunosupresores más potentes como la ciclosporina o la ciclofosfamida, con efectividad variable³, o bien una combinación de inmunosupresores²³. Se debe tener en cuenta que los esquemas terapéuticos actualmente aceptados están mayormente

basados en estudios observacionales, ya que debido en parte a la baja frecuencia de las MI, no ha sido posible obtener resultados concluyentes de muchos ensayos clínicos controlados⁵⁰. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra subpoblaciones linfocitarias como el rituximab han demostrado efectividad en algunos casos, aunque la evidencia para su uso está basada en reportes de casos o en pequeñas series de pacientes. Un estudio randomizado con rituximab en MI refractaria mostró mejoría en un 83% de los casos, pero no alcanzó el objetivo primario, probablemente debido a fallas metodológicas por el cruce temprano entre placebo y rituximab, no dando suficiente tiempo para registrar diferencias⁴⁹. El uso experimental de alemtuzumab y terapia génica con folistatina han demostrado resultados clínicos alentadores en IBM⁵⁰.

En tercer lugar, el abordaje fisiológico de las MI desde un comienzo, basado en ejercicios de resistencia, no extenuantes y un manejo integral según las necesidades del paciente, debe ser implementado tempranamente, de forma gradual, acompañando la mejoría sintomática determinada por la terapia inmunomoduladora.

Declaración de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

Proyecto FONDECYT 1151383 a JB

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. *Neurol India*. 2008 Jul-Sep;56(3):263-70.
- Dalakas MC. Review: an update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37: 226-42.
- Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):393-4.
- Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015 May;51(5):638-56
- Taratuto AL, Venturiello SM. Trichinosis. *Brain Pathol*. 1997 Jan;7(1):663-72.
- Dimachkie MM. Idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol*. 2011 Feb;231(1-2):32-42.
- McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Apr 20;14(5):290-302.
- Svensson J, Arkema EV, Lundberg IE, Holmqvist M. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 May 1;56(5):802-810.
- Rider LG, Katz JD, Jones OY. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 877 - 904.
- Liang WC, Uruha A, Suzuki S, et al. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):287-293.
- Mohassel P, Foley AR, Donkervoort S et al. Anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase necrotizing myopathy masquerading as a muscular dystrophy in a child. *Muscle Nerve*. 2017 Dec; 56(6):1177-1181.
- Molberg Ø, Dobloug C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Nov;28(6):657-60.
- Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007; 6: 620-31.
- Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, Reed AM. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol* 2008; 35: 445-7.
- van der Meulen M, Bronner I, Hoogendijk J, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-321.
- Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 May;14(5):269-278.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20;292(8):403-7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 13;292(7):344-7.
- Lundberg IE, Tjærnlund A, Bottai M et al. 2017. European League

- Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955-1964.
20. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, et al. International Myositis Classification Criteria Project consortium, the Euromyositis register and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UDRG) (UK and Ireland). EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open*. 2017 Nov 14;3(2):e000507.
 21. Marie I, Hachulla E, Chérin P et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2002; 47: 614-22.
 22. Oldroyd A, Lilleker J, Chinoy H. Idiopathic inflammatory myopathies - a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment. *Clin Med (Lond)*. 2017 Jul;17(4):322-328.
 23. Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. The diagnosis and classification of polymyositis. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 118 - 21
 24. Cunningham JD, Lowry LD. Head and neck manifestations of dermatomyositis-polymyositis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93: 673 - 7.
 25. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:264-274.
 26. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 724 -9.
 27. Zaba LC, Fiorentino DF. Skin disease in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 597 - 601.
 28. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000; 355: 53 - 7.
 29. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008; 70: 418-24.
 30. Mammen AL. Which nonautoimmune myopathies are most frequently misdiagnosed as myositis? *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):618-622.
 31. Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies —a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38: 632-46.
 32. Ellis E, Ann Tan J, Lester S, et al. Necrotizing myopathy: clinicoserologic associations. *Muscle Nerve*. 2012 Feb;45(2):189-94.
 33. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2016 Oct;29(5):662-73.
 34. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A-M, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain* 2016; 139:2131-2135.
 35. Tard C, Tiffreau V, Jaillette E, et al. Anti-HMGCR Antibody-Related Necrotizing Autoimmune Myopathy Mimicking Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics*. 2017 Dec;48(6):473-476.
 36. Benveniste O, Romero NB. Myositis or dystrophy? Traps and pitfalls. *Presse Med*. 2011 Apr;40(4 Pt 2):e249-55.
 37. Shigeaki S, Yukiko H, Masataka K et al. Myopathy Associated With Antibodies to Signal Recognition Particle Disease Progression and Neurological Outcome. *Arch Neurol*. 2012 Jun;69(6):728-32.
 38. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Apr;68(4):472-8.
 39. Monti S, Montecucco C, Cavagna L. Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):612-617.
 40. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct;87(10):1038-44.
 41. Mescam-Mancini L, Allenbach Y, Hervier B et al. Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain*. 2015 Sep;138(Pt 9):2485-92.
 42. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain* 2011; 134: 3167-75.
 43. Pluk H, van Hoeve BJ, van Dooren SH, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013; 73: 397-407.
 44. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):632-638.
 45. Dabby R, Lange DJ, Trojaborg W, et al. Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1253-56.
 46. Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, Stålberg E, Shimizu T. Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2012 Aug;46(2):181-6.
 47. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic Evaluation of Myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Feb; 24(1): 193-207.
 48. Mitz M, Chang GJ, Albers JW, Sulaiman AR. Electromyographic and histologic paraspinal abnormalities in polymyositis/dermatomyositis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1981 Mar; 62(3):118-21.
 49. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013 February; 65(2): 314-32.
 50. Leclair V, Lundberg IE. Recent clinical trials in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):652-659.