



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Distribución de autoanticuerpos específicos y asociados a miositis en una cohorte de enfermos con miopatías inflamatorias idiopáticas

Myositis-specific and associated autoantibodies distribution in a cohort of patients with idiopathic inflammatory myopathies

Autora

Sandra Blanco Asensio

Directores

Dres. Adela Marín Ballvé, Borja del Carmelo Gracia Tello

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2024

ÍNDICE

SIGLAS Y ABREVIATURAS	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
1. EPIDEMIOLOGÍA	7
2. ETIOPATOGENIA	8
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	8
3.1. MANIFESTACIONES MUSCULARES	8
3.2. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	10
3.3. MANIFESTACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS	11
4. TIPOS DE MII	13
5. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO	15
6. EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS MII	15
7. PAPEL DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LAS MII Y TÉCNICAS DE DETECCIÓN	17
8. AUTOANTICUERPOS Y SUS FENOTIPOS CLÍNICOS ASOCIADOS	18
8.1 ALGUNOS NUEVOS MAA IDENTIFICADOS	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
1. DESCRIPCIÓN POBLACIÓN A ESTUDIO Y MUESTREO	24
2. FUENTE DE INFORMACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	24
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
4. CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
RESULTADOS	26
1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA. TIPOS DE MII Y AUTOANTICUERPOS	26
2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES DE LA MUESTRA	26
3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR GRUPOS DE MSA	28
4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR GRUPOS DE MAA	31
DISCUSIÓN	34
1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	34
2. TIPOS DE MII Y AUTOANTICUERPOS DETECTADOS	34
3. DISTRIBUCIÓN GENERAL DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	34
4. FENOTIPO CLÍNICO ASOCIADO A CADA MSA Y MAA	35
4.1 ANTI-ARS	35
4.2 ANTI-MDA5	36

4.3	ANTI-TIF1 γ	36
4.4	ANTI-NXP2	37
4.5	ANTI-Mi2	37
4.6	ANTI-SAE1/2	38
4.7	ANTI-SRP-54	38
4.8	ANTI-PM/Sc1-100	39
4.9	ANTI-Ku	40
4.10	ANTI-Ro52	40
5.	LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO	41
	CONCLUSIONES	42
	BIBLIOGRAFÍA	43

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **ANA:** anticuerpos anti-nucleares
- **Anti-ARS:** autoanticuerpos anti-aminoacil tRNA sintetasa o antisintetasas
- **Anti-cN1A:** anticuerpo anti-5'-nucleotidasa 1A citosólica
- **Anti-EJ:** anticuerpo anti-glicil-tRNA sintetasa
- **Anti-Ha:** anticuerpo anti-tirosil- tRNA sintetasa
- **Anti-HMGCR:** anticuerpo anti-3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa
- **Anti- Jo1:** anticuerpo anti- histidil-tRNA sintetasa
- **Anti-KS:** anticuerpo anti-asparaginil- tRNA sintetasa
- **Anti-Ku:** anticuerpo anti-subunidad reguladora
- **Anti-MDA5:** anticuerpo anti-antígeno 5 de diferenciación de melanoma
- **Anti-Mi2:** anticuerpo anti-helicasa nuclear
- **Anti-OJ:** anticuerpo anti-iso-leucil-tRNA sintetasa
- **Anti-PL7:** anticuerpo anti-treonil-tRNA sintetasa
- **Anti-PL12:** anticuerpo anti-alanil-tRNA sintetasa
- **Anti-PM/Scl-100/ anti-PM/Scl-75:** anticuerpo anti- complejo proteico nucleolar multi-subunidad – (75 kDa y 100 kDa)
- **Anti-Ro/SS-A 52kDa:** anticuerpo anti-E3 ubiquitin-ligasa
- **Anti-SAE1/2:** anticuerpo anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme
- **Anti-SRP-54:** anticuerpo anti-partícula de reconocimiento de señal (anti-signal recognition particle)
- **Anti-TIF1 γ :** anticuerpo anti-factor 1 γ intermediario de transcripción (anti-transcriptional intermediary factor 1)
- **Anti-U1-snRNP:** anticuerpo anti-ribonucleoproteína pequeña rica en moléculas de uridina
- **Anti-Zo:** anticuerpo anti-fenilalanil- tRNA sintetasa
- **ALT/GPT:** enzima alanina aminotransferasa
- **AST/GOT:** enzima aspartato aminotransferasa
- **CA 19.9:** antígeno del cáncer 19.9
- **CA 125:** antígeno del cáncer 125
- **CBP:** colangitis biliar primaria
- **CEA:** antígeno carcinoembrionario
- **CHQ-PF50:** Child Health Questionnaire
- **CK:** cretinquinasa
- **CMH/HLA:** complejo mayor de histocompatibilidad/ antígeno leucocitario humano
- **COX:** citocromo oxidasa
- **DLCO:** difusión de monóxido de carbono
- **DM:** dermatomiositis
- **DMA:** dermatomiositis amio-pática
- **DMJ:** dermatomiositis juvenil
- **ELISA:** enzyme-linked immune sorbent assay
- **EMG:** electromiograma
- **EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo
- **ENMC:** European Neuromuscular Center
- **EPI:** enfermedad pulmonar intersticial.
- **EPI-RP:** enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva.
- **EULAR/ACR:** European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology
- **Fc:** fracción constante de las inmunoglobulinas

- **GMSI:** gammapatía monoclonal de significado incierto
- **HAP:** hipertensión arterial pulmonar
- **HAQ:** Health Assessment Questionnaire
- **IFI:** inmunofluorescencia indirecta
- **IFN:** interferón
- **IMCCP:** International Myositis Classification Criteria Project
- **LDH:** enzima lactato deshidrogenasa
- **LES:** lupus eritematoso sistémico
- **MAA:** autoanticuerpos asociados a miositis (*myositis-associated autoantibodies*)
- **MAC:** complejo de ataque a la membrana
- **MCI:** miositis con cuerpos de inclusión
- **MELAS:** Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (*mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*)
- **MERRF:** mioclonía epiléptica con fibras rojas rasgadas (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*)
- **MII:** miopatías inflamatorias idiopáticas
- **MMT8/MMT26:** examen muscular manual (manual muscular test)
- **MNIM:** miopatía necrosante inmunomediada
- **MSA:** autoanticuerpos específicos de miositis (*myositis-specific autoantibodies*)
- **MRC:** Medical Research Council
- **NINE:** neumonía intersticial no específica
- **NIU:** neumonitis intersticial usual
- **PET/TC:** tomografía por emisión de positrones
- **PM:** polimiositis
- **PSA:** antígeno prostático específico
- **RP:** rápidamente progresiva.
- **RTX:** rituximab
- **SA:** síndrome antisintetasa
- **SAF:** síndrome antifosfolípido
- **SS:** síndrome de solapamiento
- **TACAR:** tomografía computarizada de alta resolución
- **TC:** tomografía computarizada
- **TEP:** tromboembolismo pulmonar
- **TPMT:** tiopurina metiltransferasa
- **tRNA:** ácido ribonucleico (ARN) transferente
- **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Objetivos: Analizar los fenotipos clínicos asociados a los autoanticuerpos específicos (MSA) y asociados a miositis (MAA) en una cohorte de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII).

Introducción: Las MII son un conjunto de enfermedades raras, de naturaleza sistémica y autoinmune, caracterizadas por presentar debilidad e infiltrado inflamatorio muscular. Dada su gran heterogeneidad clínica y el desconocimiento de sus mecanismos etiopatogénicos, su diagnóstico supone un verdadero reto. La identificación progresiva de autoanticuerpos (MSA y MAA) en el suero de estos pacientes y su asociación con determinados fenotipos clínicos constituye, a día de hoy, una de las principales líneas de investigación para tratar de determinar su utilidad en la práctica clínica, tanto en el diagnóstico como en la predicción del curso de enfermedad o respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Estudio observacional monocéntrico longitudinal retrospectivo. Se analizaron pacientes diagnosticados de MII entre los años 2010 y 2023 y que poseían, al menos, una determinación en suero de MSA y MAA. Se excluyeron dos pacientes que no cumplieron los criterios de clasificación de la *EULAR/ACR 2017*. Se describieron variables epidemiológicas, clínicas e inmunológicas en cada uno de los pacientes y se compararon sus frecuencias de aparición por grupos de autoanticuerpos.

Resultados: De los 48 pacientes, 28 fueron mujeres (58,3%). La edad media del inicio de los síntomas fue de $56,12 \pm 15$ años, aunque la franja de edad ≥ 60 años fue la predominante (48%). El tipo de MII más frecuente fue la dermatomiositis (n=20, 41,7%) y anti-Ro52 el autoanticuerpo más habitual (n=11, 22,9%). Anti-Jo1 (n=6) se asoció a manos de mecánico frente a pacientes no-Jo1 ($p=0,009$). Anti-MDA5 (n=1) mostró clínica cutánea atípica y grave, pero enfermedad pulmonar leve. Anti-TIF1 γ (n=3) y anti-Mi2 (n=7) se asociaron significativamente a clínica cutánea típica de dermatomiositis. Anti-SAE1/2 (n=8) se asoció a neoplasia ($p=0,046$), por delante de anti-TIF1 γ ($p=0,063$), típicamente asociado a cáncer. Anti-SRP54 (n=1) mostró afectación cardíaca y muscular severa. Anti-PM/Scl-100 (n=9) asoció afectación cutánea ($p=0,028$) y esofágica ($p=0,035$) típica de esclerodermia e importante relación con el síndrome de solapamiento ($p=0,053$). Anti-Ro52 (n=11) se relacionó con fiebre ($p=0,008$), enfermedad pulmonar intersticial ($p=0,043$) y fenómeno de Raynaud ($p=0,004$) junto con mayor frecuencia de afectación cardíaca y mortalidad.

Conclusiones: La heterogeneidad clínica y la dificultad para la clasificación de estas entidades dificultan la correlación de los MSA y MAA con fenotipos clínicos específicos. Aun así, su determinación puede orientar la labor del clínico en su práctica diaria, a la espera de una mejor comprensión del papel de estos autoanticuerpos en las MII.

Palabras claves: *Miopatías inflamatorias idiopáticas, autoanticuerpos específicos de miositis, autoanticuerpos asociados a miositis, manifestaciones clínicas.*

ABSTRACT

Objectives: We aimed to analyse the clinical phenotypes related to myositis-specific (MSA) and associated autoantibodies (MAA) in a cohort of patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM).

Introduction: Idiopathic inflammatory myopathies are a group of rare, systemic, autoimmune diseases characterized by skeletal muscle inflammatory infiltrates leading to muscle weakness. Due to their clinical heterogeneity and the unknown exact etiopathogenic mechanisms, the diagnosis of these disorders has always posed a significant challenge. The progressive identification of autoantibodies (MSA and MAA) in the serum of these patients and their association with certain clinical phenotypes constitute one of the main lines of the current research, aiming to determine their utility in clinical practice, not only in diagnosing but also in predicting disease course or treatment response.

Materials and methods: Retrospective longitudinal single-centre observational study. Fifty patients diagnosed with IIM between 2010 and 2023, who had at least one serum determination of MSA and MAA, were analysed. Two patients who did not meet the *EULAR/ACR 2017* classification criteria were excluded. Epidemiological, clinical, and immunological variables were described for each patient, and their frequencies were compared across autoantibody groups.

Results: From the total 48 patients, 28 patients were women (58,3%). The mean age at symptom onset was $56,12 \pm 15$ years, with the age group ≥ 60 years being the predominant (48%). Dermatomyositis was the most common type of IIM (41,7%) and anti-Ro52 the most observed autoantibody (22,9%). Anti-Jo1 (n=6) was associated with mechanic's hands compared to non-Jo1 patients ($p=0,009$). Anti-MDA5 (n=1) showed atypical and severe cutaneous clinical presentation but mild pulmonary disease. Anti-TIF1 γ (n=3) and anti-Mi2 (n=7) showed association with typical dermatomyositis cutaneous signs. Anti-SAE1/2 (n=8) was associated with neoplasia ($p=0,046$), ahead of anti-TIF1 γ ($p=0,063$), typically associated with cancer. Anti-SRP54 (n=1) presented severe cardiac and muscular involvement. Anti-PM/Scl-100 (n=9) was associated with typical scleroderma cutaneous ($p=0,028$) and esophageal ($p=0,035$) involvement and had important relationship with overlap syndrome ($p=0,053$). Anti-Ro52 (n=11) was associated with fever ($p=0,008$), interstitial lung disease ($p=0,043$), and Raynaud's phenomenon ($p=0,004$), along with a higher frequency of cardiac involvement and mortality.

Conclusions: Clinical heterogeneity and difficulties in classifying these entities hinder the correlation of MSA and MAA with specific clinical phenotypes. Nevertheless, their determination can support the daily clinical practice, pending a better understanding of the role of these autoantibodies in IIM.

Keywords: *Idiopathic inflammatory myopathies, myositis-specific autoantibodies, myositis-associated autoantibodies, clinical features.*

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un conjunto de enfermedades caracterizadas por la presencia de infiltrado inflamatorio en el tejido muscular estriado y debilidad muscular. Tienen naturaleza sistémica, ya que presentan afectación de otras estructuras además del músculo estriado, principalmente la piel, el sistema articular, cardiovascular, tracto gastrointestinal y pulmones. Se acompañan de fenómenos de autoinmunidad y la presencia de autoanticuerpos, que contribuyen a diferenciar las distintas entidades del grupo: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis con cuerpos de inclusión (MCI) y la miopatía necrosante inmunomediada (MNIM). Todas ellas, excepto la MCI, responden en mayor o menor medida al tratamiento inmunosupresor (1). Además, todas pueden asociarse a otras enfermedades autoinmunes y algunas en concreto pueden asociar neoplasias. Algunos autores incluyen el síndrome antisintetasa (SA) y la miositis asociada a otras enfermedades autoinmunes sistémicas (síndrome de solapamiento, SS) como un subtipo diferenciado de miopatías inflamatorias idiopáticas (2). Por otra parte, existe una serie de miopatías inflamatorias no mediadas por mecanismos autoinmunitarios que también pueden presentar infiltrado celular inflamatorio en la biopsia muscular (*Tabla 1*) (3).

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS AUTOINMUNES (IDIOPÁTICAS)	MIOPATÍAS INFLAMATORIAS NO AUTOINMUNES
- DM	- Miopatías hereditarias
- DMA	- Miositis infecciosa
- SA	- Miositis tóxica
- MCI	- Miositis eosinófila
- MNIM	- Miositis granulomatosa
- SS	- Miositis por inhibidores de punto de verificación (tratamientos antineoplásicos dirigidos: anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1)

Tabla 1. Miopatías inflamatorias autoinmunes y no autoinmunes (3).

La clasificación de los principales grupos de MII anteriormente mencionados atiende a características clínicas e histopatológicas. Sin embargo, este grupo de entidades se acompaña a menudo de cierta superposición en sus presentaciones clínicas, así como de hallazgos histopatológicos inespecíficos (inflamación muscular, incluso biopsias normales), que hace necesaria la utilización de otros criterios en su diferenciación. Desde hace unos años, han comenzado a incluirse, como herramienta de diagnóstico serológico, la detección de autoanticuerpos específicos de miositis (*myositis-specific autoantibodies*, MSA) y autoanticuerpos asociados a miositis (*myositis-associated autoantibodies*, MAA). Se ha podido observar que la presencia de determinados MSA y MAA se asocia a distintos fenotipos y cursos clínicos, resultando útiles no solo en la caracterización y clasificación de las distintas MII, sino también como biomarcadores pronósticos y predictores de respuesta al tratamiento (4).

1. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el conjunto de las MII presentan una incidencia anual media global de entre 1 y 19 casos/millón de habitantes/año y una prevalencia de 14-32 casos por 100 000 habitantes (5). Sin embargo, la incidencia y prevalencia reales de cada miositis individual se ven limitadas por los distintos criterios diagnósticos utilizados en los estudios epidemiológicos, la limitada muestra de algunos de ellos y el creciente diagnóstico de SA junto a la identificación errónea frecuente de MCI y MNIM (3,5).

La DM, MCI y MNIM tienen frecuencias similares, mientras que la PM rara vez se presenta aislada sin signos de SS (3) y el hasta el 30% de las MII son diagnosticadas de SA lo largo de su evolución (6). Las MII pueden presentarse a cualquier edad, aunque son más frecuentes entre los 40 y 60 años, salvo las siguientes excepciones: la DM afecta tanto a niños (DM juvenil, la MII más frecuente en menores de dieciocho años) como a adultos; la PM se presenta a partir de la segunda década de la vida; y la MCI siempre se presenta en adultos y es la causa más frecuente de miopatía en personas mayores de 50 años. En cuanto a la presentación por sexos, la DM, PM y SA son más frecuentes en mujeres mientras que la MCI lo es en varones y la MNIM se presenta con la misma frecuencia en ambos sexos (3,5).

2. ETIOPATOGENIA

La etiología de las MII es desconocida y el mecanismo etiopatogénico no es completamente comprendido. Sin embargo, los hallazgos en sangre periférica (presencia de determinados autoanticuerpos circulantes) y en biopsias musculares (infiltrado inflamatorio muscular linfocitario y activación de la inmunidad innata y adaptativa), sugieren un mecanismo patogénico autoinmune contra antígenos no identificados o heterogéneos (7). La descripción de casos familiares, la mayor incidencia en determinadas razas (asiática, afroamericana) y la asociación con determinados genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH o HLA) sugieren cierta base de susceptibilidad genética. Además, se ha observado que la aparición de determinados autoanticuerpos MSA se da con mayor frecuencia en ciertos tipos de HLA clase II (8). Paralelamente, la exposición a ciertos factores ambientales y tóxicos puede funcionar como desencadenante de los mecanismos inmunológicos y desarrollo de autoanticuerpos en pacientes genéticamente predispuestos, por ejemplo, la exposición a radiaciones ultravioletas (se relaciona con la DM y la presencia de anticuerpos anti-Mi2), fármacos (estatinas con aparición de anti-HMGCR en MNIM), antígenos inhalados como el tabaco o posibles factores infecciosos como virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (relacionados con la MCI y PM) u otros con patrón estacional (se relacionan a la aparición de anti-Jo1 y anti-SRP) (3,5). Recientemente, se ha definido la patogenia de las MII como una respuesta inmunológica antitumoral mediada por HLA que se desencadena en sujetos genéticamente predispuestos ante la detección de antígenos mutados derivados de células tumorales incipientes. Este reconocimiento junto con el aumento de expresión de autoantígenos y daño tisular (apoptosis) ante la exposición a factores ambientales genera una hiperactivación inmune y reactividad cruzada, con la consecuente pérdida de tolerancia hacia los autoantígenos del propio individuo (neoepítotos) (8).

Hasta hace no mucho, la patogenia de las MII solía atribuirse a un ataque de los autoanticuerpos contra las células endoteliales, seguido de un proceso inflamatorio mediado por el complemento C5b9 (complejo de ataque de membrana, MAC) que originaba la destrucción de capilares y, consecuentemente, daño muscular isquémico. Recientemente, se ha observado que apenas hay depósitos de inmunoglobulinas en las células endoteliales y que el depósito de complemento probablemente es un fenómeno secundario. De igual forma, cada vez hay más evidencia de que la toxicidad de las vías mediadas por interferón tipo I (principalmente IFN- β) juegan un papel central en la aparición de la microangiopatía y el daño muscular y cutáneo en la DM (especialmente unido a anti-MDA5 y cuyos niveles se relacionan con la actividad de la enfermedad y peor pronóstico). De manera similar, la actividad y el daño mediado por el interferón tipo I alfa (IFN- α) en el SA parece incrementarse ante la formación de inmunocomplejos frente a las dianas inmunológicas del músculo dañado inicialmente (aminoacil-tRNA sintetasas o anti-ARS). La patogenia de la PM es muy incierta dada su gran variabilidad de afectación. En cuanto a la MCI, su patogenia es poco comprendida: las marcadas anomalías inmunitarias condicionan una intensa alteración en la síntesis de proteínas y sus vías de degradación (expresión del inmunoproteasoma anormal), dando lugar a acúmulos de material intra y extracelular (cuerpos de inclusión en vacuolas intracelulares, amiloide). En el caso de la MNIM, se cree que su patogenia puede estar mediada por el complemento, por sus depósitos en capilares de las fibras musculares no necróticas (3,9).

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

3.1. MANIFESTACIONES MUSCULARES

Las MII cursan característicamente con debilidad muscular simétrica, habitualmente progresiva, que afecta fundamentalmente a los grupos musculares proximales de las extremidades superiores e inferiores (cintura escapular y pelviana) y músculos flexores del cuello. Suele tener un inicio subagudo a lo largo de semanas o meses, tanto en la infancia como en la edad adulta. La debilidad muscular es percibida por los pacientes como cierta limitación funcional para peinarse, tender la ropa, subir o bajar escaleras o levantarse de la silla, y puede asociar o no mialgias (1,3).

La debilidad puede afectar a otros grupos musculares como la musculatura estriada faríngea, que se manifiesta con disfonía, el tercio superior del esófago, produciendo disfagia, regurgitación e incluso broncoaspiración, una complicación potencialmente grave. La afectación de los músculos respiratorios (junto con el deterioro de la función pulmonar) pueden causar insuficiencia respiratoria por hipoventilación en el 5-22% de los pacientes. Su afectación suele corresponderse bien con la debilidad de los músculos flexores del cuello, los cuales permiten valorar el riesgo de fallo respiratorio y descartar las miopatías hereditarias del diagnóstico diferencial. Otros músculos que pueden resultar afectados son el tercio distal del esófago o el esfínter anal, produciendo reflujo gastroesofágico e incontinencia fecal respectivamente (1,5). La afectación de la musculatura facial u oculomotora, la presencia de fasciculaciones, la debilidad exclusivamente distal o la presencia de mialgias especialmente llamativas ayudan a descartar las MII. Sin embargo, conforme cronifica el proceso, puede haber afectación de la musculatura distal y atrofia secundaria a la debilidad muscular progresiva (2,5).

Todas las MII siguen este patrón de compromiso muscular excepto una, la MCI. Se diferencia del resto por presentar una afectación muscular tanto proximal como distal, aunque en ocasiones resulta clínicamente indistinguible de la PM (que también puede presentar cierta afectación de la musculatura distal). Se caracteriza por una aparición más insidiosa (meses o años), especialmente en mayores de 50 años y de predominio en varones. Destaca el compromiso temprano y asimétrico de músculos flexores de la muñeca, flexores profundos de los dedos de las manos y del cuádriceps en piernas, llegando a desarrollar gran atrofia. Puede afectarse la musculatura facial y la disfagia es frecuente, pudiendo llegar a ser la primera manifestación. Todo ello, junto con sus hallazgos histológicos y la debilidad y atrofia permanente de los músculos afectados con mala respuesta al tratamiento esteroideo e inmunosupresor caracterizan esta entidad (3,5).

Ante la sospecha de una miopatía de afectación proximal se deben tener en cuenta distintos diagnósticos diferenciales (*véase Anexo 1*). Para realizar un adecuado diagnóstico diferencial se ha de realizar una anamnesis exhaustiva del tipo de afectación muscular, limitación de sus actividades diarias, distribución topográfica y evolución temporal de la sintomatología. Se ha de conocer la medicación, la posible toma de tóxicos y el estado endocrino-metabólico del paciente. Se debe preguntar por los posibles antecedentes familiares de miopatías y asociación de otras enfermedades autoinmunes o neoplasias. En cuanto a la exploración física, la disminución de la fuerza proximal ha de comprobarse mediante test objetivos (examen muscular manual, MMT8/ MMT26; escala de fuerza MRC) y su repercusión sobre la calidad de vida y el estado global del paciente (HAQ, CHQ-PF50) (1,2,5,7). Ha de descartarse la afectación neuromuscular a cualquier nivel mediante una exploración neurológica completa. En cuanto a pruebas complementarias encaminadas a valorar la afectación muscular deben valorarse:

- **Enzimas musculares séricas:** se valora la elevación máxima de sus niveles por encima de los límites superiores de la normalidad:
 - Cretinakinasa (CK): es el marcador de laboratorio más sensible de destrucción muscular. Puede elevarse hasta 50 veces el valor normal, y cuanto más elevado sea su valor, más sugestivo es de miopatía. Pueden ser normales en el 10-15% de los casos de DM, sin embargo, en la PM y el SA con miositis suele estar alterada y en la MNIM suele superar en más de 10-50 veces su valor normal. Su elevación más discreta (inferior a diez veces su valor normal) o normal debe hacer pensar en la MCI (2,3).
 - Lactato deshidrogenasa (LDH): marcador de daño celular inespecífico.

- Transaminasas: aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) se elevan cuando hay afectación hepática pero también muscular.
- Aldolasa: puede estar elevada en 10% de los que no presentan elevación de la CK y suele sugerir afectación perimisial o actividad de regeneración muscular (3).
- **Hallazgos electromiográficos (EMG)**: puede resultar útil para localizar los grupos musculares más afectados y para guiar la biopsia muscular, pero sus hallazgos son inespecíficos con respecto a otras miopatías (patrón miopático) y puede resultar normal o no concluyente en un 10-30% de los casos:
 - Activación temprana de potenciales de unidad motora polifásicos de pequeña duración y baja amplitud (en la MCI pueden ser de gran amplitud y larga duración similar al patrón neurógeno, que refleja cronicidad).
 - Aumento de la actividad espontánea en forma de potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas, incluso en reposo.
 - Descargas complejas repetitivas de alta frecuencia (2,3,5).
- **Biopsia muscular**: hasta hace no mucho, resultaba ser la prueba de referencia para el diagnóstico de las MII y su diferenciación. Si bien es cierto que puede resultar necesaria para descartar ciertas patologías del diagnóstico diferencial de las MII y es útil para distinguir entre determinados tipos de MII, en ocasiones, puede resultar inespecífica o puede considerarse prescindible dada la evolución de las técnicas de diagnóstico serológico. En otros casos, como en el diagnóstico diferencial entre PM y MCI o para el diagnóstico definitivo de MNIM, los hallazgos histológicos son imprescindibles. Los hallazgos diferenciales de cada entidad se exponen más adelante (*Tabla 2*).
- **Resonancia magnética muscular (RM)**: Destaca el edema muscular de predominio proximal y simétrico en los músculos afectados. A veces, se pueden observar alteraciones más específicas de la aponeurosis, sugerentes de fascitis. Se utiliza principalmente para ayudar a obtener una buena biopsia muscular, sin embargo, su utilidad en el proceso diagnóstico es limitada dada su inespecificidad (1–3). Como rasgo diferencial de la MCI respecto al resto de MII, puede destacarse el edema de predominio en vastos lateral y medial del cuádriceps de las piernas, sin afectación del recto anterior (músculo principalmente afectado en el resto de las MII) (3).

3.2. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La afectación cutánea es especialmente relevante en los pacientes con DM, presente hasta en el 80% de los casos. Algunas de ellas (como el exantema en heliotropo o las pápulas de Gottron) resultan prácticamente exclusivos de esta entidad (algunos las consideran patognomónicas). Pueden preceder o aparecer de forma simultánea a la clínica muscular (lo más frecuente). Presentan cierto componente de fotosensibilidad dada su distribución principalmente sobre zonas fotoexpuestas. Las lesiones cutáneas son el componente más activo de la enfermedad y suelen asociar un prurito especialmente debilitante que se relacionan con un declive general de la calidad de vida importante. Destacan:

- **Pápulas de Gottron**: pápulas eritemato-violáceas sobre la superficie extensora de articulaciones, principalmente metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y distales de las manos (nudillos), codos, rodillas, tobillos y dedos de los pies. Son ligeramente infiltrativas y descamativas. Debe realizarse diagnóstico diferencial con la psoriasis, lupus eritematoso (típicamente afecta el dorso de las manos respetando los nudillos) o el liquen plano.

- **Signo de Gottron:** exantema compuesto por máculas eritemato-violáceas, no palpables, sobre las superficies extensoras de articulaciones. Pueden evolucionar a pápulas de Gottron.
- **Exantema en heliotropo:** lesiones eritematosas, de coloración típicamente violácea, localizadas principalmente sobre el párpado superior y periorbitaria. Poseen distribución bilateral y simétrica y suele asociar edema periorbitario. Pueden extenderse a otras localizaciones menos características como al resto de la cara (áreas seboreicas), cuero cabelludo, tronco y extremidades, incluso la mucosa oral (eritema, vesículas, úlceras, leucoqueratosis, telangiectasias gingivales).
- **Signo en V:** exantema macular violáceo de distribución simétrica en la parte anterior del cuello y pecho, siguiendo la distribución en V del área fotoexpuesta del escote.
- **Signo del chal o eritema en capelina:** exantema macular violáceo en nuca, hombros y tercio superior de la espalda. Tanto este signo como el signo de la V, pueden desarrollar sobre el eritema inicial pequeñas áreas de atrofia cutánea, telangiectasias y trastornos de la pigmentación conocidos como **poiquilodermia**, hasta incluso ulceraciones y necrosis cutánea.
- **Calcinosis cutáneas y musculares:** nódulos duros que asientan frecuentemente sobre prominencias óseas y pueden llegar abrirse al exterior. Las musculares suelen ser asintomáticas, aunque pueden llegar a causar limitación funcional. Son infrecuentes en el adulto, pero se presentan en el 10% de los SS con esclerodermia y hasta en el 40% de las DM juveniles.
- **Alteraciones del lecho ungueal:** Se estudian mediante la capilaroscopia, una herramienta diagnóstica que permite observar el estado de la microcirculación del lecho periungueal en los dedos de las manos. Sus alteraciones, frecuentes en la DM y PM, se encuentran también en la esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) o la conectivopatía indiferenciada, es decir, no son hallazgos definitorios de miositis. El 80% de las capilaroscopias en pacientes con DM/PM presentan un patrón similar al de la esclerodermia (esclerodermiforme): megacapilares, áreas avasculares, angiogénesis arboriformes y desorganizada y hemorragias “en pilas de monedas” (visibles incluso en las pápulas de Gottron). Los hallazgos son más graves y frecuentes en la DM que en la PM y presenta una angiogénesis más intensa.
- **Manos de mecánico:** engrosamiento, hiperqueratosis eritematosa y fisuras en cara lateral y palmar de los dedos de las manos. Esta manifestación puede aparecer en la DM, SS y otras conectivopatías. Sin embargo, se asocia característicamente al SA, definido por presentar un anti-ARS y al menos una de: miopatía inflamatoria, EPI y artritis no erosiva, asociada o no a fiebre, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud.
- **Otras:** lesiones vesiculoampollares, paniculitis y eritema flagelado (bandas lineales persistentes, no pruriginosas, de disposición centrípeta en tronco y extremidades, asociadas al resto de lesiones cutáneas típicas, pero sin solución de continuidad con ellas).

El diagnóstico de las manifestaciones cutáneas es eminentemente clínico, aunque la biopsia cutánea puede resultar útil a la hora de descartar otras posibles patologías cutáneas (escleromixedema, sarcoidosis cutánea, reticulohistiocitosis multicéntrica o eccema periorbitario), especialmente en ausencia de manifestaciones musculares típicas de las MII o lesiones cutáneas atípicas. Puede mostrar depósitos de mucina en dermis, dermatitis de interfase vacuolar hipocelular, infiltrado inflamatorio mínimo o ausente principalmente perivascular o en zona dermoepidérmica. Suelen ser hallazgos inespecíficos (1,10–12).

3.3. MANIFESTACIONES SISTÉMICAS ASOCIADAS

- **Síndrome constitucional:** presente hasta en el 40% de las MII. Cursa con astenia, anorexia y pérdida ponderal, pudiendo asociar fiebre.

- **Manifestaciones articulares:** suelen presentarse como artralgias y poliartritis de pequeñas articulaciones de las manos, simétricas y, habitualmente, no erosivas, aunque pueden llegar a ser destructivas ocasionalmente. Son más habituales en el SS y en el SA (5).
- **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI):** trastorno inflamatorio que afecta principalmente al intersticio pulmonar y supone la afectación respiratoria más frecuente de las MII. Su instauración es generalmente subaguda o crónica y puede anteceder, coincidir o suceder al inicio de la miopatía. Clínicamente se presenta como disnea de esfuerzo progresiva y tos, aunque puede ser asintomática. En la exploración física puede mostrar crepitantes inspiratorios tipo “velcro” en las bases pulmonares y, en fases avanzadas de fibrosis, pueden desarrollar acropaquias en manos y pies. Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón de afectación restrictivo, con disminución de los volúmenes pulmonares por espirometría (capacidad vital forzada, presión inspiratoria y espiratoria máxima: aconsejable confirmarlo mediante una pletismografía corporal) y restricción de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), así como hipoxemia en estadios tempranos e hipercapnia en fases más avanzadas. También son útiles las pruebas de esfuerzo (test de la marcha de los 6 minutos) para evaluar la capacidad respiratoria, evolución y respuesta al tratamiento. El diagnóstico por imagen resulta fundamental para determinar el patrón y severidad de afectación pulmonar, siendo la más sensible la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). En cuanto al patrón histológico-radiológico, la mayoría son neumonías intersticiales no específicas (NINE), si bien puede presentarse como neumonitis intersticial usual (NIU), neumonía organizada o daño alveolar difuso y hemorragia alveolar (7,13).

La EPI puede presentar distintas formas evolutivas relacionadas con su gravedad, desde las formas menos agresivas y evolutivamente estables-lentamente progresivas (relacionadas con la presencia de anti-Jo1) hasta las de evolución aguda y fulminante (rápidamente progresiva, RP) con destrucción del parénquima pulmonar (asociado a presencia de anti-MDA5) (7). Por todo ello, ante sospecha de clínica respiratoria o autoanticuerpos de riesgo, conviene realizar pruebas funcionales respiratorias, TACAR y ecocardiograma para descartar posible deterioro cardíaco secundario (2).

- **Manifestaciones cardíacas:** poco frecuentes. Se presentan como alteraciones de conducción, disfunción diastólica, pericarditis (asintomática y leve) o miocarditis (diagnóstico mediante ecocardiografía). Sin embargo, existe con frecuencia un aumento de factores de riesgo cardiovascular (2,5,10).
- **Cáncer:** el mayor riesgo de neoplasias malignas es especialmente relevante en los pacientes con DM (30%, la mitad en los tres primeros años desde el diagnóstico) y, en menor medida, con PM y MNIM. En la DMJ, la MCI y el SA este riesgo no se ve aumentado. Junto con la EPI, son las dos principales causas de mortalidad en las MII y su aparición está muy asociada a la presencia del autoanticuerpo anti-TIF1γ (antes anti-155/140) que, en ausencia de otros MSA, obliga a despistar una posible neoplasia oculta (especialmente si antecedentes personales o familiares de cáncer, menos de 3 años de evolución de la MII o edad superior a 45 años), aunque su ausencia tiene un elevado valor predictivo negativo. Entre las neoplasias asociadas con mayor frecuencia destacan el carcinoma de ovario, mama, próstata, colorrecto, pulmón, esófago, linfoma no Hodgkin y carcinoma nasofaríngeo (especialmente en pacientes asiáticos). Por este motivo, resulta aconsejable determinar los marcadores tumorales anualmente para dichas neoplasias (CA 19.9, CA 125, CEA, PSA) durante los primeros 5 años del diagnóstico, así como realización de una radiografía de tórax, ecografía abdominal, mamografía y exploración y ecografía ginecológica, urológica, digestiva y otorrinolaringológica. En caso de sospecha clínica, anti-TIF1γ presente o elevación de los marcadores tumorales durante el seguimiento, debe realizarse una tomografía

computarizada (TC) toracoabdominal o incluso asociada a tomografía por emisión de positrones (PET/TC). En general, el comportamiento del cáncer asociado a MII es paraneoplásico, aparece entre 3 años antes o después del diagnóstico y su curso es paralelo al de la miopatía, aunque no está claro si su mejoría con tratamiento quimioterápico se debe a su acción directa sobre la neoplasia o a su intenso efecto inmunosupresor (2,5,7,10).

- **Infecciones:** hasta un 30% de los pacientes sufren alguna infección (causa importante de muerte en MII). Las neumonías son las más frecuentes (por atelectasias y broncoaspiraciones secundarias a debilidad muscular respiratoria, faríngea y esofágica) seguidas de las infecciones oportunistas (facilitadas por el tratamiento inmunosupresor) (5).

En la práctica clínica, el diagnóstico y clasificación de las MII no suele incluir todas las pruebas diagnósticas anteriormente mencionadas ya que en ocasiones pueden resultar caras, de difícil accesibilidad (como la RM), demasiado invasivas (biopsia muscular), además de inespecíficas (EMG o RM) y con posibilidad de falsos negativos (afectación muscular parcheada).

4. TIPOS DE MII

A continuación, se describen las características definitorias de los principales tipos de MII y algunas peculiaridades y definiciones dignas de mención.

	DERMATOMIOSITIS	SA	POLIMIOSITIS	MCI	MNIM
SEXO	F>M	F>M	F>M	M>F	F=M
EDAD DE INICIO	Niños (DMJ) y adultos	Adultos	Adultos	Adultos >50 años	Niños y adultos
AFECTACIÓN MUSCULAR	Subaguda Proximal, bilateral, simétrica - Formas clínicamente amioopáticas (DMA) - Disfagia, músculos respiratorios	Subaguda Proximal, bilateral, simétrica (similar a DM) - Disfagia y reflujo gastroesofágico - Intensidad variable (amioopáticas a gran debilidad y atrofia) - Mejor pronóstico y supervivencia (facilita diagnóstico precoz)	Subaguda Proximal, bilateral, simétrica	Insidiosa Proximal y distal, bilateral y asimétrica - Atrofia muscular - Disfagia y músculos faciales	Aguda Proximal, bilateral, simétrica - Mialgias más frecuentes - Disfagia
AFECTACIÓN CUTÁNEA	- Exantema heliotropo - Pápulas/signo de Gottron - Signo V y signo del chal - Calcinosis (DMJ)	- Manos de mecánico - Fenómeno de Raynaud ± capilaroscopia esclerodermiforme - Típicos de DM (33%)	NO	NO	NO
ELEVACIÓN CK	Alta (hasta x50 veces el valor normal) Normal 10-15%	Similar a DM	Alta (x10-50 veces el valor normal)	Elevación leve o normal	Muy alta (>50 veces el valor normal)
RM	Edema muscular de predominio proximal y simétrico (más en recto anterior del cuádriceps)	Edema muscular de predominio proximal y simétrico (más en recto anterior del cuádriceps)	Edema muscular de predominio proximal y simétrico (más en recto anterior del cuádriceps)	Edema muscular de predominio proximal y simétrico (más en vasto medial y lateral del cuádriceps, sin afectación del recto anterior)	Edema muscular de predominio proximal y simétrico (más en recto anterior del cuádriceps)

BIOPSIA MUSCULAR	- Infiltrado perimisial y perivascular por linfocitos B, T CD4+, macrófagos y células dendríticas - Necrosis y regeneración fibras - Atrofia perifascicular con sobreexpresión de HLA-I - Depósitos capilares de inmunoglobulinas y MAC (C5b9) - Depleción capilar, microinfartos	- Infiltrado perimisial y perivascular por macrófagos y células dendríticas - Necrosis intensa fibras perifasciculares - Atrofia perifascicular con sobreexpresión de HLA-I (menor que en DM) - Depósitos capilares de inmunoglobulinas y MAC (C5b9)	- Infiltrado perimisial (menor endomisial y perivascular) en torno a fibras no necróticas por macrófagos y linfocitos T CD8+ (invasión de fibras parcial) - Fibras necróticas y regeneración - Sobreexpresión HLA-I en fibras no necróticas	- Infiltrado endomisial de fibras no necróticas por macrófagos, células plasmáticas, linfocitos NK y linfocitos T CD8+ (invasión completa) - Fibras con fenómenos degenerativos (agregación proteínas, autofagia retículo endoplásmico) - Vacuolas ribeteadas - Inclusiones de amiloide con p62 y ubiquitina, negativas con tinción COX - Sobreexpresión HLA-I	- Infiltrado endomisial de macrófagos mínimo - Fibras necróticas y regeneración multifocal - MAC en capilares y sobreexpresión HLA-I en fibras no necróticas
AUTOANTICUERPOS	Anti-MDA5 Anti-NXP2 Anti-TIF1γ Anti-Mi2	Anti-ARS - Anti-Jo1 - Anti-PL7 - Anti-PL12 - Anti-EJ - Anti-OJ - Anti-KS - Anti-Ha - Anti-Zo		Anti- cN1A (30-60%, muy específico)	Anti-HMGCR (estatinas como desencadenante) Anti-SRP - Formas secundarias: paraneoplásicas, infecciosas (VIH, VHC).
OTRAS MANIFESTACIONES	- EPI - Síndrome constitucional - Cardiopatía - SS - Cáncer	- EPI (mayor riesgo en afroamericanos) - Síndrome constitucional - Cardiopatía (50%) - Artropatía (20% deformante por SS con artritis reumatoide) - Cáncer	- EPI - Síndrome constitucional - Cardiopatía - SS - Cáncer		- SS con esclerodermia o EMTC - Cáncer
RESPUESTA A TRATAMIENTO	Sí	Sí	Sí	Ninguna o mínima	Resistente

Tabla 2: Principales tipos de MII y sus características fundamentales (1–3,5,7,10,12). SA: síndrome antisintetasa, MCI: miositis cuerpos de inclusión, MNIM: miositis necrotizante inmunomediada; DMJ: dermatomiositis juvenil; MAC: complejo de ataque a la membrana (complemento C5b9); EPI: enfermedad pulmonar intersticial; SS: síndrome de solapamiento; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; COX: tinción citocromo oxidasa.

- **Polimiositis (PM):** es una categoría heterogénea y con afectación muscular variable, cuyo diagnóstico es de exclusión (se habla de “patrón histopatológico de PM”) (2).
- **Dermatomiositis sine miositis o clínicamente amiopática (DMA):** Previamente la definición de esta entidad incluía rasgos clínicos, analíticos (negatividad enzimática) y temporales (tras dos años del inicio clínico sin tratamiento) (10), sin embargo, en la actualidad la mayoría de los autores hacen referencia a la ausencia de miopatía clínica en presencia de lesiones cutáneas típicas de DM (14). Las formas hipomiopáticas (también llamadas posibles DM sine miositis) se definen como aquellas con afectación analítica (enzimas, EMG, RM...) en ausencia de clínica, las cuales no se definen en la última clasificación de las MII (14). Puede asociarse al desarrollo de formas más agudas, agresivas y de peor pronóstico de EPI o cáncer (1,10).
- **Dermatomiositis juvenil (DMJ):** se clasifican como tal aquellos pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 18 años. La clínica es similar a la DM del adulto, pero se caracteriza por presentar con mayor frecuencia vasculitis, úlceras cutáneas, calcinosis, contracturas musculares, afectación gastrointestinal, pulmonar y la forma aguda de presentación (debilidad muscular intensa, postración, fiebre y exantema).
- **Síndrome de solapamiento o síndromes superpuestos (SS):** La asociación de las MII con otras enfermedades autoinmunes sistémicas alcanza el 60% de los casos. Las entidades asociadas más frecuentes son la esclerodermia (la más frecuente, 40% de los SS), síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide (15). La clínica de miositis puede dominar frente al resto de manifestaciones y suele responder al tratamiento inmunosupresor (5,16).

5. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Hasta la fecha actual, existe muy poca evidencia científica sobre los tratamientos inmunomoduladores más adecuados para tratar las MII. Además, dada la heterogeneidad de presentaciones y la elevada morbimortalidad, la individualización del tratamiento resulta primordial. Los objetivos del tratamiento son fundamentalmente dos: disminuir la morbilidad y mortalidad derivadas de la afectación muscular y extramuscular, y mejorar la calidad de vida de los pacientes (5).

El tratamiento se basa en dos pilares: los fármacos inmunodepresores para intentar controlar la inflamación sistémica y evitar el avance de los daños orgánicos, y las medidas no farmacológicas, tanto o más importantes que las anteriores, para mantener la máxima funcionalidad del paciente (el único tratamiento aconsejado en la MCI) (2). El tratamiento de primera línea para la inducción a la remisión está basado en glucocorticoides y un fármaco inmunodepresor desde el inicio (independientemente de la respuesta a los corticoides, ya que ahorran corticoides y reducen las complicaciones asociadas a las resistencias a los mismos, presentes hasta en el 40% de los casos) (2). Sin embargo, algunos consideran los inmunosupresores fármacos de segunda línea indicados en casos de debilidad grave o compromiso extramuscular, alto riesgo de complicaciones o en la MNIM (más difícil de tratar), tras 2-4 meses de tratamiento esteroideo sin mejoría o corticodependencia y siempre que los beneficios superen los riesgos de la inmunosupresión. Si no se observa mejoría clínica objetiva con estos tratamientos, deben plantearse otros diagnósticos (MCI, distrofia muscular) (3). Los principales fármacos utilizados son la prednisona (vía oral), metilprednisolona (vía intravenosa), azatioprina, metotrexato (vía oral y subcutánea), inhibidores de la calcineurina, micofenolato de mofetilo, rituximab (RTX), tofacitinib e inmunoglobulinas intravenosas; las consideraciones sobre su posología, indicaciones según la clínica predominante, fármacos complementarios y novedades se desarrollan en el [Anexo II](#).

Las medidas no farmacológicas basadas en la rehabilitación muscular precoz progresiva, incluso durante la fase aguda, muestran un claro beneficio sobre la función muscular minimizando la atrofia muscular secundaria a la inflamación e inmovilización. En el caso de la disfagia, puede administrarse toxina botulínica sobre el anillo cricofaríngeo o, en casos graves, la realización de una miotomía cricofaríngea o una gastrostomía para facilitar la alimentación (2)

En cuanto al pronóstico de las MII, aunque ha mejorado notablemente en las últimas décadas gracias a la introducción de los glucocorticoides en el tratamiento, hasta un tercio de los pacientes presentan discapacidad moderada-grave a largo plazo, principalmente secundaria a la debilidad muscular, la afectación pulmonar y las calcinosis. Los factores pronósticos asociados a un aumento del 16-50% de la mortalidad son la edad avanzada al diagnóstico, la afectación cardiovascular, la EPI (gravedad inicial, curso, desarrollo de complicaciones como neumonía, neumotórax/neumomediastino, insuficiencia respiratoria crónica, HAP), el cáncer y la afectación de la musculatura respiratoria o deglutoria (5,12).

6. EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS MII

Los criterios de clasificación surgen ante la necesidad de la comunidad científica de identificar de manera uniforme y comparable los distintos grupos de pacientes con MII para poder investigar sobre ellas y desarrollar nuevos y mejores tratamientos. En el caso de las MII, la baja prevalencia y la heterogeneidad de estas entidades hace que los criterios de clasificación desarrollados a lo largo de los años presenten numerosas limitaciones. A su vez, la coexistencia de varios sistemas de clasificación y su uso indistinto en los diferentes estudios, impide la comparabilidad de los mismos, lo cual dificulta la realización de ensayos clínicos y reduce el interés de la industria farmacéutica en su desarrollo y evaluación de tratamientos (14).

Los primeros criterios desarrollados con la intención de clasificar la DM/PM son los de *Medsger et al.* seguidos de los de *DeVere y Bradley* (1970). Poco después, serían *Bohan y Peter* (1975) los que ampliaran los criterios con un enfoque más integral, dando lugar a la clasificación más ampliamente utilizada durante los últimos 40 años, incluso hasta día de hoy. Distinguen cinco grupos que permiten establecer diferentes pronósticos (polimiositis idiopática primaria, dermatomiositis idiopática primaria, DM/PM infantil, DM/PM asociada a neoplasia y DM/PM con enfermedad vascular asociada o de solapamiento) y son los primeros en definir el diagnóstico como posible, probable o definido. También destaca la condición inicial para aplicar los criterios de haber descartado previamente otras formas de miopatía (véase [Anexo III](#)) (17,18). A pesar del gran avance que supuso esta clasificación, posee algunas limitaciones (no incluye la MCI o la MNIM, no especifica como descartar otras miopatías, algunos rasgos son observador-dependientes) por lo que a lo largo de los años han ido surgiendo otros sistemas de clasificación, introduciendo los avances diagnósticos desde distintos enfoques (clínicos, serológicos o histopatológicos), lo que conlleva una gran heterogeneidad entre sí.

En 1991, se publican los criterios diagnósticos de *Dalakas*, en los cuales se incluye la MCI y se detallan las características histopatológicas de la DM y PM. De forma paralela, *Love et al.* proponen una clasificación incluyendo los primeros siete MSA (anti-Mi2, SRP54, Jo1, PL7, PL12, EJ, OJ) y su asociación específica con determinadas presentaciones clínicas. En años sucesivos surgen varias clasificaciones que incluyen nuevos elementos: *Tanimoto et al.* añaden la presencia de mialgias, artritis, signos de inflamación sistémica y anti-Jo1 a los criterios de Bohan y Peter, *Targoff et al.* suman los hallazgos de la resonancia magnética muscular junto a la presencia de los MSA con la intención de aumentar la especificidad de los criterios; *Sontheimer* (2002) incluye el concepto de DM amiopática. En 2004, se publican los criterios de la European Neuromuscular Center (ENMC), basados en la necesidad de confirmación histopatológica de los criterios clínicos y de laboratorio, sugiriendo las siguientes entidades: DM, PM, MCI, DMA, posible DM sine dermatitis, miositis no específica y MNIM. De forma opuesta a este enfoque histopatológico, en 2005 *Troyanov et al.* presentan una clasificación centrada en aspectos clínico-serológicos (incluyendo MSA/MAA) dividiendo las MII en cuatro entidades: DM pura, PM pura, miositis de solapamiento y miositis asociada a cáncer.

Dada la baja prevalencia de las MII y ante la necesidad de crear unos criterios comunes tanto para pacientes pediátricos como adultos, con elevada sensibilidad y especificidad y que incluyeran los últimos avances en técnicas de tinción inmunohistoquímica, RM o los nuevos MSA, se inicia en 2004 un proyecto de alcance internacional y multidisciplinar (*International Myositis Classification Criteria Project, IMCCP*), que acaba convirtiéndose en un proyecto a largo plazo entre numerosas organizaciones europeas y americanas (14,19). Como resultado de este proyecto, se publica la clasificación más actual de MII por la EULAR/ACR 2017 (*European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology*) (16), que utiliza la presentación clínica, datos de laboratorio y los resultados de la biopsia muscular (que puede o no incluirse) para obtener un porcentaje de probabilidad de presentar una MII (MII posible, probable y definida; sensibilidad 87% y especificidad 82% sin biopsia; 93% y 88% con biopsia) y diferencia los principales subgrupos utilizando un árbol de clasificación (véase [Anexo III](#)). Sin embargo, también presenta ciertas limitaciones: falta de datos en cuanto a los hallazgos de la RM (por su baja accesibilidad y su inespecificidad), la EMG o la capilaroscopia, los cuales no se incluyen en dicha clasificación, aunque pueden aportar información valiosa para el diagnóstico en la práctica clínica (19). También destaca la ausencia de criterios específicos para el SA y la limitada muestra de los subgrupos menos frecuentes de las MII (MNIM o la DM hipomiopática) que dificulta su asociación con los distintos autoanticuerpos, impidiendo que éstos constituyan criterios finales en su clasificación y diferenciación (exceptuando el autoanticuerpo anti-Jo1). Por otro lado, los MSA evaluados individualmente tienen baja sensibilidad para el diagnóstico (su ausencia no permite excluir las MII), aunque su presencia de forma conjunta alcanza un 60-70% de sensibilidad. Por todo ello, estos criterios deben seguir siendo validados en cohortes a nivel multidisciplinar e internacional donde se incluyan determinaciones de MSA y el sistema de probabilidades, para poder modificar los criterios cuando haya más datos disponibles.

7. PAPEL DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LAS MII Y TÉCNICAS DE DETECCIÓN

La presencia de autoanticuerpos circulantes reactivos frente a distintos componentes celulares del propio individuo puede incluso anteceder a la aparición de la clínica en las MII. Aunque no se conoce la secuencia de activación inmunológica exacta que interviene en la patogénesis de estas entidades ni el rol concreto que ejercen los autoanticuerpos en el daño tisular, se sabe que los mecanismos de autoinmunidad y la disregulación de ciertos componentes de la inmunidad (vía clásica del complemento, activación del interferón) tienen un papel capital en la patogénesis de las MII (4,20). Por otro lado, la heterogeneidad (clínica y pronóstica) inherente a las MII supone un verdadero reto diagnóstico que, junto con las numerosas manifestaciones musculares y extramusculares potencialmente incapacitantes (artritis, cardiopatía, EPI o neoplasias malignas) hacen que el diagnóstico precoz de las MII, o incluso predicción del curso clínico resulten de extrema importancia (4,20,21).

Todos estos factores justifican que, desde el descubrimiento de los primeros autoanticuerpos en pacientes con MII (anti-Mi-2, 1976), la identificación progresiva de los mismos y el estudio de sus posibles utilidades en el manejo de estos pacientes hayan ido adquiriendo una importancia creciente frente a otras herramientas diagnósticas más cruentas o inespecíficas (21,22). Hasta hace algo más de 15 años, solo se detectaban autoanticuerpos en una minoría de pacientes (especialmente niños), sin embargo, con el descubrimiento de sus distintas especificidades, se estima que en torno al 60-70% de los niños y adultos con MII presentan algún autoanticuerpo asociado a miositis (23), lo cual supone un importante avance en la práctica clínica, especialmente para reducir los retrasos diagnósticos, las pruebas diagnósticas innecesarias y plantear un manejo y tratamiento más personalizados e intensivos (8).

Los autoanticuerpos en las MII se dividen en dos grupos: los autoanticuerpos específicos de miositis, MSA (incluyen: anti-ARS, anti-MDA5, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-Mi2, anti-SAE1/2, anti-SRP54, anti-HMGCR) y autoanticuerpos asociados a miositis, MAA (incluyen: anti-cN1A, anti-PM/Scl-100, anti-Ku, anti-Ro/SS-A 52 kDa, anti-U1RNP). Los primeros se presentan exclusivamente en las MII y rara vez se presentan dos o más MSA simultáneamente en el mismo individuo. De esta manera, cada MSA es prácticamente definitorio de un fenotipo clínico concreto de MII y no cambia por otros MSA a lo largo de la evolución de la enfermedad (lo que algunos autores denominan como mutuamente excluyentes (4,21)). Los segundos, se pueden encontrar en otras enfermedades autoinmunes y en SS con miositis y pueden coexistir varios en el mismo paciente (4,8,22). De esta manera, la presencia combinada de determinados MSA y MAA se asocia característicamente con distintas presentaciones clínicas homogéneas y han demostrado su utilidad como biomarcadores no solo para ayudar a diagnosticar y definir los diferentes subtipos de MII (especialmente presentaciones menos clásicas de miositis), sino para guiar el manejo del paciente con MII prediciendo el curso de enfermedad, respuesta al tratamiento y pronóstico (4,20). Además, la gran especificidad de los MSA ha permitido estudiar más precisamente los factores ambientales y genéticos que intervienen en la enfermedad (24) y las funciones y localizaciones de los autoantígenos contra los que se dirigen, aportando nuevos conocimientos sobre sus mecanismos patogénicos (8). De la misma forma, se ha observado que el título de determinados autoanticuerpos puede estar relacionado con la actividad de la enfermedad y podrían llegar a ser usados en la monitorización de la misma y su respuesta al tratamiento (20,22).

La detección de los MSA y MAA se puede realizar mediante distintas técnicas, cada una con sus ventajas y limitaciones. Podemos dividir las técnicas en técnicas monoparamétricas (inmunofluorescencia indirecta, IFI, como detección inicial de MSA/MAA; ELISA (*enzyme-linked immune sorbent assay*) que permite medir sus niveles; inmunoprecipitación, gold standard) y multiparamétricas (*line immunoassay*, LIA; *dot immunoassay*, DIA; y *addressable laser bead assay*, ALBIA) (22,25), descritas más detalladamente en el [Anexo IV](#). Se recomienda realizar IFI como cribado en la detección de ANA en pacientes con sospecha de MII. En función de los títulos de ANA, el patrón de tinción en la IFI y las características clínicas, se ha de solicitar la determinación específica de los MSA/MAA mediante kits comerciales multiparamétricos. Ha de tenerse en cuenta que la

detección de estos autoanticuerpos no está estandarizada, probablemente por la variabilidad entre distintos fabricantes (distintas recomendaciones y puntos de corte) y la ausencia de sueros de referencia internacionales que sirvan de calibradores específicos para estos anticuerpos (26). Por este motivo, es fundamental una correcta interpretación de los resultados de estas determinaciones, siempre teniendo en cuenta las características clínicas del paciente (20). En el [Anexo IV](#), se presentan los principales MSA/MAA asociados al autoantígeno contra el que se dirigen, su función y el patrón de inmunofluorescencia que producen.

8. AUTOANTICUERPOS Y SUS FENOTIPOS CLÍNICOS ASOCIADOS

A continuación, se exponen los distintos fenotipos clínicos asociados a cada uno de los MSA y MAA que se describen en la evidencia revisada y que se comentarán en el apartado *Discusión*, recogidos a modo de resumen en la *Tabla 3*.

AUTOANTICUERPO	FRECUENCIA DE APARICIÓN	AFECTACIÓN MUSCULAR	AFECTACIÓN CUTÁNEA	MALIGNIDAD	OTRAS	TIPO MII
Anticuerpos Específicos de Miositis (MSA)						
MSA de SA						
Anti-ARS (Asociados a MII 8 de los 21 anti-ARS identificados; habitualmente solo hay un anti-ARS en cada individuo) (4,12,20,21,27-29)	30% de las MII <5% de las DMJ (21,28)	Típica proximal simétrica (58%) (28)	- Manos de mecánico (41%) - Signo/pápulas de Gottron (16-31%) - Fenómeno de Raynaud (24%) (28)	10% (28)	- Fiebre (31%) (28) - EPI (>90%): frecuencia, patrones de afectación y evolución crónica similares en todos los anti-ARS, (simultánea a miopatía en el 60%/ previa a miopatía acaba desarrollándose con mayor severidad) (20,27,28) - Artropatía (37%) (28) - Marcador de mal pronóstico: ferritina elevada (27)	SA
Anti-Jo1 (anti-histidil-tRNA sintetasa) (28)	19% de las MII (23)	Frecuente (78%) Mayor gravedad y refractariedad al tratamiento	Manos de mecánico (56%)		- EPI (anterior a miopatía) / asociado a anti-Ro52 : EPI-RP, refractaria (excepto a Rituximab) y peor pronóstico funcional (30) - Artritis (58%) (28) - Responde a Rituximab (30) - Mejor supervivencia a 5 y 10 años que anti-PL7 y 12 (29) vs. no diferencias entre anti-ARS (31)	DM/DMA (28)
Anti-PL7 (anti-treonil-tRNA sintetasa) Anti-PL12 (anti-alanil-tRNA sintetasa) (12,28)	Anti-no-Jo1 en conjunto 3'5% de las MII (23) (interpretar asociaciones con cautela por posibles sesgos de selección en estudios con escasa muestra)	76%	- Signo de Gottron - Fenómeno de Raynaud		- EPI más frecuente y severa (previa a miopatía en anti-PL7) / EPI-RP (4,20,27,28) - Mayor mortalidad (anti-PL7: asociado a mayor tendencia a fibrosis progresiva y pérdida de función pulmonar) (4)	DM/DMA (28)
17%						
Anti-EJ (anti-glicil-tRNA sintetasa)		55% (22)	Signo de Gottron (28)		- EPI (previa a miopatía) / EPI-RP (4,20,27,28) - Fiebre (22)	
Anti-OJ (anti-isoleucil-tRNA sintetasa) Anti-KS (anti-asparaginil-tRNA sintetasa) (28)		25% 7%	No (anti-OJ)		- EPI frecuente y severa / EPI-RP (4,27,28) - No artritis	EPI aislada

MSA de DM	FRECUENCIA MSA	AFECTACIÓN MUSCULAR	AFECTACIÓN CUTÁNEA	MALIGNIDAD	OTRAS	DIAGNÓSTICO
Anti-Ha (anti-tirosil-tRNA sintetasa) Anti-Zo (anti-fenilalanil-tRNA sintetasa) (32)		Afectación típica	- Manos de mecánico - Fenómeno de Raynaud		- EPI - Artritis - Fiebre	
Anti-MDA5*	13-37% de DM 7-24% de DMJ (34-36) Más frecuente en asiáticos (11-57%) que caucásicos (0-13%) (37,38) Anti-SFPQ (anti-factor de traducción rico en prolina/glutamina) asociado solo a anti-MDA5 y con patrón estacional (más entre agosto y octubre que de enero a marzo): mejor supervivencia en EPI-RP tratados con corticoides, ciclofosfamida e inhibidores calcineurina (39)	Formas amiopáticas/hipomiopáticas - Más frecuente DMA con anti-MDA5 en japoneses y chinos respecto a otras procedencias (82% vs 42-50%) (35,38) - Estudios con pacientes caucásicos muestran resultados contradictorios entre DMA y anti-MDA5 (35,37)	- Úlceras cutáneas y orales sobre pápulas de Gottron y en pulpejos de los dedos (28%): mejor predictor de desarrollo de EPI por vasculopatía subyacente (40) - Manos edematosas con pápulas dolorosas palmares sobre articulaciones metacarpo-interfalángicas - Manos de mecánico - Paniculitis - Alopecia no cicatricial difusa - Patrón capilaroscópico esclerodermiforme (36,37,40)		- EPI y EPI-RP , refractaria a tratamiento, supervivencia y función pulmonar disminuidas (50% mortalidad a los 6 meses), por igual en DM y DMA y asiáticos y caucásicos (35,37,38,41-43) / EPI-RP en DMJ mayor en asiáticos (21,36,44) - Máxima mortalidad EPI-RP a los 3 meses, si sobreviven mejoría de función pulmonar y curso más estable (opuesto a anti-PL7) (31) - Asociado con anti-Ro52 : EPI-RP y peor pronóstico (45) - Disfunción miocárdica severa sin patología cardiovascular ni EPI previa (46) - Artritis (36,37,40) - Niveles anti-MDA5 y ferritina para monitorización enfermedad (46,47) MAL PRONÓSTICO	DM/DMJ/DMA
Anti-TIF1y	7-31% de DM 22-32% de DMJ (MSA más frecuente en DMJ) (48) Anti-CCAR1 (anti-proteína 1 reguladora del ciclo celular y apoptosis) y anti-Sp4 (anti-factor transcripcional) específicamente con anti-TIF1: menor riesgo de cáncer (49,50)	Típica, intensidad moderada Disfagia moderada Niveles bajos de CK (51)	No clásica, crónica y severa: - Signo del chal y de la V, exantema heliotropo (fotosensibilidad) - Eritema flagelado - Pápulas palmares hiperqueratóticas - Lesiones psoriasiformes - Lesiones "rojo sobre blanco" (51)	Marcador específico de miositis asociada al cáncer >50% No en otros contextos de malignidad (52) - Con anti-TIF1α : 73% (53) - >40 años : 75% - <40 años : no incremento de frecuencia (53) - DMJ (MSA más frecuente): no asociado a malignidad (54)	- Menor riesgo de fenómeno de Raynaud, calcinosis, artritis y EPI (46,51)	DM/D MJ
Anti-NXP2	1,6-30% de DM (mayor en caucásicos) 20-25% de DMJ (23,46,55,56)	Típica, severa - Afectación distal (25%) y cervical (48%) - Mialgias (46%) - Disfagia (62%) (55,57) DMJ - Debilidad proximal precoz e intensa, mialgias, atrofia y contracturas - Calcinosis intensa (46,54)	Leve - Calcinosis (30%) - Edema subcutáneo (36%) (55,57)	31-38% Mayor prevalencia pero varios estudios no observan diferencias significativas (8,55-58) Se recomienda descartar malignidad	Menor frecuencia de EPI - Vasculopatía intestinal (úlceras y hemorragias digestivas) en DMJ, probablemente también en adultos (46,54)	DM/D MJ

Anti-Mi2* Asociado a exposición a radiaciones ultravioletas (56)	11-59% de DM (más frecuente en India) 4-10% de DMJ (más en hispanos) (23,54)	Típica, severa Niveles elevados de CK y LDH, mayor inflamación en biopsias musculares DMJ más severa que adultos (54,56,59,60)	- Signo del chal, de la V, exantema heliotropo (fotosensibilidad) - Signo/pápulas de Gottron - Fenómeno de Raynaud - Sobrecrecimiento cuticular - Patrón capilaroscópico esclerodermiforme (hemorragias) (56,59-61)	<5% (56,59-61) <i>Mecoli et al.</i> lo incluye entre los MSA asociados a cáncer (junto a anti-TIF1y, anti-NXP2 y anti-SAE1/2 (58)	- Artralgias - Menor riesgo de EPI (56,59-61) - Niveles de anti-Mi2 y CK para monitorizar actividad de la enfermedad (60) BUEN PRONÓSTICO (100% supervivencia a 10 años y buena respuesta a tratamiento) (59,61)	DM/D MJ
Anti-SAE1/2*	5-10% de DM (mayor en caucásicos) 6-8% en DMJ (23,24,46,62)	Típica, leve, subclínica al inicio, progresiva hacia formas más evidentes con la evolución de la enfermedad (63) - Disfagia (78%)	Severas y refractarias - Signo de Gottron (85%) - Exantema heliotropo (67%) - Signo del chal y de la V (54-55%) - Exantema rojo-violáceo, úlceras cutáneas - Patrón capilaroscópico esclerodermiforme (62)	Asociado a neoplasia (10%) En algunos estudios no estadísticamente significativo (8,58,62-64)	- EPI leve (47%) - HAP (62) - Fiebre, pérdida de peso, elevación reactivantes fase aguda (>80%) (64)	DM/D MJ/DM A
MSA de MNIM	FRECUENCIA MSA	AFECTACIÓN MUSCULAR	AFECTACIÓN CUTÁNEA	MALIGNIDAD	OTRAS	DIAGNÓSTICO
Anti-SRP-54	5% de las MII (caucásicos) 15% de MNIM (mayor en asiáticos y afroamericanos) (65) Menor edad, no en niños (22)	Típica, severa - Rápidamente progresiva (semanas-meses; máxima discapacidad a los 6 meses) (65,66) - Atrofia +/- afectación distal (67) - Mialgias (66-80%) (65,66) - Disfagia (30-69%) y músculos respiratorios (insuficiencia respiratoria restrictiva) (65-67) - Elevación muy importante de CK (66) - Predominio de necrosis muscular en la biopsia y reducción densidad capilar, ausencia de infiltrado inflamatorio (diferencia con anti-HMGCR) (66,67)	- Fenómeno de Raynaud (20-26%) (66)		- EPI leve (25%) (65) - Alteraciones ECG (50%)/ sintomático (20%) (6,66) - Resistente al tratamiento y recaídas al retirar o reducir dosis en 70%/ Recuperación fuerza muscular incompleta (65,67) - Rituximab como ahorrador de esteroide y mantenimiento de la respuesta en casos refractarios (68) - Niveles de anti-SRP54 para monitorizar enfermedad (69)	MNIM
Anti-HMGCR - Enzima HMGCR limitante en síntesis de colesterol, sobreexpresada ante exposición a estatinas (en 40-60% de las MNIM) (70,71)	- Asociado a estatinas: 92'3% en >50 años - Diagnóstico diferencial con miopatía por estatinas no autoinmune: no cede o progresa al retirar el fármaco y anti-HMGCR+ (71) - No asociado a estatinas: más jóvenes, no caucásicos (72)	Típica, moderada - Aparición subaguda y menos intensa que anti-SRP54 - Rasgos típicos de MNIM (debilidad intensa, niveles elevados de CK, EMG miopático, inflamación marcada en RM, necrosis en biopsia) (67,70) - Disfagia (27%) - Respuesta a esteroides variable , tiende a omitirse del tratamiento, frecuentes recaídas al retirarlos (70) - No asociados a estatinas: refractariedad a tratamiento y mayores niveles de CK (72)		11'5% Mayor riesgo, necesario despistaje de cáncer (73) vs Riesgo similar a población general (58)	- Menor riesgo de EPI y fenómeno de Raynaud (73) - Niveles de anti-HMGCR y CK para monitorizar respuesta a tratamiento (buena correlación con grado de debilidad muscular)	MNIM
Anticuerpos Asociados a Miositis (MAA): 20% población adulta (mayor en SS y conectivopatías), especificidad limitada para MII pero útil para diferenciación de fenotipos clínicos (74)						
Anti-cN1A Altamente	37% de MCI <5% de PM y DM	Distal, asimétrica , curso insidioso - Mayor afectación miembros inferiores			No implica variación en edad de presentación, duración ni resultado	MCI/P M/DM

<p>específico de MCI (>95%): detección temprana de MCI para evitar sobretratamiento y empeorar pronóstico (75-77)</p>	<p>36% en síndrome de Sjögren y 20% en LES</p> <p>>50 años (no en juveniles)</p> <p>Sexo masculino (8,78)</p>	<p>- Disfagia, músculos esofágicos y faciales (causa 64% de la mortalidad, complicaciones como neumonía por aspiración y desnutrición) (76,77)</p> <p>- Biopsia similar a PM excepto: vacuolas ribeteadas, inclusiones citoplasmáticas eosinófilas y fibras musculares COX-negativas (prácticamente patognomónicos, pero aparición tardía o ausente: retraso diagnóstico (5 años) y tratamiento como PM que incluso empeora el curso de la MCI)</p> <p>- Refractaria a tratamiento inmunosupresor, mayor discapacidad y progresión (75-77)</p>			<p>funcional (76,77)</p> <p>- Mayor riesgo de mortalidad independiente</p> <p>Se asocia a coexistencia de anti-La/SS-B (77)</p> <p>Sobreexpresión de GDF-15 (factor diferenciación del crecimiento) en fibras musculares en regeneración y en inclusiones citoplasmáticas eosinófilas (79)</p> <p>Anti-VCP/p97 (anti-valosin-containing protein) en 26% de MCI (típica en formas hereditarias de MCI), no se conoce todavía asociación a fenotipo clínico (80)</p>	
<p>Anti-PM/Sci*</p> <p>Fenotipo clínico asociado a ambas subunidades (75kDa y 100kDa) similar a SA (4)</p>	<p>6-17% de SS (más frecuente con esclerodermia: escleromiositis) (74)</p> <p>Menos frecuente en formas juveniles (54)</p>	<p>Típica, leve, progresiva (37% de inicio, 93% con evolución)</p> <p>- Mayor afectación de miembros superiores</p> <p>- Afectación distal (23%) (15)</p> <p>- Disfagia (56%) y reflujo gastroesofágico (61%) (15,81)</p> <p>- Buena respuesta a tratamiento</p> <p>- Abundante inflamación perivascular, menor atrofia perifascicular que DM y SA y menor necrosis que MNIM</p> <p>- RM con menor edema y atrofia muscular (15)</p>	<p>- Exantema heliotropo y signo de Gottron (85%)</p> <p>- Manos de mecánico (80%)</p> <p>- Fenómeno de Raynaud (78%)</p> <p>- Esclerodactilia (66%)</p> <p>- Telangiectasias (66%)</p> <p>- Edema subcutáneo (46%)</p> <p>- Dedos en salchicha (39%)</p> <p>- Calcinosis</p> <p>- Patrón capilaroscópico esclerodermiforme (4,15)</p>		<p>- EPI leve (60%) y de mejor pronóstico que anti-ARS+ (mayor supervivencia libre de progresión y mejor resultado funcional respiratorio) (4,15,81,82)</p> <p>- HAP leve asociada a EPI (12%)</p> <p>- Artritis (46%) (15)</p> <p>Respuesta a tratamiento (81):</p> <p>- Mejoría en 70%</p> <p>- Remisión 10%</p> <p>- Deterioro y refractariedad 20%</p>	<p>SS escleromiositis (DM/SA/MNIM + esclerodermia)</p>
<p>Anti-Ku</p> <p>Menor supervivencia libre de progresión (no se conoce su contribución a pronóstico y supervivencia)(31)</p>	<p>9-19% de SS</p> <p>1,73% de las MII (83)</p> <p>1-2% de DM</p> <p>1-3% de PM</p>	<p>Típica (82-89%)</p> <p>- Mialgias (91%)</p> <p>- Atrofia, debilidad axial</p> <p>- Disfagia (36%)</p> <p>- Buena respuesta a corticoides (73%)</p> <p>- Niveles CK elevados</p> <p>- Biopsia: infiltrados endomisiales y perivascuales y necrosis (84,85)</p>			<p>- EPI (76-82%), resistente en 75%</p> <p>- HAP (21%)</p> <p>- Artralgias (77%)</p> <p>- Fenómeno de Raynaud (53%)</p> <p>- Xerostomía (60%)</p> <p>- Xerofthalmia (40%) (84,85)</p>	<p>SS (miositis + LES/esclerodermia/Sjögren / EMTC) (84)</p>
<p>Anti-Ro52</p> <p>Altos títulos: mayor EPI-RP, más agresiva y refractaria (30,45) vs no mayor mortalidad ni peor pronóstico funcional (31)</p> <p><u>Predictor de EPI</u> en otras enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, LES y EMTC) (4)</p>	<p>>30% de MII</p> <p><u>Anti-Ro/SS-A:</u></p> <p>- 9-19% de PM/DM</p> <p>- 6% DMJ</p> <p>- 14-25% de SS con miositis</p> <p>Frecuencias similares de sus dos dianas antigénicas (anti-Ro52 y Ro60) en todas las conectivopatías excepto en MII (predomina anti-Ro52)</p> <p><u>Anti-La/SS-B: NO</u> asociaciones específicas con MII</p> <p>- 2-7% de PM/DM</p>				<p>- Asociado a anti-Jo1 (56-72%): más jóvenes, miopatía y artropatía más severas, mayor frecuencia de manos de mecánico, EPI sintomática/ EPI-RP, peor pronóstico, mayor refractariedad, riesgo de cáncer y menor supervivencia (87)</p> <p>- Asociado a anti-MDA5: EPI-RP, refractaria, mal pronóstico</p> <p>- Asociado a anti-U1-snRNP: pericarditis (40%), glomerulonefritis (25%), hipertensión pulmonar (25%)</p> <p>- DMJ: EPI y mayor severidad (no se conoce en qué medida contribuyen a</p>	<p>DM/DMJ/SA/SS</p>

	- 4-12% de SS (23,74,86,87)				un peor pronóstico) (88)	
Anti-U1-snRNP	3-8% de MII 25-40% de SS (miositis + EMTC) (74,89) Edad de inicio inferior y más frecuente en raza negra (90)	Típica, insidiosa y progresiva (15% al inicio hasta el 80% con la progresión) (89,90) Disfagia (50%) Biopsia más frecuente con necrosis (MNIM) (90)	- Exantema heliotropo, signo de Gottron (60%) - Manos de mecánico (50%) - Fenómeno de Raynaud (80%) (89,90)		- EPI (45%) - Artritis (60%) - Asociado a anti-Ro52 : pericarditis (40%), glomerulonefritis (25%), HAP (25%) (89,90) - Buena respuesta a tratamiento (en tres semanas) BUEN PRONÓSTICO (89,90)	SS (LES, esclerodermia, MII) (74,89)

Tabla 3. Relación de MSA y MAA y sus respectivos fenotipos clínicos. * hallazgos capilaroscópicos esclerodermiformes.

8.1 ALGUNOS NUEVOS MAA IDENTIFICADOS

- **ANTI-RuvBL1/2**: Existen muy pocos casos documentados (51 hasta diciembre del 2022). Se presenta exclusivamente en pacientes con esclerosis sistémica y es altamente específico de SS escleromiositis (60% de los anti-RuvBL1/2 positivos), apareciendo junto a anti-RNAP3, anti-Ku y anti-Th/To. Se asocia con una mayor edad de inicio de la esclerodermia, sexo masculino, afectación cutánea difusa, miopatía (94%), afectación esofágica inferior y EPI (88%). Su valor pronóstico de y la respuesta al tratamiento están aún por determinar (91,92).
- **ANTI-FHL1** (*four-and-a-half LIM domain 1*): Fue identificado en 2015 y se asocia a miositis (13,8%) y esclerodermia (7%). En las MII, aparece especialmente con PM y MCI, sugiriendo una posible vía patogénica común y justificando su semejanza clínica con algunas distrofias musculares en las que también se observa anti-FHL1 (93,94). No se asocia a ninguna manifestación muscular o extramuscular diferencial ni aparece junto con otros MSA (75% de los casos, puede asociarse a anti-Ro52) (93,95).
- **ANTI-SMN** (*anti-survival of motor neuron complex*): Parece estar asociado al SS escleromiositis con aparición de calcinosis frecuente, pero ausencia de EPI y crisis renales (96). También se ha descrito su asociación a la MNIM, aunque son necesarios más estudios para comprobarlo (97).
- **ANTI-CORTACTINA**: Su aparición más frecuente es en contexto de DM, concretamente con anti-Mi2 o anti-NXP2 positivos, y se correlaciona con mayor afectación cutánea, disfagia y aparición de anti-Ro52 o anti-cN1A simultánea. Sus títulos parecen aumentar en presencia de EPI. En casos de DMJ, parece estar relacionado con mayor prevalencia de manos de mecánico, menores niveles de CK y mayor número de hospitalizaciones (98).

HIPÓTESIS

Existencia de asociación entre determinadas manifestaciones clínicas y la presencia en suero de autoanticuerpos específicos y asociados a miositis en una cohorte de pacientes diagnosticados de miopatías inflamatorias idiopáticas.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir las características clínicas y analíticas más relevantes en pacientes con miositis inflamatorias idiopáticas en nuestro medio.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar la frecuencia de asociación entre estas manifestaciones clínicas y la presencia en suero de los distintos autoanticuerpos específicos y asociados a miositis.
- Comparar las asociaciones clínico-serológicas con la evidencia actual disponible a través de otras cohortes.
- Conocer las miositis inflamatorias idiopáticas, desde su epidemiología, etiopatogenia y formas de presentación, hasta sus criterios de clasificación y últimos avances en el diagnóstico y asociaciones clínico-serológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional monocéntrico longitudinal retrospectivo.

1. DESCRIPCIÓN POBLACIÓN A ESTUDIO Y MUESTREO

La muestra a estudio se compuso de pacientes mayores de 18 años diagnosticados de miopatía inflamatoria idiopática en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) desde el año 2010 hasta diciembre del año 2023, y con al menos una determinación en suero de autoanticuerpos específicos (MSA) y asociados a miositis (MAA).

La muestra se extrajo mediante muestreo no probabilístico (intencional o discrecional basado en el diagnóstico clínico de miopatía inflamatoria idiopática) del total de pacientes atendidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes.

A excepción de 2 pacientes, todos ellos cumplieron los criterios de clasificación de la *EULAR/ACR 2017* alcanzando las puntuaciones clasificatorias como miositis probable o definida (probabilidad de MII $\geq 55\%$), resultando una muestra total de 48 pacientes.

2. FUENTE DE INFORMACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

La Historia Clínica Electrónica fue la principal fuente de información a partir de la cual se creó un registro anonimizado recogiendo las variables de interés de cada paciente:

- **VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS:** sexo, edad, país de procedencia (en caso de ser distinto a España se especificó el país), edad al inicio de los síntomas, fallecimiento (si afirmativo: causa de fallecimiento, tiempo transcurrido desde inicio de los síntomas hasta fallecimiento y edad al fallecimiento).
- **VARIABLES CLÍNICAS:** presencia o ausencia (cualitativas dicotómicas, excepto cuando se puntualiza) de las siguientes manifestaciones:
 - Primer síntoma de presentación.
 - Síndrome constitucional (entendido como astenia y/o anorexia y/o pérdida de peso).
 - Fiebre.
 - Debilidad muscular, afectación proximal (entendida como cintura escapulohumeral y/o pélvica) y predominio de afectación (no dicotómica: extremidades superiores, inferiores o ambas).
 - Mialgias / Atrofia muscular / Disfagia y disfonía / Afectación de músculos respiratorios / Afectación esófago distal o reflujo gastroesofágico.
 - Elevación de enzimas musculares (incluye: creatinquinasa (CK), aldolasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y transaminasas AST y ALT (solo consideradas si acompañadas de otra de las anteriores)).
 - Electromiograma con patrón miopático típico (sí/no/no realizado).
 - Afectación típica en resonancia magnética muscular (sí/no/no realizado).
 - Biopsia muscular con hallazgos típicos de miositis (sí/no/no realizado).
 - Manifestaciones cutáneas típicas de dermatomiositis (incluye: pápulas o signo de Gottron, eritema heliotropo, signo del chal y signo de la V).
 - Manos de mecánico / Fotosensibilidad / Fenómeno de Raynaud / Poiquilodermia / Calcinosis / Úlceras cutáneas y/u orales.
 - Manifestaciones cutáneas típicas de esclerodermia (incluye: telangiectasias, esclerodactilia, dedos en salchicha y úlceras digitales).
 - Otras manifestaciones cutáneas (incluye: paniculitis, livedo reticularis y placas violáceas antebraquiales).
 - Hallazgos capilaroscópicos esclerodermiformes.

- Artropatía
 - Disnea y/o tos.
 - Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI), si afirmativo: patrón radiológico de EPI (NINE, NIU o sin determinar), EPI desde el inicio y curso de EPI (lento-estable o rápidamente progresiva).
 - Hipertensión arterial pulmonar.
 - Neoplasia (si afirmativo: tipo de neoplasia, intervalo de tiempo de aparición de neoplasia inferior o igual a 3 años antes o después del diagnóstico de miositis).
 - Síndrome de solapamiento (si afirmativo: tipo de síndrome solapado).
 - Afectación cardíaca.
 - Otras manifestaciones (incluye: xerostomía, xeroftalmía y vitíligo)
 - Tratamiento.
 - Respuesta a tratamiento (no dicotómica, incluye: sí (respuesta completa o parcial) y no (refratariedad o empeoramiento clínico).
 - Negativización de MSA.
 - Tipo de miositis inflamatoria idiopática (no dicotómica, incluye: síndrome antisintetasa, dermatomiositis, dermatomiositis amiopática, polimiositis y miositis necrosante inmunomediada).
 - Cumple criterios EULAR/ACR 2017 para miositis probable o definida.
- **VARIABLES INMUNOLÓGICAS:** presencia o ausencia de los siguientes autoanticuerpos: ANA (considerando títulos >1:80), anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-MDA5, anti-TIF1γ, anti-NXP2, anti-Mi2, anti-SAE1/2, anti-SRP-54, anti-HMGCR, anti-PM/Scl-100, anti-Ku, anti-Ro52, anti-U1-snRNP, anti-Jo1+anti-Ro52 (simultáneamente en el mismo paciente), otros autoanticuerpos (si afirmativo se recogieron cuáles), pacientes sin MSA.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de todas las variables, las cualitativas expresadas mediante frecuencias absolutas y porcentajes, y las cuantitativas (edad al inicio de los síntomas, tiempo transcurrido desde inicio de los síntomas hasta fallecimiento y edad al fallecimiento) expresadas mediante la media y desviación estándar. Se realizó sobre el total de la muestra y sobre cada subgrupo por autoanticuerpos, tanto MSA como MAA.

En segundo lugar, se realizó un análisis comparativo por contraste de hipótesis sobre las variables cualitativas, en el que se comparó la frecuencia de cada variable por subgrupos de autoanticuerpos respecto al resto de pacientes sin ese autoanticuerpo (exceptuando aquellos grupos compuestos por un único paciente: anti-MDA5, anti-SRP-54 y anti-Ku). Para ello se aplicó el test Chi cuadrado para cada subgrupo de autoanticuerpos y se estableció la significación estadística en $p < 0,05$.

Los datos se analizaron mediante el programa Microsoft Excel® y el análisis estadístico mediante SPSS v29 (IBM SPSS Statistics®).

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio recibió la aprobación para la realización de Proyectos de Investigación en el Sector Zaragoza III y el dictamen favorable del Comité de Ética e Investigación Clínica de Aragón (CEICA) el 6 de marzo de 2024 (PI24/065) ([Anexo VI](#)). El estudio no supone ninguna intervención ni riesgo sobre los sujetos participantes dada la estricta anonimización de los datos.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA. TIPOS DE MII Y AUTOANTICUERPOS

En este estudio se analizaron los datos de 48 pacientes de los cuales 20 eran hombres (41,7%) y 28 mujeres (58,3%). La edad media de inicio de los síntomas fue de $56,12 \pm 15$ años, comprendiendo entre un mínimo de 20 y máximo de 79 años (distribución por franjas de edad en la *Figura 1*). Del total, 9 pacientes (18,75%) procedieron de otros países: 5 de América del Sur (Colombia, Ecuador, Perú y Cuba), 3 de Europa del Este (Hungria y Rumanía) y uno de origen árabe, asociando característicamente anti-Mi2 en 3 pacientes y anti-SAE1/2, anti-PM/ScI-100 y anti-ARS en 2 pacientes (cada uno), distribuidos indistintamente entre los distintos orígenes. Del total de pacientes, 20 (41,7%) fueron diagnosticados de DM, 10 (20,8%) de DMA, 10 (20,8%) de SA, 7 (14,6%) de PM y 1 (2,1%) de MNIM (su distribución por sexos se muestra en la *Figura 2*).

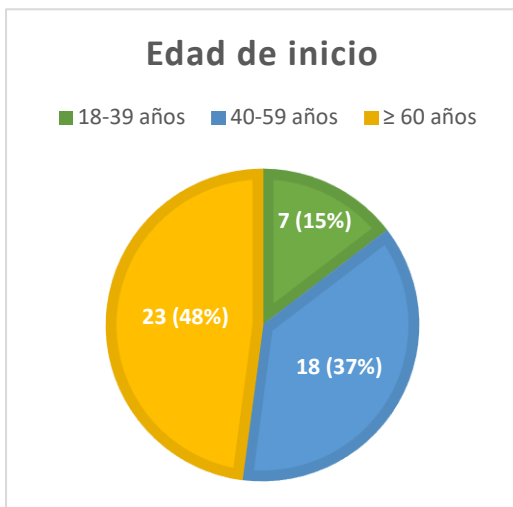


Figura 1. Distribución de pacientes por franjas de edad.

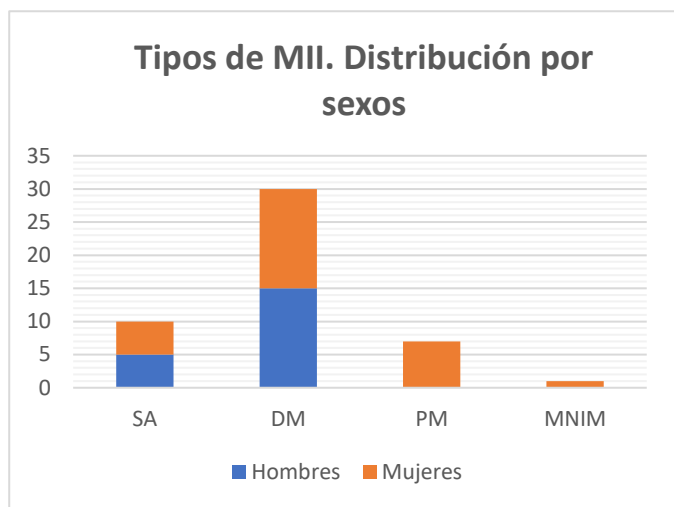


Figura 2. Distribución por sexos en cada tipo de MII.

Respecto a los MSA y MAA, las frecuencias de cada uno se exponen en la *Tabla 5*. Los autoanticuerpos anti-EJ, anti-HMGCR y anti-U1-RNP no se encontraron en ningún paciente, mientras que anti-OJ, anti-KS, anti-Ha, anti-Zo y anti-cN1A no se determinaron en nuestro laboratorio. En 19 pacientes (39,6% del total) no se observó ninguno de los MSA determinados: 7 diagnosticados de PM (100% de los PM), 9 con DM (45% de los DM), 2 con SA (20% de SA) y 1 con DMA (10%); de entre ellos, 10 pacientes presentaron MAA (20,8%) y 9 no presentaron ni MSA ni MAA (18,75%) y 5 no asociaron ningún autoanticuerpo (MSA, MAA ni otros) (10,4%). Sin embargo, 16 (33% del total) presentaron otros autoanticuerpos no asociados a MII.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Como síntomas de presentación, las lesiones cutáneas fueron las más frecuentes hasta en 20 ocasiones (41,7%), seguidas de debilidad muscular en 18 (37,5%), disnea en 3 (6,3%), artropatía en 2 (4,2%), EPI radiológica en 2 (4,2%), miocarditis en 1 (2,1%) y edemas en extremidades inferiores en 2 (2,1%). En cuanto a la distribución de síntomas, la debilidad muscular proximal fue el más frecuente, en 34 pacientes (70,8%). Los 14 pacientes restantes (29,2%) presentaron formas clínicamente amiopáticas, de los cuales 10 fueron clasificados como DMA, 3 como SA y 1 como DM (asoció afectación enzimática y electromiográfica). Sin embargo, la elevación de enzimas musculares (determinadas en todos los pacientes de la cohorte) se presentó en 37 pacientes (79,2%), 31 con miopatía clínica (91,2% de los pacientes con miopatía clínica) y 6 sin ella (42,9% de los casos amiopáticos, 2 de ellos con alteraciones en biopsia o EMG). La afectación de

ambas cinturas fue la forma más común, suponiendo las formas aisladas de cintura escapulohumeral (en 2 pacientes) y pelviana (en 4) un 12,5% conjuntamente. El resto de síntomas musculares se presentó de la siguiente manera: 13 pacientes con atrofia muscular (27,1%), 12 con mialgias (25%), 8 con disfagia (16,7%), 4 con disfonía (8,3%), 1 con afectación de músculos respiratorios (2,1%) y 1 esófago distal (2,1%). En cuanto a las pruebas complementarias, la electromiografía se realizó en 36 pacientes (75%) y 21 mostraron hallazgos compatibles con MII (58,3% de los EMG realizados); la RM muscular se realizó en 11 (22,9%) y resultó positiva en 8 (72,7%); y la biopsia muscular se realizó en 26 (54,2%) y 19 obtuvieron resultados compatibles con MII (73,1%).

En cuanto a los síntomas cutáneos, las formas típicas de DM se presentaron en 25 pacientes (52,1%): 18 con signo y/o pápulas de Gottron (37,5% del total), 16 con exantema heliotropo (33,3%), 15 con signo del chal (31,3%) y 7 con signo de la V (14,6%). Otras formas de afectación cutánea observadas fueron: fenómeno de Raynaud en 11 pacientes (22,9%); manos de mecánico en 7 (14,6%); fotosensibilidad en 6 (12,5%); poiquilodermia en 4 (8,3%); síntomas cutáneos típicos de esclerodermia como telangiectasias, esclerodactilia, dedos en salchicha y úlceras digitales en 3 (6,3%); calcinosis en 2 (4,2%); manos edematosas en 1 (2,1%) y úlceras orales en 82,1%) y otras como paniculitis o livedo reticularis en 5 (10,4%). La capilaroscopia ungueal se realizó a un total de 27 pacientes de los cuales 23 (85,2%) presentaron patrón esclerodermiforme.

La EPI estuvo presente en 11 pacientes (22,9%) de los cuales 9 presentaron un curso evolutivo crónico y únicamente dos casos de curso rápidamente progresivo. El patrón radiológico predominante fue el de NINE en 7 pacientes (63,6%) frente a NIU en 4 (36,4%). El cáncer estuvo presente en 11 pacientes (22,9%), apareciendo en 7 (63,6%) en un intervalo de tiempo inferior a 3 años antes o después al inicio de la clínica de miositis. Las neoplasias observadas en orden de frecuencia fueron: 4 hematológicas, 2 de pulmón y casos aislados de mama, adenocarcinoma gástrico, ciego y cervix. El síndrome de solapamiento apareció en 10 pacientes (20,8%), 4 asociando esclerodermia, 3 colangitis biliar primaria (CBP), 3 síndrome antifosfolípido (SAF) y 2 síndrome de Sjögren. Otros síntomas fueron: síndrome constitucional en 21 pacientes (43,8%), disnea y tos en 20 (41,7%), artropatía en 17 (35,4%), afectación cardíaca en 4 (8,3%), fiebre en 2 (4,2%) y otras (xerostomía, xeroftalmia y vitíligo) en 3 casos (6,3%).

En total, 39 pacientes (81,3%) recibieron algún tratamiento (corticoides o inmunosupresión), de los cuales 21 (53,8%) respondieron adecuadamente, 12 (30,8%) no respondieron (persistencia o empeoramiento de los síntomas), 4 (10,2%) presentaron una respuesta parcial y en 2 de los pacientes no se pudo valorar la respuesta al tratamiento por su fallecimiento prematuro. En cuanto a la evolución de los MSA, solo en 5 pacientes se negativizaron (10,4%), todos ellos con MSA y niveles de tratamiento muy dispares. Fallecieron un total de 7 pacientes (14,6%) con una edad media de $68,14 \pm 9,63$ años y habiendo transcurrido una media de $4,43 \pm 5,47$ años (entre 0 y 14 años) desde el inicio de los síntomas. No obstante, hasta 3 pacientes fallecieron durante el primer año.

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR GRUPOS DE MSA

MSA n/%	Anti-ARS 8/16,7	Anti-Jo1 6/12,5	Anti-PL7 y PL12 2/4,2	Anti- MDA5 1/2,1	Anti-TIF1y 3/6,3	Anti-NXP2 2/4,2	Anti-Mi2 7/14,6	Anti- SAE1/2 8/16,7	Anti-SRP- 54 1/2,1
Sexo, n hombre (%) / n mujer (%)	3 (37,5) / 5 (62,5)	2 (33,3) / 4 (66,7)	1 (50) / 1 (50)	0 / 1 (100)	2 (66,7) / 1 (33,3)	1 (50) / 1 (50)	4 (57,1) / 3 (42,9)	3 (37,5) / 5 (62,5)	0 / 1 (100)
Edad media inicio síntomas (años) ± DE	-	52,17±10,27	65±15,56	56	53,33±16,8	45±18,39	55,14±24,86	60±15,6	59
Síndrome constitucional, n/%	3/37,5	3/50	0	1/100	1/33,3	1/50	4/57,1	3/37,5	1/100
Fiebre, n/%	1/12,5	1/16,7	0	1/100	0	0	0	0	0
Debilidad muscular proximal, n (%)	6/75	4/66,7	2/100	1/100	2/66,7	1/50	4/57,1	4/50	1/100
Mialgias, n/%	3/37,5	3/50	0	0	2/66,7	0	2/28,6	2/25	0
Atrofia muscular, n/%	3/37,5	3/50	0	0	0	0	2/28,6	1/12,5	0
Disfagia/disfonía, n/%	1/12,5	1/16,7	0	0	0	0	2/28,6	0	0
Enzimas musculares elevadas, n/% *	7/87,5	5/83,3	2/100	1/100	2/66,7	2/100	5/71,4	4/50	1/100
EMG, n/% *	4/57,1	4/80	0	1/100	1/100	0	4/66,7	1/50	1/100
RM muscular, n/% *	2/100	1/100	1/100	-	-	0	1/100	-	1/100
Biopsia muscular, n/% *	5/71,4	3/60	2/100	1/100	1/100	0	3/60	-	1/100
Lesiones cutáneas típicas de DM, n/%	1/12,5	1/16,7	0	1/100	3/100	1/50	6/85,7	5/62,5	0
Manos de mecánico, n/%	3/37,5	3/50	0	1/100	0	0	1/14,3	0	0
Fenómeno de Raynaud, n/%	2/25	2/33,3	0	0	0	0	0	1/12,5	1/100
Cutáneas típicas de esclerodermia, n/%	1/12,5	1/16,7	0	0	0	0	0	0	0
Capilaroscopia patrón esclerodermiforme, n/%*	4/80	4/100	0	1/100	2/100	1/100	4/100	2/100	1/100
Artropatía, n/%	3/37,5	3/50	0	1/100	2/66,7	2/100	2/28,6	2/25	0
Disnea/tos, n/%	4/50	4/66,7	0	1/100	1/33,3	1/50	1/14,3	4/50	0
EPI, n/%	4/50	3/50	1/50	1/100	0	0	1/14,3	3/37,5	0
HAP, n/% *	3/75	3/75	-	0	-	1/50	1/100	1/33,3	0
Neoplasia, n/%	1/12,5	1/16,7	0	0	2/66,7	0	2/28,6	4/50	0
Síndrome de solapamiento, n/%	2/25	2/33,3	0	0	1/33,3	0	0	2/25	0
Afectación cardíaca, n/%	0	0	0	0	0	1/50	0	0	1/100
Respuesta a tratamiento, n/% *	6/85,7	5/83,3	1/100	1/100	0	1/100	4/80	3/60	1/100
Fallecimiento, n/%	1/12,5	1/16,7	0	0	1/33,3	0	1/14,3	0	0
Edad al fallecimiento (años ± DE)	67	67	-	-	58	-	53	-	-
Tiempo desde inicio síntomas hasta fallecimiento (años±DE)	4	4	-	-	1	-	<1	-	-
Tipo de MII (n/%)	SA (8/100)	SA (6/100)	SA (2/100)	DM (1/100)	DM (2/66,7) DMA (1/33,3)	DM (1/50) DMA (1/50)	DM (4/57,1) DMA (3/42,9)	DM (4/50) DMA (4/50)	MNIM (1/100)
MSA/MAA asociados (n/%)	Anti-Ro52 (4/50) Anti-PM/Scl-100 (1/12,5)	Anti-Ro52 (3/50) Anti-PM/Scl-100 (1/16,7)	Anti-Ro52 (1/50)	Anti-Ro52 (1/100)	Anti-SAE1/2 (1/33,3)	0	Anti-PM/Scl-100 (1/14,3)	Anti-TIF1y (1/12,5) Anti-Ku (1/12,5) Anti-Ro52 (1/12,5)	Anti-Ro52 (1/100)

Tabla 4. Resultados análisis descriptivo por MSA. *En las pruebas complementarias y respuesta al tratamiento, el porcentaje hace referencia a la proporción de resultados positivos con respecto al total de pacientes a los que se les ha realizado la prueba (ya que no a todos los pacientes se les han realizado todas las pruebas). “-”: prueba no realizada en ninguno de los pacientes.”0”: ausencia de síntoma o resultado negativo en todos los pacientes.

Los resultados del análisis comparativo por autoanticuerpos se exponen en el [Anexo V](#). A continuación, se exponen los más relevantes o cercanos a la significación estadística.

3.1 ANTI-Jo1

La presencia de lesiones cutáneas típicas de DM en pacientes con anti-Jo1 (16,7%) fue notablemente inferior a la de pacientes no anti-Jo1 (57,1%) ($p=0,063$). Al analizar cada signo por separado: signo de Gottron en anti-Jo1 (16,7%) frente no anti-Jo1 (40,5%) ($p=0,260$), exantema heliotropo 0% vs 38,1% ($p=0,064$), signos del chal 0% vs 35,7% ($p=0,077$). De forma opuesta, la aparición de manos de mecánico se asoció de forma significativa a la presencia de anti-Jo1 (50%) frente a los no-Jo1 (9,5%) ($p=0,009$).

De los 4 pacientes con miopatía clínica, en todos se presentó al inicio de la enfermedad, 2 de ellos de forma simultánea con la aparición de EPI. Ninguno de los pacientes presentó afectación de músculos faríngeos, esofágicos o respiratorios. La EPI, presente en 3 pacientes (50%), fue más frecuente que en los no-Jo1 (19%) ($p=0,092$) y en todos los casos se presentó al inicio, con patrón NINE y asociando anti-Ro52. Únicamente un paciente presentó la forma rápidamente progresiva, que además de anti-Ro52+, presentó respuesta parcial al tratamiento (no incluyó Rituximab) y fallecimiento a los 4 años del inicio de los síntomas. El síndrome de solapamiento ($n=2$) se asoció a SAF y esclerodermia (con dedos en salchicha y úlceras digitales) y, además, otro paciente presentó vitíligo. Anti-Jo1 solo se negativizó en uno de los pacientes, el cual asoció anti-PM/Scl-100 y precisó tratamiento inmunosupresor.

3.2 ANTI-PL7 Y PL12

Ambos pacientes con anti-PL7 y anti-PL12 presentaron debilidad muscular proximal como síntoma de inicio, en ambas cinturas y con elevación de enzimas musculares, no obstante, no hubo afectación de músculos faríngeos o respiratorios ni afectación electromiográfica en ninguno de ellos. Tampoco hubo manifestaciones cutáneas características a excepción de un paciente con poiquilodermia y capilaroscopia normal. Este paciente (anti-PL7+) asoció EPI y buena respuesta al tratamiento. El paciente con anti-PL12 asoció anti-Ro52 y clínica estrictamente muscular (sin EPI ni necesidad de tratamiento).

3.3 ANTI-MDA5

El síntoma inicial fue la afectación cutánea especialmente extensa presentando: pápulas de Gottron en manos, codos y rodillas, exantema heliotropo, signo de la V y del chal con extensión a tórax y espalda, calcinosis en zona lumbosacra, manos de mecánico y úlceras orales y cutáneas en cara palmar distal de los dedos, pabellones auriculares y dorso nasal. La afectación miopática (exclusiva en ambas cinturas) y la EPI de evolución lentamente progresiva aparecieron a los 4 años del inicio de los síntomas, ambas de intensidad moderada y con respuesta al tratamiento con múltiples fármacos inmunosupresores (incluido Rituximab) y anti-MDA5 persistentemente positivo.

3.4 ANTI-TIF1 γ

Las manifestaciones cutáneas aparecieron en todos los pacientes ($p=0,086$), todas ellas de inicio. Entre ellas presentaron: pápulas de Gottron en 3 pacientes (100% vs 33,3% de no anti-TIF1 γ , $p=0,021$), exantema heliotropo en 2 (66,7%), fotosensibilidad en 2 (66,7% vs 8,9% no anti-TIF1 γ , $p=0,003$), telangiectasias con eritema periungueales en 2, signo del chal y V en 1 (33,3%). La afectación muscular apareció en ambos casos desde el inicio, una de predominio en extremidades superiores y otra en ambas cinturas. Las mialgias fueron frecuentes (66,7% vs 22,2%, $p=0,085$). Las neoplasias asociadas fueron carcinoma de pulmón (asoció acropaquias y fue causa de fallecimiento en menos de un año) y adenocarcinoma gástrico. Ambas aparecieron por encima de los 55 años de edad (57 y 68 años) y durante el primer año desde el inicio de los síntomas, siendo el paciente sin neoplasia el de menor edad (35 años). Su presencia en pacientes con anti-TIF1 γ (66,7%) resultó casi significativa con respecto a los no-TIF1 γ (20%) ($p=0,063$). El síndrome de

solapamiento asoció CBP con autoanticuerpos anti-TIF1 γ , anti-SAE1/2, anti-M2 y antimitocondriales en el mismo paciente. Solo uno de los pacientes recibió tratamiento y la respuesta fue precaria.

3.5 ANTI-NXP2

Ambos pacientes presentaron clínica cutánea inicialmente, uno de ellos pápulas de Gottron y exantema heliotropo con capilaroscopia afectada; y otro con fotosensibilidad y livedo reticularis. El caso de miopatía cursó con debilidad muscular de ambas cinturas y debilidad muscular distal (único caso de la cohorte) junto con la elevación de la aldolasa sérica aislada (resto pruebas musculares normales) y apareció a los 4 años del inicio de la clínica cutánea. Este mismo paciente presentó disnea y HAP asociada a cardiopatía por fibrilación auricular, xerostomía y xeroftalmía, anticuerpos antifosfolípidos positivos y buena respuesta al tratamiento. Su asociación con la artropatía resultó casi significativa (100% vs 32,6% en no-NXP2, $p=0,051$).

3.6 ANTI-Mi2

La afectación muscular fue precoz y de ambas cinturas en todos los casos, dos de ellos con mialgias y dos con atrofia muscular. El único paciente de la cohorte con afectación de músculos respiratorios (incluido en este grupo) no presentó, aparte de clínica cutánea, más rasgos clínicos especiales ni más autoanticuerpos asociados. La presencia de clínica cutánea típica de DM fue especialmente importante (85,7% frente a 46,3% en los no-Mi2, $p=0,054$), al igual que se observó en cada signo por separado: 5 pacientes con Gottron (71,4% vs 31,7%, $p=0,045$), 6 con exantema heliotropo (85,7% vs 24,4%, $p=0,001$), 5 con signo del chal (71,4% vs 24,4%, $p=0,013$) y 2 con signo de la V (28,6% vs 12,2%, $p=0,257$). Otras manifestaciones aparecieron con la siguiente distribución: 1 con livedo reticularis y calcinosis en región glútea (14,3%), 1 con poiquilodermia (14,3%) y 2 con paniculitis (28,6%). El único paciente con EPI presentó HAP asociada, patrón NIU y una evolución rápidamente progresiva refractaria a tratamientos inmunosupresores y antifibróticos (no asoció más rasgos clínicos ni más autoanticuerpos). Se observaron dos casos de neoplasia: GMSI y masa mesentérica a estudio. El primero con clínica cutánea y anti-PM/Scl-100, evolucionó adecuadamente sin tratamiento; el segundo asoció clínica cutánea y muscular muy intensas, sin MAA y falleció en menos de un año por tromboembolismo pulmonar masivo (antes de recibir tratamiento).

3.7 ANTI-SAE1/2

La forma de inicio más frecuente fue la cutánea en 5 pacientes (62,5%), entre los cuales 3 (37,5%) presentaron pápulas de Gottron y exantema heliotropo, 2 (25%) signo del chal y fotosensibilidad y 1 (12,5%) fenómeno de Raynaud, todas ellas presentaron buena respuesta al tratamiento. Uno de los pacientes presentó placas eritemato-violáceas antebraquiales. La miopatía (clínica y enzimática) se presentó con menor frecuencia que en pacientes no anti-SAE1/2, aunque de forma no significativa (debilidad 50% vs 75%, $p=0,156$; y enzimática 50% vs 84,6%, $p=0,092$), al igual que la presentación precoz de la misma (37,5% vs 65%, $p=0,147$) y la afectación EMG en 1 paciente (12,5%). La afectación de ambas cinturas afectó a 2 de los 4 pacientes con miopatía, uno presentó predominio superior y otro inferior. Todos los casos de EPI fueron de evolución crónica y aparición desde el inicio de la enfermedad, 2 de ellos con patrón NIU y uno con HAP. La presencia de neoplasias fue estadísticamente significativa (50% frente a 17,5%, $p=0,046$): 2 hematológicas (linfoma difuso de células grandes B, leucemia mieloide crónica), un cáncer de mama y otro de pulmón (con EPI y anti-Ro52 asociados). Los SS se asociaron con CBP (presencia conjunta de anti-SAE1/2 y anti-TIF1 γ) y síndrome de Sjögren (con anti-Ku). De los 5 pacientes en tratamiento, 3 (el 60%) respondieron adecuadamente (solo uno negativizó su MSA) y 2 no, presentando uno de ellos evolución progresiva de la EPI.

3.8 ANTI-SRP54

La clínica de este paciente se inició a los 59 años y fue estrictamente muscular cursando con debilidad de ambas cinturas al inicio y cardiopatía con derrame pericárdico crónico. No hubo afectación de otros grupos musculares ni atrofia, pero las pruebas de laboratorio e imagen mostraron afectación severa, incluida biopsia muscular con abundante necrosis e infiltrado endomisial (compatible con MNIM). La clínica cutánea se redujo a fenómeno de Raynaud con capilaroscopia esclerodermiforme. Asoció anti-Ro52 y recibió múltiples líneas de tratamiento inmunosupresor (incluido RTX) con buena respuesta únicamente a inmunoglobulinas intravenosas, aunque MSA no negativizó.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR GRUPOS DE MAA

MAA n/%	Anti-PM/Scl-100 9/18,8	Anti-Ku 1/2,1	Anti-Ro52 11/22,9
Sexo, n hombre (%) / n mujer (%)	3 (33,3) / 6 (66,7)	0 / 1 (100)	3 (27,3) / 8 (72,7)
Edad media inicio síntomas (años) ± DE	57,78±10,21	46	61,36±10,75
Síndrome constitucional, n/%	5/55,6	0	6/54,5
Fiebre, n/%	0	0	2/18,2
Debilidad muscular proximal, n/%	6/66,7	1/100	10/90,9
Mialgias, n/%	1/11,1	1/100	3/27,3
Atrofia muscular, n/%	4/44,4	0	5/45,5
Disfagia/disfonía, n/%	3/33,3	0	2/18,2
Enzimas musculares elevadas, n/% *	7/77,8	1/100	10/90,9
EMG, n/% *	2/28,6	0	9/81,8
RM muscular, n/% *	2/66,7	-	3/100
Biopsia muscular, n/% *	3/75	-	9/90
Lesiones cutáneas típicas de DM, n/%	5/55,6	0	3/27,3
Manos de mecánico, n/%	2/22,2	0	2/18,2
Fenómeno de Raynaud, n/%	3/33,3	1/100	6/54,5
Cutáneas típicas de esclerodermia, n/%	2/22,2	0	2/18,2
Capilaroscopia patrón esclerodermiforme, n/% *	4/80	-	7/87,5
Artropatía, n/%	4/44,4	0	5/45,5
Disnea/tos, n/%	6/66,7	0	6/54,5
EPI, n/%	2/22,2	0	5/45,5
HAP, n/% *	3/75	0	2/28,6
Neoplasia, n/%	1/11,1	0	2/18,2
Síndrome de solapamiento, n/%	4/44,4	1/100	3/27,3
Afectación cardíaca, n/%	0	0	2/18,2
Respuesta a tratamiento, n/% *	5/62,5	0	6/75
Fallecimiento, n/%	0	0	3/27,3
Edad al fallecimiento (años ± DE)	-	-	73,33±5,69
Tiempo desde inicio síntomas hasta fallecimiento (años±DE)	-	-	9,33±5,03
Tipo de MII (n%)	DM (3/33,3) DMA (2/22,2) SA (2/22,2) PM (2/22,2)	DM (1/100)	DM (4/36,4) SA (3/27,3) PM (3/27,3) MNIM (1/9,1)
MSA/MAA asociados (n%)	Anti-Jo1 (1/11,1) Anti-Mi2 (1/11,1) Anti-Ro52 (1/11,1)	Anti-SAE1/2 (1/100)	Anti-Jo1 (3/27,3) Anti-PL12 (1/9,1) Anti-MDA5 (1/9,1) Anti-SAE1/2 (1/9,1) Anti-SRP-54 (1/9,1) Anti-PM/Scl-100 (1/9,1)

Tabla 5. Resultados análisis descriptivo por MAA *En las pruebas complementarias y respuesta al tratamiento, el porcentaje hace referencia a la proporción de resultados positivos con respecto al total de pacientes a los que se les ha realizado la prueba (ya que no a todos los pacientes se les han realizado todas las pruebas). "-": prueba no realizada en ninguno de los pacientes."0": ausencia de síntoma o resultado negativo en todos los pacientes.

4.1 ANTI-PM/Scl-100

La presentación inicial más frecuente fue la debilidad muscular en 5 pacientes, todas ellas con afectación de ambas cinturas excepto un caso de predominio superior y cervical extensor. Respecto a anti-PM/Scl-100 negativos, presentaron más atrofia muscular en 4 pacientes (44,4% vs 23,1%, $p=0,194$), disfagia en 3 (33,3% vs 12,8%, $p=0,137$), disfonía en 2 (22,2% vs 5,1%, $p=0,094$) y afectación esofágica distal en 1 (11,1% vs 0%, $p=0,035$) (asociado a SS con esclerodermia y anti-PM/Scl-75+). Sin embargo, las pruebas complementarias presentaron menos resultados positivos comparado con otros grupos (principalmente EMG en 2 pacientes de los 7 realizados (28,6% vs 65,5%, $p=0,075$).

Respecto a la clínica cutánea, únicamente se observó relación con la presencia de manifestaciones típicas de esclerodermia en 2 de los 3 pacientes afectados en toda la cohorte (22,2% frente a 2,6% en no-PM/Scl-100, $p=0,028$): un paciente con dedos en salchicha y fenómeno de Raynaud y otro con esclerodactilia y telangiectasias. La clínica cutánea (al inicio en 2 casos de los 5 afectados) se distribuyó de la siguiente manera: pápulas de Gottron en 3 (33,3%), heliotropo en 2 (22,2%), signo del chal en 3 (33,3%) y de la V en 2 (22,2%); fotosensibilidad, poiquilodermia y edema subcutáneo en manos en 1 (11,1%), ninguna resultó estadísticamente significativa. La clínica respiratoria fue más frecuente (6 pacientes afectados) que en pacientes no-PM/Scl-100 (66,7% vs 35,9%, $p=0,091$), sin embargo, solo hubo dos casos de EPI (ambos evolución lenta), de las cuales solo una asoció HAP, solo uno se presentó al inicio y solo uno respondió completamente al tratamiento. Otros 2 casos de HAP no se asociaron a EPI. Llamativamente, ambos casos de EPI se presentaron en contexto de SS con esclerodermia y anti-PM/Scl-75 asociado (sin MSA). La presencia de SS en 4 pacientes fue destacable respecto a otros grupos (44,4% vs 15,4%, $p=0,053$), 3 con esclerodermia y uno con SAF, y hasta 5 (55,6%) asociaron otros autoanticuerpos no relacionados con MII. Además, 7 pacientes (77,8%) no asociaron ningún MSA. Hasta 8 de los pacientes recibieron tratamiento (88,9%), de los cuales 3 respondieron (37,5% de los tratados), 3 fueron refractarios (37,5%) y 2 presentaron respuesta parcial (25%), ninguno estadísticamente significativo.

4.2 ANTI-RO52

La presencia de fiebre apareció específicamente en este grupo de pacientes (18,2% frente al 0% en no-Ro52, $p=0,008$). La miopatía clínica fue especialmente elevada frente a otros grupos (90,9% vs 64,9%, $p=0,095$) así como la proporción de pruebas complementarias musculares positivas (sin llegar a la significación estadística en ninguna de ellas). La presencia de atrofia muscular fue ligeramente superior (45,5% vs 21,6%, $p=0,118$). En contrapartida, la clínica cutánea típica de DM fue notablemente inferior a los no-Ro52 (27,7% vs 59,5%, $p=0,061$). El resto de manifestaciones cutáneas fueron: poiquilodermia, calcinosis, fotosensibilidad y úlceras orales y cutáneas en 1 paciente cada una (9,1%); destacando la afectación típica de esclerodermia en 2 pacientes (18,2% vs 2,7% en no-Ro52, $p=0,063$) y Raynaud en 6 (54,5% vs 13,5%, $p=0,004$). En total, 10 de los 11 pacientes presentaron clínica cutánea de algún tipo.

La presencia de EPI también fue destacable (45,5% frente a 16,2%, $p=0,043$), pero solo una de ellas fue rápidamente progresiva (asociado a anti-Jo1), mientras que la HAP apareció de forma más ocasional que en otros grupos (28,6% vs 66,7%, $p=0,131$). No se objetivaron grandes diferencias en cuanto a la necesidad de tratamiento o la respuesta al mismo (75% vs 61,5% no-Ro52, $p=0,486$), aunque la aparición de neoplasias fue ligeramente inferior respecto a grupos no-Ro52 (18,2% vs 24,3%, $p=0,670$) y la artropatía (45,5% vs 32,4%, $p=0,428$) y SS (27,3% vs 18,9%, $p=0,549$) fueron algo mayores, pero ninguno significativo. La aparición de cardiopatía (dos de los tres casos de la cohorte, asociando el restante únicamente anti-PM/Scl-75) fue notable (18,2% vs 2,7% en no-Ro52, $p=0,063$); y especialmente intensa en uno de los casos (refractaria al tratamiento requiriendo trasplante, sin MSA asociados). Hasta 4 pacientes anti-Ro52+ (36,4%) no asociaron ningún MSA. De los 7 fallecidos de la cohorte, 3 asociaron anti-Ro52 (42,9% de los fallecimientos) (causas del

fallecimiento: EPI, infección y fallo cardíaco), presentando una mortalidad en este grupo ligeramente superior a los no-Ro52 (27,3% vs 10,8%, $p=0,174$).

Agrupando los pacientes con anti-Jo1+ y anti-Ro52+ conjuntamente (n=3, 50% de los pacientes anti-Jo1+), se observó que la mitad de los casos de debilidad muscular (n=3) de pacientes anti-Jo1+ asociaron anti-Ro52, dos terceras partes de la afectación articular (n=2), HAP (n=2) y síndrome constitucional (n=2) y la totalidad de los casos de fenómeno de Raynaud (n=2), EPI sintomática (n=3), neoplasia (n=1) y fallecimientos (n=1) asociaron anti-Ro52.

DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

De los 48 pacientes analizados en nuestro estudio, casi el 60% fueron mujeres, las cuales predominaron en todos los grupos por MSA/ MAA excepto en anti-TIF1 γ y anti-Mi2, donde lo hicieron los varones. Por tipos, la PM y la MNIM afectaron únicamente a mujeres, mientras que el SA y DM afectaron por igual a hombres y mujeres, distribución algo distinta a la observada en otras fuentes (DM, PM y SA más frecuentes en mujeres y MNIM por igual en ambos sexos) (3,5).

La edad media de aparición de las MII fue de 56,12 \pm 15 años. Todos los grupos por MSA/MAA iniciaron la enfermedad entre los 40 y 60 años de media, excepto anti-PL7/12 y anti-Ro52 que superaron los 60 años. Sin embargo, la franja de edad más frecuente fue la de 60 años o más (47,9%), destacando frente a la de 40-60 años (37,5%), referida por otros estudios como la más frecuente (3,5).

2. TIPOS DE MII Y AUTOANTICUERPOS DETECTADOS

El tipo de MII más frecuente fue la DM (incluyendo su variante amiopática) en 62,5% de los pacientes seguidos del SA (20,8%), dejando ligeramente atrás al diagnóstico de PM (14,6%, compuesto por pacientes con miopatía y ausencia de clínica cutánea típica ni MSA) como aboga *Loarce et al.* (2023, *Rheumatology*) (99). Éstos han descrito la PM como un diagnóstico poco frecuente basado en criterios meramente anatomopatológicos que, gracias a los avances en la comprensión de las MII, puede ser reclasificado con un diagnóstico alternativo en la mayor parte de los casos (principalmente MNIM y SS) (2,3,99). No obstante, la PM se sigue incluyendo en las últimas clasificaciones (EULAR/ACR 2017) como uno de los subgrupos principales de MII, mientras que el SA no (16), dejando grandes interrogantes en lo referente a la clasificación y criterios diagnósticos de las MII.

Los autoanticuerpos más frecuentemente detectados en nuestra cohorte fueron anti-PM/Scl-100 (18,8%) y anti-Ro52 (22,9%), ambos MAA. Respecto a los MSA, anti-SAE1/2 y anti-Mi2 fueron los más habituales con prevalencias similares (anti-Mi2) o superiores (anti-SAE1/2) a la observada en la literatura (4,20,23,46). Se observó un único caso de coexistencia de dos MSA en el mismo individuo (anti-TIF1 γ y anti-SAE1/2), descrito como extremadamente raro en la evidencia por ser los MSA “mutuamente excluyentes” (4,21).

El porcentaje de pacientes que no presentó ningún MSA (39,6%) superó el de cualquiera de los MSA por separado, asociándose principalmente a los diagnósticos de PM (el 100% de sus casos) y DM; y hasta el 10,4% del total no presentó ningún autoanticuerpo (MSA, MAA ni otros). Algunos autores describen este fenómeno como “gap” o brecha serológica, que, a pesar de la creciente importancia del SS y la identificación de nuevos autoanticuerpos, continúa suponiendo un reto para el adecuado diagnóstico y clasificación de estos pacientes (100). Esta creciente importancia del SS puede vislumbrarse en nuestra cohorte ya que, aunque solo un 20,8% de los pacientes están diagnosticados de SS con otras enfermedades autoinmunes (hasta 60% de incidencia según otros autores (15)), serológicamente hasta un 33% posee otros autoanticuerpos no relacionados con MII y otro 20,8% posee MAA en ausencia de MSA.

3. DISTRIBUCIÓN GENERAL DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La debilidad muscular proximal fue el síntoma más frecuente en nuestra cohorte (70,8%) y la mayoría con afectación enzimática. En 6 de los 14 casos de formas clínicamente amiopáticas mostraron miopatía analítica (elevación de enzimas musculares) y afectación en pruebas complementarias (EMG o en biopsia) atendiendo a la definición de formas hipomiopáticas (14). A su vez, 3 casos amiopáticos fueron clasificados como SA,

subgrupo no valorado en los últimos criterios de clasificación, en los que se admite la necesidad de definir estos subgrupos en estudios futuros (14,16). Entre las pruebas complementarias musculares, el EMG fue el más utilizado (realizado en el 75% de los pacientes con 58,3% de resultados positivos), aunque la biopsia muscular fue la que mostró mayor rentabilidad diagnóstica (realizada en el 54,2% de los pacientes con 73,1% de resultados positivos). Los grupos anti-ARS, anti-Mi2, anti-SRP-54 y anti-Ro52 destacaron por la frecuencia de presentación de miopatía clínica, enzimática y en pruebas complementarias conjuntamente; mientras que anti-NXP2 y anti-SAE1/2 destacaron por presentar porcentajes de afectación más discretos, similar de lo descrito en la literatura (28,55,60,63,67).

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, las típicas de DM aparecieron de forma casi significativa en anti-TIF1γ y anti-Mi2 y se asociaron negativamente con la presencia de anti-ARS y anti-Ro52 (también casi significativo). Las manos de mecánico se asociaron a anti-Jo1 de forma estadísticamente significativa (50% vs 9,5% en no-Jo1, $p=0,009$) (típicamente descrito (28)). Anti-Mi2 presentó casos de calcinosis y paniculitis (típicamente descritos en anti-NXP2 (55,57) y anti-MDA5 (36,37,40) respectivamente, en los cuales no se observaron); no asoció fotosensibilidad descrita en otros estudios (56). Las manifestaciones cutáneas típicas de esclerodermia se asociaron de forma estadísticamente significativa al grupo anti-PM/Scl-100 (22,2% vs 2,6%, $p=0,028$). Este grupo también se asoció de forma casi significativa al SS (44,4% vs 15,4%, $p=0,053$) (observado en otros estudios (74)), presentado más frecuentemente con esclerodermia (40% de los SS, al igual que lo observado por otros (15)), seguido de SAF y CBP, no tan frecuentemente descritos en otros trabajos (15).

El síndrome constitucional apareció más frecuentemente en anti-Mi2, anti-PM/Scl-100 y anti-Ro52 (ninguno con asociación significativa), y la fiebre se asoció de forma estadísticamente significativa a anti-Ro52 (18,2% vs 0% en no-Ro52, $p=0,008$). La artropatía destacó en anti-MDA5, anti-NXP2 y anti-TIF1γ, en proporciones superiores a anti-Jo1 (sin resultar significativo en ninguno de ellos), asociado típicamente al SA (28). La afectación cardíaca, aunque se observó en presencia de anti-SRP-54 (típicamente asociado en otros estudios (6)), mostró cierta asociación con anti-Ro52 (18,2% vs 2,7% en no-Ro52, $p=0,063$). El cáncer destacó en anti-TIF1γ, anti-SAE1/2 (único en el que resultó significativo, 50% de anti-SAE1/2+, $p=0,046$) y característicamente anti-Mi2, recientemente asociado a cáncer (58), frente a la ausencia en anti-NXP2, clásicamente asociado (55–57). La EPI destacó en anti-Jo1 (50%, $p=0,092$) y anti-Ro52 (45,5%, $p=0,043$). Este último mostró, junto con anti-TIF1γ y anti-Mi2, una menor supervivencia (sin resultar estadísticamente significativo), descrita para anti-Ro52 (30), pero no en anti-Mi2, considerado marcador de buen pronóstico (59). Los grupos con más necesidad de tratamiento fueron anti-Jo1, anti-MDA5 y anti-SRP-54, no obstante, fueron anti-TIF1γ y anti-PM/Scl-100 los que mostraron peor respuesta al mismo.

4. FENOTIPO CLÍNICO ASOCIADO A CADA MSA Y MAA

4.1 ANTI-ARS

La incidencia de anti-Jo1 (12,5%) y anti-ARS no-Jo1 (4,2%) en pacientes con MII de nuestra cohorte se aproxima a la observada en otros estudios (19% y 3,5% respectivamente) (28,74). En nuestro medio, los pacientes con anti-ARS presentaron las manifestaciones clínicas características del SA en proporciones similares a las observadas por *Hamaguchi et al.*, a pesar de las diferencias muestrales ($n=166$, población japonesa) (28): debilidad muscular (75% vs 58%), manos de mecánico (37,5% vs 41%), fenómeno de Raynaud (25% vs 24%), signo de Gottron (12,5% vs 31%), artropatía (37,5% vs 37%) y neoplasia (12,5% vs 10%).

Dentro de nuestra cohorte, la miopatía fue espacialmente llamativa, por su frecuencia (tres cuartas partes de los pacientes anti-ARS+) y por su grado de afectación, tanto clínica (la mitad de pacientes anti-Jo1

presentaron mialgias y atrofia muscular), analítica (87,5% con enzimas elevadas) y en pruebas complementarias (50% con EMG afectado, 62,5% con biopsia muscular afectada), aunque ninguno de ellos llegó a resultar estadísticamente significativo respecto a pacientes no-Jo1. En pacientes anti-Jo1+, destacó la inferior aparición de lesiones cutáneas típicas de DM (16,7% vs 57,1% en no-Jo1, $p=0,063$) y la aparición característica de manos de mecánico respecto a pacientes no-Jo1 (50% vs 9,5%, $p=0,009$).

Como rasgos fenotípicos diferenciales entre anti-Jo1 y anti-PL7 y 12, se observó mayor aparición de artropatía y manos de mecánico en pacientes con anti-Jo1 (50% vs 0% en ambos rasgos), descrita también en otros estudios (28,74), pero no se observó la relación que éstos establecieron entre anti-PL7/12 y una mayor incidencia de fenómeno de Raynaud, signo de Gottron o fiebre.

La mitad de nuestros pacientes con anti-ARS y, en concreto, con anti-Jo1+ (50% vs 19% no-Jo1, $p=0,092$), presentaron EPI, proporción cercana a las cifras aportadas por el metaanálisis de *Lega et al.* (69%) (74) pero notablemente inferior a otros estudios monocéntricos de tamaños muestrales más similares a la nuestra (27,28). Se observó un único caso de EPI-RP que asoció reducción de la supervivencia (único fallecido de este grupo) y anti-Jo1+anti-Ro52, datos que *Shi et al.* (27) correlacionó con mayor frecuencia a anti-PL7. Contrariamente, nuestro caso de anti-PL7 asoció EPI de curso crónico y buena respuesta al tratamiento. Por otro lado, la asociación característica de anti-Ro52 a EPI-RP con respuesta parcial o refractaria al tratamiento en nuestro paciente se describe también en otros estudios (27,30). Así, la presencia de anti-Jo1 se acompañó de buena respuesta al tratamiento (sin alcanzar la significación estadística respecto a no-Jo1) al igual que en *Bauhammer et al.* (30), exceptuando el caso con anti-Ro52+, que ellos mismos relacionaron con buena respuesta a Rituximab.

4.2 ANTI-MDA5

A pesar de la escasa muestra en nuestro medio para este MSA ($n=1$), se presentaron algunos rasgos previamente descritos en otros estudios. En primer lugar, la artropatía y las lesiones cutáneas típicas de DM (pápulas de Gottron, exantema en heliotropo, signo de la V y del chal, manos de mecánico, hallazgos capilaroscópicos esclerodermiformes) fueron especialmente extensas y severas, asociando úlceras orales y cutáneas profundas como se describen característicamente en varios estudios (36,37,40), sin llegar a mostrar otras también descritas en los mismos, como alopecia no cicatricial o paniculitis (raras en otros subtipos de DM). La aparición de estas úlceras cutáneas previa a la EPI (4 años antes en nuestro caso) atiende al carácter predictor descrito por *Naraang et al.* (40).

La presencia de clínica muscular, aunque tardía (a los 4 años del inicio), impide su clasificación como DMA, típicamente asociado a anti-MDA5, aunque con resultados contradictorios en varios estudios (35,37). No se ha observado relación con disfunción miocárdica severa (46). Llama la atención la presencia de síndrome constitucional y fiebre en su debut. En cuanto a la EPI, su aparición tardía, curso crónico estable y su buena respuesta al tratamiento (con múltiples inmunosupresores), contrasta con su asociación a formas RP de elevada mortalidad y refractarias, descritas en otros estudios (41–43). La propuesta de *Matsushita et al.* (47) sobre utilizar los niveles de anti-MDA5 como herramienta de monitorización de la respuesta al tratamiento en casos de EPI-RP no es aplicable en nuestra cohorte, dado el carácter crónico de la EPI documentada y la persistencia de positividad de anti-MDA5. Por último, aplicando la clasificación en tres grupos descritos en un estudio reciente (33) este paciente podría incluirse en el de pronóstico intermedio, asociado a lesiones cutáneas severas y miositis.

4.3 ANTI-TIF1 γ

La prevalencia de este MSA en nuestra cohorte es inferior (6'3%) de las observadas en otros estudios (7-31%) (48). Característicamente, anti-TIF1 γ se ha descrito como marcador específico de miositis asociado a cáncer en más de un 50% de los casos de DM en adultos (52) y hasta un 75% en mayores de 40 años (53). En nuestra

cohorte, dos de los tres pacientes con anti-TIF1 γ presentaron una neoplasia (66,7% vs 20% en no-TIF1 γ , $p=0,063$), ambos mayores de 55 años y durante el primer año tras el diagnóstico de la MII, siendo el paciente sin neoplasia el de menor edad (35 años). Un estudio de *Mecoli et al.* (58) asocia con mayor frecuencia los cánceres de mama y ovario, no observados en nuestro estudio. La ausencia de fenómeno de Raynaud, EPI y calcinosis (ninguno con diferencias significativas respecto a no-TIF1 γ) en nuestros pacientes también se han descrito en otros estudios como manifestaciones con menor riesgo de aparición (46,51), así como otras de mayor riesgo que han resultado estadísticamente significativas en nuestro estudio como la fotosensibilidad (66,7%, $p=0,003$) y las lesiones típicas de DM, destacando las pápulas de Gottron (100% vs 33,3% en no-TIF1 γ , $p=0,021$). Además, también han objetivado formas cutáneas no clásicas en dos de los tres pacientes anti-TIF1 γ + (telangiectasias y eritema periungueal), pero han sido distintas de las descritas por *Fiorentino et al.* (lesiones psoriasiformes, lesiones “rojo sobre blanco” o eritema flagelado) (51). La necesidad de tratamiento en este grupo de pacientes fue baja, no obstante, cuando fue necesario, la respuesta al mismo fue precaria (sin resultar significativa). No obstante, dada la baja muestra en este grupo los resultados discutidos deben tomarse con cautela.

4.4 ANTI-NXP2

La frecuencia de aparición de este MSA en nuestra cohorte (4,2%) se encuadra en el intervalo ampliamente variable descrito en múltiples estudios (1,6-30%) (23,46,55,56). El fenotipo clínico observado en los mismos (55-57) asocia anti-NXP2 a una menor incidencia de EPI y una mayor presencia de edema subcutáneo, debilidad muscular (con afectación distal de extremidades y cervical), mialgias, disfagia y calcinosis. Esta relación no se objetiva en nuestra cohorte, dada la ausencia de todas las manifestaciones mencionadas a excepción de la debilidad muscular proximal y distal, presente en uno de los dos pacientes. Así, la mitad de los pacientes fueron clasificados como DMA, contrastando con la menor incidencia de formas amiofáticas descrita por *Rogers et al.* (55). De igual forma, tampoco se ha observado asociación con una mayor incidencia de neoplasias que, aunque se describe en algunos estudios, no en todos se ha mostrado estadísticamente significativa (8,55-58).

Como peculiaridad de este grupo, cabría destacar la presencia unánime de artropatía ($p=0,051$), así como la descripción de uno de los dos casos de afectación cardíaca asociada a un MSA de nuestra cohorte, sin embargo, resulta difícil establecer diferencias con otros autoanticuerpos dada su escasa presencia en nuestra cohorte.

4.5 ANTI-Mi2

La prevalencia de este MSA (14,6%) es similar a la evidencia disponible (11-59% de los pacientes con DM) (23). Dos de los siete pacientes de este grupo procedieron de países de latitudes ecuatoriales (Ecuador y Perú), pudiendo aludir a la relación que establecen algunos estudios entre este MSA y la exposición a radiaciones ultravioletas como factor de riesgo (56). Las manifestaciones cutáneas propias de la DM se presentaron con especial intensidad y frecuencia estadísticamente significativa (Gottron 71,4%, $p=0,045$; heliotropo 85,7%, $p=0,001$; signo del chal 71,4%, $p=0,013$) al igual que se describe en ciertos estudios (56,59-61), sin embargo, no resultaron llamativas algunas características destacadas en los mismos (fenómeno de Raynaud, fotosensibilidad y artropatía), aunque sí lo hicieron otras presentaciones menos habituales no mencionadas: calcinosis (típicamente descrita en anti-NXP2+ (55-57)), poiquilodermia, livedo reticularis y paniculitis (típica en anti-MDA5+ (36,37,40)) y el síndrome constitucional.

La debilidad muscular apareció en más de la mitad de los pacientes, además acompañada de mialgias y/o atrofia muscular y/o disfagia/disfonía/afectación músculos respiratorios (rasgos que algunos autores asocian a anti-SRP (65,66)). Todos ellos mostraron elevación de las enzimas musculares, alteraciones miofáticas en el EMG y, todos menos uno, alteraciones típicas en la biopsia muscular, proporciones únicamente equiparables

a las observadas en los grupos anti-Jo+ y anti-SAE1/2+ de nuestra cohorte. Esta afectación muscular más extensa se describe en otros estudios mediante niveles enzimáticos o grado de inflamación anatomopatológico, los cuales exceden el alcance de nuestro estudio (56,59,60). Estos mismos estudios asocian anti-Mi2 a un menor riesgo de neoplasias y EPI y a una supervivencia del 100% a los 10 años por su fenotipo de buen pronóstico. En nuestro grupo, no solo no se han objetivado diferencias significativas en estas características respecto al resto no-Mi2, sino que incluye dos casos de neoplasia, uno de los dos únicos casos de la cohorte de EPI-RP refractaria al tratamiento (incluido Rituximab) y uno de los tres fallecidos entre los pacientes MSA+. No obstante, un estudio reciente de *Mecoli et al.* (63) asocia anti-Mi2, al igual que anti-TIF1 γ , anti-NXP2 y anti-SAE1/2 con un mayor riesgo de cáncer. Por último, se observó buena respuesta al tratamiento (80% de los tratados) pero ninguno de ellos fue tratado con Rituximab (61) y solo uno de ellos negativizó sus niveles tras el tratamiento a pesar de la mejoría clínica, al contrario de lo objetivado por otros autores como marcador de actividad de enfermedad (60).

4.6 ANTI-SAE1/2

La incidencia de este MSA fue superior en nuestra cohorte (16,7%) a la observada en otros estudios (5-10%) (23,24,46,62). La miopatía clínica y enzimática apareció en la mitad de los pacientes, en proporciones inferiores a otros grupos no-SAE1/2, al igual que la presentación precoz de la misma o la afectación electromiográfica, sin resultar estadísticamente significativo. Fueron escasos los pacientes que presentaron mialgias (25%) y atrofia muscular (12,5%). Así, fueron clasificados como DMA cinco de los ocho pacientes del grupo, hallazgos que se asemejan a la miopatía más leve y subclínica descrita previamente (63). El síndrome constitucional estuvo presente (37,5%) pero no la disfagia ni la fiebre, rasgos definidos como característicos en algunos estudios (48,64). Más de la mitad de los pacientes presentaron lesiones cutáneas típicas de DM, aunque en menores proporciones que las objetivadas en otros estudios (63): Gottron (37,5% vs 85%), heliotropo (37,5% vs 67%), signo del chal (25% vs 55%) y de la V (0% vs 54%). En contraste con éste, todas ellas respondieron adecuadamente al tratamiento. Además, se objetivó un caso con placas rojo-violáceas antebrachiales, descritas como manifestaciones cutáneas atípicas por *Ge et al.* (62), sin observarse relación con úlceras cutáneas o cambios periungueales.

La incidencia de la EPI en este grupo (37,5%) fue cercana a la descrita en otros estudios (47%) (62), únicamente cercana en frecuencia en nuestra cohorte a anti-ARS y anti-MDA5. No obstante, todos los casos fueron sintomáticos (disnea y/o tos), uno asoció HAP y otro mostró progresión radiológica a pesar del tratamiento, contrastando con la levedad y escasa sintomatología descrita por *Ge et al.* (62). El rasgo más destacable en este grupo es la elevada incidencia de neoplasias (50% vs 17,5% en no-SAE1/2, $p=0,046$), similar a anti-TIF1 γ + en nuestro medio. Son varios los estudios que describen anti-SAE1/2 como factor de riesgo independiente de malignidad (en torno al 10%), pero sin resultar estadísticamente significativo (8,62–64), aunque en otros sí se han observado diferencias significativas (58).

4.7 ANTI-SRP-54

La aparición de este MSA en nuestra cohorte ($n=1$, 2,1%) fue inferior a la descrita (5%) (65). El fenotipo clínico de este paciente destacó por su afectación muscular intensa desde el inicio tanto clínica, enzimática como en las pruebas complementarias (incluida la biopsia muscular con abundante necrosis y hallazgos compatibles con MNIM). Ésta aparece descrita en múltiples estudios (65–67) aunque con algunas diferencias: la afectación fue exclusivamente proximal (sin participación distal) (67), no estuvieron presentes las mialgias (65,66) (observadas principalmente en anti-ARS y anti-TIF1 γ de nuestra cohorte) ni la disfagia o afectación de músculos respiratorios (66) (más observados en anti-Mi2). Entre otras manifestaciones menos frecuentes descritas en estos estudios, la EPI no se observó (65), pero sí el fenómeno de Raynaud y la afectación cardíaca (66), de hecho, un estudio reciente correlaciona anti-SRP-54 como predictor de afectación cardíaca en las MII (6). La respuesta final al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas fue buena en nuestro

paciente, pero fue necesario asociar múltiples inmunosupresores a lo largo de su evolución, incluido Rituximab, similar a lo descrito en otros estudios (65,67,68). A pesar de la mejoría clínica, los niveles de anti-SRP-54 persistieron positivos, en contra de la correlación establecida por *Aggarwal et al.* como herramienta de monitorización de la enfermedad (69).

4.8 ANTI-PM/Scl-100

La incidencia de este MAA en nuestra cohorte (18,8%) es superior a cualquiera de los MSA. Entre el total de pacientes con SS (n=10), el 40% pertenecieron a este grupo, proporción superior a la observada en otros estudios (6-17%) (74). Dentro del grupo, la incidencia de SS fue especialmente llamativa (casi significativa) respecto a otros grupos no-PM/Scl-100 (44,4% vs 15,4%, $p=0,053$), asociándose eminentemente con esclerodermia (escleromiositis) y uno de ellos con SAF. Además, el 55,6% de los pacientes asociaron otros autoanticuerpos no-MSA/MAA y hasta el 77,8% no asociaron ningún MSA, apoyando el fuerte carácter de superposición de este autoanticuerpo.

En nuestra cohorte, la clínica cutánea más frecuente fue la típica de DM (de inicio solo en dos de los casos en contraste con *Marie et al.* (81)) y la más característica fue la típica de esclerodermia, asociándose de forma significativa a anti-PM/Scl-100 (22,2% vs 2,6%, $p=0,028$). Sin embargo, la frecuencia de clínica cutánea típica en nuestro estudio no resultó significativa y fue notablemente inferior a la observada por otros (probablemente por la inclusión conjunta de pacientes con anti-PM/Scl-100 y 75 kDa) (4,15): Gottron y heliotropo (33,3 y 22,2% vs 85%), manos de mecánico (22,2% vs 80%), Raynaud (33,3% vs 78%), dedos en salchicha (11,1% vs 39%), esclerodactilia y telangiectasias (11,1% vs 66%), edema subcutáneo (11,1% vs 46%).

La debilidad muscular se observó en dos tercios de los pacientes, todos ellos con afectación enzimática y cerca de la mitad con alteraciones en la RM y la biopsia muscular, siendo más infrecuente la afectación electromiográfica (22,2%). Estas proporciones resultan discretamente superiores a otros grupos (excepto anti-Mi2 y anti-Ro52), aunque sin diferencias significativas, no pudiendo describir una afectación más intensa (similar a lo descrito en otros estudios (15)). Todos los casos de miopatía clínica, menos uno, aparecieron al inicio, datos no semejantes a lo descrito por *De Lorenzo et al.* (15), en el que se observó un aumento de la clínica muscular a lo largo de la evolución de la enfermedad del 37% al 93%. También objetivaron una mayor incidencia de afectación predominante de cintura escapulohumeral, únicamente observado en uno de nuestros pacientes. La disfagia y/o disfonía aparecieron de forma más frecuente en este grupo (no significativo), descrita hasta en un 56% de los casos por otros autores, al igual que la afectación esofágica distal (único caso de la cohorte, $p=0,035$), descrita por otros hasta en 61% de los casos (15,81). También destacó la aparición de atrofia muscular, cercano a lo observado en anti-Jo1+ y anti-Ro52. La artropatía se observó en proporciones muy cercanas a las referidas por otros autores (44,4% vs 46%) y la neoplasia tampoco apareció de forma llamativa (15,81,82).

La sintomatología respiratoria (disnea y/o tos, n=6) fue la más frecuente en este grupo (cercana a la significación estadística, $p=0,091$). La mitad de los casos con esta clínica asociaron HAP (33,3% del grupo) y un tercio presentó EPI de carácter no progresivo en contexto de SS escleromiositis y con anti-PM/Scl-75+, asociándose la HAP y EPI en una ocasión (en contraste con la asociación de HAP a EPI observada en otros estudios(15)). La EPI en nuestro estudio fue menos frecuente que la observada por otros autores (22,2% vs 60%), no aumentó significativamente con la progresión de la enfermedad como éstos refieren (del 10 a 63% vs 11,1 al 22,2%) y las características leves, buen pronóstico, supervivencia libre de progresión y resultado funcional respiratorio referido por éstos (4,15,81,82) contrastaron con la abundante clínica respiratoria y respuesta parcial en uno de los dos casos a pesar de varias líneas de tratamiento en nuestra cohorte.

El 22,2% de los pacientes presentaron mejoría clínica o respuesta parcial al tratamiento, proporción muy inferior a la observada por *Marie et al.* (70%), no obstante, el porcentaje de pacientes con respuesta completa y remisión de la enfermedad (44,4%, 22,2% con tratamiento y 22,2% sin necesidad del mismo) fue muy superior (10%) y la refractariedad al tratamiento con deterioro clínico (33,3%) fue ligeramente superior (20%), pudiendo coincidir en cierta manera con *Marie et al.* sobre que anti-PM/Scl no puede ser considerado un factor de buen pronóstico (81).

4.9 ANTI-Ku

A pesar de la limitada muestra para este MAA (n=1), el fenotipo clínico observado se asemejó en cierta manera al descrito en otras series (83–85). Su prevalencia en pacientes con MII fue cercana al 2% (83). Se asoció típicamente a SS, en este caso con síndrome de Sjögren que cursó con xerostomía y xeroftalmia, descritas como manifestaciones frecuentes en anti-Ku+ (60 y 40% respectivamente) (84,85). Presentó debilidad muscular proximal y afectación enzimática, junto con mialgias, descritas con especial frecuencia en otros estudios (91%), pero no mostró disfagia (36%), atrofia muscular ni afectación de pruebas complementarias musculares, también referidas en éstos (84,85). No se observó artropatía, EPI ni HAP, asociadas con cierta frecuencia a este MAA (77%, 82% y 21% respectivamente), pero sí fenómeno de Raynaud (presente en 53% de los casos) (84,85). Estos autores describen buena respuesta muscular al tratamiento corticoideo a altas dosis, pero resistencia de la EPI (75% de los casos). En nuestra muestra, no se observó EPI, pero la respuesta de la miopatía al tratamiento fue precaria. Es necesaria una mayor investigación sobre anti-Ku para conocer su contribución en el pronóstico y supervivencia, aunque algunos lo asocian de forma no significativa a una menor supervivencia libre de progresión ligada a la EPI (31), no observado en nuestra cohorte.

4.10 ANTI-Ro52

Anticuerpo con mayor incidencia de la cohorte (22,9%), aunque ligeramente inferior a la referida para pacientes con MII de otros estudios (30%) (86,87). Es el grupo que con mayor frecuencia aparece junto a otros MAA y MSA, siendo la aparición conjunta de anti-Ro52 y anti-Jo1 la más habitual (50% de los pacientes anti-Jo1, proporción algo inferior a la descrita en otros estudios, 56-72%) (22,86). La mayor parte de los estudios revisados (20, 31, 32, 42, 88, 89) describen las diferencias clínicas que aporta la presencia de anti-Ro52 sobre grupos con un MSA asociado, generalmente anti-Jo1 por su frecuencia y anti-MDA5 por su gravedad asociada a la EPI. Así, dentro del grupo anti-Jo1+ con anti-Ro52+ se ha podido observar que la presencia de anti-Ro52 asocia la mitad de los casos de debilidad muscular de los pacientes anti-Jo1+, dos terceras partes de la afectación articular, HAP y síndrome constitucional y la totalidad de los casos de fenómeno de Raynaud, EPI sintomática (una de ellas RP), neoplasia y fallecimientos, datos que se asemejan a lo descrito por *Marie et al.* sobre una mayor frecuencia de miopatía, artropatía, Raynaud, EPI sintomática, cáncer y menor supervivencia global (87). Dentro del grupo anti-MDA5, el paciente presentó cierto grado de severidad en la clínica cutánea pero no destacó la severidad de la EPI (no RP) ni su resistencia al tratamiento como la descrita en algunos estudios (30,45). Sin embargo, no se pueden extraer más conclusiones dada la ausencia de sujetos anti-MDA5+ sin anti-Ro52 con los que comparar.

De forma general, comparando pacientes anti-Ro52+ con los no-Ro52, la fiebre se asoció de forma estadísticamente significativa a este grupo (18,2% vs 0% en no-Ro52, $p=0,008$) y el síndrome constitucional apareció en más de la mitad de los pacientes sin resultar significativo. La afectación muscular clínica y enzimática apareció en casi la totalidad de los pacientes (90,9%, clínica con $p=0,095$), presentando los porcentajes más elevados de pruebas complementarias musculares realizadas y positivas de todos los grupos (aunque ninguna de forma significativa) y asociando atrofia muscular con una frecuencia marcadamente superior a otros grupos no-Ro52 (45,5% vs 21,6%, $p=0,118$). Todos estos datos orientan, aunque sin poder asegurarlo, a la asociación de anti-Ro52 con la presencia de miopatía más severa y frecuente respecto a

pacientes no-Ro52, también descrito por otros autores (87). Por su parte, la clínica cutánea típica de DM se presentó de forma marcadamente inferior a otros grupos (27,7% vs 59,5%, $p=0,061$), a favor del fenómeno de Raynaud (54,5% vs 13,5%, $p=0,004$) y manifestaciones típicas de esclerodermia (18,2% vs 2,7%, $p=0,063$).

Otros rasgos ligeramente más frecuentes respecto a otros grupos no-Ro52 son la artropatía (también objetivada con mayor severidad por *Marie et al.* (87)), el SS y la afectación cardíaca especialmente característica ($p=0,063$), presentando la mitad de los casos de la cohorte (uno junto a anti-SRP54 y otro especialmente grave y refractario al tratamiento asociado a anti-PM/Scl-75). Por otro lado, la HAP y las neoplasias aparecieron con menor frecuencia (no significativa) que en grupos no-Ro52, en contraste con el mayor riesgo de neoplasia descrito para pacientes anti-Jo1+ (87). La EPI se describió en 5 de los 11 pacientes del grupo, mostrando una única forma RP, asociado a anti-Jo1 y refractaria al tratamiento inmunosupresor, característicamente observado por otros autores (30,45). El peor pronóstico de pacientes anti-Ro52+ referido en estos estudios es generalmente asociado a las formas agresivas de EPI (30,31,45), sin embargo, en nuestro estudio se observó que casi la mitad de los fallecidos de la cohorte presentaron este MAA ($p=0,174$) y solo uno de ellos falleció debido a la EPI.

5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Las MII son enfermedades clínicamente muy heterogéneas y de muy baja prevalencia e incidencia en la población, lo cual limita notablemente la n muestral de nuestro estudio y la significación estadística de las asociaciones clínicas observadas, especialmente en aquellas menos habituales. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la capacidad para clasificar adecuadamente algunas de las lesiones más atípicas se ve limitada por el grado de descripción de las mismas por escrito en la Historia Clínica Electrónica. No todos los MSA y MAA conocidos hasta la fecha se pudieron detectar en nuestro laboratorio. La mayoría de los estudios con los que nos comparamos presentan muestras más numerosas, dado que suelen tratarse de estudios multicéntricos o llevados a cabo por centros especializados en estas patologías. Parte de la evidencia referenciada incluye población asiática (dada su mayor afectación por ciertas entidades y mayor investigación en el campo), en ocasiones distinta a la caucásica mayoritaria de nuestro estudio. Además, los criterios de clasificación aplicados y las técnicas de detección de los autoanticuerpos son tremendamente variables entre estudios, dificultando todavía más la comparabilidad con nuestra cohorte.

Todo ello puede favorecer la aparición de las diferencias fenotípicas observadas con respecto a otros estudios. No obstante, parte de las manifestaciones clínicas y fenotipos clásicamente descritos aparecen de forma consistente en nuestra cohorte, pudiendo aplicar la determinación de MSA y MAA en la práctica clínica diaria como una herramienta más que ayude a orientar y facilitar la labor del clínico, aunque, de momento, no de forma taxativa.

Por último, las diferencias fenotípicas observadas a su vez podrían contribuir a seguir expandiendo el espectro clínico de las MII y a la búsqueda de asociaciones en línea con las investigaciones actuales (9), no solo con MSA y MAA, sino también con posibles mecanismos patogénicos subyacentes o con nuevas dianas antigénicas que ayuden a predecir la gravedad, respuesta al tratamiento o pronóstico de cada paciente con MII.

CONCLUSIONES

- Las MII afectan más frecuentemente a mujeres. La edad de aparición en nuestro medio es ligeramente más avanzada, destacando la franja de edad de mayores de 60 años.
- Los tipos más frecuentes de MII son la DM, DMA y el SA, mientras que el diagnóstico de PM toma una importancia secundaria, generalmente definido por miopatía en ausencia de clínica cutánea típica y MSA que faciliten una clasificación alternativa.
- Los MSA asociados a DM más habituales son anti-SAE1/2 y anti-Mi2, mientras que anti-Jo1 es el más habitual del SA. No obstante, la presencia de MAA y de casos sin MSA es superior a la de cualquier MSA por separado, definiendo una amplia brecha serológica hacia la que van encaminadas gran parte de las líneas de investigación actual.
- Los grupos anti-ARS y anti-TIF1 γ presentaron el fenotipo clínico con mayor similitud al descrito en la literatura, asociándose especialmente a manos de mecánico (anti-Jo1) y a pápulas de Gottron y fotosensibilidad (anti-TIF1 γ). El grupo anti-NXP2 fue el más atípico, dado que no mostró ninguno de los rasgos típicamente definidos.
- Anti-Mi2 mostró mayor incidencia de neoplasia, EPI grave y disminución de la supervivencia, respecto a otros autoanticuerpos. Asoció afectación muscular extensa (mialgias, atrofia, disfagia, disfonía, músculos respiratorios), más típicamente definida en anti-SRP-54, que mostró afectación cardíaca y muscular intensa en pruebas complementarias.
- Anti-SAE1/2 asoció mayor incidencia de EPI sintomática grave (equiparándose en frecuencia a anti-ARS y anti-MDA5), aunque su asociación con la presencia de neoplasia fue la más destacable (similar a la observada en anti-TIF1 γ).
- Anti-PM/Scl-100 presentó mayor refractariedad al tratamiento y EPI en contexto de SS escleromiositis, siendo las manifestaciones cutáneas y esofágicas típicas de esclerodermia los rasgos más significativos.
- Anti-Ro52 mostró asociación clara con fiebre, EPI y fenómeno de Raynaud. Se observó mayor frecuencia de afectación cardíaca y menor riesgo de lesiones cutáneas típicas de DM, los cuales no aparecen descritos en la evidencia revisada. Sin embargo, la gravedad clínica y ensombrecimiento del pronóstico descrito en otros estudios también se dejan entrever en nuestro estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. AS O. Diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias. En: Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, González-Gay Mantecón M, editores. Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 235-42.
2. Prieto-González S, Milisenda J, O'Callaghan A, Grau J. Miopatías inflamatorias idiopáticas. En: Cervera Segura R, Espinosa Garriga G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, et al., editores. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas Diagnóstico y tratamiento. 6ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2021. p. 97-108.
3. Greenberg SA, Amato AA. Miopatías inflamatorias. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson LJ, editores. Harrison Principios de Medicina Interna, 21e [Internet]. 21ª ed. McGraw Hill Medical; 2022 [citado 14 de noviembre de 2023]. p. 2590-7. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.cuarzo.unizar.es:9443/content.aspx?bookid=3118§ionid=268104383#1192801889>
4. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. Ther Adv Musculoskelet Dis [Internet]. 27 de enero de 2021 [citado 5 de diciembre de 2023];13:1759720X2110324. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1759720X211032457><https://doi.org/10.1177/1759720X211032457>
5. Nuño Nuño L. Miopatías inflamatorias. En: Sociedad Española de Reumatología S, editor. Tratado de Enfermedades Reumáticas de la SER. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 496-503.
6. Bandeira M, Dourado E, Melo AT, Martins P, Fraga V, Ferraro JL, et al. Predictors of cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies. Front Immunol [Internet]. 8 de marzo de 2023 [citado 19 de abril de 2024];14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969246/>
7. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. Reumatol Clínica [Internet]. 1 de septiembre de 2008 [citado 29 de octubre de 2023];4(5):197-206. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-miopatias-inflamatorias-dermatomiositis-polimiositis-miositis-articulo-S1699258X08724641>
8. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 20 de mayo de 2018 [citado 5 de diciembre de 2023];14(5):290-302. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2018.56>
9. Conticini E, Dourado E, Bottazzi F, Cardelli C, Bruno L, Schmidt J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: one year in review 2023. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 14 de marzo de 2024 [citado 30 de abril de 2024];42(2):213-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38488099/>
10. Bielsa Marsol I. Dermatomiositis. Reumatol Clínica [Internet]. 1 de septiembre de 2009 [citado 14 de noviembre de 2023];5(5):216-22. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-dermatomiositis-articulo-S1699258X09000448>
11. Delgado Frías E. Capilaroscopia en las enfermedades autoinmunes sistémicas. En: Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, González-Gay Mantecón M, editores. Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas [Internet]. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018 [citado 2 de diciembre de 2023]. p. 69-73. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cat09079a&AN=cbu.oai.edge.unizar.folio.ebsco.com.fs00001047.35692cbf.79fd.4e74.b003.f1012b687291&lang=es&site=eds-live&scope=site>
12. Nuño Nuño L. Síndrome antisintetasa. En: Rua-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, González-Gay

Mantecón M, editores. Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas [Internet]. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018 [citado 1 de diciembre de 2023]. p. 250-4. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cat09079a&AN=cbu.oai.edge.unizar.folio.ebsco.com.fs00001047.35692cbf.79fd.4e74.b003.f1012b687291&lang=es&site=eds-live&scope=site>

13. Juliá-Serdá G. Enfermedad pulmonar intersticial (pruebas diagnósticas y clasificación). En: Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, González-Gay Mantecón M, editores. Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas [Internet]. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018 [citado 29 de noviembre de 2023]. p. 20-3. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cat09079a&AN=cbu.oai.edge.unizar.folio.ebsco.com.fs00001047.35692cbf.79fd.4e74.b003.f1012b687291&lang=es&site=eds-live&scope=site>
14. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*. 1 de julio de 2016;280(1):39-51.
15. De Lorenzo R, Pinal-Fernandez I, Huang W, Albayda J, Tiniakou E, Johnson C, et al. Muscular and extramuscular clinical features of patients with anti-PM/Scl autoantibodies. *Neurology* [Internet]. 5 de junio de 2018 [citado 20 de diciembre de 2023];90(23):e2068. Disponible en: </pmc/articles/PMC5993182/>
16. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 8 de noviembre de 2023];76(12):1955-64. Disponible en: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-211468>
17. Bohan A, Peter JB. Polimyositis and dermatomyositis (Second of Two Parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-7.
18. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis (First of Two Parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1975;292(7):344-7. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197502132920706>
19. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria—What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 17 de abril de 2018 [citado 8 de noviembre de 2023];20(4):18. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0726-4>
20. Halilu F, Christopher-Stine L. Myositis-specific Antibodies: Overview and Clinical Utilization. *Rheumatol Immunol Res* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 5 de diciembre de 2023];3(1):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9524809/>
21. Gono T, Kuwana M. Current understanding and recent advances in myositis-specific and -associated autoantibodies detected in patients with dermatomyositis. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2 de enero de 2020;16(1):79-89. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2019.1699059>
22. Liu Y, Zheng Y, Hao H, Yuan Y. Narrative review of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Transl Med* [Internet]. 2023 [citado 5 de diciembre de 2023];11(7):291. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-475>
23. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 1 de julio de 2016;280(1):8-23.
24. Hodgkinson LM, Wu TT, Fiorentino DF. Dermatomyositis autoantibodies: how can we maximize

utility? *Ann Transl Med* [Internet]. marzo de 2021 [citado 5 de diciembre de 2023];9(5):433. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-5175>

25. García González M. Detección y caracterización de los autoanticuerpos de interés en las enfermedades autoinmunes sistémicas. En: Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í, González-Gay Mantecón M, editores. *Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas* [Internet]. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018 [citado 6 de diciembre de 2023]. p. 61-8. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=cat09079a&AN=cbu.oai.edge.unizar.folio.ebsco.com.fs00001047.35692cbf.79fd.4e74.b003.f1012b687291&lang=es&site=eds-live&scope=site>
26. Mahler M, Fritzler MJ. Detection of myositis-specific antibodies: additional notes. *Ann Rheum Dis* [Internet]. mayo de 2019 [citado 6 de diciembre de 2023];78(5):e45. Disponible en: <https://www.>
27. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol* [Internet]. 2017 [citado 7 de diciembre de 2023];44:1051-8. Disponible en: www.jrheum.org
28. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K. Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 7 de diciembre de 2023];8(4):60442. Disponible en: www.plosone.org
29. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* [Internet]. enero de 2014 [citado 7 de diciembre de 2023];73(1):227-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/>
30. Bauhammer J, Blank N, Max R, Lorenz HM, Wagner U, Krause D, et al. Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response. *J Rheumatol* [Internet]. 2016 [citado 7 de diciembre de 2023];43(8):1566-74. Disponible en: www.jrheum.org
31. Hannah JR, Lawrence A, Martinovic J, Naqvi M, Chua F, Kouranos V, et al. Antibody predictors of mortality and lung function trends in myositis spectrum interstitial lung disease. *Rheumatology* [Internet]. 1 de diciembre de 2023 [citado 21 de diciembre de 2023];kead638. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kead638>
32. Tansley SL, Betteridge Z, Lu H, Davies E, Rothwell S, New PP, et al. The myositis clinical phenotype associated with anti-Zo autoantibodies: a case series of nine UK patients. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 24 de diciembre de 2023];59(7):1626-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665469/>
33. Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody. *Neurology* [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 12 de diciembre de 2023];95(1):70-8. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000009727>
34. Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: A review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res*. agosto de 2013;65(8):1316-24.
35. Moghadam-Kia S, Oddis C V, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Is Associated With Rapidly Progressive Lung Disease and Poor Survival in US

- Patients With Amyopathic and Myopathic Dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 27 de mayo de 2016 [citado 7 de diciembre de 2023];68(5):689-94. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22728>
36. Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, Jacques TS, Owens CM, Pilkington C, et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 [citado 7 de diciembre de 2023];16(4):R138. Disponible en: <http://arthritis-research.com/content/16/4/R138>
 37. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. julio de 2011 [citado 7 de diciembre de 2023];65(1):25-34. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019096221001100X>
 38. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. agosto de 2013 [citado 7 de diciembre de 2023];65(8):1307-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23436757/>
 39. González-Moreno J, Raya-Cruz M, Losada-Lopez I, Cacheda AP, Oliver C, Colom B. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-MDA5 antibodies without skin involvement: a case report and literature review. *Rheumatol Int* [Internet]. 7 de julio de 2018 [citado 19 de diciembre de 2023];38(7):1293-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-3991-7>
 40. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous Ulceration in Dermatomyositis: Association With Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibodies and Interstitial Lung Disease HHS Public Access. *Arthritis Care Res*. 2015;67(5):667-72.
 41. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Balada E, Vilardell-Tarres M, et al. Anti-MDA5 Antibodies in a Large Mediterranean Population of Adults with Dermatomyositis. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 [citado 7 de diciembre de 2023];1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/290797>
 42. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Johkoh T, Sumikawa H, Murakami A, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 7 de diciembre de 2023];121:91-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888997/>
 43. Li L, Wang Q, Wen X, Liu C, Wu C, Yang F, et al. Assessment of anti-MDA5 antibody as a diagnostic biomarker in patients with dermatomyositis-associated interstitial lung disease or rapidly progressive interstitial lung disease. *Oncotarget* [Internet]. 29 de septiembre de 2017 [citado 17 de diciembre de 2023];8(44):76129-40. Disponible en: www.impactjournals.com/oncotarget/
 44. Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, Iwata N, Mori M, Nagai K, et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* [Internet]. 2015 [citado 7 de diciembre de 2023];54:784-91. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/54/5/784/1773155>
 45. Xu A, Ye Y, Fu Q, Lian X, Chen S, Guo Q, et al. Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease. *Rheumatology* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 12 de diciembre de 2023];60(7):3343-51. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/7/3343/6040711>
 46. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis-Specific Autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 10 de mayo de 2018 [citado 12 de diciembre de 2023];20(5):28. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0733-5>

47. Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, Yagi N, Tennichi M, Takeuchi A, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 12 de diciembre de 2023];176(2):395-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27452897/>
48. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 15 de diciembre de 2023];28(6):636-44. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2016/11000/recent_advances_in_dermatomyositis_specific.12.aspx
49. Hosono Y, Sie B, Pinal-Fernandez I, Pak K, Mecoli CA, Casal-Dominguez M, et al. Coexisting autoantibodies against transcription factor Sp4 are associated with decreased cancer risk in patients with dermatomyositis with anti-TIF1 γ autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 25 de agosto de 2022;82(2):246-52.
50. Fiorentino D, Mecoli CA, Igusa T, Albayda J, Paik JJ, Tiniakou E, et al. Association of Anti-CCAR1 Autoantibodies With Decreased Cancer Risk Relative to the General Population in Patients With Anti-Transcriptional Intermediary Factor 1 γ -Positive Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol*. 1 de julio de 2023;75(7):1238-45.
51. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, Zaba L, Li S, Casciola-Rosen L. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1 γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. marzo de 2015 [citado 14 de diciembre de 2023];72(3):449-55. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962214022695>
52. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1- γ antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 15 de diciembre de 2023];49(9):1726-33. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/49/9/1726/1787257>
53. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum*. febrero de 2012;64(2):513-22.
54. Rider LG, Shah M, Mamyrova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, et al. The Myositis Autoantibody Phenotypes of the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. julio de 2013 [citado 15 de diciembre de 2023];92(4):223-43. Disponible en: www.md-journal.com
55. Rogers A, Chung L, Li S, Fiorentino DF. The cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein-2 antibodies in adult dermatomyositis patients HHS Public Access. *Arthritis Care Res*. 2017;69(12):1909-14.
56. Petri MH, Satoh M, Martin-Marquez BT, Vargas-Ramírez R, Jara LJ, Saavedra MA, et al. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 4 de abril de 2013 [citado 17 de diciembre de 2023];15(2):1-8. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4207>
57. Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, Parks C, Paik J, Casciola-Rosen L, et al. Dermatomyositis Patients with Anti-Nuclear Matrix Protein-2 Autoantibodies Have More Edema, More Severe Muscle Disease, and Increased Malignancy Risk HHS Public Access. *Arthritis Care Res*. 2017;69(11):1771-6.
58. Mecoli CA, Igusa T, Chen M, Wang X, Albayda J, Paik JJ, et al. Subsets of Idiopathic Inflammatory Myositis Enriched for Contemporaneous Cancer Relative to the General Population. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 16 de abril de 2023 [citado 18 de abril de 2024];75(4):620-9. Disponible en:

<https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42311>

59. Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, Hasegawa M, Kaji K, Matsushita T, et al. Clinical Correlations With Dermatomyositis-Specific Autoantibodies in Adult Japanese Patients With Dermatomyositis: A Multicenter Cross-sectional Study. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 de abril de 2011 [citado 17 de diciembre de 2023];147(4):391-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/423519>
60. Pinal-Fernandez I, Mecoli CA, Casal-Dominguez M, Pak K, Hosono Y, Huapaya J, et al. More prominent muscle involvement in patients with dermatomyositis with anti-Mi2 autoantibodies. *Neurology* [Internet]. 5 de noviembre de 2019 [citado 17 de diciembre de 2023];93(19):e1768. Disponible en: </pmc/articles/PMC6946486/>
61. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, Ascherman DP, Barohn RJ, Feldman BM, et al. Predictors of Clinical Improvement in Rituximab-Treated Refractory Adult and Juvenile Dermatomyositis and Adult Polymyositis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 25 de marzo de 2014 [citado 17 de diciembre de 2023];66(3):740-9. Disponible en: </pmc/articles/PMC3987896/>
62. Ge Y, Lu X, Shu X, Peng Q, Wang G. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep* [Internet]. 15 de marzo de 2017 [citado 17 de diciembre de 2023];7(1):188. Disponible en: <www.nature.com/scientificreports/>
63. Albayda J, Mecoli C, Casciola-Rosen L, Danoff SK, Lin CT, Hines D, et al. A North American Cohort of Anti-SAE Dermatomyositis: Clinical Phenotype, Testing, and Review of Cases. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 28 de mayo de 2021 [citado 17 de diciembre de 2023];3(5):287-94. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11247>
64. Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Asano Y, Ogawa F, et al. Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 17 de diciembre de 2023];72(1):151-3. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/72/1/151>
65. Hengstman GJD, Ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* [Internet]. diciembre de 2006 [citado 19 de diciembre de 2023];65(12):1635. Disponible en: </pmc/articles/PMC1798474/>
66. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol* [Internet]. octubre de 2013 [citado 19 de diciembre de 2023];26(5):554-60. Disponible en: https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2013/10000/acquired_necrotizing_myopathies.16.aspx
67. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 30 de diciembre de 2015 [citado 18 de diciembre de 2023];17(12):72. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-015-0548-6>
68. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: A case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2 de septiembre de 2010 [citado 19 de diciembre de 2023];62(9):1328-34. Disponible en: </pmc/articles/PMC3107255/>
69. Aggarwal R, Oddis C V, Goudeau D, Fertig N, Metes I, Stephens C, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody ELISA validation and clinical associations. *Rheumatology* [Internet]. julio de 2015 [citado 19 de diciembre de 2023];54(7):1194-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/54/7/1194/1850288>

70. Mammen AL. Necrotizing myopathies: Beyond statins. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2014 [citado 18 de diciembre de 2023];26(6):679-83. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2014/11000/necrotizing_myopathies__beyond_statins.13.aspx
71. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* [Internet]. marzo de 2011 [citado 18 de diciembre de 2023];63(3):713-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.30156>
72. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 18 de diciembre de 2023];64(12):4087-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933019/>
73. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR Autoantibodies in European Patients With Autoimmune Necrotizing Myopathies. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. mayo de 2014 [citado 18 de diciembre de 2023];93(3):150-7. Disponible en: www.md-journal.com
74. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 20 de diciembre de 2023];13(9):883-91. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997214001013>
75. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maisonobe T, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* [Internet]. 2011 [citado 19 de diciembre de 2023];134(11):3176-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994327/>
76. Lucchini M, Maggi L, Pegoraro E, Filosto M, Rodolico C, Antonini G, et al. Anti-cN1A Antibodies Are Associated with More Severe Dysphagia in Sporadic Inclusion Body Myositis. *Cells* [Internet]. 10 de mayo de 2021 [citado 19 de diciembre de 2023];10(5):1146. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34068623/>
77. Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR, Mariampillai K, Benveniste O, Peeters MTJ, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 19 de diciembre de 2023];76(5):862-8. Disponible en: </pmc/articles/PMC5530338/>
78. Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM, Rietveld A, Lundberg IE, Chinoy H, et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 19 de diciembre de 2023];75(4):696-701. Disponible en: </pmc/articles/PMC4699257/>
79. De Paepe B, Verhamme F, De Bleecker JL. The myokine GDF-15 is a potential biomarker for myositis and associates with the protein aggregates of sporadic inclusion body myositis. *Cytokine* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 19 de diciembre de 2023];127:154966. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043466619303953>
80. Amlani A, Choi MY, Buhler KA, Hudson M, Tarnopolsky M, Brady L, et al. Anti-Valosin-Containing Protein (VCP/p97) Autoantibodies in Inclusion Body Myositis and Other Inflammatory Myopathies. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 22 de diciembre de 2023];5(1):10-4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr2.11510>
81. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol* [Internet]. febrero de 2010 [citado 20 de diciembre de 2023];162(2):337-44. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19845665/>

82. Lazzaroni MG, Marasco E, Campochiaro C, Devries-Bouwstra J, Gonzalez-Perez MI, Rojas-Serrano J, et al. The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/Scl antibodies: results from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 20 de diciembre de 2023];60(11):5028-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580257/>
83. Yang H, Li W, Tian X, Wang G, Shu X, Peng Q, et al. Immune-mediated necrotizing myopathies and interstitial lung disease are predominant characteristics in anti-Ku positive patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 21 de diciembre de 2023];81(3):E48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066558/>
84. Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, Scarsi M, Airò P, Cattaneo R, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus* [Internet]. 2008 [citado 21 de diciembre de 2023];17(8):727-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625650/>
85. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonobe T, Grenier P, Charuel JL, et al. Inflammatory myopathies with anti-ku antibodies: A prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. marzo de 2012 [citado 21 de diciembre de 2023];91(2):95-102. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2012/03000/inflammatory_myopathies_with_anti_ku_antibodies__a.4.aspx
86. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, Grosso S, Cereda A, Guercilena G, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 1 de enero de 2011;10(3):150-4.
87. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF, et al. Short-Term and Long-Term Outcome of Anti-Jo1-Positive Patients with Anti-Ro52 Antibody. *Semin Arthritis Rheum*. 1 de junio de 2012;41(6):890-9.
88. Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, Targoff IN, Miller FW, Rider LG, et al. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 20 de diciembre de 2023];78(7):988-95. Disponible en: </pmc/articles/PMC7570952/>
89. Coppo P, Clauvel JP, Bengoufa D, Oksenhendler E, Lacroix C, Lassoued K. Inflammatory myositis associated with anti-U1-small nuclear ribonucleoprotein antibodies: a subset of myositis associated with a favourable outcome. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. septiembre de 2002 [citado 21 de diciembre de 2023];41(9):1040-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209039/>
90. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Corse AM, Paik J, Albayda J, Casciola-Rosen L, et al. Muscular and extramuscular features of myositis patients with anti-U1-RNP autoantibodies. *Neurology* [Internet]. 26 de marzo de 2019 [citado 21 de diciembre de 2023];92(13):E1416-26. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824556/>
91. Kaji K, Fertig N, Medsger TA, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2014 [citado 21 de diciembre de 2023];66(4):575-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24023044/>
92. Di Pietro L, Chiccoli F, Salvati L, Vivarelli E, Vultaggio A, Matucci A, et al. Anti-RuvBL1/2 Autoantibodies Detection in a Patient with Overlap Systemic Sclerosis and Polymyositis. *Antibodies* [Internet]. 3 de febrero de 2023 [citado 21 de diciembre de 2023];12(1):13. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4468/12/1/13/htm>
93. Galindo-Feria AS, Horuluoglu B, Day J, Fernandes-Cerqueira C, Wigren E, Gräslund S, et al. Autoantibodies against four-and-a-half-LIM domain 1 (FHL1) in inflammatory myopathies: results

from an Australian single-centre cohort. *Rheumatology* [Internet]. 6 de octubre de 2022 [citado 22 de diciembre de 2023];61(10):4145-54. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac003>

94. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Sanz-Martinez MT. Anti-FHL1 antibody: welcome to a novel autoantibody in myositis. *Rheumatology* [Internet]. 6 de octubre de 2022 [citado 22 de diciembre de 2023];61(10):3887-8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac252>
95. Sherman MA, Graf R, Sabbagh SE, Galindo-Feria AS, Pinal-Fernandez I, Pak K, et al. Anti-FHL1 autoantibodies in juvenile myositis are associated with anti-Ro52 autoantibodies but not with severe disease features. *Rheumatology* [Internet]. 23 de febrero de 2023 [citado 22 de diciembre de 2023];62(S12):SI226-34. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac428>
96. Landon-Cardinal O, Baril-Dionne A, Hoa S, Meyer A, Leclair V, Bourré-Tessier J, et al. Recognising the spectrum of scleromyositis: HEp-2 ANA patterns allow identification of a novel clinical subset with anti-SMN autoantibodies. *RMD Open* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 22 de diciembre de 2023];6(2):e001357. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/6/2/e001357>
97. Amlani A, Hazlewood GS, Hamilton L, Satoh M, Fritzler MJ. Autoantibodies to the survival of motor neuron complex in a patient with necrotizing autoimmune myopathy. *Rheumatology* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 22 de diciembre de 2023];57(1):199-200. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex392>
98. Pinal-Fernandez I, Pak K, Gil-Vila A, Baucells A, Plotz B, Casal-Dominguez M, et al. Anti-Cortactin Autoantibodies Are Associated With Key Clinical Features in Adult Myositis But Are Rarely Present in Juvenile Myositis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 22 de diciembre de 2023];74(2):358-64. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41931>
99. Loarce-Martos J, Lilleker JB, Parker M, McHugh N, Chinoy H. Polymyositis: is there anything left? A retrospective diagnostic review from a tertiary myositis centre. *Rheumatology* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 24 de abril de 2024];60(7):3398-403. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/7/3398/6046610>
100. Choi MY, Satoh M, Fritzler MJ. Update on autoantibodies and related biomarkers in autoimmune inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 1 de noviembre de 2023 [citado 29 de abril de 2024];35(6):383-94. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2023/11000/update_on_autoantibodies_and_related_biomarkers_in.14.aspx