

# Miopatías Inflammatorias Idiopáticas

## Artículo de revisión

Ramírez-Esquivel David Ubaldo\*

### Resumen

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de procesos autoinmunitarios adquiridos que se caracterizan por debilidad de la musculatura proximal e inflamación no supurativa del músculo esquelético, en el que se incluyen la polimiositis, la dermatomiositis y la miositis por cuerpo de inclusión, entre otras. La etiopatogenia está determinada por la interacción de factores inmunológicos y no inmunológicos. El cuadro clínico se basa principalmente en debilidad de la musculatura proximal con manifestaciones por afección de piel, pulmón, corazón y vasos sanguíneos. El diagnóstico se basa en los criterios de clasificación de Bohan y Peter, utilizando el cuadro clínico característico, alteraciones bioquímicas, electromiográficas e histopatológicas; además de manifestaciones cutáneas en la dermatomiositis. El tratamiento se basa en la administración de esteroides sistémicos junto con inmunomoduladores, siempre acompañadas de una adecuada fisioterapia. El pronóstico por lo general es bueno, con adecuado control de las manifestaciones clínicas. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los criterios diagnósticos y el diagnóstico diferencial con otras patologías con debilidad muscular, así como los nuevos abordajes terapéuticos. **LUXMÉDICA, AÑO 10, NÚMERO 31, SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2015, PP 31-50**

### Abstract

Lidiopathic inflammatory myopathies are a heterogeneous group of acquired autoimmune processes that are characterized by weakness of the proximal muscles and nonsuppurative inflammation of skeletal muscle, which polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis are included. The pathogenesis is determined by the interaction of immunological and non-immunological factors. The clinical manifestation is mainly based on weakness of the proximal muscles with demonstrations by condition of skin, lung, heart and blood vessels alterations. The diagnosis is based on the criteria of classification of Bohan and Peter, using the characteristic clinical presentation, biochemical alterations, electromyographic and histopathological; in addition to cutaneous manifestations in dermatomyositis. The treatment is based on the administration of systemic steroids along with immunomodulators, always accompanied by a proper physiotherapy. The prognosis is generally good, with adequate control of the clinical manifestations. The objective of this work is to carry out a review of the diagnostic criteria and the differential diagnosis with other diseases with muscle weakness, as well as the new therapeutic approaches. **LUXMÉDICA, AÑO 10, NÚMERO 31, SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2015, PP 31-50**

Palabras Clave: Miopatías inflamatorias idiopáticas, miositis por cuerpos de inclusión, dermatomiositis, polimiositis.

Keywords: Myositis inclusion bodies, polymyositis, dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathies

### Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de procesos autoinmunitarios adquiridos que se caracterizan por debilidad de la musculatura proximal e inflamación no

\* Pasante de Servicio Social en Investigación Carrera Médico Cirujano de la Universidad Autónoma de Aguascalientes

Fecha de recibido: 9 de septiembre 2015  
Fecha de aceptación: 27 de octubre 2015

Correspondencia: MPSS David Ubaldo Ramírez-Esquivel Centro de Ciencias Básicas, Departamento de Fisiología y Farmacología, Laboratorio de Neuroinmuno-endocrinología, Avenida Universidad Número 940, Colonia Ciudad Universitaria, Aguascalientes, Aguascalientes, México. Código Postal 20131. Correo electrónico davidre2000@hotmail.com

supurativa del músculo esquelético, en el que se incluyen la polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis por cuerpo de inclusión (MCI). Se les considera enfermedades sistémicas debido a que, aunque principalmente se afecta el músculo esquelético, con frecuencia se afectan varios órganos: piel, pulmón, corazón, vasos sanguíneos. Se pueden presentar en forma aislada o asociada a otras enfermedades sistémicas o secundarias a neoplasia y su curso clínico es variable en cada paciente <sup>1,2</sup>.

Durante el transcurso de los años han surgido un gran número de clasificaciones, pero muchas veces resulta difícil clasificar a ciertos pacientes con MII debido a la falta de especificidad de dichas clasificaciones. A pesar de haber sido la primera clasificación propuesta, actualmente la propuesta por Bohan y Peter (1975)<sup>2</sup> es la clasificación más utilizada (tabla 1). Existen otras clasificaciones más recientes como la clinicopatológica, la sindrómica (según el tipo de autoanticuerpo presente y sus manifestaciones), y una de las más recientes propuesta por Mastaglia (2008), que divide a las MI en las formas infecciosas y las autoinmunitarias, y éstas a su vez en las que se presentan con afección generalizada y las focales (tabla 2)<sup>3</sup>.

**Tabla 1**

**Clasificación clásica de las MII**

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Grupo I</b>   | Polimiositis primaria idiopática                    |
| <b>Grupo II</b>  | Dermatomiositis primaria idiopática                 |
| <b>Grupo III</b> | Dermatomiositis sine miositis                       |
| <b>Grupo IV</b>  | Miopatía asociada a neoplasia                       |
| <b>Grupo V</b>   | Miopatía infantil asociada a vasculitis             |
| <b>Grupo VI</b>  | Miopatía asociada a enfermedad del tejido conectivo |
| <b>Grupo VII</b> | Miopatía por cuerpos de inclusión                   |

*Modificada de N Eng J Med. 1975; 292:344-7*

**Tabla 2**

**Clasificación de las MII propuesta por Mastaglia**

|  |
|--|
| <b>A. Formas Infecciosas</b>                                   |
| • Virales (coxsackie B, influenza A y B, VIH)                  |
| • Bacterianas (Streptococcus, Staphylococcus, Clostridium, TB) |
| • Protozoarios (toxoplasmosis, sarcocistosis)                  |
| • Helmintos (triquinosis, cisticercosis, haycocknemia)         |
| <b>B. Formas Autoinmunitarias (idiopáticas)</b>                |
| Generalizadas  |
| • Miositis por cuerpos de inclusión                            |
| • Dermatomiositis  |
| • Polimiositis   |

|  |
|--|
| • Síndromes de superposición             |
| • Miositis necrotizante (paraneoplásica) |
| • Miositis eosinofílica                  |
| • Miositis granulomatosa                 |
| Formas Focales                           |
| • Miositis nodular focalizada            |
| • Miositis monomérica                    |
| • Miositis angiopática                   |
| • Miositis eosinofílica                  |
| • Miositis macrofágica                   |
| • Pseudotumor inflamatorio               |
| • Miositis orbitaria                     |

Tomada de Mastaglia FL. *Inflammatory muscle diseases. Neurol India.* 2008;56:263-70.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TB: tuberculosis

Se puede considerar que las MII son un grupo de enfermedades raras debido a su baja incidencia, además de que la prevalencia y la incidencia son variables y dependen de las diferencias de la metodología de los estudios realizados al respecto. De este grupo de enfermedades la DM es la más común (siendo su incidencia de alrededor de 8 casos por millón al año) en comparación con la PM (4 casos por millón al año); además de la situación especial de la MCI, la cual es más frecuente en pacientes mayores de 50 años, teniendo una prevalencia de 4,5–9,5 casos por millón de la población general y 35 casos por millón de la población mayor de 50 años de edad<sup>4</sup>. Se estima una incidencia global de las miositis inflamatorias de 2–10 casos por millón de habitantes por año, aunque se han encontrado reportes de hasta 4,9 a 8,4 casos por millón asociados a una mayor sospecha clínica y mejoría de técnicas diagnósticas más que a un incremento real de la incidencia misma<sup>4</sup>.

Existen patrones de incidencia de acuerdo a la edad (2,5 por millón en menores de 15 años a 10,5 por millón en mayores de 65 años; con picos de incidencia bimodal, siendo en niños de 5 a 14 años predominante la DM, y en adultos de 45 a 65 años la PM; en la MCI la prevalencia es mayor

en pacientes mayores de 50 años de edad), sexo (relación mujer:hombre de 2,5:1, siendo cercana a 1:1 en la niñez y en los casos de asociación a neoplasia, y de hasta 10:1 cuando coexiste con otra enfermedad del tejido conectivo; en la MCI la relación es inversa, siendo de 1:2) y grupo étnico (formas de inicio adulto más tempranas en afroamericanos con mayor incidencia de PM y predominio femenino; mayor frecuencia incidencia de DM en mestizos mesoamericanos en comparación con caucásicos)<sup>5</sup>.

Actualmente las vías moleculares que inician y perpetúan el daño muscular en las MII (en particular, la DM, la PM y la MCI) son poco claras. En general, se cree que éstas son de origen autoinmune debido a la presencia de autoanticuerpos, la implicación de genes de histocompatibilidad, su frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes y a la respuesta favorable que presentan algunos pacientes a las terapias inmunosupresoras. En la literatura actual se puede encontrar que los dos principales mecanismos de daño en las MII son mediados por linfocitos T CD8+ (linfocitos T citotóxicos) dirigidos contra las fibras musculares, predominantemente en la PM y en la MCI, y el otro mediado por factores humorales (anticuerpos y complemento)

dirigidos contra los vasos sanguíneos, predominando éste en la DM<sup>6</sup>. Recientemente se han estado estudiando algunos mecanismos no inmunes por los cuales resultan afectadas las fibras musculares en estas enfermedades de origen incierto, esto es debido a que los datos que aportan las teorías de la patogenia de origen autoinmune dejan "huecos" que no pueden ser explicados por dicho mecanismo y apuntan hacia una interacción entre mecanismos tanto inmunes como no inmunes.

Existen factores genéticos que predisponen a desarrollar las MII: algunos alelos del HLA, polimorfismos en el gen promotor del factor de necrosis tumoral (TNF), algunos fenotipos de la cadena pesada de la inmunoglobulina G (IgG), la sobreexpresión de genes promotores del interferón de tipo I (ISGS), alteraciones en el RNA mensajero, alteración en la expresión de algunos tipos de microARN (miARN) relacionados con la respuesta inmune, el desarrollo y la regeneración muscular<sup>7-11</sup>.

Los mecanismos inmunes que se encuentran involucrados en la etiopatogenia de las MII son el infiltrado de linfocitos T y B, monocitos y células plasmáticas, así como la presencia de autoanticuerpos y de complejos de ataque a la membrana (MAC) con pérdida capilar. El tipo de lesiones inflamatorias difiere entre el tipo de MII. En la PM y la MCI, se encuentran infiltrados endomisiales de linfocitos T CD8+ y macrófagos en fibras no necróticas que expresan antígenos del MHC de clase I; así como expresión de perforina y granulosa (proteínas citotóxicas secretadas por linfocitos T CD8+ y macrófagos). La DM se caracteriza por infiltrado inflamatorio perivascular y perimisial a expensas de linfocitos T CD4+, linfocitos B y macrófagos; presencia de depósitos de componentes del complemento en regiones perivasculares de las lesiones musculares y cutáneas<sup>12,13</sup>.

Se han encontrado otros cambios en el sistema inmunológico que sugieren su par-

ticipación en la etiopatogenia de las MII: en los pulmones de pacientes con PM o DM se encontró una mayor expresión de histidil-ARNt sintetetas, sobre todo en pacientes con autotinticuerpos contra histidil-ARNt sintetasa (HRS) (anticuerpos anti Jo-1)<sup>14</sup>; aumento en las concentraciones séricas de resistina, relacionada con elevación de la proteína C reactiva (PCR) sérica, la evaluación global de la actividad de la MI y mayores niveles de mioglobina en pacientes con anticuerpos anti-Jo-1<sup>15</sup>; alteración en la función inmunológica normal mediada por microorganismos infecciosos (alteración de proteínas del huésped con el reconocimiento como moléculas extrañas por el sistema inmunológico, la producción directa de anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con proteínas propias del hospedero, la activación de linfocitos T cooperadores con pérdida de la tolerancia inmunitaria o infecciones crónicas con persistencia de estímulo antigénico)<sup>16,17</sup>. Otros mecanismos posiblemente involucrados son la presencia de microquimerismo genético por encima del umbral de tolerancia que pudieran desencadenar una reacción inmunológica<sup>18</sup>; aumento de las proporciones Th2/Th1 y Th2/Th17 con sus respectivos perfiles de citocinas<sup>19</sup>.

La falta de correlación entre el grado de infiltración inflamatoria y la debilidad muscular ha llevado a la conclusión de que la fisiopatogenia de las MII no sólo es de origen inmunitario, sino que también existen otro tipo de mecanismos por los cuales se produce el daño a las fibras musculares. Existen varios estudios que evidencian las vías no inmunes en el daño muscular en las MII, por ejemplo: a) el grado de inflamación en el músculo esquelético no se correlaciona con la gravedad de los cambios estructurales observados en las fibras musculares o con la gravedad de la enfermedad clínica, b) los cambios estructurales en las fibras musculares se producen incluso en la ausencia de células inflamatorias en el

músculo, c) algunos pacientes con miositis no responden a pesar de una potente terapia antiinflamatoria, d) el tratamiento con glucocorticoides puede eliminar la inflamación muscular sin una mejoría sustancial en la enfermedad clínica, y e) la enfermedad clínica todavía puede progresar cuando la inflamación haya disminuido visiblemente. Por lo que ha llevado a varios estudios sobre los mecanismos no inmunológicos implicados en la patogenia de este grupo de enfermedades. Proponiendo varios mecanismos de lesión muscular no inmunológica: estrés del retículo endoplásmico, autofagia, acumulación de proteínas re-

lacionadas con degeneración tisular (beta amiloide, proteína tau, ubiquitina fosforilada)<sup>6,13,20</sup>, mayor expresión de HMGB 1 (del inglés High-Mobility Group Box 1) y de especies reactivas de oxígeno<sup>21,22</sup>.

También se ha observado la influencia de factores ambientales y sociodemográficos sobre la patogenia de las MII: mayor incidencia de DM en las cercanías con la línea ecuatorial y PM en regiones más alejada de la misma<sup>23</sup>, mayor o menor exposición a rayos ultravioleta tipo B<sup>24</sup> y mayor incidencia de las MII en algunas estaciones del año<sup>25</sup>.

### **Cuadro clínico**

La característica dominante de todas las miopatías inflamatorias idiopáticas es la debilidad muscular de predominio proximal<sup>26</sup>. Dicha debilidad suele presentarse prácticamente en todos los pacientes en algún punto del transcurso de su enfermedad. La debilidad puede acompañarse de mialgias e hipersensibilidad a la palpación de los músculos afectados, o atrofia y fibrosis en estadios avanzados de la enfermedad. A pesar de que existen hallazgos de laboratorio, en electromiografía (EMG) e histológicos, el diagnóstico se establece después de descartar otras causas de los hallazgos encontrados.

En la PM existe un predominio de los síntomas musculares. La PM típica del adulto inicia de forma insidiosa y progresiva durante 3 a 6 meses, sin identificar algún evento precipitante. En algunos casos el comienzo puede ser brusco, y cursa con rabdomiólisis y mioglobionuria clínicamente evidentes, que pueden desencadenar insuficiencia renal aguda por necrosis tubular<sup>8,26</sup>. La debilidad afecta, inicialmente, a los músculos de las cinturas escapular y pélvica de forma simétrica, con dificultad para levantar los brazos para peinarse, dificultad para levantarse de una silla, subir escaleras. En los casos graves y de larga evolución puede aparecer paresia distal. Puede haber afección de la musculatura del cuello, sobre todo de la flexora<sup>1,8</sup>. No existe afección de los músculos extraoculares ni de los músculos faciales. Se puede presentar disfagia secundaria a disfunción esofágica, obstrucción cricofaríngea o a macroglosia por miositis de la lengua<sup>26</sup>. La debilidad de los músculos faríngeos puede causar disfonía y dificultad para la deglución, la cual puede ocasionar, en casos graves, regurgitación y/o broncoaspirado. En estadios avanzados de la enfermedad o en presentaciones graves puede presentarse insuficiencia respiratoria secundaria a afección de los músculos respiratorios o como complicación de una broncoaspiración. Los pacientes pueden padecer incontinencia fecal, debido a la afección del esfínter anal<sup>8,6</sup>.

El compromiso sistémico se puede presentar con un cuadro inespecífico de rigidez matutina, cansancio, anorexia, pérdida de peso y fiebre<sup>8</sup>. En ocasiones existe fenómeno de Raynaud, edema periorbitario, artralgias y, con menor frecuencia, sinovitis simétrica y no erosiva, sobre todo de pequeñas articulaciones de manos y pies<sup>26</sup>. La afección del tracto gastrointestinal se puede expresar como estreñimiento, diarrea y/o dolor estomacal, secundarios a disfunción de la motilidad o inflamación. En raros casos puede expresarse como hemorragia de tubo digestivo secundaria a vasculitis<sup>27</sup>.

Las manifestaciones pulmonares y cardíacas pueden aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad. Se pueden encontrar estertores secos o tipo "velcro" en la auscultación torácica, y las radiografías de tórax pueden mostrar fibrosis intersticial. La neumonitis intersticial puede causar disnea, tos seca, hipoxemia e insuficiencia respiratoria mortal<sup>26</sup>. La enfermedad intersticial pulmonar, causada por inflamación en las vías aéreas de menor tamaño es común tanto en la PM como en la DM, y se asocia frecuentemente con la presencia de autoanticuerpos antisintetasa<sup>28</sup>. En cuanto a las manifestaciones cardíacas, suelen faltar o limitarse a las alteraciones electrocardiográficas, las cuales suelen ser bloqueos de diferente grado, arritmias supraventriculares o cardiomiopatía, con síncope, palpitaciones y/o insuficiencia cardíaca congestiva<sup>26</sup>.

Las manifestaciones musculoesqueléticas y sistémicas de la DM prácticamente son las mismas que las descritas para la PM. El cuadro clínico que caracteriza a la DM son las lesiones cutáneas que presentan los individuos afectados, éstas pueden anteceder al inicio de los síntomas miopáticos en más de un año o pueden aparecer de forma simultánea con la debilidad muscular y guardar relación entre la actividad de la enfermedad cutánea con la debilidad muscular<sup>26</sup>. En la llamada dermatomiositis amiópática sólo se presentan los cambios cutáneos sin afección muscular, ésta se ha descrito en el 2-18% de los casos de DM<sup>26</sup>.

El tipo de lesiones cutáneas pueden variar a lo largo del curso de la enfermedad. Las lesiones consideradas como patognomónicas se denominan pápulas o signo de Gottron (exantema macular característico sin pápulas), las cuales son áreas maculares o elevadas, simétricas, en forma de encaje, de color rosa-violáceo, que típicamente se localizan en la superficie dorsal de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas, los codos, las rótulas y los maléolos internos<sup>29</sup>. Otras manifestaciones cutáneas características son el eritema en heliotropo (coloración violácea en los párpados con o sin edema periorbitario), el signo del chal (eritema macular en la zona posterior de los hombros y el cuello), signo de la V (eritema macular en la superficie anterior del cuello y la porción superior del tórax), puede haber eritema en cara y frente, similar al encontrado en pacientes con lupus eritematoso sistémico; cutículas distróficas, alteraciones ungueales (telangiectasias y alteraciones capilares de pliegues ungueales), y fenómeno de Raynaud, el cual asocia con mayor frecuencia en comparación con la PM<sup>26,29</sup>. Las manos de mecánico se refiere a la presencia de fisuras horizontales, oscuras o de aspecto sucio, hiperqueratósicas, descamativas, a través de las superficies laterales y palmares de los dedos de las manos<sup>44</sup>. Puede presentarse vasculitis cutánea con *livedo reticularis*, infartos digitales o petequias palpables de centro blanco. Otras manifestaciones cutáneas menos específicas son poiquilodermia, calcinosis cutánea (rara en la DM del adulto), eritema multiforme, bulas subepidérmicas y fotosensibilidad<sup>26,28,29</sup>.



La MCI afecta principalmente a varones mayores de 50 años de edad. El inicio de las manifestaciones clínicas es insidioso y lentamente progresivo, con síntomas por hasta 5 o 6 años previos al diagnóstico<sup>28</sup>. El cuadro miopático difiere del de la PM, ya que en la MCI la debilidad muscular puede ser focal, distal o asimétrica<sup>30</sup>. Tiene predominio por la musculatura proximal de los miembros inferiores (cuádriceps) y la distal de los superiores (flexores de los dedos)<sup>26,30</sup>. En muy pocas ocasiones se presentan mialgias e hipersensibilidad a la palpación muscular. La disfagia se presenta en la enfermedad muy avanzada o puede ser el síntoma inicial<sup>26</sup>. Las manifestaciones extramusculares suelen ser raras, aunque algunos pacientes pueden presentar síndrome de Sjögren secundario<sup>8</sup>. La historia natural de la enfermedad puede optar por dos vertientes, presentarse como una enfermedad de progresión lenta y continua, o estabilizarse en forma de meseta, con debilidad y atrofia muscular fijas de la musculatura afectada. Suele haber atrofia muscular severa y disminución de los reflejos osteotendinosos profundos en relación con el grado de la debilidad muscular y, sobre todo, con la duración de las manifestaciones clínicas. También se presenta disfagia, dificultad respiratoria por afectación de los músculos respiratorios<sup>26,28,30</sup>.

En la miositis necrotizante autoinmune, los pacientes presentan debilidad moderada a severa de inicio agudo o subagudo, elevadas concentraciones de CPK y cambios histopatológicos en la biopsia muscular compatible con necrosis de las fibras musculares mediada por macrófagos con ausencia de infiltrado linfocitario o expresión de moléculas del MHC de clase I<sup>12</sup>. Se presenta en algunos pacientes con cáncer, con infecciones virales activas (como la infección por VIH) o por el uso de estatinas, y se puede asociar a autoanticuerpos anti-SRP<sup>12,31</sup>.

Se presenta como debilidad muscular de inicio subagudo o insidioso, de predominio proximal y de carácter progresivo. La MNA paraneoplásica es poco frecuente, rápidamente progresiva y suele afectar a adultos mayores de 40 años de edad. La MNA asociada a autoanticuerpos anti-SRP afecta a mujeres jóvenes, con un típico inicio de caídas asociadas a una debilidad muscular severa, además de que se ha reportado un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos asociados al uso de estatinas, tienen progresión de la afección muscular de tres a seis meses después de haber discontinuado la medicación. Se presenta en pacientes de entre 40-80 años de edad que han consumido este tipo de medicamento por un periodo de 10 años<sup>31</sup>.

### **Diagnóstico**

Los criterios de Bohan y Peter son los actualmente aceptados para el diagnóstico de la polimiositis y la dermatomiositis (tabla 3). Dos décadas más tarde, Tanimoto y colaboradores se dieron a la tarea de proponer criterios diferentes a los de Bohan y Peter, además de calcular su sensibilidad y especificidad tanto como manifestación

única, como en conjunto (tabla 4)<sup>32</sup>. Los criterios diagnósticos de la MCI difieren de estas dos últimas entidades (tabla 5)<sup>33</sup>. No obstante, otra clasificación frecuentemente utilizada se basa en diferencias clínicas, inmunológicas y características histopatológicas, y se identifican tres subtipos de MII: polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión (tabla 6)<sup>26</sup>.

**Tabla 3**

**Criterios diagnósticos de polimiositis y dermatomiositis**

|    |   |
|----|---|
| 1. | Debilidad simétrica de la musculatura proximal, que progresa a lo largo de semanas o meses, con o sin disfagia o afectación de la musculatura respiratoria.   |
| 2. | Demostración en el examen histológico de los músculos esqueléticos de necrosis de las fibras musculares tipos I y II, fagocitosis, regeneración con basofilia, núcleos sarcolémicos grandes y nucléolos prominentes, atrofia con distribución perifascicular, variación del tamaño de las fibras y un exudado inflamatorio. |
| 3. | Elevación de los niveles séricos de enzimas musculares esqueléticas (CK, aldolasa, ALT, AST y LDH).   |
| 4. | Tríada electromiográfica (EMG) de unidades motoras polifásicas, pequeñas y cortas; fibrilaciones, ondas positivas e irritabilidad a la inserción; y descargas anormales de alta frecuencia.   |
| 5. | Manifestaciones dermatológicas, como el eritema en heliotropo, las pápulas o el signo de Gottron, signo del chal, signo de la V   |

Tomada de referencia [33]

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinincinasa; LDH: lactato deshidrogenasa

PM: definida, 4 criterios; probable, 3 criterios; posible, 2 criterios

DM (siempre está presente el criterio 5): definida, 3-4 criterios; probable, 2-4 criterios; posible, 1 de 4 criterios

**Tabla 4**

**Criterios para la clasificación de la dermatomiositis/polimiositis+**

| Criterios   | Sensibilidad* | Especificidad* |
|---|---------------|----------------|
| 1. Lesiones dérmicas:   |               |                |
| a) Exantema en heliotropo   | 67.2%         | 99.6%          |
| b) Signo de Gottron (pápulas queratósicas rojo-púrpura, atrofia, eritema o máculas en la superficie extensora de las articulaciones de los dedos)   | 62.1%         | 98.7%          |
| c) Eritema en la superficie extensora de las articulaciones de las extremidades; eritema rojo-púrpura sobre los codos y rodillas  | 74.2%         | 90.7%          |
| 2. Debilidad muscular proximal (de las extremidades superiores, inferiores o tronco)  | 94.4%         | 90.7%          |
| 3. Niveles séricos elevados de creatinofosfocinasa o aldolasa   | 89.5%         | 89.8%          |
| 4. Dolor muscular al apretar-sujetar firmemente o dolor espontáneo  | 69.6%         | 90.3%          |
| 5. Cambios miogénicos en la electromiografía (potenciales de unidades motoras polifásicas, de corta duración y con potenciales de fibrilación espontáneos)  | 89%           | 93.7%          |
| 6. Anticuerpos anti-Jo-1 (histidil tRNA sintetasa) positivos  | 12.3%         | 99.1%          |
| 7. Artralgias o artritis no destructiva   | 48.7%         | 30.2%          |
| 8. Signos de proceso inflamatorio sistémico (fiebre > 37 °C a nivel axilar, elevación de proteína C reactiva sérica o elevación de la velocidad de sedimentación globular > 20 mm (Westergren)  | 87.2%         | 13.9%          |
| 9. Hallazgos patológicos compatibles con miositis inflamatoria (infiltrado inflamatorio del tejido musculoesquelético con degeneración o necrosis de fibras musculares; puede observarse fagocitosis activa, núcleos centrales o evidencia de regeneración) | 85.7%         | 100%           |

+Tomados de Tanimoto K, et al. J Rheumatol 22:668-674, 1995

\*Contra lupus eritematoso sistémicos (LES) y esclerosis sistémica (ES)

Interpretación y comentarios. Al menos una de las lesiones incluidas en el criterio 1 y al menos 4 de los criterios del 2 al 9 mostraron sensibilidad de 94.1% (127 de 135 pacientes) y especificidad de 90.3% contra las lesiones dérmicas del LES y ES. Al menos 4 criterios del 2 al 9 tienen una sensibilidad de 98.9% (180 de 182 pacientes) y una especificidad de 95.2% (373 de 392 pacientes incluidos como controles), para PM y DM



**Tabla 5****Criterios diagnósticos de la miositis por cuerpos de inclusión**

|   |
|---|
| <b>Clínica</b>  |
| 1. Duración de más de 6 meses   |
| 2. Inicio después de los 50 años de edad  |
| 3. Debilidad muscular distal y proximal, pero con afectación de flexores de los dedos, muñeca y cuádriceps  |
| <b>Laboratorio</b>  |
| 1. CPK: valores elevados de forma variable, pueden ser normales   |
| 2. Biopsia muscular: invasión mononuclear de fibras no necróticas, fibras musculares vacuoladas, depósitos amiloides, tubulofilamentos de 15-18 nm en microscopía electrónica |
| 3. EMG: patrón miopático o mixto  |

Tomada de referencia [33]

CPK: creatin-fosfocinasa; EMG: electromiografía

Definida: histología característica con todos los hallazgos + manifestaciones clínicas

Probable: histología sugestiva pero incompleta + hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos

Posible: patrón atípico de debilidad + hallazgos histológicos incompletos

**Tabla 6****Criterios clínicos y de laboratorio de las MII**

| <b>Criterios Clínicos</b>                   | <b>Dermatomiositis</b>  | <b>Polimiositis</b>  | <b>Miositis por Cuerpos de Inclusión</b>  |
|---|---|--|---|
| <b>Características clínicas:</b>            |   |  |   |
| Edad  | Niños y adultos   | Adultos*   | Adultos >50 años  |
| Comienzo de enfermedad                      | Subaguda  | Subaguda   | Crónica   |
| Debilidad muscular                          | Proximal  | Proximal   | Focal, distal, proximal   |
| Simetría                                    | Simétrica   | Simétrica  | Asimétrica  |
| Manifestaciones sistémicas                  | Si†   | Si†  | Si§   |
| Cambios cutáneos                            | Si¶   | No   | No  |
| Calcinosis                                  | Si¶   | Raramente  | No  |
| Enfermedades del tejido conectivo asociadas | Si**  | Si**   | Si††  |
| Malignidad asociada‡‡                       | Si  | Si   | Si  |
| <b>Características de laboratorio</b>       |   |  |   |
| Enzimas séricas§§                           | Normal-altas  | Normal-altas   | Normal-altas  |
| EMG anormal¶¶                               | Si  | Si   | Si  |
| Biopsia muscular anormal                    | Atrofia perifascicular, destrucción capilar, expresión de MHC-I y microinfartos | Invasión de linfocitos T CD8 en fibras necróticas y expresión de MHC-I | Invasión de linfocitos T CD8, expresión de MHC, fibras vacuoladas e inclusiones tubulofilamentosas en las fibras musculares |

Tomada de referencia [26]

\*Raro en niños

†Frecuentemente involucra flexores de los dedos, flexores o extensores de la muñeca, e involucra cuádriceps

‡Algunos pacientes presentan disfagia, sinovitis y enfermedad pulmonar intersticial

§ Algunos pacientes presentan disfagia

¶Signo de Gottron y eritema en heliotropo. Calcinosis especialmente en niños

\*\*ES, LES, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y con la enfermedad mixta del tejido conectivo

††Asociada con síndrome de Sjögren pero menos frecuentemente asociada con otras enfermedades del tejido conectivo

‡‡DM es la más frecuente asociada con cáncer que la PM y la MCI y no se presentan en PM o MCI

§§Potenciales de unidad motora miopáticos con descargas espontáneas en DM, con descargas espontáneas en PM, y mixta en patrones potenciales de unidad motora corta y larga duración en MCI

¶¶EMG: electromiograma; MHC: complejo principal de histocompatibilidad

En la exploración física se encontrarán los signos clínicos ya comentados en el cuadro clínico. Además, es importante evaluar de forma objetiva el grado de debilidad muscular, ya que resulta útil para evaluar la gravedad y progresión de la enfermedad, y la respuesta al tratamiento. Esta evaluación se puede llevar a cabo con el sistema para la graduación semicuantitativa de la fuerza muscular Medial Research Council, que gradúa la fuerza en una escala desde 0 (ausencia de contracción) hasta 5 (normal); además de la utilización de la prueba de incorporación cronometrada, en la que mide el tiempo necesario para ponerse de pie 10 veces desde la posición sedente en una silla, o medir de forma seriada la fuer-

za muscular isométrica con un manómetro de mano<sup>26,28</sup>.

El diagnóstico de un proceso miopático se puede apoyar por el aumento de los niveles séricos de enzimas procedentes del músculo esquelético: CK, mioglobina, aldolasa, AST, ALT y DHL, más no son específicas de las MII<sup>32</sup>.

La CK es la enzima más sensible como indicadora de una miopatía inflamatoria. Es un dímero que existe en tres isoformas en el suero: MM (músculo esquelético y cardiaco), MB (músculo cardiaco y en regeneración) y BB (encéfalo y músculo liso). Niveles elevados de la CK se pueden encontrar también en otro tipo de procesos patológicos (traumatismos, lesión hipóxica

**Tabla 7**

**Autoanticuerpos en miositis, naturaleza del antígeno y su asociación clínica**

| Autoanticuerpos                | Naturaleza del antígeno                              | Frecuencia en MII | Asociación Clínica                           |
|--------------------------------|--|-------------------|--|
| <b>Específicos de Miositis</b> |  |                   |  |
| Anti-ARS                       |  |                   |  |
| Anti-Jo-1                      | Sintetasa de histidil ARNt                           | 15-20%            | Síndrome antisintetasa: miositis,            |
| Anti-PL-7                      | Sintetasa de treonil ARNt                            | 5-10%             | neumonitis intersticial, poliartritis, manos |
| Anti-PL-12                     | Sintetasa de alanil ARNt                             | <5%               | de mecánico, fenómeno de Raynaud y           |
| Anti-EJ                        | Sintetasa de glicina ARNt                            | 5-10%             | fiebre                                       |
| Anti-OJ                        | Sintetasa de isoleucil ARNt                          | <5%               | Miositis con necrosis, grave                 |
| Anti-KS                        | Sintetasa de asparginil ARNt                         | <5%               |  |
| Anti-SRP                       | SRP  | 5-10%             | DM, miositis necrotizante                    |
| Anti-Mi-2                      | Proteína de la familia de las helicasas (218/240 KD) | 5-10%             | DM-AM  |
| Anti-CADM-140                  | Desconocida (proteína de 140 KD)                     | 50% (DM-AM)       | DM y especialmente en DM-cáncer              |
| Anti-p155 (/p140)              | Factor transcripcional intermediario 1?              | 20% (DM)          |  |
| <b>Asociados a Miositis</b>    |  |                   |  |
| Anti-U1-RNPn                   | RNPn pequeñas U1                                     | 10%               | Miositis en EMTC                             |
| Anti-Ku                        | Subunidad reguladora                                 |                   |  |
|                                | ADN-PK (70/80 KD)                                    | 20-30%            | Sobreposición PM y esclerodermia             |
| Anti-PM-Scl                    | Complejo de 11-16 proteínas nucleolares              | 8-10%             | Sobreposición PM y esclerodermia             |

Modificada de García-De La Torre I. *Front. Immunol.* 2015;6:331

ADN: ácido desoxirribonucleico; ADN-PK: proteína cinasa dependiente de ADN; AM: amiopática; Anti-ARS: anticuerpos antisintetasa del aminoácido del ARN de transferencia; ARNt: ácido ribonucleico de transferencia; DM: dermatomiositis; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; MI: miopatía inflamatoria; PM: polimiositis; RNPn: ribonucleoproteínas nucleolares; SRP: partículas de reconocimiento de señales.

o inflamatoria) o fisiológicos (ejercicio), además de la relación con el consumo o administración de algunas drogas o fármacos (cocaína, morfina, benzodiazepinas, barbitúricos)<sup>26,28,32</sup>. En las MII usualmente los niveles de esta enzima se elevan 10 o más veces por arriba de su límite superior normal. Los niveles de CK se correlacionan directamente con la actividad de la enfermedad, pero no necesariamente se relacionan con la disfunción muscular<sup>34</sup>.

La utilidad de los autoanticuerpos (tabla 7) es servir como marcadores para el diagnóstico, y en algunos casos ayudan, además, a identificar subgrupos clínicos de ciertas enfermedades. En las MII los autoanticuerpos que se han encontrado se dividen en dos grandes grupos: 1) autoanticuerpos específicos de miositis, presentes en un 38-58% de los pacientes; y 2) autoanticuerpos asociados a miositis, presentes en un 18-40% de los pacientes<sup>35</sup>. (Ver Tabla 7)

Los títulos elevados de estos anticuerpos en pacientes con miopatías se observan con mayor frecuencia en pacientes que tienen un síndrome de sobreposición con otras enfermedades autoinmunes y los títulos bajos generalmente se presentan en pacientes con miopatías asociadas a neoplasias. Por otra parte, en pacientes con distrofias y con otras miopatías no autoinmunes los anticuerpos son negativos<sup>36</sup>.

Dependiendo del tipo de anticuerpo específico de miositis presente en la circulación, se podrán clasificar a los pacientes en síndromes, permitiendo definir grupos relativamente homogéneos respecto a las manifestaciones clínicas y el pronóstico de la enfermedad<sup>35</sup>. Los síndromes relacionados a autoanticuerpos específicos para miositis más característicos son: 1) síndrome antisintetasa (anti-Jo-1), caracterizado por una PM o DM de comienzo agudo, con presencia de enfermedad pulmonar intersticial, fiebre, artritis simétrica no erosiva, fenómeno de Raynaud, ma-

nos de mecánico, asociación de HLA-DR3, DQA1\*0501, con moderada respuesta al tratamiento convencional y persistencia de la enfermedad; 2) síndrome anti-SRP, con mayor incidencia en otoño, en el cual existe una PM de comienzo muy agudo con debilidad grave, mialgias, palpitaciones y afección cardíaca, se asocia a HLA-DR5, DQA1\*0301, y es resistente al tratamiento; y 3) síndrome anti-Mi-2, manifestado como una DM clásica con signo de la V y signo del chal, crecimiento cuticular excesivo, asociación a HLA-DR7, DQA1\*0201 y una adecuada respuesta al tratamiento<sup>35,36</sup>.

La electromiografía es un método de estudio valioso para determinar la clasificación, distribución y gravedad de las enfermedades que afectan al músculo esquelético. Permite diferenciar entre trastornos miopáticos y neuropáticos, seleccionar el sitio más adecuado para biopsia<sup>26,32</sup>. El examen electromiográfico suele mostrar cambios al cabo de unas 2-3 semanas de iniciarse el proceso patogénico, por lo que, en miopatías agudas, se recomienda realizar el estudio en unas 3 semanas desde el inicio de los síntomas como pronto, para asegurar una buena sensibilidad del estudio<sup>37</sup>.

Los hallazgos característicos en los trastornos miopáticos incluyen: 1) aumento de la actividad de inserción; 2) fibrilación espontánea; 3) ondas agudas y complejos repetitivos de descarga; 4) potenciales de unidad motora individuales o de duración y amplitud disminuidas; 5) aumento del número de potenciales polifásicos; 6) patrón de reclutamiento completo generado por el esfuerzo completo; y 7) disminución de la amplitud y aumento de la densidad del patrón de interferencia compleja<sup>34,38</sup>.

El patrón de EMG cambia conforme progresa la enfermedad y el proceso miosintético se convierte en crónico (tabla 8). Los potenciales de unidad motora con mayor duración y amplitud superior a la normal aparecen cuando las fibras regeneradas ex-

perimentan reinervación. El reclutamiento está reducido en proporción con el número de unidades motoras dañadas o sustituidas. La actividad de inserción disminuye al

aumentar la fibrosis. Así pues, puede ser difícil distinguir entre miositis crónica y atrofia neurogénica crónica<sup>26,32</sup>.

**Tabla 8**

**Alteraciones electrofisiológicas en las miopatías inflamatorias**

|         | Neuroconducción              |                 |                    | Electromiografía  |  |   |
|---------|------------------------------|-----------------|--------------------|---|--|---|
|         | Motora                       | Sensitiva       | Inserción          | Actividad espontánea  | Contracción. Morfología PAUM   | Reclutamiento                           |
| Aguda   | Amplitud normal o disminuida | Amplitud normal | Aumentada          | Potenciales de fibrilación. Ondas positivas o mioquimia                                   | Potenciales polifásicos. Amplitud y duración disminuida  | Normal o temprano                       |
| Crónica | Amplitud normal o disminuida | Amplitud normal | Aumentada o normal | Potenciales de fibrilación, ondas positivas o complejos de descargas repetitivas o normal | Potenciales polifásicos. Amplitud y duración disminuidas y/o polifásicos con duración y amplitud incrementadas | Normal, temprano o levemente disminuido |

PAUM: potenciales de acción de unidad motora

Tomada de Peña Ayala A., et al. *Reumatol Clin.* 2009;5(S3):23-27

En la PM se encuentra clásicamente la tríada de: 1) actividad de inserción aumentada, fibrilaciones y ondas positivas agudas; 2) descargas espontáneas, abigarradas, de alta frecuencia, y 3) potenciales de unidad motora polifásicos, de amplitud baja y duración breve<sup>1</sup>.

Se deberá de realizar biopsia muscular para poder realizar el diagnóstico del tipo de MII que se trate. El lugar de la biopsia deberá ser orientado con los hallazgos del EMG, siendo preferible en un músculo proximal y contralateral al que se le realizó el estudio electromiográfico.

Las principales características histopatológicas de la PM son la presencia de fases variadas de necrosis y regeneración de las fibras musculares (mionecrosis en patrón de fibra única y regeneración polifásica y multifocal), infiltrado focal y endomisial de linfocitos T CD8+ en fibras musculares no necróticas que expresan moléculas del MHC de clase I34,<sup>39</sup>. En casos muy avanzados puede encontrarse tejido adiposo y

fibroso reemplazando al tejido muscular, mientras en los casos con cambios mínimos sólo se encuentra la presencia de fibras musculares tipo II atroficas, con mínima o nula necrosis<sup>39</sup>. Los hallazgos en las biopsias de pacientes con MCI son los mismos que las encontradas en pacientes con PM, además de la presencia de inclusiones tubulofilamentosas nucleares o citoplasmáticas de 15–18 nm y vacuolas lineares vistas por microscopia electrónica<sup>34,39</sup>.

En la DM los hallazgos difieren a los encontrados tanto en la PM como en la MCI. El patrón característico de las biopsias musculares de pacientes con DM son: 1) infiltrado perivascular y/o perimisial con predominio de linfocitos B y linfocitos T CD4+; 2) atrofia perifascicular con densidad capilar disminuida u obliteración capilar; 3) hiperplasia endotelial en vasos sanguíneos intramusculares con inclusiones tubuloreticulares y trombos de fibrina; 4) microinfartos con necrosis segmentaria, y 5) depósito vascular de inmunoglobuli-

nas y complejo de ataque a la membrana<sup>26,34,39</sup>.

### **Diagnóstico Diferencial**

A pesar de que las MII son un grupo de enfermedades raras, deben diferenciarse de un sinnúmero de afecciones heterogéneas entre sí: enfermedades neurológicas, congénitas, metabólicas, endocrinas, infecciosas o iatrogénicas<sup>34</sup>.

Las enfermedades neurológicas se pueden diferenciar de la PM por la presencia de debilidad asimétrica, afectación de las porciones distales de las extremidades, alteración del sensorio o funcionamiento anormal de los nervios craneales<sup>26</sup>.

En el caso de las distrofias musculares en las que puede estar presente tanto la elevación de la CK como las anomalías electrodiagnósticas y anatomopatológicas, la diferenciación diagnóstica de las MII se basa en la historia familiar positiva, el inicio relativamente insidioso y la lenta progresión de la enfermedad<sup>39</sup>.

De las enfermedades desmielinizantes destacan: a) la atrofia muscular espinal, que es un trastorno autosómico recesivo que provoca degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal, inicia a cualquier edad y habitualmente la debilidad tiende a ser localizada en vez de difusa, y b) la esclerosis lateral amiotrófica, que condiciona denervación de la neurona motora inferior, signos de neurona motora superior y parálisis bulbar o pseudobulbar, cambios neuropáticos en EMG<sup>34,39</sup>. La miastenia gravis es el paradigma de las alteraciones de la unión neuromuscular y puede ser diferenciada de la PM por su afección a los músculos extraoculares y bulbares coexistentes con una prominente fatiga generalizada, niveles séricos de las enzimas musculares normales y presencia de autoanticuerpos anti receptor colinérgico nicotínico<sup>32,34</sup>. Además, la PM debe ser diferenciada de las alteraciones asociadas a diabetes mellitus (como la amiotrofia y la

plexopatía), el síndrome de Guillain-Barré y la porfiria intermitente aguda<sup>26,39</sup>.

Se estima que los pacientes con MII tienen 20-25% mayor riesgo de padecer cáncer, con mayor incidencia en pacientes con DM (32% en DM vs 15% en PM), predominio en pacientes varones y en los de edad avanzada independientemente del sexo. Los tipos histológicos de cáncer más comunes son el de ovario, de pulmón, de mama, gastrointestinales y el linfoma no Hodgkin. En la mayoría de los casos, la DM precede en uno o dos años al diagnóstico del cáncer, y en otros casos puede detectarse simultánea o posteriormente. Por lo tanto, todos los pacientes de edad avanzada con DM deberán ser estudiados para detección de cáncer<sup>39</sup>.

Existe una lista muy larga de fármacos que puede causar alteraciones miopáticas, de las que destacan en importancia los glucocorticoides y los antilipemiantes (estatinas, fibratos y niacina). Los glucocorticoides causan debilidad y atrofia de los músculos proximales. Los cambios en el EMG son mínimos, y cuando existen tienen carácter inespecífico. La biopsia muscular sólo muestra atrofia de las fibras tipo II<sup>1</sup>. Los niveles de CK son normales. La posibilidad de una miopatía inducida por esteroides siempre debe considerarse en el curso del tratamiento esteroideo, especialmente en los pacientes con patrón clínico de falta de respuesta al tratamiento<sup>39</sup>. La miopatía por estatinas incluye mialgias, calambres y debilidad proximal aguda o subaguda, puede encontrarse discreto aumento de las concentraciones séricas de CK y hallazgos histológicos que pueden ser discretos e inespecíficos, hasta infiltrado mononuclear, miofagocitosis e incluso necrosis de fibras musculares<sup>26,39</sup>.

Se desconoce el mecanismo exacto por el que muchos fármacos producen miopatía. Algunas miopatías, como las debidas a D-penicilamina, hidralacina y procainamida, están mediadas por un mecanismo



inmunológico. Otras, como las causadas por alcohol, se deben a efectos tóxicos directos. Otros medicamentos pueden provocar anomalías metabólicas o electrolíticas. Por ejemplo, las estatinas, los fibratos y la niacina pueden alterar los mecanismos energéticos de la fibra muscular, aunque la administración de estatinas también ha sido relacionada con el desarrollo de PM<sup>26</sup>.

Recientemente se ha identificado la relación de un cuadro miopático en pacientes VIH positivos que están en tratamiento con zidovudina. Este medicamento causa mialgias, debilidad muscular proximal y fatiga y, algunas veces, se puede asociar a un incremento en los niveles séricos de CK. El EMG muestra cambios miopáticos característicos. En las biopsias se encuentran fibras musculares lesionadas o atroficas, con cambios marcados en el retículo sarcoplásmico, pronunciadas anomalías mitocondriales, miofilamentos y túbulos que se pueden observar por microscopia electrónica. La discontinuación del fármaco mejora la fuerza y la función muscular<sup>1</sup>.

Son numerosas las infecciones capaces de causar una miopatía, especialmente los tipos viral y parasitario, este último caracterizado por afección muscular difusa y un curso subagudo o crónico, mientras que la miositis bacteriana es aguda y localizada<sup>39</sup>.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) plantea una situación compleja en la evaluación diagnóstica de miopatía, ya que pueden coexistir factores que originan debilidad muscular, como son el estado de caquexia, la debilidad generalizada, las complicaciones del sistema nervioso central y periférico, las infecciones agregadas por citomegalovirus, micobacterias, criptococos, triquinela o toxoplasma, las piomiositis y los efectos tóxicos de la zidovudina (AZT) manifestados como miopatía mitocondrial<sup>26,39</sup>.

La piomiositis es un proceso supurativo focal. En los casos típicos se encuentran abscesos, la mayoría de las veces debidos

a estreptococos, en uno o más músculos proximales, de modo habitual en las extremidades inferiores. La miositis se puede asociar también con borreliosis de Lyme<sup>1</sup>.

Varias enfermedades causadas por parásitos pueden causar miositis: protozoarios (toxoplasmosis), céstodos (cisticercosis) y nemátodos (triquinosis). Las manifestaciones clínicas pueden ser desde inespecíficas, como mialgias e inflamación focal, hasta manifestaciones típicas de la PM y DM. Cada infestación parasitaria muestra cambios típicos en la biopsia muscular. La combinación de la biopsia muscular y cambios serológicos es suficiente para hacer el diagnóstico<sup>26,39</sup>.

Las miopatías metabólicas tienen en común anomalías en el metabolismo energético muscular para mantener niveles adecuados de ATP. La manifestación clásica es la intolerancia al ejercicio, los síntomas aparecen después de actividades de alta intensidad y duración breve o de esfuerzos menos intensos durante períodos prolongados. Los niveles séricos de CPK suelen estar elevados y la electromiografía muestra hallazgos similares a las miopatías inflamatorias, la biopsia muscular revela necrosis de las fibras y fagocitosis<sup>39</sup>.

### **Tratamiento**

El tratamiento debe ser individualizado y busca mantener la función muscular y conseguir la remisión completa de la actividad inflamatoria, además de evitar el desarrollo de complicaciones extramusculares, así como resolver las manifestaciones cutáneas en la DM<sup>35</sup>. Generalmente el tratamiento se basa en una combinación de terapia farmacológica y terapia física<sup>26</sup>.

La duración promedio del tratamiento oscila entre 18 y 24 meses, aunque puede ser más prolongado, y deben distinguirse actividad y severidad para poder adecuar la agresividad de éste<sup>40</sup>.

El entrenamiento muscular, con ejercicios contra resistencia en los pacientes con



PM y DM estable, es seguro, no reactiva la enfermedad y mejora la función muscular y la calidad de vida. La administración de creatina oral mejora los resultados del ejercicio activo y no tiene efectos adversos<sup>41</sup>. El régimen de entrenamiento debe ser supervisado por fisioterapeutas para evitar una sobrecarga física<sup>40</sup>.

Los programas de ejercicios que tienen en cuenta la intensidad de la actividad inflamatoria pueden ser críticos para la obtención de buenos resultados. El reposo en cama es importante, y los movimientos activos amplios se deben evitar durante los períodos con inflamación marcada. En esos períodos se recomiendan las actividades de movimiento pasivo, en un intento de conservar el arco de movimiento y prevenir las contracturas. Conforme el individuo mejora, el programa debe incluir movimientos activos asistidos y después ejercicios activos. Un collar cervical blando puede beneficiar mucho a los pacientes con debilidad de la musculatura flexora del cuello<sup>26</sup>.

El tratamiento generalmente recomendado para DM y PM consiste en glucocorticoides inicialmente en altas dosis por algunos meses, con o sin otro fármaco inmunosupresor<sup>42</sup>. En realidad existen pocos estudios controlados aleatorizados doble ciego donde se investiguen las dosis terapéuticas ideales para el inicio y continuación del tratamiento con glucocorticoides, que son el fármaco pivote del tratamiento de las MII, por lo que el tratamiento de este grupo de enfermedades sigue siendo, en gran parte, empírico.

Como ya se comentó en el párrafo anterior, aún no existe un consenso general para la dosificación de los glucocorticoides, sin embargo, varios autores recomiendan iniciar con prednisona 0.75-2 mg/kg/día (máximo 100mg/día) en dosis única o fraccionada por 4 a 12 semanas<sup>40,42</sup>. Una vez obtenida la remisión de la debilidad muscular, la dosis de prednisona se puede disminuir gradualmente, con reducción de

la dosis diaria en alrededor del 25% (10 mg) de la dosis total cada mes, para mantenerse en una dosis de 5 a 10 mg/día<sup>42</sup>. En pacientes con enfermedad grave (significante afección pulmonar, disfagia importante con alto riesgo de broncoaspirado, debilidad muscular muy severa o exantema generalizado), se pueden utilizar pulsos intravenosos de metilprednisolona de 1 g/día por 3-5 días<sup>38</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes asociados a dosis altas de corticoides son osteoporosis, con colapso vertebral y osteonecrosis, hipertensión, hiperglucemia, síndrome de Cushing, cataratas, infecciones frecuentes por microorganismos poco comunes y miopatía inducida por esteroides<sup>42</sup>, por lo que está indicado el tratamiento con bifosfonatos para prevenir la pérdida ósea y las vacunas antigripal y antineumónica<sup>40</sup>.

Los fármacos de segunda línea pueden añadirse al régimen terapéutico varios meses después de iniciar con la prednisona o, en enfermedades graves, iniciarse junto con los glucocorticoides. Existe información limitada sobre qué agente se podría usar pero las alternativas incluyen azatioprina, metotrexato, gammaglobulina intravenosa, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina y rituximab. El objetivo de la terapia combinada es disminuir los efectos adversos de los corticoides, mientras se preserva o mejora la fuerza muscular<sup>42</sup>.

El metotrexato es considerado por algunos autores como la primera alternativa en pacientes con MII que responden parcialmente al tratamiento con esteroides y se considera la alternativa idónea para el tratamiento de pacientes con síndrome anti-sintetasa<sup>40,43</sup>. Se usa a dosis de 5-15 mg semanales, incrementándose a intervalos de 5 mg/semana hasta alcanzar 25-30 mg/semana si es necesario<sup>38,40,42</sup>. La respuesta clínica al metotrexato puede ser evidente en 2-3 meses<sup>38,42</sup>. Los efectos adversos más comunes son la elevación de las enzimas hepáticas y la mielosupresión<sup>38,40</sup>. La aza-

tioprina se ha utilizado por largo tiempo a dosis de 1.5-3 mg/kg/día ó 150-200 mg/día; su toxicidad es principalmente gastrointestinal, hepática y en médula ósea; sin embargo, la toxicidad pulmonar es rara por lo que es una alternativa apropiada en pacientes con daño pulmonar importante<sup>38,40,42</sup>. La administración concomitante de azatioprina y metotrexato es útil en la enfermedad grave<sup>38</sup>. El micofenolato de mofetilo se administra por vía oral a dosis de 2-3 g/día y es generalmente bien tolerado, aunque puede ocasionar síntomas gastrointestinales y leucopenia<sup>38</sup>. La respuesta clínica al micofenolato de mofetilo se puede observar después de 2-3 meses y se considera su uso tras la falla al tratamiento con azatioprina y metotrexato<sup>42</sup>. La ciclosporina es otra opción, y se administra a dosis divididas de 3-6 mg/kg/día y sus resultados son visibles en menos de 6 meses de tratamiento. Es menos efectiva y más tóxica, sus efectos adversos más importantes son la hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y supresión de la médula ósea; sin embargo, se puede utilizar en casos con vasculitis y en la enfermedad pulmonar intersticial<sup>40,42</sup>.

En casos de MII asociadas con enfermedad pulmonar intersticial o en MII refractaria al tratamiento con esteroides se puede utilizar ciclofosfamida en pulsos de 0.3-1.0 g/m<sup>2</sup> o dosis semanales o mensuales de 10-30 mg/kg por intervalos de 6 a 12 meses junto con esteroides u otros agentes inmunosupresores<sup>44</sup>. Se ha observado una mejoría clínica y bioquímica de la miositis, así como mejoría en la capacidad vital forzada y en la capacidad de difusión para dióxido de carbono, reportándose pocos efectos secundarios y con buena tolerabilidad. Otra opción en estos pacientes que recientemente se ha introducido a la terapéutica es el tacrolimus<sup>45</sup>, aunque en ambos casos se requieren de estudios aleatorizados y controlados que evalúen los efectos a largo plazo.

La gammaglobulina intravenosa es una alternativa en casos de MII resistentes al tratamiento combinado de corticoides e inmunosupresores. A pesar del mecanismo de acción de la gammaglobulina intravenosa y la fisiopatogenia de las MII apuntan que la mejoría es esperada sólo en la DM, también se ha encontrado respuesta en la PM. La forma de administración es con una dosis inicial de 2 g/kg por 2-5 días seguida de dosis de 0.5-1 g/kg cada cuatro a ocho semanas<sup>46</sup>. Se asocia con poca toxicidad, pero es muy costosa. Otra alternativa que recientemente se ha utilizado en los casos de MII resistentes al tratamiento es el rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) a dosis intravenosas de 375 mg/m<sup>2</sup> a intervalos semanales (días 1, 8, 15 y 22). Es bien tolerado pero tiene un alto riesgo de infecciones<sup>40</sup>.

Para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la DM se ha utilizado con gran efectividad los antipalúdicos, incluso en la enfermedad vinculada con cáncer. La dosis "segura" de cloroquina es de 4 mg/kg/día y la de hidroxiclороquina es de 6.5 mg/kg/día (200-400 mg/día)<sup>40</sup>. Si la hidroxiclороquina es realmente más segura que la cloroquina es debatible porque los trabajos iniciales sobre toxicidad ocular comparaban dosis más altas de cloroquina que las actualmente utilizadas. El efecto adverso más importante es la toxicidad retiniana, por lo que hay que realizar controles de fondo de ojo y campo visual por lo menos una vez al año en estos pacientes<sup>42</sup>.

En contraste con otras MII, la miositis por cuerpos de inclusión generalmente es resistente a la terapia con corticoides e inmunosupresores<sup>47,48</sup>. Como la enfermedad se diagnostica muchos años después del comienzo de los síntomas, habiendo ya un daño muscular significativo, el objetivo del tratamiento es prevenir un mayor deterioro en la fuerza muscular y no recuperarla<sup>40</sup>. Una opción terapéutica es la utilización de metotrexato junto con inmunoglobulina

anti-linfocitos T, ya que se ha visto que ha sido efectiva a corto tiempo<sup>49</sup>.

Actualmente están surgiendo nuevos fármacos inmunoterapéuticos con blanco en la acción de citocinas (anti-TNF- $\alpha$ ,

anti-IFN- $\alpha$ , anti-IL-1, anti-IL-6), moléculas de adhesión, moléculas de transducción o migración de linfocitos T y en la activación de linfocitos B46 (tabla 9).

**Tabla 9**

**Blancos potenciales para nuevas propuestas terapéuticas en pacientes con IIM**

|              | Blanco                         | Relevancia para las MII  | Datos Actuales   |
|--------------|--------------------------------|--|--|
| Linfocitos B | Linfocitos B CD20+             | Se han encontrado linfocitos B y células plasmáticas CD138+ en tejido muscular. Los linfocitos B producen autoanticuerpos y citocinas y pueden actuar como células presentadoras de antígenos. | Algunos estudios y pruebas clínicas controladas y aleatorizadas reportan una mejoría después del tratamiento con riuximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) en la resistencia muscular, niveles de CPK y de anticuerpos y estabilización de EPI .                          |
| Linfocitos T | Linfocitos T CD28-             | Persistencia en sangre periférica y en infiltrados musculares después del tratamiento con prednisona. Los linfocitos T CD28- son citotóxicos cuando están en contacto con el músculo.          | No hay datos disponibles. Sin embargo, el alemtuzumab (anti-CD52, presente en linfocitos T CD28-) parece que tiene eficacia en pacientes con MCI.  |
|              | Coestimulación de linfocitos T | El CD28 está presente en linfocitos T y al interactuar con CD80 causa activación de los linfocitos T.  | El Abatecept (fusión de la proteína de la región Fc de IgG1 con el dominio extracelular de CTLA-4) parece ser efectivo en pacientes con MII en reportes de casos y series de casos.  |
| Citocinas    | TNF- $\alpha$                  | El TNF- $\alpha$ puede tener un impacto directo sobre la función muscular, aunque su importancia en la PM y en la DM no es bien definida.  | Se reportan efectos controversiales del infliximab (anti-TNF), y se ha usado en casos refractarios .   |
|              | IL-1                           | La IL-1 $\alpha$ y $\beta$ son expresadas en tejido muscular en la PM y en la DM. la IL-1 induce trasmigración de células inmunes al sitio de inflamación.                                     | En reportes de casos y series de casos se ha encontrado respuesta clínica al bloquear los efectos de la IL-1 con anakinra (antagonista del receptor de IL-1).  |
|              | IL-6                           | La IL-6 es expresada en tejido muscular en algunos pacientes con PM y DM. Esta interleucina mantiene el crecimiento de linfocitos B, inhibe la citotoxicidad mediada por linfocitos T          | En dos reportes de casos se ha usado con éxito el tocilizumab (anticuerpo humanizado anti-receptor de IL-6) en el tratamiento de PM y en modelos experimentales de miositis.   |
|              | IFN tipo I                     | El IFN aumenta la expresión de MHC de clases I y II y regula la función de los linfocitos T. Pacientes anti-Jo-1 positivos inducen la producción de IFN-a.                                     | Anticuerpos monoclonales anti-IFN- $\gamma$ y anti-IFN- $\gamma$ han sido investigados en las enfermedades del tejido conectivo. El sifalimumab (anticuerpo monoclonal anti-IFN-?) es bien tolerado y se encuentra en fase I de ensayos clínicos de pacientes con PM y DM. |

Tomada de Iaccarino L, Bartolini E, Gerli R, et al. *Autoimmun Highlights*. 2014;5:95-100.

CPK: creatina fosfoquinasa, CTLA-4: antígeno citotóxico de linfocito T 4, DM: dermatomiositis, EPI: enfermedad pulmonar intersticial, IFN: interferón, IL-1: interleucina-1, IL-6: interleucina-6, MCI: miositis por cuerpos de inclusión, MHC: complejo principal de histocompatibilidad, MII: miopatías inflamatorias idiopáticas, PM: polimiositis, TNF-?: factor de necrosis tumoral- $\alpha$

## Pronóstico

Se menciona una supervivencia en adultos a los 5 años del 80%, comparado con el 60% en la era previa a terapia con glucocorticoides, y este cambio se puede deber a un diagnóstico más temprano y exacto, mejoría de los tratamientos para los problemas asociados y uso precoz de fármacos inmunosupresores<sup>42</sup>. Se ha reportado la remisión de DM o PM en 40-77% de pacientes franceses, mientras que en otros estudios la remisión sólo se alcanzó en el 15%<sup>40</sup>. Los niños tienen mejor pronóstico que los adultos; mientras que la raza blanca lo tiene sobre la raza negra. Con independencia de la edad o la raza, cuanto más

larga sea la duración de la enfermedad y más intensa la debilidad en el momento de iniciar el tratamiento, mayor será la morbilidad y la mortalidad. La debilidad de la musculatura faríngea, la broncoaspiración y la fibrosis pulmonar intersticial conllevan un pronóstico desfavorable. En los pacientes con MCI, el curso es lento y prolongado, la debilidad se estabiliza en algunos casos y en otros continúa progresando y conduce a invalidez grave o a la muerte. Los pacientes con anticuerpos anti-Mi-2 evolucionan bien, mientras que los que presentan anticuerpos antisintetasa o anti-SRP responden poco al tratamiento<sup>42</sup>.

## Conclusiones

A pesar de que las MII son un grupo de poca prevalencia e incidencia a nivel mundial, se les debe de tener en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial en pacientes con debilidad muscular ya que se tendrán que descartar varios grupos de enfermedades de diversas etiologías algunas de ellas con buen pronóstico de realizarse un diagnóstico y tratamiento tempranos; y otras, por otro lado, con muy mal pronóstico con una alta tasa de morbi-mortalidad. Los pacientes con MII cursan con buen pronóstico y adecuado control de la enfermedad si se instaura el tratamiento esteroide de forma temprana; además, se debe de tomar en cuenta los tratamientos alternativos en caso de no responder o responder de forma parcial a los mismos. En el caso de la MCI sigue sin haber un tratamiento que demuestre mejoría de las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, es de gran importancia realizar nuevas investigaciones para esclarecer los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en este tipo de patologías así como de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con doble ciego que evalúen los tratamientos a largo plazo y poder definir el tipo de tratamiento y la dosificación correcta, teniendo en cuenta que el tratamiento, tanto en estas enfermedades como todas las demás, siempre debe de ser individualizado según las características de cada paciente.

## Bibliografía

1. Nagaraju K, Lundberg I. E. Inflammatory Diseases of Muscle and Other Myopathies. En: Firestein GS, Harris ED, Budd RC, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th edition. Philadelphia, ELSEVIER SAUNDERS, 2009, pág. 1353-1376.
2. Bohan A. Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. Engl J Med. 1975; 292:344-7; 403-7.
3. Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. Neurol India. 2008;56:263-70.
4. Prieto S. Grau JM. The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. Autoimmun Rev (2009), doi:10.1016/j. autrev.2009.11.006.

5. Chinoy H, Cooper RG. Polymyositis and dermatomyositis. En: Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U. Oxford Textbook of Rheumatology. Fourth edition. Oxford, OXFORD University Press, 2013, pág 1009-1020.
6. Rayavarapu S. Coley W. Kinder TB. Nagaraju K. Idiopathic inflammatory myopathies: pathogenic mechanisms of muscle weakness. Rayavarapuet al. Skeletal Muscle. 2013;3:13.
7. Rothwell S. Cooper RG. Lamb JA. Chinoy H. Strategies for Evaluating Idiopathic Inflammatory Myopathy Disease Susceptibility Genes. Curr Rheumatol Rep. 2014; 16:446.
8. Casciola-Rosen L, Rosen A. The Autoimmune Myopathies. En: Rose N, Mackay I. The Autoimmune Diseases. Fifth edition. London, ELSEVIER, 2014, pág 547-554.
9. Zhu W. Streicher K. Shen N. et. al. Genomic signatures characterize leukocyte infiltration in myositis muscles. BMC Medical Genomics. 2012; 5:53.
10. Eisenberg I. Eran A. Nishino I. et al. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders. PNAS. 2007; 104 (43):17016–17021.
11. Coley W. Rayavarapu S. Nagaraju K. Role of non-immune mechanisms of muscle damage in idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Research & Therapy. 2012; 14:209.
12. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. Curr Opin Pharmacol. 2010; doi:10.1016/j.coph.2010.03.001.
13. Cappelletti C. Galbardi B. Kapetis D. et al. Autophagy, Inflammation and Innate Immunity in Inflammatory Myopathies. PLoS ONE. 2014; 9(11): e111490.
14. Soejima M. Kang EH. Gu X. Katsumata Y. Clemens PR. Ascherman DP. Role of Innate Immunity in a Model of Histidyl-tRNA Synthetase (Jo-1)-mediated Myositis. Arthritis Rheum. 2011; 63(2): 479–487.
15. Filková M. Hulejová H. Kuncová K. et. al. Resistin in idiopathic inflammatory myopathies. Arthritis Research & Therapy. 2012; 14:R111.
16. Pachman LM. Lipton R. Ramsey-Goldman R. et. al. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin diseases Research Registry. Arthritis Rheum. 2005;53:166–72.
17. Tam PE. Schimidt AM. Ytterberg SR. Messner RP. Duration of virus persistence and its relationship to inflammation during chronic phase of Coxsackie virus B1 - induced murine polymyositis. J Lab Clin Med. 1994;123:346–56.
18. Ye Y. van Zyl B. Varsani H. Wedderburn LR. Ramanan A. Maternal microchimerism in muscle biopsies from children with juvenile dermatomyositis. Rheumatology. 2012;51:987-991.
19. Shimojima Y. Ishii W. Matsuda M. Ikeda S. Phenotypes of Peripheral Blood Lymphocytes and Cytokine Expression in Polymyositis and Dermatomyositis before Treatment and after Clinical Remission. Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders. 2012;5:77–87.
20. Dalakas MC. Myositis, Pathogenesis. En: Mackay IR, Diamond B, Davidson A. Encyclopedia of Medical Immunology: Autoimmune Diseases. New York, Springer Science, 2014, pág 738-747
21. Muth IE. Zschüntzsch J. Kleinschnitz K. et. al. HMGB1 and RAGE in skeletal muscle inflammation: Implications for protein accumulation in inclusion body myositis. Exp Neurol. 2015; 3 (271):189-197.
22. Lightfoot AP. McArdle A. Jackson MJ. et al. In the idiopathic inflammatory myopathies (IIM), do reactive oxygen species (ROS) contribute to muscle weakness?. Ann Rheum Dis. 2015;74:1340–6.
23. Hengstman GJ. Van Venrooij WJ. Vencovsky J. Moutsopoulos HM. Van Engelen BG. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. Ann Rheum Dis. 2000; 59:141-2.
24. Perth VP. Bashir M. Zhang W. Photosensitivity in rheumatic diseases. J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9:57–63.
25. Phillips BA. Zilko PJ. Garlepp MJ. Mastaglia FL. Seasonal occurrence of relapses in inflammatory myopathies: A preliminary study. J Neurol. 2002;249:441–4.
26. Oddis CV. Ascherman DP. Clinical features, classification, and epidemiology of inflammatory muscle disease. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. 6th ed. Philadelphia, MOSBY ELSEVIER, 2015, pág. 1224-1236.
27. Iaccarino L. Pegoraro E. Bello L. et. al. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. Autoimmun Highlights. 2014;5:87–94.
28. Valiyil R. Myositis: Polymyositis, Dermatomyositis, Inclusion Body Myositis, and Myositis Autoantibodies. En: Mackay I R, Diamond B, Davidson A. Encyclopedia of Medical Immunology: Autoimmune Diseases, New York, Springer Science 2014, pág. 747-755.
29. Marvi U. Chung L. Fiorentino DF. Clinical Presentation and Evaluation of Dermatomyositis. Indian J Dermatol. 2012; 57(5): 375–381.
30. Milisenda JC. Prieto González S. Grau JM. Miositis con cuerpos de inclusion (forma esporádica). Semin Fund Esp Reumatol. 2012;13(1):23–30.
31. Dimachkie MM. Barohn RJ. Amato A. Idiopathic Inflammatory Myopathies. Neurol Clin. 2014;32(3):595-628
32. Tanimoto K. Nakano K. Kano S. et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol. 1995; 22:668.
33. Martínez-Taboada VM. Miopatías inflamatorias. En: Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de Enfermedades Reumáticas. 6ª edición, Madrid, ELSEVIER, 2014, pág. 483-489.
34. Gazeley DJ. Cronin ME. Diagnostic and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. Ther Adv Musculoskel Dis. 2011;3(6):315–324.
35. Tansley S. McHugh N. Myositis Specific and Associated Autoantibodies in the Diagnosis and Management of Juvenile and Adult Idiopathic Inflammatory Myopathies. Curr Rheumatol Rep. 2014;16:464
36. García-De La Torre I. Clinical usefulness of autoantibodies in idiopathic inflammatory myositis. Front. Immunol. 2015;6:331.



37. Gutiérrez Gutiérrez G. Barbosa López C. Navacerrada F. Miralles Martínez A. Utilidad del electromiograma en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias. *Reumatol Clin.* 2012;8(4):195–200.
38. Castro C. Gourley M. Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2012;4(2):111–120.
39. Vattemi G. Mirabella M. Guglielmi V. et. al. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Autoimmun Highlights.* 2014;5:77–85
40. Dastmalchi M. Alexandersson H. Targeted Treatment of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. En: Weisman M, Weinblatt M, Louie J, Van Vollenhoven R. *Targeted Treatment of the Rheumatic Diseases.* 1st ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2010, pág. 166-185.
41. Pfister PB. de Bruin ED. Tobler-Ammann BC. Maurer B. Knols RH. The relevance of applying exercise training principles when designing therapeutic interventions for patients with inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2015;15(296):3343-9.
42. Miller F. Management of inflammatory muscle disease. En: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. *Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2015, pág. 1248-1254.
43. Ibrahim F. Choy E. Gordon P. et. al. Second-line agents in myositis: 1-year factorial trial of additional immunosuppression in patients who have partially responded to steroids. *Rheumatology.* 2014;261-299.
44. Ge Y. Peng Q. Zhang S. Zhou H. Lu X. Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015;34:99–105.
45. Kurita T. Yasuda S. Oba K. et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology.* 2015;54:39-44.
46. De Paepe B. Zschüntzsch J. Scanning for therapeutic targets within the cytokine network of idiopathic inflammatory myopathies. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16:18683-18713
47. Saltychev M. Mikkelsson M. Laimi K. Medication of inclusion body myositis: a systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2015
48. Mastaglia FL. Needham M. Inclusion body myositis: A review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2015;22 (1):6-13.
49. Rose MR. Jones K. Leong K. et. al. Treatment for inclusion body myositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 30;6:CD001555.
50. Iaccarino L. Bartolini E. Gerli R. et al. Drugs in induction and treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmun Highlights.* 2014;5:95-100