
**TRATAMIENTO, MEDIANTE BLOQUEO DE MOLÉCULAS CD20 CON
RITUXIMAB, EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS
REFRACTARIAS A TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

Director: Dr. D. Julio Sánchez Román.

Doctorando: D. Eduardo Chinchilla Palomares.

D. JULIO SÁNCHEZ ROMÁN, DOCTOR EN MEDICINA, EX-JEFE DE SECCIÓN DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DE LOS HOSPITALES UNIVERSITARIOS VIRGEN DEL ROCÍO Y EX-PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICA:

Que el licenciado D. EDUARDO CHINCHILLA PALOMARES, ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título: “TRATAMIENTO, MEDIANTE BLOQUEO DE MOLÉCULAS CD20 CON RITUXIMAB, EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS REFRACTARIAS A TRATAMIENTO CONVENCIONAL” bajo mi dirección, reuniendo las condiciones necesarias para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que conste y a los efectos oportunos, expido la presente comunicación en Sevilla, a 6 de Junio de 2012.

Fdo. Dr. J. Sánchez Román
DIRECTOR DE LA TESIS

A Reme.

AGRADECIMIENTOS

Ante todo, quiero expresar mi agradecimiento a mi director de Tesis, el doctor Julio Sánchez Román, por su constante disponibilidad, apoyo y entusiasmo en la elaboración de esta Tesis. Tus ganas de trabajar y tus inquietudes son dignas de admiración y haces que los que te rodean día a día nos sintamos contagiados. Sinceramente, gracias.

Quiero mostrar mi agradecimiento también al resto de miembros de la Unidad de Colagenosis, en especial a los Dres. Francisco José García Hernández, María Jesús Castillo Palma, Celia Ocaña Medina y Rocío González León, cuya colaboración ha sido fundamental para la elaboración de esta Tesis y que, junto a Julio, son mi familia dentro del ámbito de la Medicina.

A mi “R” pequeño, Enrique Montero Mateos, por su ayuda en el manejo del SPSS y en el análisis de datos. No he podido tener mejor compañero de habitación en cursos y Congresos.

Al doctor José Villar Ortiz, mi profesor de Patología Médica durante la Carrera, por aceptar de forma desinteresada ser mi tutor de Tesis.

A la doctora Berta Sánchez Sánchez, del Servicio de Inmunología, que realizó la determinación de CD19 en todos estos pacientes, por su amabilidad y espíritu de colaboración.

A todos mis compañeros de Medicina Interna y a todas las personas anónimas que de alguna manera han cooperado en la elaboración de esta Tesis.

Fuera del ámbito científico, quiero mis amigos tengan el merecido lugar en esta Tesis, porque han sabido disculpar mis ausencias y siempre han tenido una palabra de ánimo. No quiero dejarme a nadie fuera, así que por grupos quiero daros las gracias a

los amigos del Colegio Salesianos de San Pedro de Triana, a los del barrio, a los compañeros de la Carrera y del MIR y a los del Zendingo.

Por último y, no por ello menos importante, quiero dar las gracias a mis padres y a mi hermano por ser un pilar fundamental en mi vida.

ÍNDICE

	Pág.
1. Introducción.....	11
1.1. Concepto.....	11
1.2. Datos históricos.....	11
1.3. Clasificación.....	12
1.4. Epidemiología.....	15
1.5. Etiopatogenia.....	16
1.6. Manifestaciones clínicas.....	27
a. Afectación muscular.....	27
b. Afectación cutánea.....	28
c. Afectación general.....	32
d. Afectación articular.....	32
e. Afectación pulmonar.....	33
f. Afectación cardíaca.....	35
g. Afectación digestiva.....	35
1.7. Diagnóstico.....	36
a. Pruebas de laboratorio.....	40
b. Electromiografía.....	42
c. Resonancia magnética.....	42
d. Biopsia muscular.....	42
1.8. Diagnóstico diferencial.....	43
1.9. Pronóstico.....	45
1.10. Tratamiento.....	45
2. Objetivos.....	50

3. Material y método.....	51
4. Resultados.....	57
5. Discusión.....	72
6. Conclusiones.....	80
7. Bibliografía.....	82

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Autoanticuerpos en PM/DM.....	24
Tabla 2. Enfermedades asociadas a las MII.....	25
Tabla 3. Datos histopatológicos en MII.....	26
Tabla 4. Criterios diagnósticos de MII (modificado de Dalakas).....	39
Tabla 5. Diagnóstico diferencial de MII.....	44
Tabla 6. Características basales de los pacientes.....	58
Tabla 7. Respuestas parciales y totales.....	59
Tabla 8. Respuestas en pacientes con anti-Jo-1 positivos.....	70

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1.	21
A) Invasión linfocitaria de fibras musculares en un paciente con PM.	
B) Infiltrado de distribución perivascular en una paciente con DM.	
Figura 2. DM de reciente diagnóstico en una paciente de 35 años.....	23
A) Adenocarcinoma pulmonar.	
B) Metástasis suprarrenales bilaterales.	
Figura 3. Lesiones características de la DM.....	29
A) Eritema en heliotropo.	
B) Pápulas de Gottron.	
C) Signo del chal.	
Figura 4. Signo de Holster.....	30
Figura 5.....	31
A) Megacapilares en el reborde ungueal.	
B) Hipertrofia de cutículas.	
C) Afectación del cuero cabelludo.	
D) Úlceras isquémicas en la DM.	
Figura 6.....	34
A) Fibrosis pulmonar en un paciente con PM.	
B) Evolución fulminante varias semanas después, comprobada por necropsia.	
Figura 7. Vasculitis intestinal en un paciente con DM.....	35
A) Intensa dilatación de asas intestinales.	
B) Extensa necrosis intestinal en la necropsia.	

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Valores de CK.....	60
Gráfica 2. Valores de mioglobina.....	61
Gráfica 3. Valores de VSG.....	62
Gráfica 4. Valores de PCR.....	63
Gráfica 5. Niveles de linfocitos B (CD19+).....	64
Gráfica 6. Valores de Ig.....	65
Gráfica 7. Valores de IgG.....	66
Gráfica 8. Valores de IgA.....	67
Gráfica 9. Valores de IgM.....	68

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas, de probable mecanismo inflamatorio autoinmune, que se caracterizan por debilidad muscular e infiltrado inflamatorio local o difuso, junto con necrosis de las fibras musculares, en la biopsia muscular¹⁻⁶. Afectan preferentemente a la musculatura estriada. Dentro de este grupo se incluyen tres variantes principales^{1,7}: la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM) y la miositis con cuerpos de inclusión (MCI)^{1,8,9}, siendo ésta última, con toda probabilidad, la miopatía menos inflamatoria¹⁰, además, consideraremos con respecto a esta última, la forma esporádica, ya que hay una forma hereditaria que se considera rara y es prácticamente indistinguible de la esporádica. La MCI se añade a este grupo en los años noventa y todavía algunos autores cuestionan su inclusión, ya que consideran que los hallazgos inflamatorios en la biopsia muscular se deben a los cuerpos de inclusión característicos de ésta, que no a la verdadera causa de debilidad muscular. Aunque el principal órgano diana es el músculo, otras estructuras del organismo, como la piel, las articulaciones u órganos internos, en especial el aparato digestivo y el pulmón, se afectan con frecuencia, por lo que se consideran enfermedades sistémicas.

1.2. Datos históricos.

La primera descripción referente a las MII que se conoce data del año 1863, por Wagner¹¹ (“un caso de una rara enfermedad muscular”), quien, en 1866, en un nuevo trabajo, empleó por primera vez el término *polimiositis*. Unverricht¹², en 1887, publicó

otro trabajo sobre este tema (*Polimiositis aguda progresiva*) y, en otro de 1891, utilizó por primera vez la palabra *dermatomiositis*. Estos autores las consideraron como las principales variantes de las ya conocidas miositis crónicas. Otro autor, Oppenheim, en 1903, se refirió a las dificultades para diferenciar la DM y la esclerodermia y, en 1931, Heinrich Gottron¹³ hizo unas descripciones muy detalladas de las lesiones de la piel en la DM. Unos cien años más tarde de las primeras descripciones, en 1975, Bohan y Peter¹⁴ establecieron las bases del diagnóstico a partir de una serie de criterios diagnósticos (que aún se utilizan) y de exclusión de estas enfermedades y describieron claramente las diferencias entre DM y PM. La primera descripción de la MCI es mucho más reciente, de 1967, por Chou¹⁵.

.

1.3. Clasificación.

Existen varias clasificaciones de las MII. La más extendida es la de Bohan y Peter, que distingue 5 tipos¹⁴:

- Grupo I: Polimiositis (PM) idiopática.
- Grupo II: Dermatomiositis (DM) idiopática.
- Grupo III: PM o DM asociada a neoplasia.
- Grupo IV: PM o DM infantil.
- Grupo V: PM o DM asociada a enfermedad autoinmune sistémica.

Esta clasificación tenía la ventaja de establecer grupos de diferente pronóstico¹⁶. Sin embargo, la clasificación de Bohan y Peter no tenía en cuenta diferentes aspectos, entre los que destaca que no quedaba suficientemente aclarado el concepto de asociación a otra enfermedad del tejido conectivo, así como que en un porcentaje no desdeñable de pacientes con DM, ésta se presentaba inicialmente y, durante un cierto período de

tiempo, con lesiones sugestivas de la enfermedad, aunque sin evidencia de afectación muscular, proceso conocido como DM amiopática. Otros autores plantearon, además, que tanto la PM, la DM como la DM amiopática constituirían formas de expresión diferentes del mismo proceso patológico. Esto ha motivado una marcada disparidad de criterios, lo que ha hecho que haya diferentes opiniones a la hora de subclasificar las entidades incluidas en este grupo¹⁷⁻¹⁹. De esta forma, se explica la variedad de clasificaciones de las MII que existen en la actualidad.

Otras clasificaciones de las MII incluyen subgrupos anatomopatológicos, clínicos e inmunológicos:

*Subgrupos anatomopatológicos*²⁰:

1. Polimiositis.
2. Dermatomiositis.
3. Miositis con cuerpos de inclusión.

Subgrupos clínicos:

1. Polimiositis.
2. Dermatomiositis.
3. Miopatías con cuerpos de inclusión.
4. Miositis asociada a otras enfermedades autoinmunes sistémicas.
5. Miositis asociada a cáncer.
6. Miositis eosinofílica.
7. Miositis granulomatosa.
8. Miositis focal o nodular.
9. Miositis ocular u orbital.

10. Dermatomiositis amiopática.

Subgrupos inmunológicos:

Cuando hay presencia de autoanticuerpos:

1. Específicos de miositis:

- Antisintetasa (Anti-Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, y Zo).
- Antipartícula de reconocimiento de señal (Anti-SRP).
- Anti-Mi-2 (helicasa nuclear).
- Anti-Fer, anti-KJ, anti-MAS.
- Anti.CADM-140.
- Anti-p155/140.
- Anti-MJ.
- Anti-SAE.
- Anti-PMS 1.

2. Asociados, pero no específicos de miositis:

- Anti-PM/Scl
- Anti-Ku.
- Anti-U1RNP.
- Anti-U2RNP.

Una clasificación práctica (a partir de la Pearson²¹ y de la de Yunis & Samaha²²) sería la siguiente:

- Tipo I: Polimiositis “pura”.
- Tipo II: Dermatomiositis.
- Tipo III: Miositis asociadas a neoplasias.

- Tipo IV: Dermatomiositis infantil.
- Tipo V: Miositis asociadas a otras enfermedades sistémicas.
- Tipo VI: Miositis por cuerpos de inclusión.
- Tipo VII: Miositis aguda alcohólica.
- Tipo VIII: Dermatomiositis *sine* miositis (amiopática).

Reseñamos, por último, la clasificación de Euwer y Sontheimer²³:

1. Polimiositis.
2. Dermatomiositis.
3. Miositis con malignidad.
4. Miositis infantil.
5. Miositis con otras enfermedades inmunológicas del tejido conectivo.
6. Dermatomiositis amiopática.
7. Miositis con cuerpos de inclusión.

1.4. Epidemiología.

La edad media, al comienzo de la enfermedad, es de 40 a 50 años, aunque se comprueba una distribución bimodal, con un pico entre los 10 y 15 años y otro entre los 45 y 60 años, por lo que individuos de cualquier edad pueden verse afectados^{24,25}. Si consideramos la DM de forma aislada, presenta también 2 picos de máxima incidencia, uno entre los 5 y 9 años y otro entre los 10 y 14 años²⁶. DM y PM predominan en mujeres (especialmente la primera, que es, además, la variante más común en los niños) con una proporción 2,4:1. En cambio, la MCI es la miopatía adquirida más frecuente en varones mayores de 50 años^{6,27}. Las diferencias en incidencias por sexos desaparecen al aumentar la edad y cuando la enfermedad se asocia a malignidad. Se estima una baja

incidencia, entre 2,1 y 7,7 casos por millón de habitantes³, en función de la zona geográfica valorada; la incidencia estimada en España es similar, entre 2,2 y 10,6 casos por millón de habitantes²⁸. La prevalencia estimada es de 1 por 100.000 habitantes en la población general²⁹. Por tanto, dado su baja frecuencia, pueden considerarse dentro del grupo de enfermedades raras (aquellas con una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes). Se ha observado también una mayor incidencia en la raza afroamericana, así como una mayor incidencia en la época primaveral en los pacientes con positividad para los anticuerpos anti-Jo-1 y en pacientes con DM juvenil, en probable relación con infección por Coxsackie B, ya que este virus es más prevalente durante la primavera.

1.5. Etiopatogenia.

La etiopatogenia de las MII es desconocida³⁰. Se acepta que el daño muscular podría ser consecuencia de una agresión externa, ya sea física (radiación lumínica), química (exposición a silicio, por ejemplo, en prótesis mamarias de silicona o neumoconiosis en trabajadores en minas de cuarzo) o infecciosa (virus, especialmente ARN), que desencadenaría una respuesta autoinmune en un individuo genéticamente predispuesto.

Los agentes etiológicos que se han implicado son los siguientes:

1. Factores infecciosos:

- Bacterias: Micobacterias, rickettsias.
- Virus: Picornavirus (Coxsackie, ECHO), HTLV-1, adenovirus, influenza, parotiditis, varicela-zoster, Epstein-Barr, rubeola, hepatitis B.
- Parásitos: Cisticercosis, esquistosoma, sarcocystis, toxoplasma, trichinella, tripanosoma.

2. Factores no infecciosos:

- Alimentarios: Aceite de colza adulterado, L-triptófano.
- Drogas: Ciclosporina, cimetidina, clofibrato, cloroquina, colchicina, corticoesteroides, estatinas, danazol, emetina, etanol, heroína, hidralazina, levodopa, penicilamina, penicilina, procainamida, rifampicina, sulfonamidas, vincristina, zidovudina (AZT).
- Vacunaciones: BCG, Hepatitis B.
- Trasplante de médula ósea.
- Exposición prolongada al sol.

La posible etiología infecciosa (especialmente viral) es sugerida, junto con datos en modelos animales³¹ (inducción de PM mediante virus Coxsackie), por una incidencia estacional de la enfermedad. De esta forma, la DM infantil es más frecuente en verano y se ha asociado a infección por Coxsackie B^{32,33}. En varios estudios, se ha demostrado la relación entre retrovirus, en especial VIH y HTLV-1, con la PM y la MCI³⁴⁻³⁶. También se ha descrito la exacerbación de DM juvenil en pacientes infectados por *Streptococcus pyogenes*³⁷.

Hengstam et al³⁸ encontraron que la DM es más frecuente en los países más cercanos a la línea del ecuador, mientras que la prevalencia de PM aumenta conforme nos alejamos de la latitud 0°. Se postula un papel de la radiación ultravioleta como estímulo etiopatogénico para el desarrollo de estos resultados. El alelo TNF- α -308A puede estar implicado parcialmente en esta fotosensibilidad³⁹. Este alelo se encuentra con mayor frecuencia en niños con DM juvenil no tratada respecto a controles y se asocia a una mayor producción de TNF- α por células mononucleares de sangre periférica y fibras musculares^{40,41}, así como con cronicidad, resistencia a inmunosupresores, calcinosis,

hiperlipidemia, lipodistrofia, diabetes y úlceras cutáneas⁴². Dicho alelo también se ha asociado con oclusión capilar, posiblemente mediada por niveles aumentados de trombospondina-1, un factor antiangiogénico que favorece la proliferación de las células musculares lisas y el estrechamiento de la luz vascular⁴³. La presencia de este polimorfismo, compartido por algunos pacientes con LES cutáneo subagudo, conduce al aumento de la apoptosis de queratinocitos inducida por la radiación ultravioleta³⁹. Esto podría explicar la exacerbación de las lesiones cutáneas tras la exposición solar, así como el desarrollo de las mismas en las zonas fotoexpuestas. Además, también se ha objetivado, que la intensidad de la radiación contribuye a una mayor proporción de anticuerpos anti-Mi-2^{39,44}, así como una fuerte asociación entre la presencia de anticuerpos anti-Mi-2 y el HLA-DRB1*0701⁴⁵, lo que establecería una posible relación entre un factor ambiental, una posible predisposición genética y el desarrollo de la enfermedad.

La influencia de factores genéticos en las MII se basa en la descripción de casos de miositis en algunas familias, la mayor incidencia en determinadas razas y en la asociación con determinados genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)^{46,47}. Los estudios se han centrado en el sistema HLA. El alelo HLA-DRB1*0301 y el alelo ligado DQA1*0501 se han confirmado como factor de riesgo en personas de raza caucásica, mientras que el alelo HLA-DRB1*15021 en pacientes japoneses⁴⁸. Rider et al⁴⁹ han confirmado que el HLA-DRB1*0301 y la homocigosidad para HLA-DQA1 suponen un factor de riesgo para el desarrollo de miopatías inflamatorias familiares. En otros estudios, el alelo DRB1*07 resultó protector para la PM y factor de riesgo para la DM, y el DQB1*0201 se asoció con más fuerza a PM. La MCI se asocia fuertemente con HLA-DR3.

Los receptores leucocitarios de inmunoglobulinas (Ig), Fc R, sirven de vínculo entre la inmunidad humoral y celular y confieren potentes funciones efectoras a la especificidad de los anticuerpos. Los resultados de algunos estudios sugieren que el polimorfismo de Fc RIIIa, concretamente el alelo-V-158, es un marcador de riesgo para sufrir una MII.

La teoría del fenómeno del microquimerismo fetal también se ha postulado en el desarrollo de MII; esta teoría consiste en el paso del feto a la madre de células inmunocompetentes, con la consiguiente implantación de éstas en la madre y el desarrollo de una enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

Como durante el embarazo hay paso recíproco de células entre las circulaciones materna y fetal, se ha descrito la presencia de éstas en sangre de pacientes con DM juvenil⁵⁰⁻⁵³.

La teoría de la patogenia autoinmune está avalada por diversos hallazgos. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en más de un 50% de los casos y se detectan anticuerpos específicos de miositis hasta en el 20%⁵⁴⁻⁵⁸. En la tabla 1 se encuentran los principales anticuerpos relacionados con miositis¹⁰. Además, no es infrecuente la asociación de las MII con otras enfermedades autoinmunes (tabla 2). De este modo, se ha descrito la presencia de miositis en un 16-79% de pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), en un 4-16% de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y en un 5-17% en pacientes con esclerosis sistémica (ES). Incluso se ha descrito asociación con la esclerosis múltiple⁵⁹. En el caso de las MCI, se ha descrito asociación con enfermedades autoinmunes en un 15%. Junto con la presencia de autoanticuerpos y la asociación a otras enfermedades autoinmunes, la presencia de infiltrados linfocitarios y la respuesta a tratamientos inmunosupresores abogan también por una patogenia autoinmune.

En la PM y MCI, los linfocitos T citotóxicos CD8+ invaden las fibras musculares (figura 1) que expresan, anormalmente, tanto en miocitos lesionados como en los indemnes, antígenos del CMH de clase I⁶⁰⁻⁶³, lo que conduce a necrosis muscular a través de la vía de las perforinas^{64,65}. Esta expresión aumentada de moléculas HLA de clase I es inducida por citoquinas como interferón y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Las células T experimentan una expansión clonal, lo que sugiere un proceso dirigido por el antígeno. La presentación antigénica más potente la realizan las células dendríticas, que se acumulan en el músculo de los pacientes con MII, pero no en el normal. Además, las propias fibras musculares expresan el ligando para el coestimulador inducible (ICOS), miembro de la familia B7 de moléculas coestimuladoras, que interactúa con ICOS sobre las células T permitiendo la coestimulación; por tanto, las fibras musculares pueden actuar como células presentadoras de antígeno para facilitar la respuesta inmune. En el caso de la PM, no existen signos de vasculopatía ni depósitos de inmunocomplejos. En el caso de la MCI, la característica distintiva con respecto a la PM es la presencia de inclusiones filamentosas y vacuolas al microscopio electrónico⁶⁶⁻⁷⁰, además, es característica la presencia de depósitos de amiloide, similares a los que se encuentran en otras enfermedades degenerativas. En cambio, los linfocitos B y los CD4+ son las células predominantes en las lesiones de DM^{60-63,71}, que se caracteriza por una activación y depósito del complemento (C5b-C9)^{72,73}, que conducen a destrucción de los capilares endomisiales e isquemia muscular. Esta microangiopatía ocasiona microinfartos musculares y atrofia perifascicular. En esta variante, sólo los miocitos lesionados exhiben moléculas del CMH. En la tabla 3 podemos observar los distintos tipos celulares involucrados en la lesión histológica de las principales MII⁷⁴.

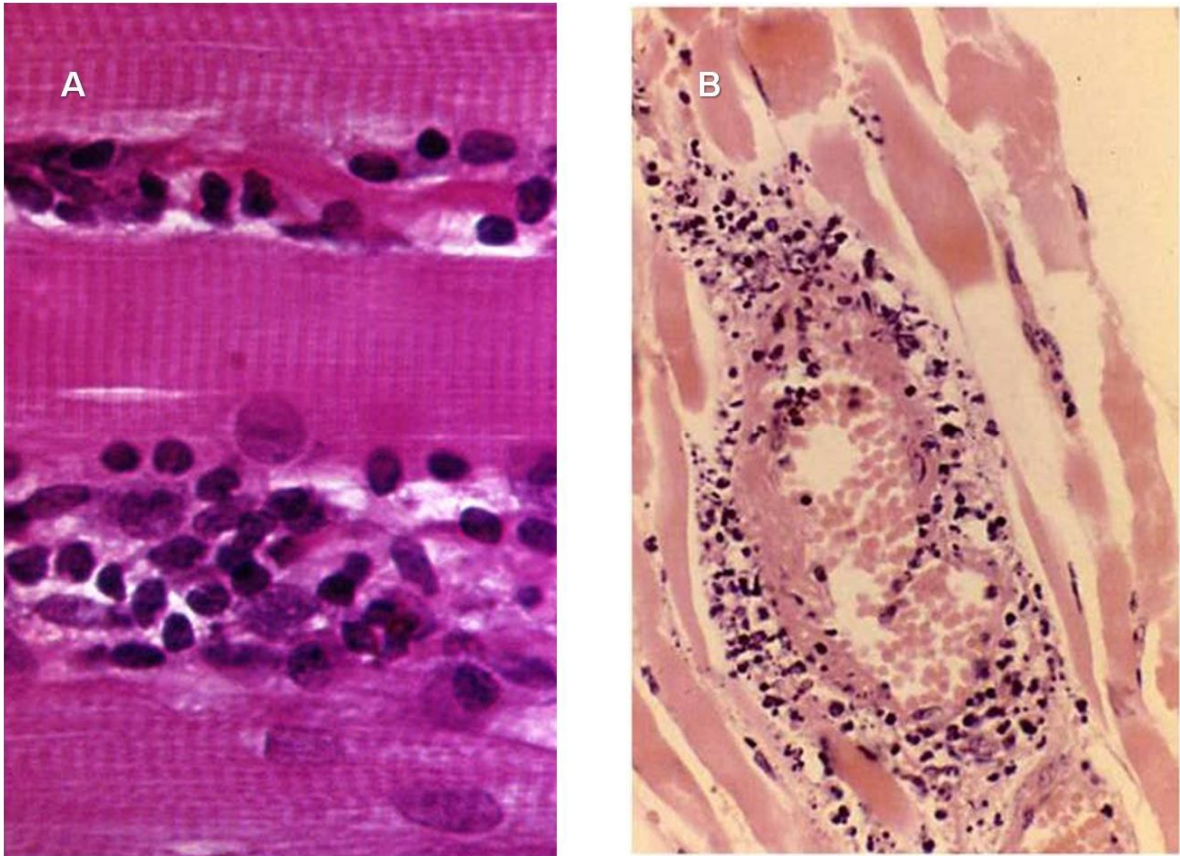


Figura 1. A) Invasión linfocitaria de fibras musculares en un paciente con PM. B) Infiltrado de distribución perivascular en una paciente con DM.

Las MII se pueden asociar a neoplasias⁷⁵⁻⁷⁹ (tabla 2), aunque la frecuencia estimada varía mucho de unos autores a otros. Los primeros casos descritos de DM asociados a neoplasia datan de 1916, por Stertz⁸⁰ y Kankeleit⁸¹. Se ha puesto de manifiesto la existencia de antígenos compartidos por células tumorales y miocitos⁸², lo que puede estar en el origen de las MII. Se establece una estrecha relación entre DM y cáncer⁸³, y, en menor medida, entre PM y cáncer^{83,84}. Sin embargo, la presencia de neumopatía intersticial y de algunos anticuerpos específicos de miositis como los anti-sintetasa, parece que desempeñan un cierto papel “protector” en la aparición de neoplasias. Los pacientes con DM tienen un riesgo de 3 a 6 veces mayor que la población general de

desarrollar un cáncer. El aumento del riesgo se mantiene durante los 5 años que siguen al diagnóstico. El tipo de neoplasia asociada se corresponde con los más frecuentes para el sexo y la edad en la población general⁸⁵⁻⁸⁷. Los tumores que con más frecuencia se asocian son los de ovario (con mayor frecuencia que el resto^{88,89}), aparato digestivo, pulmón, mama y linfomas no Hodgkin. No hay suficiente evidencia para establecer la asociación entre cáncer y MCI. Es necesario realizar un cribado de neoplasia en todo paciente que se diagnostique de MII, en especial DM⁹⁰. Este cribado al inicio del diagnóstico debe incluir una exploración física completa, incluyendo ginecológica, mamaria y prostática, una analítica general con bioquímica sanguínea y hemograma, así como marcadores tumorales de ovario, mama y próstata, sangre oculta en heces, radiografía de tórax, tomografía computerizada (TC) toraco-abdominal, mamografía y ecografía transvaginal. La tomografía por emisión de positrones es una técnica de imagen de gran utilidad para la detección de malignidad⁹¹. Incluso realizando un cribaje adecuado, no es sorprendente que, durante el seguimiento clínico de los pacientes con MII, se compruebe la aparición de una neoplasia no esperada (figura 2). Se ha intentado identificar lesiones cutáneas que se relacionen específicamente con la existencia de una neoplasia subyacente, considerándose, entre ellas, las úlceras cutáneas o la necrosis cutánea^{92,93}, la vasculitis leucocitoclástica, la eritrodermia y la ictiosis adquirida. También se ha relacionado un inicio agudo de la clínica⁹⁴. El reciente descubrimiento de anticuerpos anti-p155/140 parece tener un elevado poder de predicción⁹⁵⁻⁹⁸.

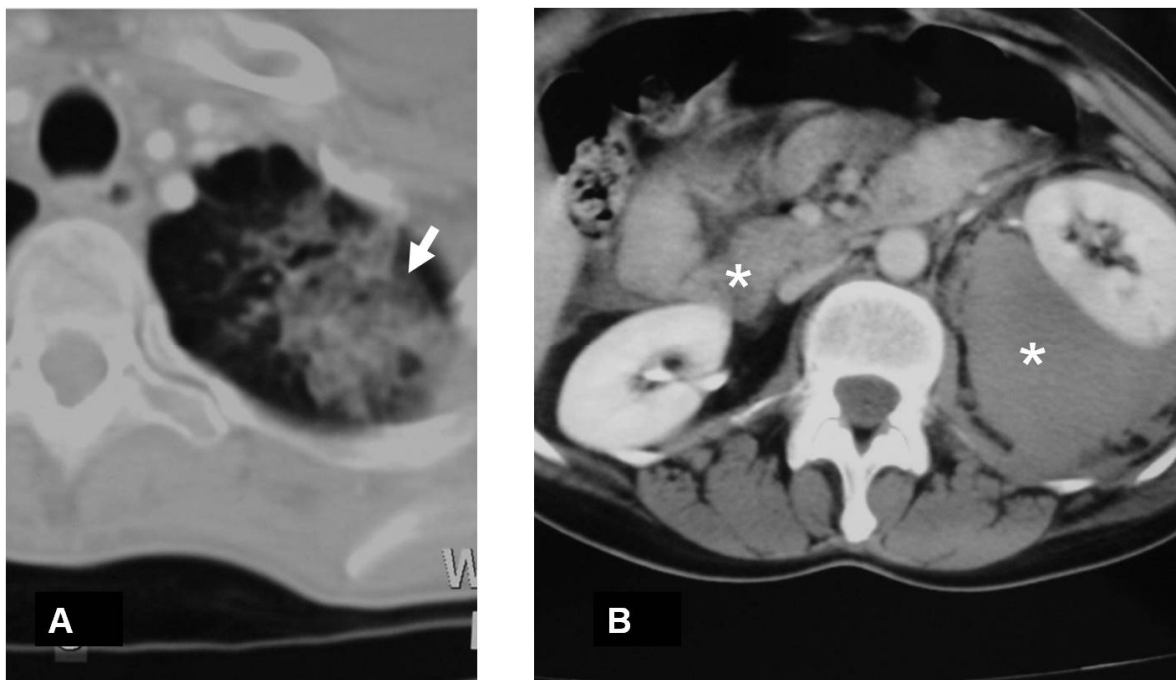


Figura 2. DM de reciente diagnóstico en una paciente de 35 años. Adenocarcinoma pulmonar (a, flecha) con metástasis suprarrenales bilaterales (B, asteriscos).

Tabla 1. Autoanticuerpos en PM/DM.

Antígeno	Frecuencia (%)	Clínica asociada
<i>Anticuerpos específicos de miositis:</i>		
- Antisintetasas * Histidil-ARNt sintetasa (Jo-1) * Treonil-ARNt sintetasa (PL-7) * Alanil-ARNt sintetasa (PL-12) * Isoleucil-ARNt sintetasa (OJ) * Glicil-ARNt sintetasa (EJ) * Asparaginil-ARNt sintetasa (Zo)	20-30	Fiebre, artritis, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, neumopatía intersticial, miositis.
- Anti-SRP (<i>signal recognition particle</i>)	4-5	Miositis, mal pronóstico, resistente al tratamiento, afección cardíaca.
- Anti-Mi-2 (helicadas)	5-14	Dermatomiositis.
- Anti-p155/140	-	Dermatomiositis grave, formas paraneoplásicas.
- Anti-MJ	-	Dermatomiositis juvenil.
- Anti-SAE	-	Dermatomiositis y dermatomiositis amiopática.
- Anti-CADM-140	-	Dermatomiositis amiopática y enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva.
- Anti-PMS1	-	Miositis.
<i>Anticuerpos asociados a miositis:</i>		
- Anti-PM/Scl (exosoma)	5-10	Miositis, esclerodermia.
- Anti-RNP (U1 ribonucleoproteína)	5-10	Miositis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia.
- Anti-SSA (Ro 60/Ro 52)	10-25	Síndrome de Sjögren.

Tabla 2. Enfermedades asociadas a las MII.

Enfermedades autoinmunes sistémicas	Neoplasias
Lupus eritematoso sistémico	Pulmón
Artritis reumatoide	Colon
Síndrome de Sjögren	Mama
Esclerosis sistémica	Linfoma
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Timoma
Otras: - Enfermedad de Crohn - Vasculitis - Sarcoidosis - Cirrosis biliar primaria - Enfermedad celíaca - Lupus discoide - Espondilitis anquilopoyética - Miastenia gravis - Dermatitis herpetiforme - Psoriasis - Enfermedad de Hashimoto - Síndrome hipereosinófilico - Púrpura trombocitopénica autoinmune	Ginecológica
	Testicular
	Gástrico
	Cavum
	Carcinoma primario de hígado
	Próstata
	Carcinoma de origen desconocido

Tabla 3. Datos histopatológicos en MII.

	DM	PM	MCI
Linfocitos CD8+	+/-	+++	+++
Linfocitos CD4+	+/>++	+	+
Linfocitos B	+++	+/-	+/-
Células Natural Killer	++	+/-	+/-
Expresión CMH de clase I	++	++	++
Expresión ICAM-1	+	++	++
Inmunoglobulinas + complemento (C5-9)	++	-	-
Infiltrado inflamatorio	Perivascular	Perifascicular Intrafascicular	Perifascicular Intrafascicular
Lesión capilar	++	-	-
Vacuolas, <i>ragged-red</i> fibras, depósitos amiloides	-	-	+/>++

1.6. Manifestaciones clínicas.

a) Afectación muscular.

El síntoma fundamental es la debilidad muscular, que se desarrolla de forma lenta y progresiva y, en raros casos, de manera aguda¹. Las mialgias son muy infrecuentes y, si existen, son leves. La presencia de mialgias intensas obliga a pensar en otros procesos distintos de las MII, como la polimialgia reumática, la fibromialgia y la miositis viral o bacteriana. La debilidad muscular afecta de forma característica a la musculatura esquelética proximal. Compromete la cintura pelviana, la cintura escapular y la región cervical, dificultando las actividades que dependen del buen funcionamiento de estos músculos, como levantarse de una silla, subir escaleras, peinarse, coger cosas de estanterías altas o mantener la posición erecta de la cabeza⁹⁹. La musculatura facial y la motilidad ocular suelen estar respetadas¹⁰⁰; su afectación obliga a buscar un diagnóstico alternativo. Puede afectar a la faringe¹⁰¹ y al tercio superior del esófago¹⁰² y producir disfagia, voz nasal y regurgitación nasal de los líquidos, lo que puede favorecer neumonía por broncoaspiración¹⁰³⁻¹⁰⁵. Aunque no suele haber debilidad muscular distal, la MCI afecta de forma asimétrica tanto a la musculatura proximal como a la distal, especialmente a los músculos cuádriceps y a los flexores de la muñeca y de los dedos, lo que se traduce en caídas frecuentes y dificultad, por ejemplo, para hacer un nudo. La respuesta de este último grupo de pacientes al tratamiento es peor. La atrofia muscular puede aparecer en casos de enfermedad grave y evolucionada. Los reflejos musculotendinosos están preservados salvo en músculos intensamente atroficos.

Aparte de la afectación muscular, las MII, como comentamos anteriormente, se consideran enfermedades sistémicas, por tanto, presentan afectación en diferentes órganos y sistemas, que repasamos a continuación.

b) Afectación cutánea.

Las manifestaciones cutáneas aparecen sólo en la DM y acompañan o preceden a las manifestaciones musculares. Hay 2 lesiones (figura 3) que se consideran patognomónicas de DM: el eritema en heliotropo (coloración violácea de párpados superiores acompañados muchas veces de edema) y las pápulas de Gottron (áreas eritemato-descamativas e infiltradas que aparecen sobre la piel de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y distales). Pueden aparecer pápulas de aspecto similar en otras superficies de extensión, como codos o rodillas, y en cuero cabelludo, aunque de forma menos frecuente. También se observan, con frecuencia, otras lesiones en áreas fotoexpuestas (cara, cuello, espalda, escote y hombros, con los característicos signos “de la V” y “del chal” [figura 3]), por lo que se reconoce un cierto componente de fotosensibilidad¹⁰⁶. Pueden aparecer lesiones rojizas en la cara lateral superior de los muslos, que se conoce como signo de Holster (figura 4). Los dedos de las manos pueden adoptar un aspecto tosco por engrosamiento, agrietado y descamación de la piel y en la región periungueal aparecen telangiectasias e hipertrofia de cutículas con pequeños infartos hemorrágicos en su seno (figura 5; A, B). Este aspecto de las manos se conoce como manos “de mecánico”. En el cuero cabelludo, aparte del eritema descamativo y, a veces, psoriasiforme, puede producirse alopecia, habitualmente no cicatricial (figura 5C). Pueden aparecer úlceras cutáneas por vasculitis (figura 5D), calcinosis (depósitos subcutáneos de calcio) y paniculitis (inflamación grasa subcutánea). La calcinosis y la paniculitis tienen trascendencia sobre todo en la forma juvenil, aunque también se ha descrito en el adulto^{107,108}.



Figura 3. Lesiones características de la DM. A) Eritema en heliotropo. B) Pápulas de Gottron. C) Signo del chal.



Figura 4. Signo de Holster.



Figura 5. A) Megacapilares en el reborde ungueal. B) Hipertrofia de cutículas. C) Afectación del cuero cabelludo. D) Úlceras isquémicas en la DM.

Hay pacientes que tienen manifestaciones cutáneas sin evidencia de miopatía; si esta situación persiste al menos 2 años, se considera una DM amiopática o DM *sine* miositis. Algunos de ellos tienen datos de miopatía en las pruebas de imagen, en cuyo caso se habla de DM hipomiopática. Ambas variantes se agrupan bajo la denominación de DM clínicamente amiopática. Recientemente se ha descubierto un marcador muy específico de esta forma de DM: los anticuerpos anti-CADM-140 que, además, se asocian con gran frecuencia al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva¹⁰⁹. En algunos pacientes, cuya miositis se resuelve, se mantienen lesiones cutáneas activas

(que se convierten en el principal problema de la enfermedad) en cuyo caso se habla de DM posmiopática.

El diagnóstico diferencial entre las lesiones cutáneas de la DM y del lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) puede ser difícil. En la DM las lesiones se localizan sobre prominencias óseas o superficies de extensión, siendo pruriginosas, mientras que en el LECS tienden a producirse entre los nudillos y no produce picor. Además, en cuanto a la afectación facial, en la DM se afecta el surco nasogeniano y los párpados, áreas respetadas en el LECS. La biopsia cutánea no permite establecer diferencias. La inmunofluorescencia sería negativa en la DM y positiva en el LECS, pero en alrededor del 50% de los pacientes con LECS se obtienen resultados negativos y, por otra parte, puede proporcionar resultados falsamente positivos en la piel fotoexpuesta no lúpica. Las pruebas serológicas tampoco permiten una distinción clara. Sólo el 25-30% de los pacientes con DM son anti-Mi2 positivos y, aunque el 60-70% de los pacientes con LECS son anti-Ro positivos, este marcador también puede aparecer en pacientes con DM.

c) Afectación general.

Los síntomas generales consisten en fiebre, pérdida de peso, astenia, artralgias y fenómeno de Raynaud, sobre todo cuando se asocian a otras conectivopatías.

d) Afectación articular.

Las manifestaciones articulares consisten, fundamentalmente, en artralgias. La artritis es menos frecuente y, muy excepcionalmente, es erosiva (con excepción de la asociada en síndrome antisintetasa).

e) Afectación pulmonar.

El pulmón es el órgano interno que se afecta con mayor frecuencia, hasta casi en un 50% de los pacientes en una forma u otra¹¹⁰⁻¹¹⁵, pero predominantemente como neumopatía intersticial. Su instauración suele ser subaguda o crónica (hasta en el 45% de los pacientes con DM/PM, pero infrecuente en la MCI), y puede evolucionar a fibrosis pulmonar¹¹⁶⁻¹¹⁹. Los anticuerpos antisintetasa, en especial los anti-Jo-1 (antihistidil-ARNt sintetasa), que son los más frecuentes, suelen ser positivos, y se constituyen como marcador de un síndrome clínico (síndrome anti-sintetasa). El síndrome anti-sintetasa se caracteriza por miositis, neumopatía intersticial, una lesión característica en los dedos de la mano (manos de “mecánico”), fenómeno de Raynaud, artritis no erosiva y respuesta moderada al tratamiento. Igual que en la formas amioptáticas, se ha descrito la posibilidad de síndrome anti-sintetasa sin afectación muscular, como hemos podido comprobar en algunos pacientes de nuestra serie.

También puede aparecer neumonía por broncoaspiración como consecuencia de la debilidad de la musculatura orofaríngea.

En ocasiones, la neumopatía intersticial adquiere el máximo protagonismo y es el motivo de consulta. El sustrato anatomopatológico corresponde en la mayoría de los casos a una neumonía intersticial no específica (que suele adoptar un patrón radiográfico “en vidrio deslustrado”), aunque se han descrito casos de neumonía intersticial usual (cuyo aspecto radiológico es el de pulmón fibrótico “en panal”) o bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa focal (BONO). La TC de alta resolución, la valoración funcional respiratoria y el estudio del lavado broncoalveolar ayudan al diagnóstico, permitiendo delimitar el grado de afectación respiratoria y su progresión en el tiempo. La neumonitis intersticial aguda de curso fulminante es mucho menos frecuente; estos casos son negativos para los anticuerpos anti-sintetasa y su

sustrato patológico consiste en una lesión alveolar difusa; su pronóstico es malo a pesar de un tratamiento inmunosupresor intenso (figura 6). Esta forma se ha asociado al anticuerpo anti-CADM-140¹⁰⁹.

La musculatura respiratoria puede verse afectada también por la enfermedad, condicionando una insuficiencia respiratoria restrictiva que suele mejorar con el tratamiento de base de la miositis. La disminución de los valores de presión muscular inspiratoria (PIM) y espiratoria (PEM) es característica de esta situación.

El desarrollo de hipertensión arterial pulmonar es una rareza, si bien la hemos encontrado en algunos de nuestros pacientes; hay que considerarla en los casos que cursen con disnea y disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) a pesar de no modificarse la capacidad vital forzada (CVF). Más frecuente es la hipertensión pulmonar secundaria a fibrosis pulmonar¹⁰.

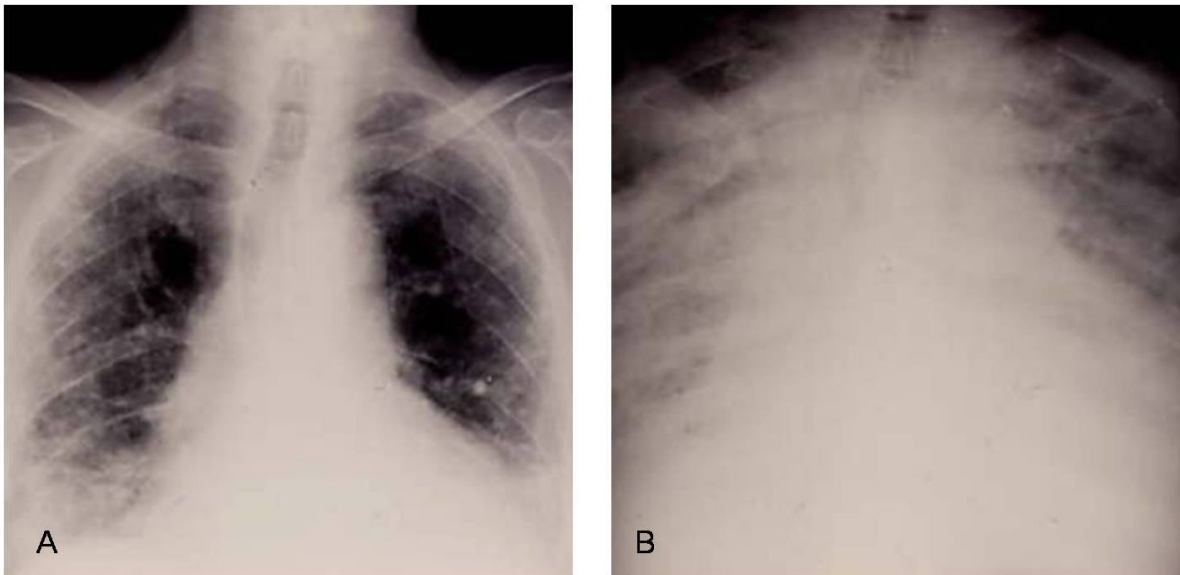


Figura 6. A) Fibrosis pulmonar en un paciente con PM. B) Evolución fulminante varias semanas después, comprobada por necropsia.

f) Afectación cardíaca.

El compromiso cardíaco es poco frecuente. Se describen casos de arritmia, insuficiencia cardíaca y miocarditis, que puede evolucionar a miocardiopatía dilatada y tiene mal pronóstico, siendo la principal causa de muerte en algunas series¹²⁰⁻¹²². Además del electrocardiograma, la ecocardiografía y la resonancia magnética (RM) cardíaca con gadolinio son las técnicas diagnósticas de imagen más utilizadas¹²³.

g) Afectación digestiva.

En cuanto a la afectación digestiva puede aparecer disfagia, aunque también se describen casos de pseudoobstrucción intestinal¹²⁴, neumatosis cistoidea intestinal¹²⁵ e isquemia intestinal por vasculitis¹²⁶ (figura 7), que puede determinar cuadros clínicos muy graves.

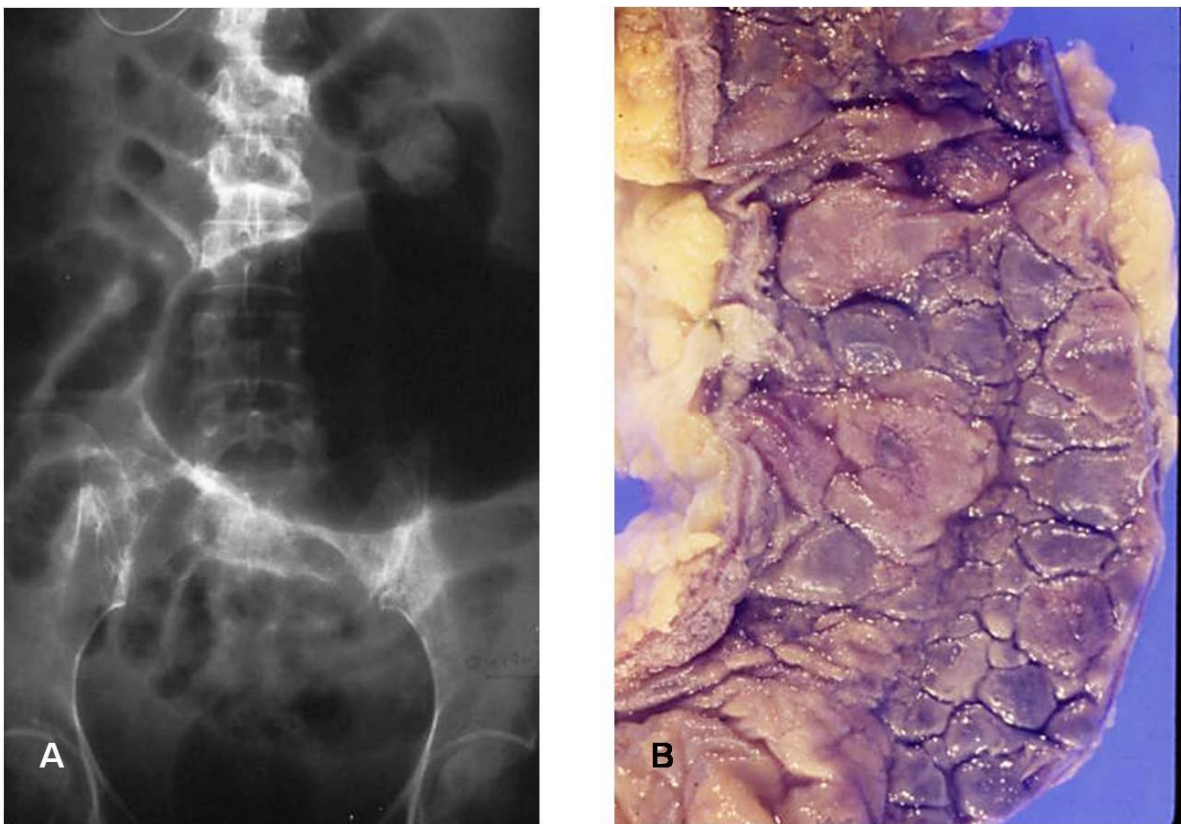


Figura 7. Vasculitis intestinal en un paciente con DM. A) Intensa dilatación de asas intestinales. B) Extensa necrosis intestinal en la necropsia.

1.7. Diagnóstico.

El diagnóstico se sospecha sobre la base de las características clínicas y se confirma por las pruebas de laboratorio (la elevación de la concentración sérica de enzimas musculares y/o mioglobina y la presencia de autoanticuerpos), la electromiografía y la biopsia muscular. Recientemente se ha introducido como herramienta útil en el proceso de diagnóstico diferencial de miopatías el estudio de RM.

Al igual que existía en la clasificación de las MII, se han desarrollado diferentes sistemas de criterios diagnósticos, siendo el formulado por Bohan y Peter¹⁴ el más extendido y útil en el ámbito clínico (a pesar de su antigüedad), y que incluye los siguientes criterios:

- 1.- Debilidad muscular proximal y simétrica (con disfagia y debilidad muscular respiratoria o sin ellas).
- 2.- Evidencia en la biopsia muscular de necrosis, fagocitosis, regeneración, atrofia perifascicular e infiltrado inflamatorio de células mononucleares en el intersticio celular.
- 3.- Elevación de las enzimas musculares en suero, especialmente creatinfosfocinasa (CK), pero también de aldolasa y transaminasas.
- 4.- Triada electromiográfica:
 - a) unidades motoras polifásicas, cortas y pequeñas.
 - b) fibrilaciones, ondas positivas e irritabilidad insercional.
 - c) descargas repetitivas de alta frecuencia.
- 5.- Lesiones cutáneas patognomónicas de DM: eritema en heliotropo y pápulas de Gottron.

En caso de utilización de los criterios de Bohan y Peter, se considerará:

- DM:

- * Definitiva: 3 criterios del 1 al 4, junto con el criterio 5.
- * Probable: 2 criterios del 1 al 4, junto con el criterio 5.
- * Posible: 1 criterio del 1 al 4, junto con el criterio 5.

- PM:

- * Definitiva: los 4 primeros criterios.
- * Probable: 3 criterios de los 4 primeros.
- * Posible: 2 criterios de los 4 primeros.

La aplicación estricta de este sistema permitiría establecer el diagnóstico de DM sin confirmación histológica, existiendo el riesgo de clasificar erróneamente la enfermedad.

Otro sistema de criterios diagnósticos es el elaborado por Targoff et al¹²⁷:

- 1.- Debilidad muscular proximal y simétrica.
- 2.- Elevación sérica no sólo de la CK, sino también de aldolasa, GOT/GPT y LDH.
- 3.- Patrón miopático en el electromiograma.
- 4.- Cambios anatomopatológicos compatibles con miositis (infiltrado inflamatorio en músculo esquelético con degeneración o necrosis de las fibras musculares; fagocitosis activa; núcleo central o evidencia de regeneración activa).
- 5.- Algunos de los autoanticuerpos específicos de miositis: anti-sintetasa o anti-Jo-1, anti-Mi-2 o anti-SRP.
- 6.- lesión cutánea típica: eritema en heliotropo, pápulas de Gottron o eritema en las superficies de extensión de las extremidades en codos y rodillas.

Cuando se utilizan los criterios de Targoff, se considerará:

- Posible MII: si se cumplen 2 criterios.
- Probable MII: si se cumplen 3 criterios.
- Definida MII: si se cumplen 4 criterios.

Si se usa el sistema de Targoff et al, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones:

- * Los pacientes que presenten el criterio 6 serán clasificados como DM.
- * Los pacientes que presenten en la biopsia muscular miositis con cuerpos de inclusión, serán clasificados como MCI.
- * La presencia en la RM muscular de cambios compatibles con inflamación muscular, puede sustituir a cualquiera de los criterios 1 y 2.

Dalakas¹⁰⁴ ha propuesto un nuevo sistema de criterios (tabla 4) que incluye datos inmunopatológicos y requiere la expresión de moléculas HLA de clase I en las fibras musculares, dato de alta especificidad diagnóstica (>95%) que no se modifica con el tratamiento.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de MII (modificado de Dalakas)

Criterio	Polimiositis		Dermatomiositis		DM amiopática
	Definitivo	Probable	Definitivo	Probable	Definitivo
Debilidad muscular miopática	Sí*	Sí*	Sí*	Sí*	No ⁺
Hallazgos electromiográficos	Miopatía	Miopatía	Miopatía	Miopatía	Miopatía o no específica
Enzimas musculares	Elevadas ^{&}	Elevadas ^{&}	Elevadas ^{&} o normales	Elevadas ^{&}	Elevadas [#] o normales
Hallazgos en la biopsia muscular	Inflamación primaria con complejos CD8/CMH-1 y sin vacuolas	Expresión generalizada del CMH-1, pero sin vacuolas ni infiltrados de CD8	Infiltrados perifasciculares, perimisiales o perivasculares; atrofia perifascicular	Infiltrados perifasciculares, perimisiales o perivasculares; atrofia perifascicular	No específico o diagnóstico para DM (miopatía subclínica)
Rash o calcinosis	Ausente	Ausente	Presente	No detectado	Presente

*Debilidad muscular miopática, afectando a la musculatura proximal más que a la distal, respetando musculatura orbitaria y facial. Se caracteriza por un inicio subagudo (semanas o meses) y de rápida progresión en pacientes sin historia familiar de enfermedad neuromuscular, sin exposición a medicamentos o tóxicos que produzcan miopatías metabólicas. ⁺Aunque la fuerza muscular es aparentemente normal, muchos pacientes refieren fatiga, mialgias y pérdida de la resistencia muscular. [&]Hasta 50 veces el valor normal. [#]Hasta 10 veces el valor normal.

Aparte de los sistemas de criterios diagnósticos mencionados, no hay que olvidar que la historia clínica o anamnesis es la parte más importante de la exploración clínica, estimándose que por sí sola permite efectuar un diagnóstico correcto en el 50% de las enfermedades en Medicina Interna¹²⁸. Por tanto, aunque sea un tópico, la anamnesis y una exploración física sistemática y completa es la base del diagnóstico, naturalmente seguidas y auxiliadas por los otros procedimientos, que no en balde son conocidos como complementarios y cuya aplicación, ponderada y discriminada, ha de hacerse en base a la información proporcionada por los básicos¹²⁸. Esto, nos va a permitir inicialmente descartar el uso de fármacos o drogas que puedan inducir una miopatía como la penicilamina¹²⁹ o la hidroxiurea¹³⁰⁻¹³³, o bien detectar la presencia de síntomas y signos asociados a enfermedades autoinmunes o neoplasias. Una vez realizada la evaluación inicial y, ante una sintomatología sugestiva (fundamentalmente alteraciones cutáneas y debilidad muscular), se decidirá cuáles son las pruebas diagnósticas más adecuadas para confirmar la sospecha clínica de MII.

a) Pruebas de laboratorio

Lo más característico es la elevación de las enzimas musculares, como son la creatincinasa (CK), transaminasas, lactato deshidrogenasa (LDH) o aldolasa y mioglobina. De todas ellas, la CK es la más sensible. Suele haber niveles muy elevados en la DM y PM y, en menor cuantía, en la MCI, aunque puede darse el caso de que éstos sean normales o casi normales¹³⁴⁻¹³⁷, por ejemplo, en la DM amiopática, en pacientes con atrofia muscular importante con enfermedad muy evolucionada y en los casos de desarrollo de miopatía esteroidea durante las primeras semanas de tratamiento. Por tanto, los niveles hemáticos de las enzimas musculares no se correlacionan necesariamente con la alteración de la fuerza muscular. También aumenta la velocidad

de sedimentación globular (VSG). Además, como se dijo anteriormente, los ANA son positivos en más del 50% de los pacientes y se detectan anticuerpos específicos de miositis hasta en el 20%⁵⁴⁻⁵⁸. A su vez, se ha observado que existe una estrecha correspondencia entre determinados marcadores genéticos, grupos de anticuerpos específicos de miositis y determinados cuadros clínicos:

- DRw52 se asocia a dos variantes de anticuerpos específicos de miositis, como son los anticuerpos antisintetasa y los anticuerpos frente a partícula reconocedora de señal (SRP).

* Los anticuerpos antisintetasa incluyen varias especificidades (anti-jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Zo y tirosil-tRNA sintetasa). Estos pacientes suelen responder moderadamente a los tratamientos pero, en ellos, es frecuente la corticodependencia.

* El anticuerpo anti-SRP se asocia a miositis grave aguda refractaria al tratamiento, frecuentemente con participación cardíaca y puede ser un marcador de miositis necrosante. La respuesta al tratamiento suele ser mala y se describe alta mortalidad¹³⁸.

- DRw53 se asocia frecuentemente a anticuerpos anti-Mi2 y anti-MAS.

* Anti-Mi2 es un marcador relativamente específico de DM típica¹³⁹ y se asocia a pronóstico favorable. Se detecta en un 4-14% del total de pacientes con MII¹⁴⁰.

* Anti-MAS se asocia a miositis aguda relacionada con ingesta alcohólica.

Se han descrito otros anticuerpos específicos de miositis que, actualmente, no se utilizan en la práctica clínica habitual, aunque sí en el ámbito de la investigación:

- * Anti-p155/140: se ha identificado como marcador específico de la DM asociada a cáncer.
- * Anti-SAE: se asocia a un fenotipo clínico caracterizado por una afectación cutánea extensa con desarrollo de miositis grave unos meses más tarde.
- * Anti-CADM-140: se asocia a DM clínicamente amiopática, con mayor riesgo de desarrollar daño alveolar agudo.

b) Electromiografía

El electromiograma registra la actividad eléctrica muscular que, en casos de miopatía, presenta alteraciones muy características conocidas como patrón miopático (potenciales polifásicos de baja amplitud o voltaje y corta duración, aumento de la actividad fibrilar espontánea y descargas repetitivas). Hay que tener en cuenta que este patrón miopático no es específico de miositis. Además, entre un 10 y un 15% de los pacientes con MII pueden tener un EMG normal o no concluyente.

c) Resonancia magnética

La RM puede ser útil para distinguir entre inflamación (sugerida por la existencia de edema) del daño irreversible (indicado por fibrosis y calcificación). Por tanto, nos sirve para seleccionar áreas de biopsia¹⁴¹, además de para monitorizar la evolución y respuesta al tratamiento¹⁴².

d) Biopsia muscular

Para algunos autores, la biopsia muscular es el patrón oro como prueba diagnóstica en las MII^{1,7,143}, sin embargo, hay que tener en cuenta que el uso previo de glucocorticoides (durante al menos 2 semanas) y la afectación parcheada de la enfermedad, pueden

llevarnos al resultado de una biopsia negativa. Otros autores, para solventar este problema, consideran la realización previa de una RM para llevar a cabo la biopsia sobre los músculos identificados como alterados¹⁴⁴. Usualmente la biopsia se toma de los músculos vasto lateral, deltoides o bíceps braquial, verificando que el músculo no muestre atrofia severa. La muestra debe procesarse en un laboratorio donde puedan efectuarse técnicas histológicas e histoquímicas pertinentes, incluyendo la tinción inmunohistoquímica para complemento (C5b-C9) y antígenos del complejo principal de histocompatibilidad^{145,146}.

1.8. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es amplio¹⁴⁷ e incluye enfermedades neuromusculares, endocrinopatías, tóxicas, secundarias a procesos sépticos, enfermedades metabólicas y otras enfermedades sistémicas como lupus eritematoso o polimialgia reumática (tabla 5).

Tabla 5. Diagnóstico diferencial de MII.

Inflamatorias	Dermatomiositis, polimiositis, miositis con cuerpos de inclusión, conectivopatías, vasculitis.
Trastornos endocrinológicos	Hipo o hipertiroidismo, hiperfunción adrenocortical, diabetes mellitus con infarto muscular, síndrome de Cushing, acromegalia, enfermedades de las paratiroides.
Trastornos electrolíticos	Hipopotasemia, hipo/hipercalcemia, hipomagnesemia, hipo/hipernatremia.
Fármacos	Estatinas, zidovudina, alcohol, colchicina, corticoides, cocaína, heroína, penicilamina, ciclosporina, antimaláricos, tamoxifeno, diclofenaco.
Infecciones	VIH, influenza, cosackie, adenovirus, VHC, Epstein-Barr, toxoplasmosis, triquinosis.
Enfermedades neuromusculares	Distrofias musculares, miastenia gravis, Eaton-Lambert, amiotrofia, miopatías congénitas, distrofias miotónicas.
Miopatías metabólicas	Enfermedad por depósito de glucógeno, miopatías mitocondriales, parálisis periódica familiar, hipovitaminosis D, por acúmulo de lípidos.
Miscelánea	Inyecciones intramusculares, actividad física extenuante, polimialgia reumática, fibromialgia, sarcoidosis, miopatía del enfermo crítico, hipertermia, convulsiones prolongadas, síndrome eosinofilia-mialgia, síndromes paraneoplásicos, miositis osificante.

1.9. Pronóstico

El pronóstico de los enfermos con MII ha mejorado considerablemente en los últimos años, debido a la disponibilidad de mayor número de inmunosupresores y a un mejor control de las diversas complicaciones asociadas, fundamentalmente las infecciones. Sin embargo, éstas, sobre todo las respiratorias, siguen siendo la principal causa de muerte, generalmente secundarias a aspiraciones o a la inmunosupresión crónica inducida por la medicación¹⁴⁸. Es importante identificar de manera temprana el compromiso cardíaco y pulmonar, ya que comportan peor pronóstico. La presencia de ciertos autoanticuerpos relacionados con afectación visceral también se correlaciona con un peor pronóstico. Otros factores que se han relacionado con peor pronóstico son el sexo femenino, la raza negra, la asociación con neoplasias, la edad tardía al inicio de la enfermedad, las formas clínicas muy floridas como presentación inicial, retraso del tratamiento, las formas recalcitrantes, la presencia de disfagia, edema, fiebre, anorexia, lesiones ulceradas y de manos de “mecánico”¹⁴⁹⁻¹⁵².

1.10. Tratamiento

El tratamiento de las MII se basa en el empleo de glucocorticoides e inmunosupresores. Inicialmente es recomendable el reposo, pero se debe programar un régimen de ejercicios de forma precoz, que comience 2-3 semanas después del tratamiento farmacológico. Para el tratamiento médico de la inflamación cutánea (no muy intensa) y articular son eficaces, en primera línea, los antipalúdicos, bajas dosis de glucocorticoides y metotrexato, así como antiinflamatorios no esteroideos en caso de artritis. Si existe disfagia, una medida apropiada es elevar el cabecero de la cama, así como espaciar más el período de tiempo entre las comidas y el momento de acostarse. Para el tratamiento de las calcificaciones cutáneas se han utilizado fármacos

anticoagulantes orales a dosis muy bajas, como la warfarina, bifosfonatos o antagonistas del calcio (diltiazem); la respuesta, favorable en muchos casos, suele ser muy lenta. A veces es necesario recurrir a la cirugía. Cuando el fenómeno de Raynaud es muy intenso y, sobre todo, cuando da lugar a lesiones de los tejidos, es necesario seguir una serie de medidas:

- Protección contra el frío y cambios bruscos de temperatura.
- Suprimir el consumo de tabaco.
- Control del resto de los factores de riesgo cardiovascular.
- Evitar determinados medicamentos que pueden provocar espasmos vasculares (betabloqueantes y ergotamínicos).
- Uso de medicamentos adecuados para el control de los síntomas cuando todo lo anterior falla, como los calcioantagonistas (nifedipino) y los prostanoides orales (misoprostol) o en perfusión por vía endovenosa.
- Tratamiento cuidadoso de las úlceras.

La rehabilitación muscular (y respiratoria en pacientes con síndrome antisintetasa) es fundamental en las fases de convalecencia.

En el caso de la afectación muscular (y cutánea grave), los glucocorticoides, a dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día, por vía oral, son muy eficaces y de efecto rápido, pero por sí solos son incapaces de lograr una respuesta mantenida en menos de la mitad de los pacientes. Además, hay que tener en cuenta los numerosos efectos secundarios que pueden provocar. En los brotes muy agudos suelen emplearse también bolos de glucocorticoides (1 g de metilprednisolona al día durante 3-5 días) junto con otras alternativas.

La elección del inmunosupresor se hace de manera empírica y depende de la experiencia del equipo médico, así como de la seguridad del fármaco. Ya en 1980, un

ensayo controlado mostró el beneficio de la azatioprina¹⁵³, cuya dosis habitual es de 1-3 mg/kg. Metotrexato se empleó mucho para el tratamiento de la inflamación muscular (por vía oral o intramuscular), pero, al igual que a azatioprina, ha sido desplazado por otros agentes, aunque continúa siendo muy eficaz para las lesiones cutáneas. Ciclosporina¹⁵⁴ y tacrolimus (actúan bloqueando, selectivamente, la actividad de los linfocitos T) son útiles en el control de la sintomatología muscular y, junto con ciclofosfamida, constituyen las principales opciones terapéuticas en la afectación intersticial pulmonar¹⁵⁵. El micofenolato de mofetilo y el ácido micofenólico pueden utilizarse cuando fracasan estas estrategias terapéuticas¹⁵⁶. También las inmunoglobulinas intravenosas han resultado eficaces en diversos estudios¹⁵⁷⁻¹⁶², siendo muy adecuadas a dosis muy elevadas (de unos 300-500 mg por kg de peso al día, durante 3-4 días) para los pacientes con brotes muy agudos con afectación cutánea grave o con movilidad muscular intensamente disminuida. Aunque su efecto es transitorio, con ellas se puede conseguir una rápida mejoría, mientras que otros medicamentos de acción más prolongada pero de inicio más lento, como los inmunosupresores, comienzan a hacer efecto. Algunos grupos emplean dosis periódicas (semestrales o trimestrales) de inmunoglobulinas.

El manejo clínico puede estar dificultado por una falta de respuesta adecuada a los glucocorticoides y a los fármacos inmunosupresores. Actualmente, los denominados “tratamientos biológicos” están en pleno desarrollo. Sus representantes más conocidos son los agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Dentro del grupo de medicamentos biológicos se encuadra el rituximab (RTX), anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, una molécula expresada exclusivamente por los linfocitos B. El anticuerpo es una inmunoglobulina IgG1 kappa quimérica que contiene

secuencias variables de cadenas ligeras y pesadas murinas y secuencias de regiones constantes humanas.

RTX se une de manera específica al antígeno CD20, el cual regula el proceso de activación de la iniciación y diferenciación del ciclo celular. El antígeno CD20 se expresa en linfocitos pre-B, normales y malignos, y linfocitos B maduros. Por tanto, RTX determina la depleción de los linfocitos B de sangre periférica, ganglios linfáticos y médula ósea, pero respeta a las células precursoras hematopoyéticas, fase pro-B de los linfocitos, células plasmáticas y tejidos normales¹⁶³. En consecuencia, los niveles medio de IgG, IgM e IgA se mantienen, generalmente, dentro de los límites de la normalidad. El desarrollo de anticuerpos humanos frente a RTX es poco común^{163,164}. Se ha informado de la pérdida de la expresión del antígeno CD20 en los linfocitos B durante o después del tratamiento con RTX¹⁶⁵.

La administración de RTX puede desencadenar reacciones infusionales. Para reducir su incidencia y gravedad, se aconseja premedicación con glucocorticoides, paracetamol y antihistamínicos. Cuando se produce una reacción infusional grave, se debe detener la infusión y administrar los cuidados necesarios. Una vez resuelta, se puede reanudar la infusión al 50% de la velocidad previa.

RTX no debe administrarse a mujeres embarazadas, salvo cuando los posibles beneficios sean superiores a los riesgos potenciales. Las mujeres en edad de gestación deberán emplear métodos seguros de control de la natalidad durante el tratamiento y hasta 12 meses después de concluido el mismo. La lactancia materna debe interrumpirse durante el tratamiento y hasta 12 meses después de concluirlo¹⁶³.

Se han comunicado varias experiencias favorables con RTX, aisladas o en pequeñas series de pacientes¹⁶⁵⁻¹⁷⁷.

Comunicamos nuestra experiencia con RTX en el tratamiento de pacientes con MII que no habían respondido a otros tratamientos. Se trata de la serie más extensa que conocemos que se ha publicado procedente de un único servicio (aunque con posterioridad se ha reportado otra, ligeramente más numerosa pero, a diferencia de la nuestra, correspondiente a un registro multicéntrico y que comentaremos).

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- 1) Evaluar la eficacia de RTX en un grupo de pacientes con MII resistentes a glucocorticoides e inmunosupresores.
- 2) Evaluar la seguridad de RTX en esta indicación.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio prospectivo abierto no controlado de la eficacia de RTX en pacientes con MII resistentes a tratamientos convencionales, controlados por una unidad especializada de un hospital de tercer nivel.

El período de recogida de pacientes comienza el 10 de Agosto de 2004, fecha en que se trató con RTX al primer paciente con esta enfermedad refractaria a tratamiento convencional y finaliza el 31 de Enero de 2011.

Hasta entonces se trataron 21 pacientes: 12 con DM, 6 con PM, 2 con síndrome de superposición polimiositis-esclerodermia (PM-ES) y 1 con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). En todos los casos el diagnóstico se ajustó a los criterios aceptados por la comunidad internacional^{14,178,179}.

Hasta la fecha, tan sólo se han publicado casos aislados o series muy cortas de pacientes con miopatías tratados con RTX (hoy por hoy se trata además de una indicación *off-label*). En nuestro caso, hemos conseguido reclutar un total de 21 casos, cifra mucho más alta que la que aparece en cualquiera de las publicaciones existentes hasta el momento de cerrar la recogida de datos y con un tiempo de observación mucho más largo. Con posterioridad, no obstante, se publica un serie ligeramente mayor (con 30 pacientes) pero procedente de un estudio multicéntrico (recogidos entre 82 centros) que analizaremos en la Discusión.

Nuestro estudio es abierto por la naturaleza de su planteamiento y los criterios de selección de los pacientes; no pretendemos comparar la eficacia del tratamiento con RTX frente a tratamiento convencional en pacientes “naive”, en primera línea, mediante

estudio cruzado sino analizar el porcentaje de respuesta a RTX en un grupo de pacientes que, en el 100 % de los casos (criterio de selección) han sido resistentes o intolerantes a tratamiento con citostáticos convencionales. Siguiendo las indicaciones actuales de las guías de tratamiento, concretamente las del Grupo Español de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) dependiente de la Sociedad Española de Medicina Interna [SEMI]: *Recomendaciones sobre el uso off label de rituximab en enfermedades autoinmunes sistémicas 2009* (http://www.fesemi.org/grupos/otros/publicaciones/guia_rituximab_2009.pdf), la utilización de fármacos biológicos está indicada en pacientes resistentes o intolerantes a tratamiento inmunosupresor convencional. Los pacientes de nuestro estudio, como ya hemos dicho, cumplen con dicha premisa por lo que no cabe la aplicación previa de estadísticos de comparación de eficacia (dado que, por definición, la eficacia es “0” para el tratamiento convencional en este número de pacientes) para escoger la “n” y consideramos suficiente el número de pacientes reclutados para obtener resultados fiables.

No obstante, si consideramos que el porcentaje de respuesta en el primer tratamiento (convencional) es, por definición, “0” y esperamos conseguir con RTX una respuesta mantenida durante un mínimo de un año del 50 %, el número mínimo necesario de pacientes, en un estudio cruzado, puede calcularse empleando un programa informático elaborado por nosotros aplicando el siguiente estadístico para cálculo de tamaño muestral:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \times \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \times \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2^2(1-p_2)}]^2}{p_1 - p_2}$$

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras.

Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo α deseado.

Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo β deseado.

p_1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.

p_2 = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.

p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2 .

Si consideramos:

Que se trata de un estudio cruzado (cada paciente será sometido a ambos regímenes).

Que con el tratamiento habitual tasa de recaídas (en tantos por uno) es de 0 (por definición ya que la condición sine qua non es fracaso terapéutico).

Que con la nueva opción se estima que puede descender a 0,5.

Que el error α y β aceptado será de 0,05 y 0,1 respectivamente.

Que realizamos el cálculo a 1 cola (ya que un planteamiento a dos colas es absurdo dado que es imposible que el tanto por uno de respuesta a RTX sea <0).

En esas condiciones el número mínimo necesario de pacientes será de 17 pacientes (inferior al número de pacientes ya reclutados).

Se consideró enfermedad resistente aquella con alteraciones características (musculares, cutáneas y/o respiratorias) que no habían respondido favorablemente o habían recurrido tras tratamiento con glucocorticoides y al menos, un inmunosupresor.

El esquema de tratamiento consistió en la administración de 4 infusiones de 375 mg/m² de RTX los días 0, 7, 14 y 21, asociados a ciclofosfamida por vía intravenosa (i.v.; 750 mg los días 2 y 16) y glucocorticoides (deflazacort a dosis de 60 mg/día durante 1-2 meses, y posterior ajuste de dosis según la evolución en cada caso). Antes de cada dosis de RTX se administraron 5 mg i.v. de dexclorfeniramina, 1 g i.v. de paracetamol y una dosis extra de glucocorticoides (60 mg i.v. de metilprednisolona) como premedicación para prevenir reacciones infusionales. En todos los caso, siguiendo las indicaciones del Comité Ético de nuestro Hospital, se solicitó la autorización para la administración de RTX como medicación de uso “off label”, junto con el consentimiento informado del paciente.

Se evaluó la evolución clínica y la tolerancia al tratamiento en todos los pacientes antes de la administración de cada dosis de RTX y, de forma protocolizada, en situación basal y 1, 6 y 12 meses tras la finalización del tratamiento con RTX. Además, se controló a todos los pacientes con la periodicidad requerida en cada caso. El protocolo de evaluación incluyó revisión de la historia clínica, valoración evolutiva, exámenes complementarios y recogida de posibles efectos adversos. Los exámenes complementarios incluyeron hemograma, urea, creatinina, enzimas hepáticas, fermentos musculares, mioglobina, proteinograma, inmunoglobulinas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y recuento de linfocitos B, en todos los casos, y otras determinaciones indicadas según el tipo de miopatía inflamatoria y la afección orgánica en cada paciente. En caso de afección respiratoria se monitorizaron los valores de PIM, DLCO, CVF y CVF/volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). También se realizó el balance muscular a todos los pacientes de forma protocolizada

(basal y 1, 6 y 12 meses tras finalizar el tratamiento), según la escala MRC¹⁸⁰ (Medical Research Council):

0. Ausencia de movimiento.
1. Tan solo un conato de movimiento (contracción) que se ve o se palpa en el músculo.
2. El músculo mueve la articulación si se elimina la gravedad.
- 3-. El músculo no puede moverse contra resistencia, pero moviliza la articulación, aunque no logra moverse en toda la extensión de su rango mecánico.
3. El músculo no puede moverse contra resistencia, pero moviliza la articulación *por completo* en contra de la gravedad (en la rodilla hasta 10 basta con 10 grados).
4. El músculo es débil pero es capaz de mover la articulación contra la combinación de la gravedad y alguna resistencia.
5. Fuerza normal.

Se evaluó la eficacia de RTX en función de la evolución de las manifestaciones clínicas para las que se estableció la indicación. Se definió la remisión como mejoría de las alteraciones que motivaron el tratamiento. La remisión se consideró completa en caso de retorno de dichas alteraciones a la situación basal previa, y parcial en caso de mejoría incompleta pero significativa: reducción superior al 50% de los niveles de creatinquinasa (CK) y mioglobina y aumento de al menos 1 grado en la escala de fuerza muscular para los pacientes con miopatía, y reducción de la intensidad y extensión de las lesiones en piel para los pacientes con lesiones cutáneas. De forma similar, se consideró remisión completa de la neumopatía el retorno de la CVF al nivel basal

previo $\pm 10\%$, y remisión parcial la mejoría de la CVF superior al 10% del valor al inicio del tratamiento en caso de no cumplirse el criterio de remisión completa.

Para el análisis estadístico se empleó, cuando fue preciso, el test de la *t* de Student para muestras apareadas en el caso de variables cuantitativas y el test de *ji* al cuadrado en caso de variables cualitativas. Se consideró significativo un valor de *p* menor de 0,05.

4. RESULTADOS

Se trató a 21 pacientes: 17 mujeres (80,9%) y 4 hombres (19,1%). Su edad media era 52,7 años (rango 23 – 78, desviación estándar -DE- 16,6 años). Su diagnóstico era DM en 12 casos, PM en 6, síndrome de superposición PM-ES en 2 (uno de ellos tenía, además, una púrpura trombocitopénica idiopática) y EMTC en 1. El tiempo medio de evolución era 5,1 años (extremos 1 – 16, DE 4,6). Ocho pacientes tenían anticuerpos anti-Jo-1 positivos, como marcador de síndrome antisintetasa.

La indicación de tratamiento con RTX se estableció por afectación muscular aislada en 19 ciclos, afectación muscular y lesiones cutáneas en 9, lesiones cutáneas aisladas en 5 y neumopatía restrictiva aislada en 1.

El tratamiento se repitió en 10 pacientes con respuesta favorable al primer ciclo por recurrencia de la actividad clínica (6 con DM y 4 con PM, una de ellas con superposición PM-ES) y en 3 pacientes hubo que administrar un tercer ciclo con respuesta favorable tras el segundo ciclo (todos con PM, incluido el paciente con superposición PM-ES), de nuevo por recurrencia de la actividad clínica, por lo que el número total de ciclos de tratamiento fue de 34.

El número medio de fármacos utilizados previo al tratamiento con RTX fue 4 fármacos (rango 2 – 7).

Estos datos se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Características basales de los pacientes.

Caso	Sexo	Edad (años)	Forma miopatía	Indicación RTX	Fracasos terapéuticos previos
1	M	58	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR	GC + CF
2	M	47	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR + LESIONES CUTÁNEAS	AP + LF + CS + MTX + GC + ET
3	M	51	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR + LESIONES CUTÁNEAS	CG + CF
4	M	77	PM	AFECTACIÓN MUSCULAR	GC + Ig + CF + CS.
5	M	26	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR + LESIONES CUTÁNEAS	GC + CF
6	M	35	DM	LESIONES CUTÁNEAS	CS + CF + MTX + ET + MF.
7	M	63	PM	AFECTACIÓN MUSCULAR	GC + CS + CF
8	M	34	PM	AFECTACIÓN MUSCULAR	GC + CF + Ig + MTX + AZA + CS.
9	M	24	PM (EMTC)	AFECTACIÓN MUSCULAR	CG + CF + AP + MTX
10	M	23	PM-ES + PTI	AFECTACIÓN MUSCULAR	GC + Ig + CF + CS.
11	M	38	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR + LESIONES CUTÁNEAS	GC + CS + AP + MTX
12	V	72	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR + LESIONES CUTÁNEAS	GC + AP + MTX + CF
13	V	54	DM	1º AFECTACIÓN MUSCULAR, 2º LESIONES CUTÁNEAS	GC + CF
14	V	73	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR + LESIONES CUTÁNEAS	GC + CF
15	M	72	PM	AFECTACIÓN MUSCULAR	CS + AZA + CF + MF + Ig + GC
16	M	58	PM-ES	AFECTACIÓN MUSCULAR	GC + CS + CF + MF
17	M	59	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR + LESIONES CUTÁNEAS	GC + CF + Ig
18	V	52	DM	AFECTACIÓN MUSCULAR	GC + MTX + AP + Ig + CS + CF + ET
19	M	69	PM	REDUCCIÓN SIGNIFICATIVA FVC	GC + CF.
20	V	54	DM	LESIONES CUTÁNEAS	GC + CF + MTX + AP
21	M	45	PM	AFECTACIÓN MUSCULAR	GC + CF + CS + AP

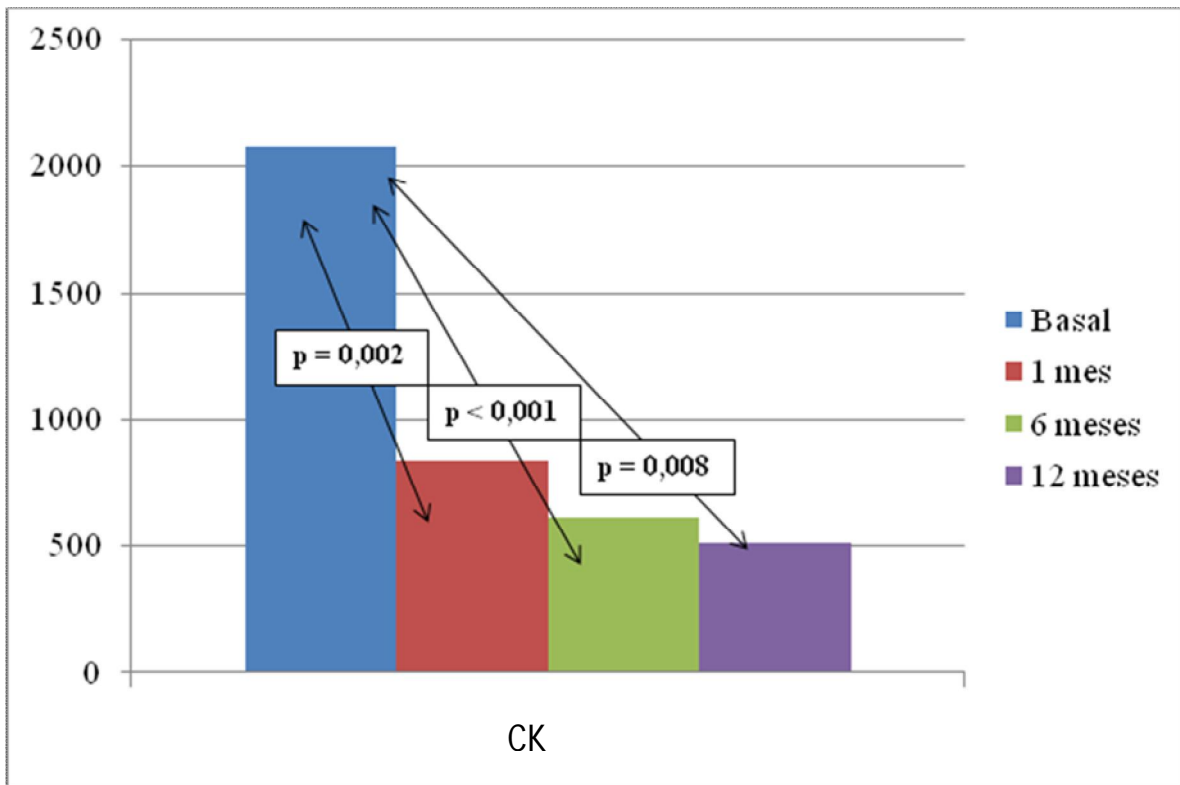
M: mujer; V: varón; DM: dermatomiositis; PM: polimiositis; PM-ES: superposición polimiositis-esclerodermia; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; PTI: púrpura trombopénica idiopática; FVC: capacidad vital forzada; GC: glucocorticoides; CF: ciclofosfamida; CS: ciclosporina; MTX: metotrexate; AP: antipalúdicos; LF: leflunomida; MF: micofenolato; Ig: inmunoglobulinas; AZA: azatioprina; ET: etanercept.

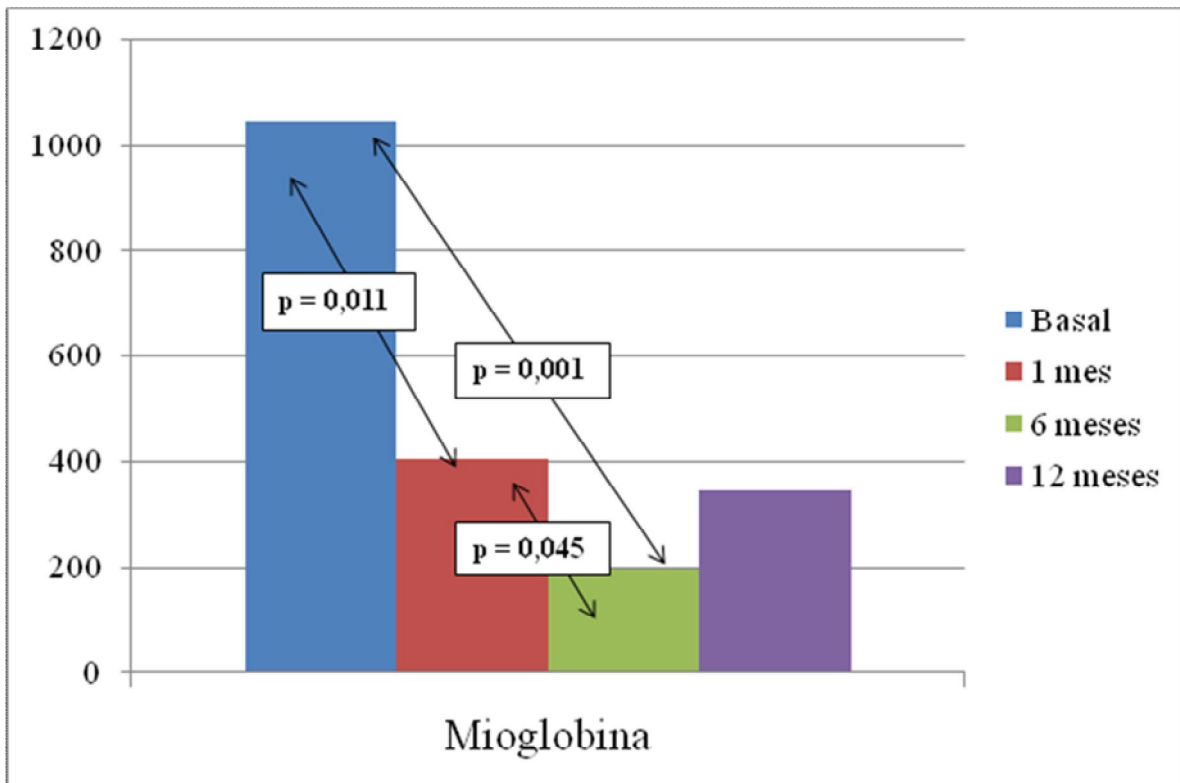
Se cumplimentó la evaluación 1, 6 y 12 meses después del tratamiento en el 100, 91'2 y 73'5% de ciclos, respectivamente. Se alcanzó remisión total o parcial 1,6 y 12 meses en el 64'7, 93'5 y 68% de ciclos, respectivamente. El porcentaje global de respuestas, así como de respuestas parciales y completas, se resume en la tabla 7.

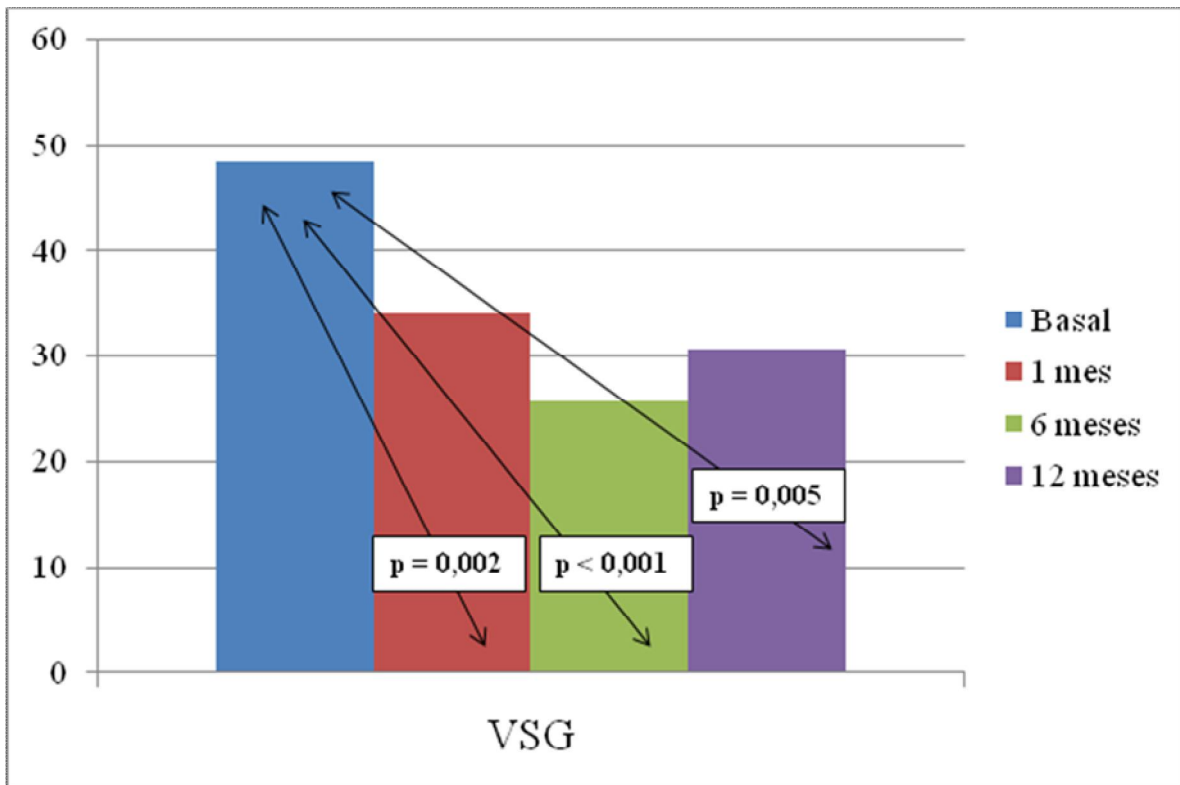
Tabla 7. Respuestas parciales y totales.

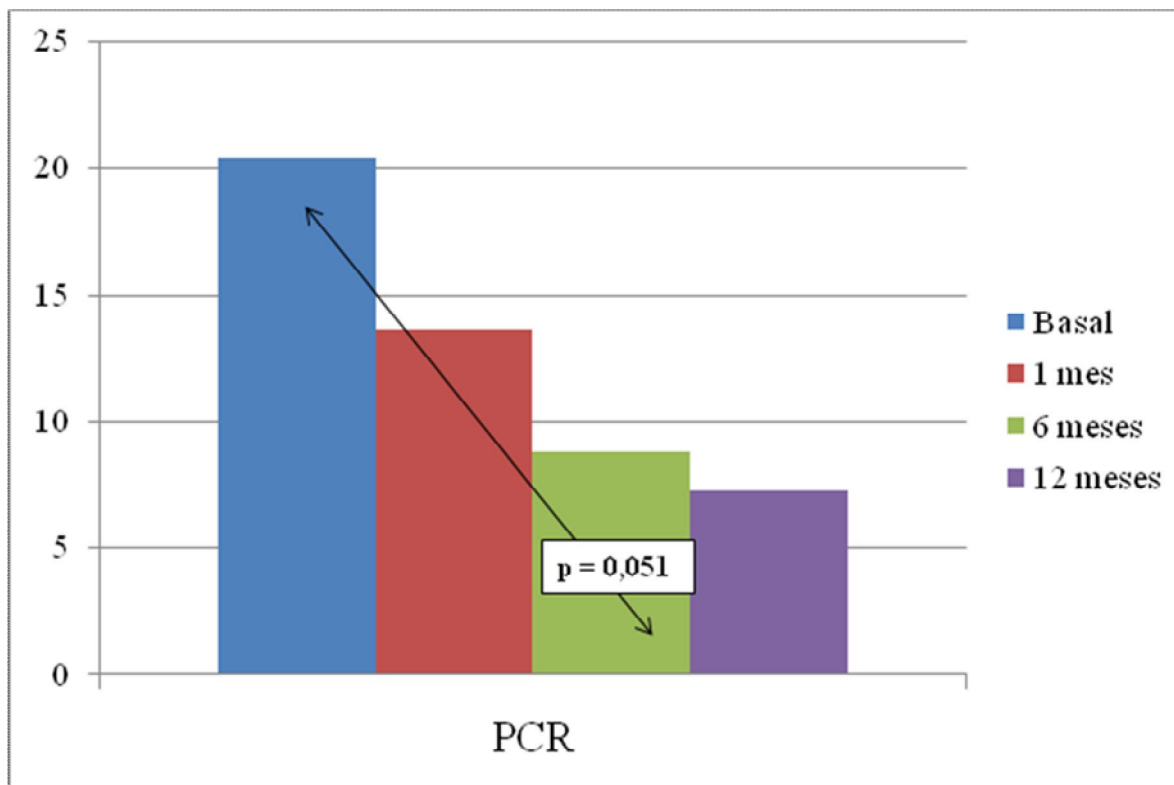
	1 mes	6 meses	12 meses
Ciclos evaluados	34 (100%)	31 (91'2%)	25 (73'5%)
Ciclos con remisión parcial	18 (52'9%)	18 (58'1%)	7 (28%)
Ciclos con remisión total	4 (11'8%)	11 (35'5%)	10 (40%)
Ciclos con remisión parcial o total	22 (64'7%)	29 (93'5%)	17 (68%)

Los valores de CK, mioglobina y VSG se redujeron significativamente en respuesta al tratamiento (gráficas 1, 2 y 3), mientras que los valores de PCR mostraban una tendencia a la reducción, aunque no significativa (grafica 4).

Gráfica 1. Valores de CK (mU/ml).

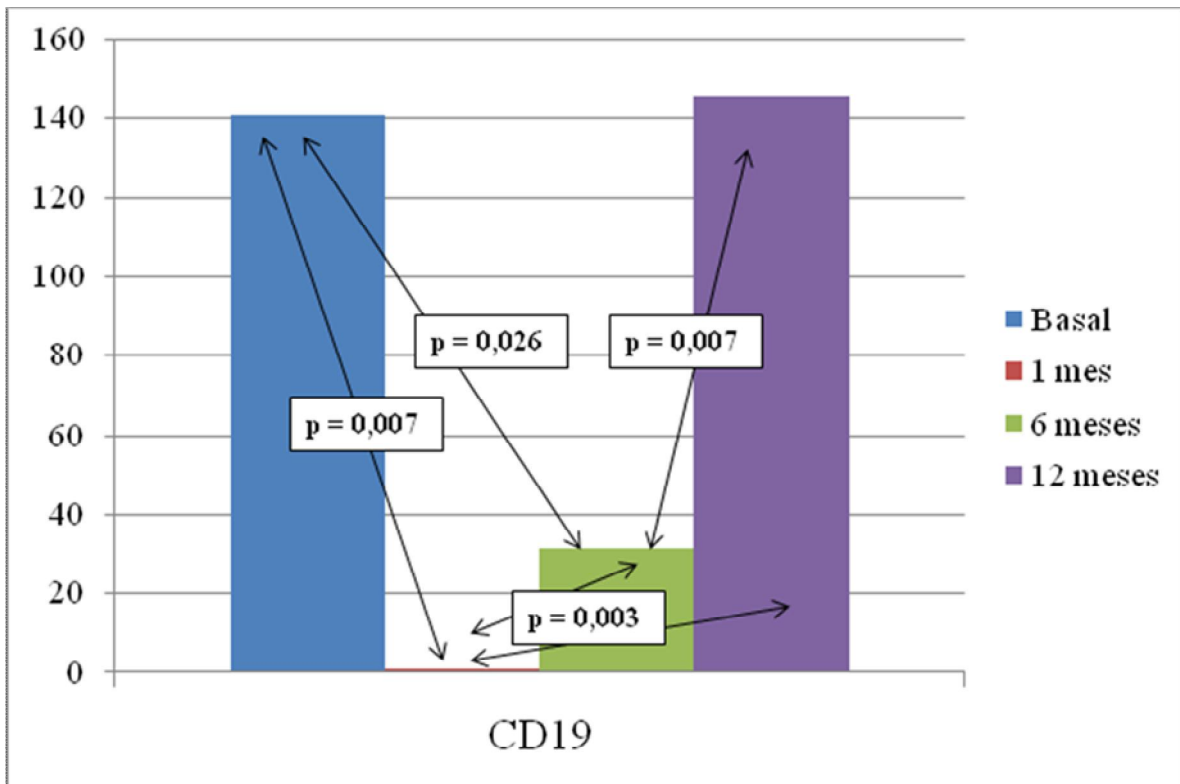
Gráfica 2. Valores de mioglobina ($\mu\text{g/l}$).

Gráfica 3. Valores de VSG (mm/h).

Gráfica 4. Valores de PCR (mg/l).

El tratamiento con RTX provocó la depleción absoluta del número de linfocitos B, al cabo del primer mes de seguimiento, en el 100% de ciclos de tratamiento cuyos valores estaban disponibles (26; 76,5% del total de ciclos), con una diferencia significativa respecto a su valor basal ($p = 0,007$). En la evaluación de los 6 meses se observó diferencia significativa tanto en la reducción del número de linfocitos B con respecto al valor basal ($p = 0,026$) como en el aumento de éstos con respecto a la evaluación correspondiente al primer mes ($p = 0,007$). La cifra de linfocitos B, no obstante, vuelve a valores muy cercanos a los basales en la revisión realizada a los 12 meses.

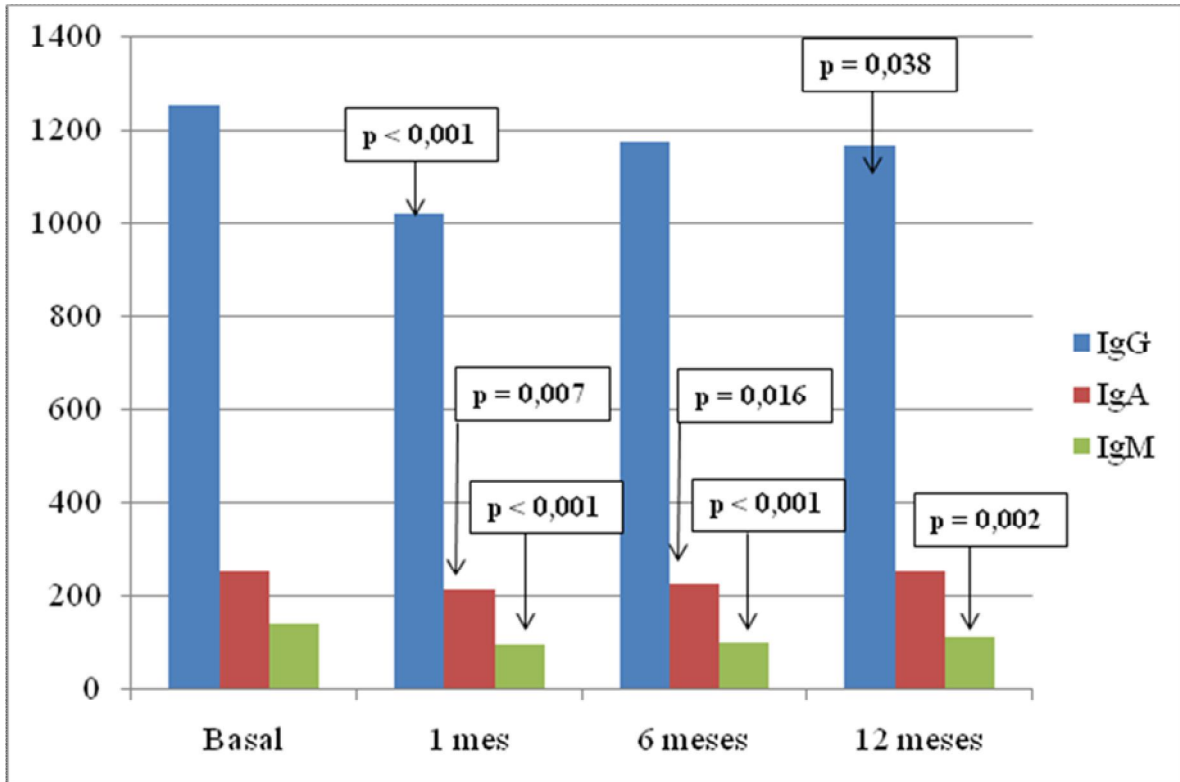
Estos datos se muestran en la gráfica 5.

Gráfica 5. Niveles de linfocitos B (CD19+) (cells/ μ l).

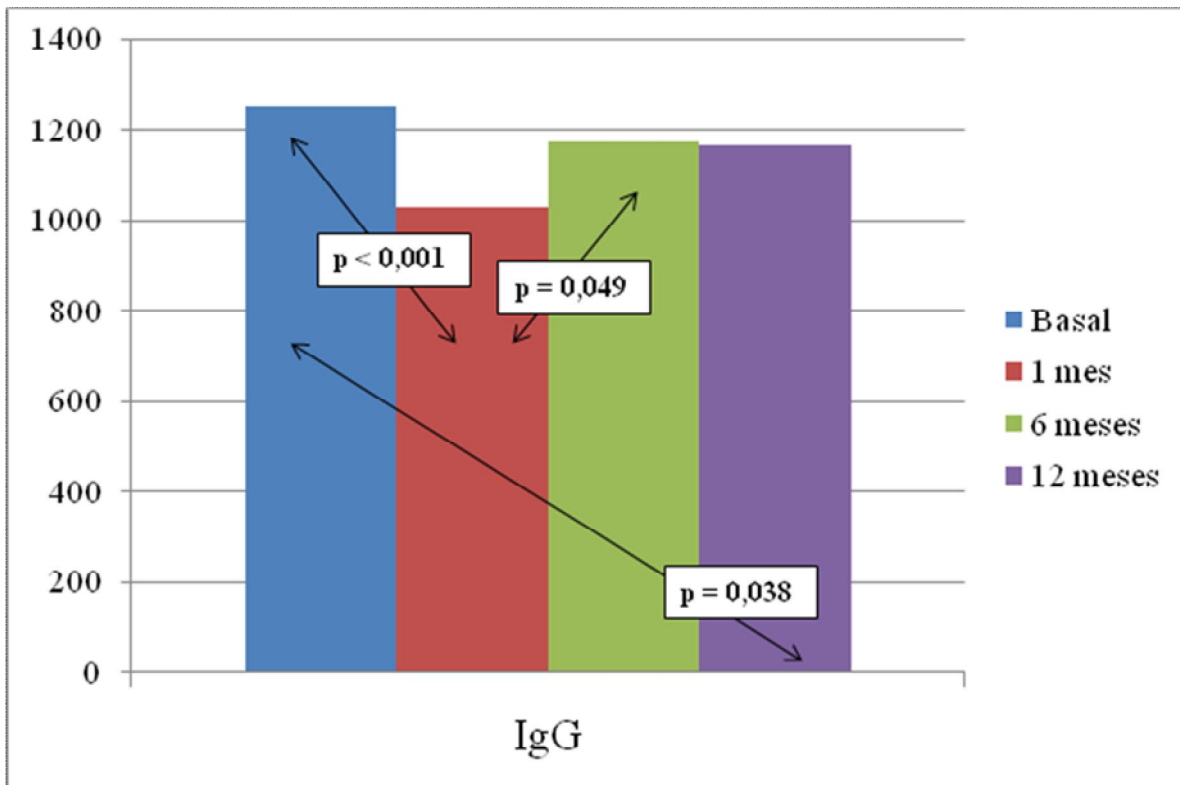
En lo que respecta a las cifras de inmunoglobulinas (Ig), los niveles de IgM estaban significativamente reducidos 1, 6 y 12 meses después del tratamiento, aunque se mantuvieron siempre en rango normal. Los niveles de IgG se redujeron significativamente con respecto al valor basal a 1 y 12 meses tras tratamiento, mientras que IgA se redujo significativamente a 1 y 6 meses tras tratamiento, conservándose ambas siempre en rango normal.

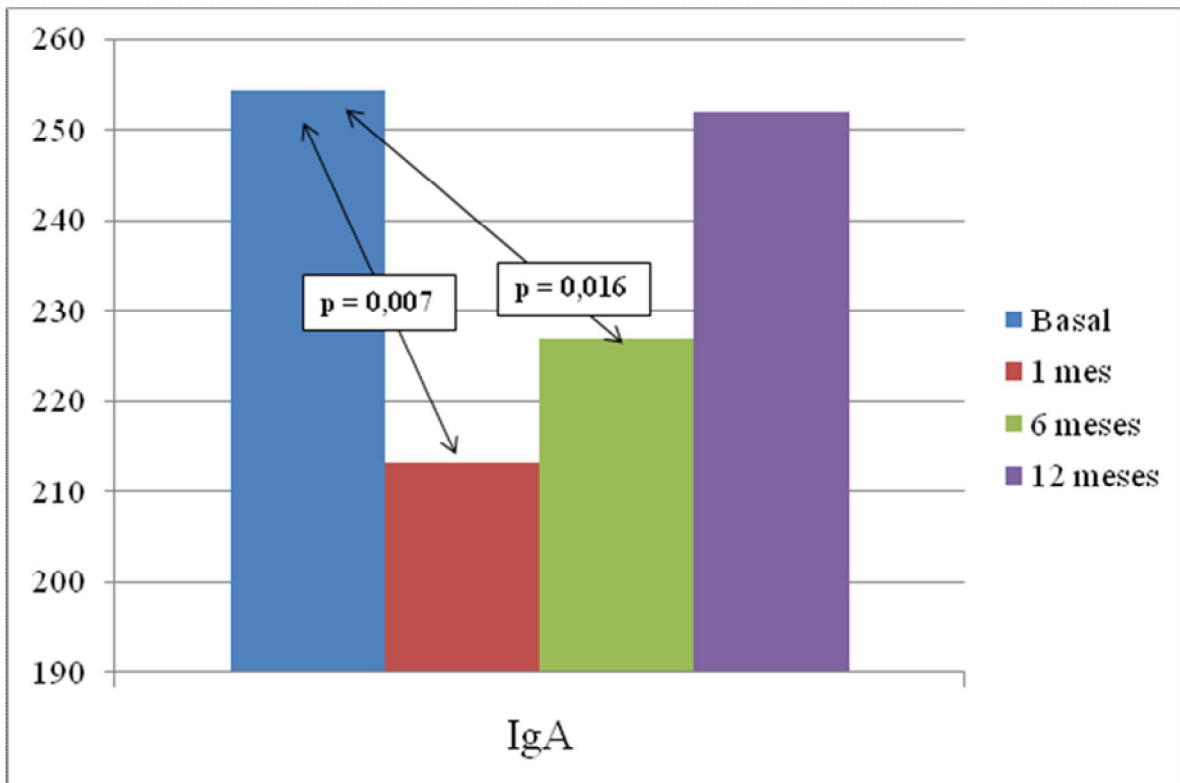
La gráfica 6 muestra la reducción de Ig con respecto al valor basal, mientras que las gráficas 7, 8 y 9 muestran cada Ig por separado.

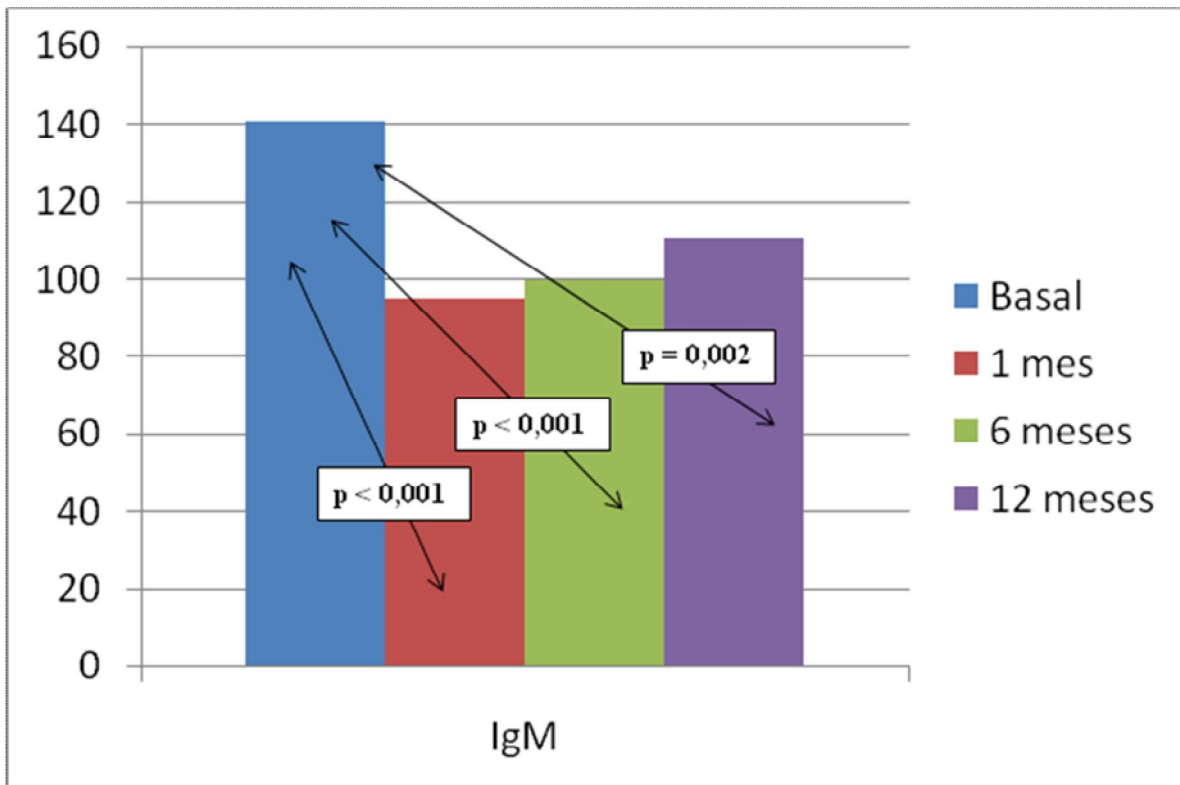
Gráfica 6. Niveles de Ig (mg/dl).



Gráfica 7. Valores de IgG (mg/dl).



Gráfica 8. Valores de IgA (mg/dl).

Gráfica 9. Valores de IgM (mg/dl).

Seis pacientes (9 ciclos) tenían neumopatía asociada (cinco con anti-Jo-1 positivo). El valor de CVF mejoró en 5 de 6 ciclos (83,3%) evaluados un mes después del tratamiento, en 5 de 7 (71,5%) evaluados a los 6 meses, y en 3 de 4 (75%) evaluados a los 12 meses.

Seis pacientes (9 ciclos) tenían afectación respiratoria: dos (uno de ellos recibió 2 ciclos) por neumopatía intersticial, otro (2 ciclos) por debilidad de los músculos respiratorios asociada a cifosis muy importante por osteoporosis y a una gran hernia de hialo que contribuía a producir una restricción respiratoria de origen multifactorial, y los otros 3 combinaban datos de neumopatía intersticial y debilidad de los músculos respiratorios (uno de ellos recibió 2 ciclos).

El paciente con restricción multifactorial no experimentó mejoría respiratoria en respuesta al tratamiento. Los otros 5 tenían anticuerpos anti-Jo-1 positivos. Uno de los pacientes con neumopatía intersticial sin debilidad de la musculatura respiratoria, que recibió 2 ciclos, mejoró su CVF en ambos ciclos de tratamiento (+20,6% en el primero y +39% en el segundo, tras recaída). Uno de los pacientes con afectación combinada intersticial y de músculos respiratorios mejoró su CVF (+18,8%) a la vez que normalizó el valor de la PIM; el otro paciente mejoró su CVF (+17,5% al 6º mes), sin mejoría de la PIM y con pérdida de la ganancia previa a los 12 meses. El tercer paciente con afectación combinada intersticial y de músculos respiratorios, que recibió 2 ciclos, también mejoró su CVF (+48,8% al primer mes, con caída a +32,4% al 6º mes) tras el primer ciclo, sin mejoría de la PIM, precisando un 2º ciclo por recaída, el cual no ha sido evaluado todavía. Así, en resumen, la PIM se normalizó sólo en 1 de 5 ciclos de tratamiento (20%), mientras que la restricción respiratoria asociada total o parcialmente a neumopatía intersticial mejoró en los 5 ciclos de tratamiento realizados (100%), aunque con recaída en 3 de ellos (60%).

El análisis del porcentaje global de respuestas del subgrupo de pacientes con anti-Jo-1 positivo, se resume en la tabla 8. Se administraron 13 ciclos de tratamiento a 8 pacientes (6 con afección respiratoria). Se obtuvo remisión total o parcial 1,6 y 12 meses en el 84,6, 91 y 50% de ciclos evaluados, respectivamente, sin diferencia significativa con los pacientes negativos para Jo-1.

Tabla 8. Respuestas en pacientes con anti-Jo-1 positivos.

	1 mes	6 meses	12 meses
Ciclos evaluados	13 (100%)	11 (84,6%)	8 (61,5%)
Ciclos con remisión parcial	9 (69,2%)	5 (45,5%)	1 (12,5%)
Ciclos con remisión total	2 (15,4%)	5 (45,5%)	3 (37,5%)
Ciclos con remisión parcial o total	11 (84,6%)	10 (91%)	4 (50%)

Trece pacientes recayeron después de alcanzarse la remisión con un ciclo de RTX + ciclofosfamida. El tiempo medio hasta la recaída fue de 13,25 meses (rango 6-36, DE 8,68). De ellos, 10 pacientes recibieron un nuevo ciclo de tratamiento, alcanzándose respuesta favorable en 7 de los 8 evaluados hasta el momento, con remisión parcial en 4 y remisión completa en los otros 3.

Tres pacientes que obtuvieron remisión parcial con el 2º ciclo precisaron de un tercer ciclo, de nuevo, por recaída. La mediana de tiempo hasta la recaída en este caso fue de 11 meses. Tras el tercer ciclo se obtuvo remisión parcial en 2 y remisión completa en 1 paciente.

Los efectos adversos fueron escasos. Un paciente sufrió una meningitis por *Corynebacterium sp* durante la administración del segundo ciclo de tratamiento. Otro paciente, con EMTC, ingresó por hipertensión intracraneal benigna 4 meses después del tratamiento; su evolución fue buena pero, 20 meses después de la administración de RTX, se desarrolló una hipertensión arterial pulmonar grave a consecuencia de la cual falleció un mes más tarde. No creemos que los efectos adversos observados en esta paciente estén relacionados con la medicación en estudio. En nuestra serie de pacientes con MII no han aparecido otros eventos adversos descritos en relación con el tratamiento con RTX, como leucoencefalopatía posterior reversible, leucoencefalopatía multifocal progresiva, herpes zoster, neutropenia febril, bacteriemia, neumonía, infección por *Pneumocystis jirovecii*, reacción infusional e incluso muerte súbita, aunque, algunos de ellos se desarrollaron en otros pacientes de nuestra casuística tratados con RTX por procesos diferentes de las MII.

5. DISCUSIÓN

El tratamiento de las MII se basa en el empleo de glucocorticoides. La intolerancia o corticodependencia, así como la resistencia primaria o secundaria, se observa en el 30-50% de los casos y requiere el empleo de inmunosupresores¹⁸¹. Cuando el manejo clínico está dificultado por una falta de respuesta adecuada a los glucocorticoides y a los fármacos inmunosupresores, se emplean otras alternativas.

Durante los últimos años hemos experimentado una “revolución” en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas con el desarrollo de las terapias biológicas, fundamentalmente los fármacos anti-TNF y RTX.

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, una molécula expresada exclusivamente por los linfocitos B. RTX se une de manera específica al antígeno CD20, el cual regula el proceso de activación de la iniciación y diferenciación del ciclo celular. El antígeno CD20 se expresa en linfocitos pre-B, normales y malignos, y linfocitos B maduros. Por tanto, RTX determina la depleción de los linfocitos B de sangre periférica, ganglios linfáticos y médula ósea, pero respeta a las células precursoras hematopoyéticas, fase pro-B de los linfocitos, células plasmáticas y tejidos normales¹⁶³. En consecuencia, los niveles medio de IgG, IgM e IgA se mantienen, generalmente, dentro de los límites de la normalidad.

RTX se ha introducido fundamentalmente en el tratamiento de formas resistentes al tratamiento convencional de citopenias autoinmunes, lupus eritematoso sistémico y vasculitis asociadas a ANCA, pero cada vez se extiende más su uso hacia otras

entidades. Varias publicaciones inciden en su utilidad en el tratamiento de pacientes con MII, un grupo de procesos que suponen un gran problema terapéutico cuando la respuesta al tratamiento con fármacos convencionales no es favorable.

Levine¹⁶⁵ comunicó los datos de un estudio abierto no controlado sobre el papel que los linfocitos B juegan en la fisiopatología de la DM al examinar los efectos de la depleción de linfocitos B. Trató a 7 pacientes que no habían respondido adecuadamente a diferentes inmunosupresores, aunque uno de ellos se perdió para el seguimiento. Todos se habían tratado con glucocorticoides, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina, etanercept o inmunoglobulinas. Todos recibieron 4 infusiones de RTX, 100 mg/m² en 3 pacientes y 300 mg/m² en los otros 3. Los 6 pacientes que finalmente fueron evaluados experimentaron mejoría en la fuerza muscular, disminución de los niveles de CK y depleción total de linfocitos B. Cuatro pacientes recayeron antes de completar el año de seguimiento, en coincidencia con la recuperación de niveles normales de linfocitos B. Otros síntomas, como el exantema característico de la DM, la alopecia y la reducción de la FVC, también mejoraron de forma importante. Un paciente desarrolló hipertensión arterial durante la infusión de RTX, que se resolvió al reducir la velocidad de infusión, y se comprobó un episodio de celulitis en otro que ya había presentado 2 episodios previos.

Mok et al¹⁶⁶ comunicaron los datos de un estudio abierto prospectivo sobre la eficacia y toxicidad de RTX en 4 pacientes con PM refractaria al tratamiento convencional, uno de ellos con anticuerpos anti-Jo-1. Todos habían recibido previamente glucocorticoides, azatioprina y micofenolato de mofetilo; además, se utilizó ciclosporina e inmunoglobulinas en 3 de ellos, y metotrexato y tacrolimus en 1. En todos los casos se

asoció RTX, una dosis semanal de 375 mg/m² durante 4 semanas, al tratamiento previo. Se comprobó una respuesta favorable en la semana 28 en todos los casos, aunque parcial en el 50%. La mejoría no fue clara hasta la semana 20 post-tratamiento. No observaron ninguna reacción adversa, con depleción adecuada de linfocitos B en todos.

Cooper et al¹⁶⁷ revisaron de forma retrospectiva la respuesta al tratamiento con RTX en 4 pacientes con DM juvenil (una dosis semanal de 375 mg/m² durante 4 semanas). Los tratamientos previos consistieron en glucocorticoides en todos los pacientes, metotrexato en 2 e inmunoglobulinas e 1. El tratamiento asociado a RTX fue muy heterogéneo e incluyó bolos de glucocorticoides intravenosos (250 ó 500 mg por bolo, en número y momento de administración variables) y posteriormente orales en todos los casos, ciclofosfamida en 1 y metotrexato en 2, con inmunoglobulinas asociadas en 1. Se comprobó una respuesta favorable en 3 pacientes, si bien 2 de ellos precisaron de la administración de ciclos adicionales de RTX por nuevos brotes de actividad (uno recibió 3 ciclos y otro 2). Aunque la mejoría clínica y analítica se inició durante los 2 primeros meses, la respuesta completa se alcanzó más tardíamente (entre 6 y 12 meses después del tratamiento). Se consiguió reducir o suspender el tratamiento corticoideo en los 3 pacientes con respuesta favorable. El cuarto mantuvo actividad clínica persistente, e incluso desarrolló manifestaciones nuevas como vasculitis cutánea y enfermedad pulmonar intersticial, a pesar de la introducción sucesiva en el tratamiento de inmunoglobulinas y ciclosporina. Se obtuvo una depleción completa de linfocitos B en 3 pacientes con el ciclo de tratamiento inicial, y en el otro tras un segundo ciclo. No se produjeron reacciones adversas graves.

Sultan¹⁶⁸ et al comunicaron los datos de un estudio sobre la eficacia de la depleción de células B en 8 pacientes con MII resistente. Todos fueron tratados con 2 infusiones de 1 gramo de RTX cada una, junto con 100 mg de metilprednisolona, los días 0 y 14. Dos pacientes con anti-Jo-1 positivo cumplieron los criterios prefijados de respuesta clínica, con mejoría mayor del 30% en los niveles de CK. En uno, la CK permaneció en límites normales durante 10 meses y en el otro, además de la CK, se normalizaron los valores de las pruebas de función pulmonar durante 36 meses. Aunque la fuerza muscular no mejoró hasta el nivel inicialmente considerado (>15% en 6 meses), sí que mejoró en uno de los pacientes un 20% a los 8 meses. Tras reevaluar a los pacientes que no respondieron, se comprobó que uno padecía MCI, otra una distrofia muscular idiopática y un tercero desarrolló un linfoma nodular.

Chung¹⁶⁹ y colaboradores trataron con RTX a 8 pacientes con DM (2 infusiones de 1 gramo cada una, separadas dos semanas), sin esteroides periinfusionales. En todos los pacientes se alcanzó una depleción adecuada de linfocitos B después de la primera infusión. Se obtuvo remisión parcial en 3 pacientes, todos por mejoría de la fuerza muscular. Las infusiones de RTX fueron bien toleradas sin complicaciones. Un paciente falleció nueve meses después por cáncer metastásico.

Mahler¹⁷⁰ y colaboradores evaluaron la eficacia en la actividad de la enfermedad y la fuerza muscular en 13 pacientes con MII refractarias a tratamiento convencional. Fueron tratados con dos dosis de 1000 mg i.v. con un intervalo de 2 semanas entre cada infusión y con un período de seguimiento de 27 meses. Demostraron que RTX mejoró las puntuaciones de actividad de la enfermedad (reducción significativa de los niveles de CK y LDH), logrando también un incremento en la fuerza muscular. Otros objetivos

en los que se logró mejoría fueron el estado general de salud, la capacidad funcional y la calidad de vida.

Se han comunicado también experiencias favorables con RTX en casos aislados de pacientes con MII¹⁷¹⁻¹⁷⁷.

Recientemente se han publicado los resultados de un registro nacional francés sobre autoinmunidad y RTX (registro AIR)¹⁸², que contiene datos de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas tratados con RTX desde 2005. Al contrario del nuestro (experiencia de una única Unidad de Enfermedades Sistémicas) se trata de un estudio multicéntrico (los pacientes se recogieron a partir de un registro en el que participaron más de 80 centros). Analizaron la eficacia y seguridad de RTX en pacientes adultos con MII refractarias, siendo la serie más larga de las publicadas hasta la fecha. Estudiaron un total de 30 pacientes. Todos habían recibido previamente tratamiento con metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato o, incluso, inmunoglobulinas e infliximab. 25 pacientes recibieron dos infusiones de 1 gramo de RTX con un intervalo de 2 semanas, mientras que los 5 pacientes restantes recibieron 4 infusiones semanales de 375 mg/m². El seguimiento medio fue de 17,2 meses. RTX fue efectivo en 16 pacientes (53,3%), observándose una reducción tanto de los niveles de CK como de la dosis de corticoides, considerándose remisión completa en 2 pacientes, consiguiéndose niveles normales de CK y la retirada de los corticoides. Había 2 pacientes que afectación pulmonar, de los cuáles no hubo mejoría en uno y en el otro hubo estabilidad de la DLCO en 76% tras un período de 13 meses. 10 pacientes necesitaron retratamiento por recaída, alcanzándose mejoría en 8, otro no respondió y el otro aún no había sido evaluado. 13 pacientes presentaron efectos adversos (2

reacciones infusionales, 2 síndromes febriles, 8 infecciones y 1 caso de metástasis en un paciente con antecedentes de adenocarcinoma de mama).

Nuestra experiencia, por tanto, es una de las más extensas de las comunicadas hasta la fecha (y la más extensa procedente de un único centro). El porcentaje de respuesta obtenido es incluso superior a los datos reflejados en la literatura, con un 93,5% de respuestas favorables a los 6 meses, aunque sólo el 68% se mantenía al año. En consonancia con comunicaciones similares (aunque de series cortas o casos aislados) de pacientes con PM o DM tratados con RTX por fracaso terapéutico, consideramos que RTX se perfila como una buena alternativa terapéutica en pacientes con estas características. El porcentaje de respuesta, considerando que se trata de pacientes con resistencia previa a otros tratamientos y, hasta ahora, sin otras alternativas ha sido considerablemente alto con un número de complicaciones muy aceptable.

Al igual que en los otros estudios, se observó una depleción adecuada de los niveles de linfocitos B al mes del tratamiento, con recuperación posterior de niveles normales entre 6 y 12 meses después de la administración de RTX.

En lo que respecta a CK, se ha obtenido un descenso significativo de sus niveles, que son de mayor cuantía a partir del sexto mes de tratamiento, es decir, más allá, y en cierto modo independiente, del período de depleción linfocitaria. Esta circunstancia apoya la suposición de Vigna-Pérez et al¹⁸³, según la cual, existe una estimulación indirecta de los linfocitos T (CD4) supresores (CD25) y de la apoptosis de linfocitos T por parte de RTX y está en concordancia con el hecho de que la agresión autoinmune muscular, especialmente en la PM, es de naturaleza celular más que humoral.

Hasta el momento ningún estudio publicado ha analizado si los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 positivos, como marcador de síndrome antisintetasa, tienen una respuesta diferente a los que carecen de este marcador. En el registro AIR¹⁸² se observó una tendencia a favor de una mejor respuesta en pacientes con anticuerpos específicos asociados a miositis en comparación con aquellos sin anticuerpos. Lambotte et al¹⁸⁴ y Brulhart et al¹⁸⁵ describieron sendas respuestas favorables en 2 pacientes con síndrome antisintetasa con neumopatía intersticial. El estudio de Mok et al¹⁶⁶ incluyó a un paciente con anticuerpos anti-Jo-1 positivos, quien experimentó una remisión completa. Entre los pacientes tratados por Sultan et al¹⁶⁸ había 2 con anticuerpos anti-Jo-1 positivos, y ambos tuvieron una respuesta favorable. En nuestra serie se incluyeron 8 casos con anticuerpos anti-Jo-1 positivos, 5 de ellos con neumopatía. Cuatro de estos pacientes, como describen Brulhart et al¹⁸⁵, precisaron un segundo ciclo por recaída (2 de ellos con neumopatía). La respuesta al tratamiento no difirió entre pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 positivos y negativos.

En la literatura hay muy pocos estudios que evalúen la respuesta de la neumopatía intersticial asociada a las MII al tratamiento con RTX^{168,184-189}. Tanto Lambotte et al¹⁸⁴ como Brulhart et al¹⁸⁵ y Sultan et al¹⁶⁸, al referir la respuesta al tratamiento de pacientes con anti-Jo-1 positivos, señalan la evolución positiva de la neumopatía intersticial asociada, pero se trata de la descripción de casos aislados. Sin embargo, Sem¹⁸⁶ describe la mejoría de la afectación pulmonar en 7 de 11 pacientes con síndrome antisintetasa tratados con RTX. Nosotros hemos tratado a 6 pacientes con neumopatía intersticial (5 de ellos con anticuerpos anti-Jo-1 positivos), asociada en 2 de ellos a debilidad de la musculatura respiratoria. El valor de CVF mejoró en 5/6 ciclos (83,3%) evaluados un

mes después del tratamiento, en 5/7 (71,5%) evaluados a los 6 meses, y en 3/4 (75%) evaluados a los 12 meses. Nuestros datos, por tanto, sugieren también la eficacia de RTX en el tratamiento de la neumopatía asociada a las MII, y más concretamente del síndrome antisintetasa.

6. CONCLUSIONES

1.- En nuestra experiencia, el tratamiento con RTX ha sido muy eficaz en pacientes con MII resistentes a otras opciones de tratamiento.

2.- RTX reduce de manera significativa los valores de las enzimas musculares (CK y mioglobina). Además, consigue una reducción de los reactantes de fase aguda, siendo significativo para PCR y mostrando una tendencia a la reducción para VSG.

3.- RTX provoca la depleción absoluta del número de linfocitos B al mes de tratamiento, con recuperación posterior a los 12 meses. No se ha demostrado que esta recuperación del número de linfocitos B coincida con una recaída de la enfermedad.

4.- Al igual que en otros estudios, RTX disminuye los valores de Ig, aunque manteniéndose éstos en rango normal.

5.- No se han encontrado diferencias significativas en las respuestas entre pacientes con anti-Jo-1 positivos y anti-Jo-1 negativos.

6.- Se necesitan más estudios para evaluar el papel del RTX en la enfermedad pulmonar intersticial de DM/PM.

7.- El perfil de seguridad fue favorable.

8.- Nuestro estudio tiene varias limitaciones, entre ellas lo reducido del tamaño muestral, la falta de estandarización del tratamiento y la falta de un grupo control.

9.- Se necesitan más estudios para verificar estos resultados.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N. Engl J Med* 1991; 325: 1487-98.
2. Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ. The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, 2nd edn. New York: McGraw-Hill, 1994: 1335-83.
3. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 723-41.
4. Dalakas MC, Karpati G. The inflammatory myopathies. In: Karpati G, Hilton-Jones, Griggs RC, eds. *Disorders of voluntary muscle*, 7th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2001: 636-59.
5. Hilton-Jones D. Inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 591-96.
6. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson SL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 15th edn. New York: McGraw-Hill, 2001: 2524-29.
7. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *Ann Intern Med* 1989; 111: 143-57.
8. Casademont Pou J, Grau Junyent JM, Pou Serradell A, Urbano-Márquez A. [Myositis with inclusion bodies: a Little-Know variety of idiopathic inflammatory myopathy]. *Med Clin (Barc)*. 1989; 93: 121-4.
9. Dalakas M. Inflammatory immune, and viral aspects of inclusion-body myositis. *Neurology*. 2006; 66 Suppl 1: S33-8.

10. Albert Selva O'Callaghan y Ernesto Trallero Araguás. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin*. 2008; 4 (5): 197-206.
11. Wagner E. Fall einer selten Muskelkrankheit. *Arch Heilkd* 1863; 4: 282.
12. Unverricht H. Polymyositis acute progressive. *Z Clin Med* 1887; 12: 553.
13. Gottron H. Hautveränderungen bei dermatomyositis, in VIII Congress International of Dermatology and Physiology, edited by S. Lomholt. *Compts Rendus de Seances*, Copenhagen, 1930. p 826.
14. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975: 292: 344-47, 403-07.
15. Chou SM. Myxovirus-like structures in a case of human chronic polymyositis. *Science*. 1967; 158: 1453-5.
16. Miró O, Laguno M, Alonso JR, Casademont J, Herrero C, Selva A, et al. Clinical course of idiopathic inflammatory myopathies: complications, survival and prognostic factors. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112: 521-6.
17. Walton JN, Adams RD. Polymyositis. Baltimore: Willians and Wilkins, 1958.
18. Research Group on Neuromuscular Diseases of the World Federation on Neurology. Classification of the neuromuscular disorders. *J Neurol Sci* 1968; 6: 165.
19. Gardner-Medwin D, Walton JN. The clinical examination of the voluntary muscles. In: Walton JN, ed. *Disorders of Voluntary Muscle*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1974.
20. Dalakas MC, Sivakumar K. The immunopathologic and inflamatory differences between dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 235-9.

21. Pearson CM, Bohan A. The spectrum of polymyositis and dermatomyositis. *Med Clin North Am* 1977; 61: 439-57.
22. Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Invest* 1971; 25: 240-8.
23. Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopahtic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 969-66.
24. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*. 1977 Jul; 56 (4): 255-86.
25. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol*. 1985 Dec; 12 (6): 1140-8.
26. DeSilva TN, Kress D. Management of collagen vascular diseases in childhood. *Dermatol Clin* 1998; 16: 579-92.
27. Sekul EA, Dalakas MC. Inclusion body myositis: news concepts. *Semin Neurol* 1993; 13: 256-63.
28. Vargas-Leguás H, Selva O'Callaghan A, Campins-Martí M, Herosilla Pérez E, Grau-Junyent JM, MartínezGómez X, et al. [Polymyositis-dermatomyositis: incidence in Spain (1997-2004)]. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129: 721-4.
29. Hofman J. Miopatías inflamatorias. Polimiositis – Dermatmiositis. *Reumatología*. 2005; 21 (3): 112-5.
30. Cristopher-Stinea L, Plotz PH. Myositis: an update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 700-6.
31. Yttenberg SR. Coxsackie virus B1 induced murine polymyositis: acute infection with active virus is required for myositis. *J Rheumatol* 1987; 14: 12-8.

32. Travers RL, Hughes GRV, Cambridge G, Sewell JR. Neutralization titers in polymyositis/dermatomyositis. *Lancet* 1977; 2: 1268.
33. Christensen ML, Pachman LM, Schneiderman R, Patel DC, Friedman JM. Prevalence of coxsackie-B virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1365-70.
34. Dalakas MC, London WT, Gravell M, Sever JL. Polymyositis in an immunodeficiency disease in monkeys induced by a type D retrovirus. *Neurology* 1986; 36: 569-72.
35. Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravel M, Sever J. Polymyositis in patients with AIDS. *JAMA* 1986; 256: 2381-3.
36. Morgan OC, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. *Lancet* 1989; 2: 1184-7.
37. Martini A, Ravelli A, Albani S. Recurrent juvenile dermatomyositis and cutaneous necrotizing arthritis with molecular mimicry between streptococcal type M5 protein and human skeletal myosin. *J Pediatr* 1992; 121: 739-742.
38. Hengstman GJ, Van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, Van Engelen BG. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 141-2.
39. Werth VP, Callen JP, Ang G, Sullivan KE. Associations of tumor necrosis factor α and HLA polymorphisms with adult dermatomyositis: implications for a unique pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 617-20.
40. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK. TNF[alpha]-308A allele in juvenile dermatomyositis-associations with increased TNF[alpha] production, disease duration and pathological calcifications. *Arthritis Rheum* 2000, 43: 2368-77.

41. Pachmann LM, Fedczyna TO, Lutz JL. Juvenile dermatomyositis: the association of the TNF[alpha]-308A allele and disease chronicity. *Curr Rheumatol Rep* 2001, 5: 379-386.
42. Pachman LM, Klein-Gitelman MS, Daaboul J. Increased non-fasting insulin levels in children with juvenile dermatomyositis (JDM) are associated with the TNFA2 allele (AA, GA) and increased disease duration. *Arthritis Rheum* 1998, 41: S203.
43. Pachman LM, Lingen M, Caliendo J. Muscle biopsy findings in 38 untreated children with juvenile dermatomyositis (JDM): capillary occlusion is associated with the TNF[alpha] allele. *Arthritis Rheum* 1999, 42: S403.
44. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2285-2293.
45. Mierau R, Dick T, Bartz-Bazzanella P. Strong association of dermatomyositis-specific Mi-2 autoantibodies with a tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 868-876.
46. Griffiths MM, Encinas GA, Remmers EF, Kuchroo VK, Wilder RL. Mapping autoimmunity genes. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 689-700.
47. Encinas JA, Kuchroo VK. Mapping and identification of autoimmunity genes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 691-9.
48. Tomono N, Mori M, Nakajima S, Miyamae T, Ito S, Mitsuda T, Yokota S. HLA-DRB1*15021 is the predominant allele in Japanese patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2004; 31 (9): 1847-50.
49. Rider LG, Gurley RC, Pandey JP. Clinical, serologic, and immunogenetic features of familial idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 1998, 41: 710-719.

50. Reed AM, Picornell YJ, Harwood A, Kredich EW. Chimerism in children with juvenile dermatomyositis. *Lancet* 2000; 356: 2156-7.
51. Arlett C, Ramos MR, Jiménez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies: childhood myositis heterogeneity collaborative group. *Lancet* 2000; 356: 2155-6.
52. Reed AM. Microchimerism in children with rheumatic disorders: what does it mean? *Rheumatol Rep.* 2003; 5 (6): 458-62.
53. Selva O'Callaghan A, Mijares Boeckh-Behrens T, Balada-Pradas E, et al. Fetal microchimerism and inflammatory myopathies. *Lancet* 2001; 357: 887.
54. Selva O'Callaghan A, Labrador Horrillo M, Solans Laque R, Simeon Aznar CP, Martínez Gómez X, Vilardell Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 791-98.
55. Hengstman GJ, Brouwer R, Vree Egberts WTM, Seelig HP, Jongen PJ, Van Venrooij WJ, et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. *J Neurol.* 2002; 249: 69-75.
56. Hengstman GJ, Ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1635-8.
57. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, Betteridge Z, Dunphy J, Chinoy H, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47:324-8.
58. Love LA, Leff RL, Frazer DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific

autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70: 360-74.

59. Rubio Flores C, Martín Díaz MA, Corral de la Calle M, Díaz Díaz RM. Association between two immunologic neuromuscular disorders: multiple sclerosis and dermatomyositis. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123 (9): 359.

60. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: V, identificación and quantitation of T8+ cytotoxic and T8 suppressor cells. *Ann Neurol* 1988; 23: 493-99.

61. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: II, phenotypes of autoinvasive cells in polymyositis and inclusion body myositis. *Ann Neurol* 1984; 16: 209-15.

62. Hohlfeld R, Engel AG. The immunobiology of muscle. *Immunol Today* 1994; 15: 269-74.

63. Emslie-Smith AM, Arahata K, Engel AG. Major histocompatibility complex class I antigen expression, immunolocalization of interferon subtypes, and T cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum Pathol*. 1989 Mar; 20 (3): 224-31.

64. Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Rosen A, Thompson C, Loeffler L, Parker T, et al. The inhibition of apoptosis in myositis and in normal muscle cells. *J Immunol*. 2000; 164: 5459-65.

65. Targoff IN. Immune manifestations on inflammatory muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994; 20:857-80.

66. Perl M, Chung CS, Ayala A. Apoptosis. *Crit Care Med*, 2005; 33: S526-9.

67. Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodríguez-Sánchez JL. Coexistence of two antisynthetases in a patient with the antisynthetase syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 692-7.

68. Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Due B, et al. Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis. *Neurology* 2005; 65: 1782-87.
69. Nagaraju K, Casciola-Rosen L, Lundberg I, Rawat R, Cutting S, Thapliyal R, et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis: Potential role in muscle fiber damage and dysfunction. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1824-35.
70. Vázquez del Mercado Espinosa M, et al. Alteraciones histológicas y moleculares en miopatías inflamatorias. *Reumatol Clin.* 2009. doi:10.1016/j.reuma.2009.07.007.
71. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advances dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990; 27: 343-56.
72. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1986 Feb 6; 314 (6): 329-34.
73. Grundtman C, Malmstrom V, Lundberg IE. Immune mechanisms in the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9: 208.
74. Martínez Taboada V.M. Miopatías inflamatorias. En Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 2008. Capítulo 37, pags 270-7.
75. Barnes BE. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Int Med* 1976; 84: 68-76.
76. Callen JP, Hyla JF, Bole GC, Kay DR. The relationship of dermatomyositis and polymyositis to internal malignancy. *Arch Dermatol* 1980; 116: 295-8.
77. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis-treatment and prognosis: a study of 107 patients. *Acta Neurol Scan* 1982; 65: 280-300.

78. Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, Tenenbaum J, Boyd NF, Lee P, Germanson T, Gordon DA. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. *Arch Int Med* 1985; 145: 1835-9.
79. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 249-55.
80. Stertz G. Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* 1916; 53: 489.
81. Kankeleit. Über primäre nichteitrige Polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med* 1916; 120: 335-9.
82. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, Wang K, Levine S, Gabrielson E, Corse A, Rosen A. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med*. 2005 Feb 21; 201 (4): 591-601.
83. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis: a population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326: 363-67.
84. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001; 357: 96-100.
85. Hidano A, Kaneko K, Arai Y, Kikuchi R. Survey of the prognosis for dermatomyositis with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis. *J Dermatol* 1986; 13: 233-41.
86. Lakhampal S, Bunch TW, Ilstrup DM, Melton III JL. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 645-53.
87. Salvatore JR, Sarid R, Harrington J, Shah I, Kummet T. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the transverse colon presenting as dermatomyositis: case presentation and literature review. *Med Oncol* 2003; 20 (4): 413-24.

88. Cox NH, Lawrence CM, Langtry JAA, Ive AF. Dermatomyositis; disease association and an evaluation of screening investigations for malignancy.
89. Scaling ST, Kaufman RH, Patten BM. Dermatomyositis and female malignancy. *Obst Gynecol* 1979; 54: 474-77.
90. Ponyi A, Constantin T, Garami M, Andras C, Tallai B, Vancsa A, et al Cancer-associated myositis: Clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1051: 64-71.
91. Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, Vidaller-Palacín A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, Andía-Navarro E, Vilardell-Tarrés M. Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *Am J Med.* 2010 Jun; 123 (6):558-62.
92. Burnouf M, Mahe E, Verpillat P, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Picard-Dahan C, Belaich S, Crickx B. Cutaneous necrosis is predictive of cancer in adult dermatomyositis. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 103 (3): 313-6.
93. Mahe E, Descamps V, Burnouf M, Crickx B. A helpful clinical sign predictive of cancer in adult dermatomyositis: cutaneous necrosis. *Arch Dermatol* 2003; 139 (4): 539.
94. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy: a multicenters cooperative study. *Dermatologica* 1990; 180: 212-6.
95. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct; 66 (10): 1345-9.
96. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, Miller FW, Rider LG. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006 Nov; 54 (11): 3682-9.

97. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K, Matsushita T, Orito H, Hamaguchi Y, Yanaba K, Itoh M, Asano Y, Seishima M, Ogawa F, Sato S, Takehara K. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan; 46 (1): 25-8.
98. Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-Associated Myositis and Anti-p155 Autoantibody in a Series of 85 Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Medicine*. 2010; 89: 47-52.
99. Yazici Y, Kagen LJ, Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis North Am*. 2002; 28: 823-32.
100. Younes M, Bejia I, Moussa A, Touzi M, Zrour S, Haddada F, Zakhama A, Bergaoui N. Oculomotor muscles involvement revealing dermatomyositis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Med Interne*. 2004; 25 (11): 829-32.
101. Dietz F, Logeman JA, Sahgal V, Schmid FR. Cricopharyngeal muscle dysfunction in the differential diagnosis of dysphagia in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 491-5.
102. DeMerieux P, Verity MA, Clemente PJ, Paulus HE. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis: clinical radiographic and pathologic features. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 961-8.
103. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet*. 2000; 355: 53-7.
104. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003; 362: 971-82.
105. Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot MF, Michon-Pasturel U, Courtois H, Devulder B. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)*. 1999 May; 78 (3): 139-47.

106. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis – diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006; 2 437-47.
107. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases, *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34: 805-12.
108. Solans R, Cortés J, Selva A, García-Patos V, Jiménez FJ, Pascual C, et al. Panniculitis: a cutaneous manifestation of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46 Suppl 5: 8148-50.
109. 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.
110. Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12: 501-8.
111. Takizawa H, Shiga J, Moroi Y, Miyachi S, Nishiwaki M, Miyamoto T. Interstitial lung disease in dermatomyositis clinicopathological study. *J Rheumatol.* 1987; 14: 102-7.
112. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1336-43.
113. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis associated interstitial lung disease. *AmJ Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1182-5.
114. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 614-22.

115. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semi Arthritis Rheum.* 2003; 32: 273-84.
116. Salmeron G, Greenberg SD, Lidsky MC. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease: a review of the pulmonary histopathologic findings. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1005-10.
117. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 727-33.
118. Caro I. Dermatomyositis as a systemic disease. *Med Clin North Am* 1989; 73: 1181-92.
119. Lakhanpal S, Lie JT, Conn DL. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 23-9.
120. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology.* 2006; 45: iv18-21.
121. Taylor AJ, Wortham DC, Burge JR, Rogan KM. The heart in polymyositis: a prospective evaluation of 26 patients. *Clin Cardiol.* 1993; 16: 802-8.
122. Denbow CE, Lie JT, Tancredi RG, Bunch TW. Cardiac involvement in polymyositis: a clinicopathologic study of 20 autopsied patients. *Arthritis Rheum.* 1979 Oct; 22 (10): 1088-92.
123. Allanore Y, Vignaux O, Arnauld L, Puéchal X, Pavy S, Duboc D, et al. Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 249-52.

124. Joly F, Amiot A, Coffin B, Lavergne-Slove A, Messing B, Bouhnik Y. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006; 30: 975-85.
125. Selva O'Callaghan A, Martínez Costa X, Solans Laque R, Mauri M, Capdevila JA, Vilardell Tarrés M. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cystoides intestinalis treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 1196-7.
126. García Hernández F, Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C. Vasculitis intestinal y dermatomiositis del adulto. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 631-2.
127. Targoff IN, Millar FW, Medsger TA et al. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 527-35.
128. Jiménez López A. Manual de exploración, Salamanca, 2000.
129. Doyle Dr, McCurley TL, Sergent JS. Fatal polymyositis in D-penicillamine-treated rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1983; 98: 327-30.
130. Kennedy BJ, Smith LR, Goltz RW. Skin changes secondary to hydroxyurea therapy. *Arch Dermatol* 1975; 111: 183-7.
131. Senet P, Aractingi S, Porneuf M, Perrin P, Duterque M. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *Br J Dermatol* 1995; 133: 455-9.
132. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48 (3): 439-41.
133. Oskay T, Kutluay L, Ozyilkan O. Dermatomyositis-like eruption after long-term hydroxyurea therapy for polycythemia vera. *Dermatol* 2002; 12 (6): 586-8.
134. Whitaker JN. Inflammatory myopathy: a review of etiologic and pathogenic factors. *Muscle Nerve* 1982; 5: 573-92.
135. Karpati G, Carpenter S. Idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1988; 1: 806-14.
136. Dalakas MC, ed. *Polymyositis and dermatomyositis*. Boston. Butterworths, 1988.

137. Kagen LJ, Aram S. Creatine kinase activity inhibitor in sera from patients with muscle disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 213-7.
138. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 475-81.
139. Targoff IN, Milasena DS, Trieu EP, Arnett FC, Pachman LM, Callen JP, Miller FW. Clinical features and immunologic testing of patients with anti-Mi-2 antibodies. *Arthritis Rheum* 1990; 33: S72.
140. Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis* 1985; 28: 796-803.
141. Dion e, Cherin P. Use of muscular MRI in inflammatory myopathies. *Interne* 2004 Jun; 25 (6): 435-41.
142. Southwood TR, Ryder CAJ, Chapman S. Rapid changes in magnetic resonance imaging of muscle after treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: S94.
143. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 779-98.
144. Tomasová Studynková J, Charvát F, Jarosová K, Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1174-9.
145. Briani C, Doria A, Sarzi-Puttini P, Dalakas MC. Update on idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006; 39: 161-70.
146. Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. *Neurol India*. 2008; 56: 263-70.
147. Nirmalananthana N, Holton JL, Hanna MG. Is it really myositis? A consideration of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 684-91.

148. Juarez M, Misischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29 (1): 163-84.
149. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 263-74.
150. Sultan SM, Ioannau Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology* 2002; 41: 22-6.
151. Mitchell JP, Dennis GJ, Rider LG. Juvenile dermatomyositis presenting with anasarca: a possible indicator of severe disease activity. *J Pediatr* 2001 Jun; 138 (6): 942-5.
152. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B. Polymyositis and dermatomyositis: short term and long term outcome and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2230-37.
153. Bunch TW, Worthington JW, Combs LL, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine and prednisone for polymyositis: a controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 92: 365-69.
154. Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C, Wichmann I, Chinchón Lara I, Segura Ayestarán DI. Eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la miositis. *Revista Clínica Española* 1995; 7: 449-54.
155. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215-20.
156. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamastha M, Hughes GRV, D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology* 2007; 46: 516-8.

157. Cherin P, Herson S, Wechsler B, et al. Efficacy of intravenous gamma globulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991; 91: 162-168.
158. Peake MF, Perkins P, Elson DM, Older SA, Vinson RP. Cutaneous ulcers of refractory adult dermatomyositis responsive to intravenous immunoglobulin. *Cutis* 1998; 62: 89-93.
159. Cherin P, Pelletier S, Texeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A. Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 467-74.
160. Cherin P. the treatment of inflammatory muscle diseases. *Med* 2003; 32 (35): 1168-75.
161. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994; 94: 1729-35.
162. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM. A controlled trial of high dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
163. Hoffman-LaRoche. Rituxan product monograph. Mississauga, Ontario, 21 June 2000.
164. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-6.
165. Levine TD. Rituximab in the Treatment of Dermatomyositis: An Open-Label Pilot Study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 601-7.

166. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for Refractory Polymyositis: An Open-Label Prospective Study. *J Rheumatol* 2007; 34: 1864-8.
167. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3107-11.
168. Sultan SM, Ng KP, Edwards JC, Isenberg DA, Cambridge G. Clinical outcome following B cell depletion therapy in eight patients with refractory idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 (5): 887-93.
169. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2007; 143 (6): 763-7.
170. Mahler EA, Blom M, Voermans NC, van Engelen BG, van Riel PL, Vonk MC. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2011; 50 (12): 2206-13.
171. Feist E, Dörner T, Sörensen H, Burmester GR. Longlasting remissions after treatment with rituximab for autoimmune myositis. *J Rheumatol* 2008; 35 (6): 1230-2.
172. Tournadre A, Amarger S, Joly P, d'Incan M, Ristori JM, Soubrier M. Polymyositis and pemphigus vulgaris in a patient: successful treatment with rituximab. *Joint Bone Spine* 2008; 75 (6): 728-9.
173. Touma Z, Arayssi T, Kibbi L, Masri AF. Successful treatment of cardiac involvement in dermatomyositis with rituximab. *Joint Bone Spine* 2008; 75 (3): 334-7.
174. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1021-6.
175. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 264-6.

176. Ríos R, Callejas JL, Sánchez D, Sáez JA, Ortego N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27 (6): 1009-16.
177. Bader-Meunier B, Decaluwe H, Barnerias C, Gherardi R, Quartier P, Faye A, Guignon V, Pagnier A, Brochard K, Sibilia J, Gottenberg JE, Bodemer C. Safety and efficacy of rituximab in severe juvenile dermatomyositis: results from 9 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *J Rheumatol* 2011; 38 (7): 1436-40.
178. Alarcon-Segovia D, Cardiel MM. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; 16: 328-334.
179. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria. Committee Preliminary for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
180. Moxley RT. Evaluation of neuromuscular function in inflammatory myopathy. *Rheumatic diseases clinics of North America* 1994; 20 (4): 827-43.
181. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1456-61.
182. Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X, Hachulla E, Sibilia J, Fain O, Hot A, Dougados M, Euller-Ziegler L, Bourgeois P, Larroche C, Tournadre A, Amoura Z, Mazières B, Arlet P, De Bandt M, Schaeffer T, Soubrier M. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. *Rheumatology* 2011; 50: 2283-9.
183. Vigna-Pérez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopolus O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8: R83. Epub 2006 May 5. doi: 10.1186/ar1954.

184. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol*. 2005 Jul; 32 (7): 1369-70.
185. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 974-5.
186. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology* 2009; 48: 968-71.
187. Vandenbroucke E, Grutters JC, Altenburg J, Boersma WG, ter Borg EJ, van den Bosch JM. Rituximab in life threatening antysynthetase syndrome. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1499-502.
188. Pavy S, Rigolet A, Rozenberg S, Fautrel B, Herson S, Benveniste O. Efficacité du rituximab pour le traitement de myosites à anticorps anti-Jo1 en rechute. *Rev du Rhum* 2007; 74: 1203.
189. Ball EM, Savage EM, Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab. *Rheumatology* 2010; 49 (5): 1013.