

# Miopatías inflamatorias idiopáticas: una mirada actualizada al diagnóstico y el manejo

IGNACIO ACOSTA<sup>1,2</sup>, JOSÉ MANUEL MATAMALA<sup>1,3,4,5,a</sup>, PAULA JARA<sup>1</sup>, FRANCISCA PINO<sup>1,2</sup>, ALEJANDRA GALLARDO<sup>6</sup>, RENATO VERDUGO<sup>1,b</sup>

## Idiopathic inflammatory myopathies. A review

*Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of acquired immune-mediated diseases, which typically involve the striated muscle with a variable involvement of the skin and other organs. Clinically, they are characterized by proximal muscle weakness, elevation of muscle enzymes, myopathic changes on electromyography and an abnormal muscle biopsy. The different IIM have been classified according to their distinctive histopathologic features in dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), inclusion body myositis (IBM) and immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM). Several myositis-specific antibodies are associated with the different phenotypes, as well as with different risk of neoplastic disease and systemic complications. The basis for the treatment of DM, PM, and IMNM is immunosuppression. For IBM there are only symptomatic treatments. Steroids, associated or not with other immunosuppressant drugs, are the first line of treatment. Biologic drugs will allow future individualized therapies. The 10-year survival of DM, PM and IMNM is 62 to 90%. The leading causes of death are neoplastic, lung and cardiac complications. IBM does not impair survival, although it affects the quality of life.*

(Rev Med Chile 2019; 147: 342-355)

**Key words:** Dermatomyositis; Inclusion Body; Myositis; Polymyositis.

<sup>1</sup>Departamento Neurología y Psiquiatría, Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital Padre Hurtado. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Instituto Milenio de Neurociencia Biomédica (BNI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>PhD.

<sup>b</sup>MSc.

Fuente de apoyo: No hubo apoyo financiero, ni subsidio de investigación, equipos y fármacos.

Recibido el 24 de abril de 2018, aceptado el 17 de diciembre de 2018.

Correspondencia a:

Ignacio Acosta C.

Avenida Vitacura 5951. Santiago, Chile.

iacosta@alemana.cl

Renato Verdugo L.

Avenida Vitacura 5951. Santiago, Chile.

rverdugo@alemana.cl

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades inmuno-mediadas del músculo esquelético, con compromiso variable de piel y otros órganos. Se caracterizan por debilidad muscular proximal, enzimas musculares elevadas, electromiografía (EMG) con cambios miopáticos y biopsia muscular anormal<sup>1</sup>. Histológicamente se caracterizan por inflamación muscular, aunque a veces es difícil documentarla<sup>2</sup>.

Las MII tienen una incidencia anual entre 0,1 a 5,8 por 100.000 personas. La incidencia de dermatomiositis (DM) es de aproximadamente 0,8 a 1,2 por 100.000 y la de polimiositis (PM) 0,1 a 3,2 por 100.000 personas<sup>3</sup>.

DM se distribuye bimodalmente, con picos en-

tre 5-14 y 45-65 años. PM y DM son más frecuentes en mujeres con una relación de 2:1<sup>3</sup>. En mayores de 50 años, la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) es la miopatía adquirida más frecuente, con una prevalencia de 51,3 por millón, predominando en hombres la enfermedad<sup>4</sup>. La miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) representa un 19% de las MII y las miositis no específicas un 39%<sup>5</sup>.

PM y DM generalmente responden al tratamiento inmunomodulador, a diferencia de la MCI. La correcta identificación de los subtipos de miositis y de autoanticuerpos, permite predecir el compromiso extramuscular<sup>6</sup>.

Este artículo pretende actualizar los principales avances clínicos e inmunológicos en diagnóstico y el manejo terapéutico de pacientes con MII.

## Clasificaciones y criterios diagnósticos

Diferentes criterios diagnósticos se han propuesto para las MII. Bohan y Peter propusieron para investigación clínica uno de los primeros y más utilizados (Tabla 1)<sup>1</sup>. Estos requieren anomalía en los niveles creatinquinasa (CK), EMG y biopsia. Clasificando las MII en cinco grupos, sin reconocer la MCI ni la MNIM<sup>1</sup>. Tienen una alta sensibilidad (74-100%), pero baja especificidad (29%) en el diagnóstico<sup>7</sup>.

Dalakas posteriormente, agrega en su clasificación la DM amiopática y MCI, proponiendo criterios diagnósticos para cada una de las MII, con una graduación de la anomalía de la CK y la biopsia muscular<sup>8</sup>. Estos tienen una sensibilidad de 77% y una especificidad de 99%<sup>7</sup>.

El centro neuromuscular europeo (ENMC) propone criterios diagnósticos que consideran el uso de imágenes y anticuerpos (Figura 1)<sup>9</sup>. Clasifican las MII en PM, DM, DM amiopática, MCI, MNIM y miositis inespecífica. Esta última tiene infiltrados perivasculares y perimisiales no específicos, sin otras características de PM o DM<sup>9</sup>. Estos criterios tienen una sensibilidad entre 51-71% y especificidad 82-97%<sup>10</sup>. Posteriormente se modifican los criterios de MCI, definiéndose cate-

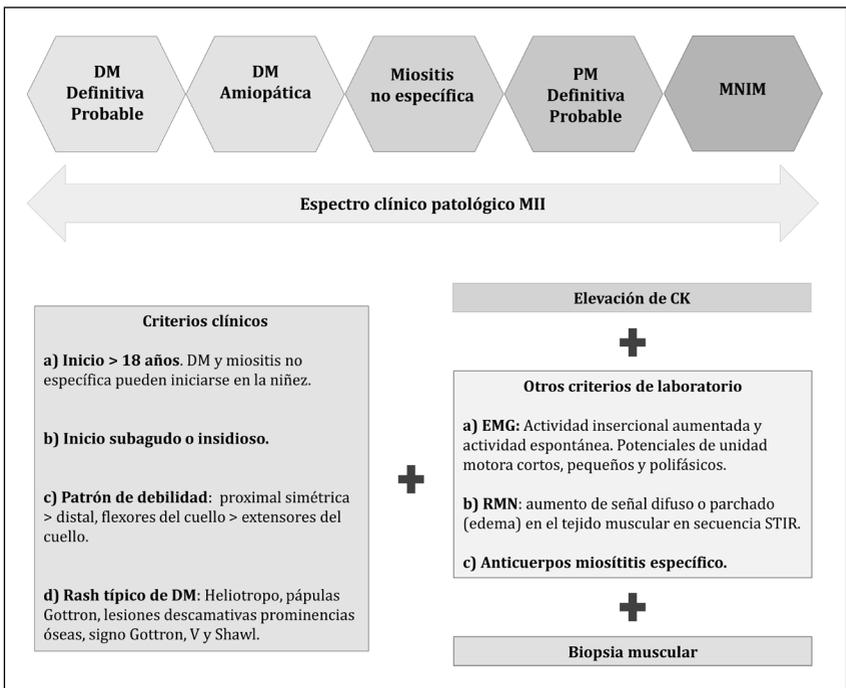
gorías diagnósticas y dándole mayor importancia a la clínica (Tabla 2)<sup>11</sup>.

La liga europea contra el reumatismo y el colegio americano de reumatología (EULAR/ACR), proponen un criterio de clasificación basado en un puntaje de síntomas, signos, laboratorio y biopsia<sup>12</sup>. Cada variable da un puntaje que refleja su importancia relativa y capacidad predictiva diagnóstica. Se considera MII si la suma de todas las variables da una probabilidad mayor a 55%. Estos criterios cuentan con validación interna y externa, puntos de corte para el diagnóstico, tiene una sensibilidad entre 87-93% e incluyen las formas amiopáticas<sup>10</sup>. No se incluyen la EMG ni imagenología dentro de sus variables.

Las MII pueden ser parte de los síndromes de sobreposición (MSP), donde hay asociación entre DM y PM con conectivopatías<sup>6</sup>. Estos pacientes tienen anticuerpos asociados a miositis (AAM) y anticuerpos específicos para miositis (AEM)<sup>13</sup>. Además, las MII pueden ser parte de un síndrome antisintetasa, caracterizado por enfermedad intersticial pulmonar (EIP), lesiones hiperqueratósicas en las manos, fenómeno de Raynaud, fiebre, poliartritis y anticuerpos antisintetasa, presentando manifestaciones clínico-patológicas de DM, PM o MNIM<sup>14</sup>.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos y clasificación de Bohan y Peter para MII**

<b>Criterios diagnósticos</b>	
1. Debilidad simétrica de musculatura de cinturas y de flexores anteriores del cuello que progresa en semanas a meses	
2. Enzimas musculares elevadas especialmente la CK y a menudo la aldolasa	
3. EMG miopática con potenciales unidad motora pequeños, corta duración y polifásicos. Aumento actividad insersional, fibrilaciones y ondas agudas positivas	
4. Biopsia muscular anormal: degeneración, regeneración, necrosis e infiltrados mononucleares intersticiales	
5. <i>Rash</i> típico DM (Pápulas de Gottron, signo de Gottron y eritema heliotropo)	
<b>Clasificación MII</b>	
• Grupo I: Polimiositis (PM) primaria idiopática	
• Grupo II: Dermatomiositis (DM) primaria idiopática	
• Grupo III: DM (o PM) asociada a neoplasia	
• Grupo IV: DM (o PM) de la infancia asociada con vasculitis	
• Grupo V: DM o PM asociada a enfermedad del tejido conectivo	
<b>Diagnóstico de PM</b>	<b>Diagnóstico de DM</b>
1. Definitivo: todos los puntos del 1 al 4	1. Definitivo: punto 5 + 3 puntos del 1 al 4
2. Probable: 3 puntos del 1 al 4	2. Probable: punto 5 + 2 puntos del 1 al 4
3. Posible: 2 puntos del 1 al 4	3. Posible: punto 5 + 1 puntos del 1 al 4



**Figura 1.** Criterios diagnósticos y grupos de MII según ENMC<sup>9</sup>. MII: Miopatías inflamatorias idiopáticas, DM: Dermatomiositis, PM: Polimiositis, MNIM: Miopatía necrotizante inmunomediada, EMG: Electromiografía, RMN: Resonancia magnética nuclear, STIR: Señal recuperación de inversión de tau corta.

**Tabla 2. Criterio ENMC revisado en el 2011 para el diagnóstico de MCI**

	MCI definida clínico-patológica	MCI definida clínicamente	MCI probable
Duración síntomas	> 12 meses	> 12 meses	> 12 meses
Edad inicio	> 45 años	> 45 años	> 45 años
Patrón debilidad	Extensión rodilla > Flexión de cadera y/o flexión dedos > abducción hombro	Extensión rodilla > Flexión de cadera y flexión dedos > abducción hombro	Extensión rodilla > Flexión de cadera o flexión dedos > abducción hombro
Patología	Todos los siguientes:  Infiltrados inflamatorios endomisiales, vacuolas bordeadas, acumulación de proteínas o filamentos de 15-18 nm	Uno o más, pero no todos de los siguientes:  Infiltrados inflamatorios endomisiales, sobreexpresión de MHC-1, vacuolas bordeadas, acumulación de proteínas o filamentos de 15-18 nm	Uno o más, pero no todos de los siguientes:  Infiltrados inflamatorios endomisiales, sobreexpresión de MHC-1, vacuolas bordeadas, acumulación de proteínas o filamentos de 15-18 nm
CK	< 15 veces límite superior normal	< 15 veces límite superior normal	< 15 veces límite superior normal

Estas múltiples clasificaciones y criterios diagnósticos reflejan la complejidad y parcial comprensión de las MII, junto a dificultades generadas por la superposición entre fenotipos clínico-patológicos<sup>6</sup>.

### Manifestaciones clínicas

#### Dermatomiositis

Se caracteriza por inflamación en la piel y músculo, con frecuente asociación a malignidad.

**Manifestaciones musculares:** se presenta con debilidad predominantemente proximal, simétrica y subaguda<sup>1</sup>. Hay cefaloparesia y un tercio presenta disfagia y debilidad masticatoria<sup>1,15</sup>. Aproximadamente un 30% de los casos tiene mialgias<sup>1</sup>. Las formas amiopáticas, sin manifestaciones musculares, representan 20% de las DM. Ambas formas tienen el mismo riesgo de malignidad y enfermedad sistémica<sup>16</sup>.

**Manifestaciones cutáneas:** pueden preceder al compromiso muscular en más de 50% de los pacientes, generando dificultades diagnósticas con otras conectivopatías. Se pueden dividir por su frecuencia de asociación con DM (Tabla 3)<sup>17</sup>. Las formas juveniles de DM presentan calcinosis cutánea y subcutánea. Además pueden presentarse signos cutáneos del síndrome de antisintetasa<sup>17</sup>.

**Manifestaciones sistémicas:** incluyen riesgo de neoplasias, enfermedad intersticial pulmonar (EIP) y cardiopatías<sup>1,8</sup>. Aproximadamente un 30% se asocia a malignidad, especialmente durante los 3 a 5 años desde del inicio de síntomas<sup>18</sup>. Los cánceres más frecuentes son ovario, mama, colon, melanoma y linfoma no Hodgkin<sup>19</sup>. La EIP presenta infiltrados inflamatorios y fibrosis intersticial pulmonar, apareciendo en 15 a 30 % de las DM, confiriéndole mayor severidad y peor pronóstico, alrededor de 50% tiene anticuerpos anti Jo-1 positivos<sup>20</sup>. Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, y pericarditis clínicamente son infrecuentes, pero detectándose en imágenes y en la electrofisiología en más de 50% de los casos<sup>21</sup>. El compromiso gastrointestinal con dolor abdominal, úlceras y perforación visceral es raro, siendo más frecuente en las formas juveniles reportadas<sup>1,8</sup>.

**Tabla 3. Manifestaciones cutáneas de la DM**

Patognomónicas	Características	Compatibles	Otras (de menor frecuencia)
Pápulas de Gottron - rash papular eritematoso liquenoide en nudillos	Eritema heliotropo - eritema violáceo periorbitario con edema	Poiquiloderma, hipo o hiperpigmentación, telangectasia y atrofia	Menos frecuente: - Lesiones subepidermales vesiculobulbosas o necróticas y erosiones superficiales - Calcinosis cutánea en las formas juveniles
Signo de Gottron - eritema violáceo macular simétrico	Telangectasias periungüeales - asociado a distrofia cuticular → precoz 60% casos	Signo de Holster - poiquilodermia en la cara lateral de los muslos	Raras: - Manos de mecánico - Eritema flagellata - Hiperqueratoris folicular - Paniculitis - Mucinosis - Eritroderma - Cambios mucosas orales
	Eritema violáceo macular - dorso manos - superficie extensora antebrazo y brazo - deltoides, hombros y espalda alta (Signo del Shawl) - Tórax superior (Signo V)	Edema periorbitario y facial	Recientemente descritas - Pápulas de Gottron inversa (afectan aspecto volar de las manos) - Pápulas y signo de Gottron con ulceración - Ulceración dedos - Pie de excursionista
	Placas escamosas, eritematosas y atróficas en el cuero cabelludo		No específicas - Fotosensibilidad - Fenómeno de Raynaud - Prurito, quemazón

### **Polimiositis**

Es una entidad rara, sobrestimada y con diagnóstico de descarte, ya que más de 30% de estas en el seguimiento cumplen criterios para MCI o miopatía de sobreposición<sup>2</sup>. Caracterizada por debilidad proximal, subaguda y sin lesiones cutáneas<sup>1</sup>. Aproximadamente 50% tiene mialgias<sup>18</sup>. Hay compromiso bulbar y cardíaco hasta en 30%. Las poliartritis se presentan en alrededor de 45% y la incidencia de EIP es similar a DM<sup>22</sup>. No existen formas juveniles.

### **Miositis por cuerpos de inclusión**

Distintivamente la debilidad muscular es asimétrica y distal, lo cual la diferencia clínicamente de la DM y PM<sup>8</sup>. Hay compromiso preferente del cuádriceps y el flexor *digitorum profundus* (FDP) además es común observar atrofia, generando confusión diagnóstica con enfermedad de la motoneurona<sup>8</sup>. Aproximadamente 50% tienen disfagia, por disfunción del esfínter esofágico superior y 43% tiene compromiso facial<sup>23</sup>. Es infrecuente la debilidad axial, aunque se ha descrito<sup>23,24</sup>. No presentan EIP, ni cardiopatía<sup>8</sup>. Aunque se han descrito familias con MCI, no hay que confundirlas con las miopatías por cuerpos de inclusión hereditarias, las cuales son un grupo heterogéneo de miopatías no inflamatorias, con vacuolas bordeadas, de herencia y fenotipos variables<sup>25,26</sup>.

### **Miopatía necrotizante inmunomediada**

Cursan con debilidad proximal simétrica subaguda, con instauración más rápida y frecuentemente más severa que en PM, sin lesiones cutáneas y ocurren a cualquier edad. Existe asociación con infecciones virales, cáncer, conectivopatías y fármacos. Específicamente se ha asociado al uso de estatinas, en donde el cuadro se prolonga por más de 4 a 6 semanas a pesar de la suspensión del fármaco. En un 40% hay compromiso de la musculatura distal, además es frecuente la cefaloparesia, disfagia, mialgias, compromiso respiratorio y cardíaco<sup>27</sup>.

## **Evaluación**

### **Laboratorio**

**Creatinquinasa (CK):** es sensible, pero no se correlaciona con la severidad de los síntomas y varía con el tratamiento. En DM la CK se eleva

en 80-90% de los casos, hasta 50 veces el límite superior normal<sup>18</sup>. El compromiso perimisial selectivo, puede generar un aumento de la aldolasa sin elevación de CK, describiéndose en el síndrome antisintetasa<sup>28</sup>. En PM la CK por lo general está elevada 5 a 50 veces por sobre el nivel normal y en MNIM hasta 100 veces<sup>18</sup>. En MCI 80% de los pacientes tiene una CK menor a 5 veces el límite superior normal<sup>22</sup>.

**Otros exámenes:** otras enzimas musculares son menos sensibles. La velocidad de eritrosedimentación generalmente es normal, pudiendo elevarse cuando hay neoplasias y conectivopatías<sup>6</sup>.

### **Electrofisiología**

La EMG muestra signos de denervación activa (actividad insercional aumentada, ondas agudas positivas y fibrilaciones) asociados a cambios miopáticos. En esfuerzo aparecen elementos miopáticos con potenciales de unidad motora (PAUM) polifásicos de amplitud reducida, reclutando precozmente. Aunque fase crónica los PAUM pueden ser gigantes, de larga duración y polifásicos, por la reinervación colateral<sup>29</sup>. Un 20% de las MCI tienen una polineuropatía sensitiva axonal asociada<sup>30</sup>.

### **Imágenes**

La resonancia nuclear magnética (RMN) detecta cambios de señal muscular (secundario a inflamación, degeneración y necrosis) y patrones de afectación en los distintos grupos musculares. Precozmente hay edema muscular detectándose en T2 y recuperación de inversión de tau corta (STIR), con una sensibilidad entre 89-100%<sup>31</sup>. En fase crónica hay atrofia y reemplazo de grasa del musculo, detectables en T1 y de supresión de grasa<sup>31</sup>. El compromiso imagenológico es simétrico en PM y DM y asimétrico en MCI<sup>32</sup>. En las MII con frecuencia se respetan los músculos obturadores, aductores y pectíneos<sup>33</sup>. La inflamación de la fascia es más frecuente en DM<sup>32</sup>. En la MCI hay mayor frecuencia de compromiso del cuádriceps, con una sensibilidad de hasta 95% cuando existe compromiso selectivo del FDP<sup>34</sup>. La RMN contribuye al diagnóstico diferencial, la selección del músculo para biopsia y el seguimiento<sup>32</sup>.

La ecografía muscular es sensible, no invasiva y menor costo, pero requiere un operador entrenado. En fase aguda se distingue un músculo hi-

perecogénico con reflejo del hueso conservado. La sensibilidad diagnóstica en MII alcanzaría 83%<sup>35</sup>. El contraste de ecogenicidad FDP-flexor *carpi ulnaris*, es un marcador muy sensible en MCI<sup>36</sup>.

### Marcadores inmunológicos

Se clasifican en AAM y AEM, relacionándose con diferentes fenotipos de MII<sup>37-43</sup>. Los AAM son propios de otras conectivopatías, encontrándose ocasionalmente en MII<sup>37</sup>. Los AEM se encuentran predominantemente en pacientes con miositis, pero no son 100% específicos y su rol patogénico es controversial (Tabla 4<sup>37</sup>). Cuando son positivos predicen en la mayoría de estos pacientes escasa respuesta a tratamiento<sup>6,37</sup>.

*Anticuerpos asociados a miositis:* Los más frecuentes son los anticuerpos anti RO52, encontrándose en 19 a 25% de las MII asociándose a EIP<sup>43</sup>. Los anticuerpos nucleolares anti complejo exosoma humano (PMscl) y anti Ku se encuentran en sobreposición PM/esclerosis sistémica<sup>37</sup>. Los primeros se asocian a compromiso esofágico

y síndrome antisintetasa, los segundos a miositis, artritis y fenómeno de Raynaud<sup>37</sup>.

*Anticuerpos específicos de miositis:* Los anticuerpos antisintetasas, los más frecuentes, aparecen en 35 a 40% de las MII<sup>37</sup>. De estos los anticuerpos anti Jo1, son los más frecuentes, se ven en más de un 20% de las MII. El resto de los anticuerpos antisintetasas aparecen en menos de 5% de las MII<sup>38</sup>.

Los anti TIF-1 gamma se asocian a neoplasias en adultos, con 89% de especificidad<sup>39</sup>. Están en 20 a 30% de las DM y se asocian a fotoeritema con "cara roja oscura"<sup>39,40</sup>. Los anti Mi-2 se encuentran entre 10 a 30% de las MII, predominantemente DM, asociándose a respuesta favorable a corticoides y mejor pronóstico<sup>37,40</sup>. Los anticuerpos antiproteína de matriz nuclear (NXP2) están asociados a DM juvenil, apareciendo en menos del 2% de los adultos con DM, pero su presencia indica neoplasia en más de 50% de los pacientes<sup>41</sup>. El anticuerpo contra 5'-nucleotidasa citosólica 1A (Anti-cN1A), tiene alta especificidad para MCI, aunque puede ser encontrado en otras enfermeda-

**Tabla 4. Principales autoanticuerpos miositis específicos**

Condición asociada	Anticuerpo	Fenotipo clínico	Frecuencia	Pronóstico
DM	Mi2	DM clásica, buena respuesta a corticoides	10% DM	Buen pronóstico
	MDA5	DM amiopática, alta incidencia EIP, ulceración cutánea, paniculitis, más frecuente en asiáticos	20-30% DM en asiáticos En caucásicos menor porcentaje	Mal pronóstico Alta incidencia EIP EIP agresiva
	TIF 1-gamma	DM clásica, lipoatrofia y ulceración en DM juvenil	20-30% DM	Mal pronóstico Alta asociación a cáncer
DM y PM	NXP-2	Predominantemente en DM. Calcinosis cutánea, jóvenes. Buena respuesta a tratamiento	25% DM juveniles	Mayor riesgo de cáncer adultos (> 50% casos)
	JO1	Síndrome antisintetasa	20% MII Mayor en DM	No se asocia a cáncer Peor pronóstico, mayor severidad y EIP
MNIM	SRP	Enfermedad severa, resistente a tratamiento, alta incidencia de carditis	4-6% MII	Mal pronóstico Sin asociación con neoplasias
	HMGCR	CK elevada con resistencia al tratamiento	6% MII 66% exposición previa estatinas	Mal pronóstico Sin asociación con neoplasias
MCI	cN1A	MCI	34% MCI	Sin asociación a neoplasias 70% sensibilidad MCI

des autoinmunes como LES o SS. La sensibilidad de este puede alcanzar a 70%<sup>43</sup>.

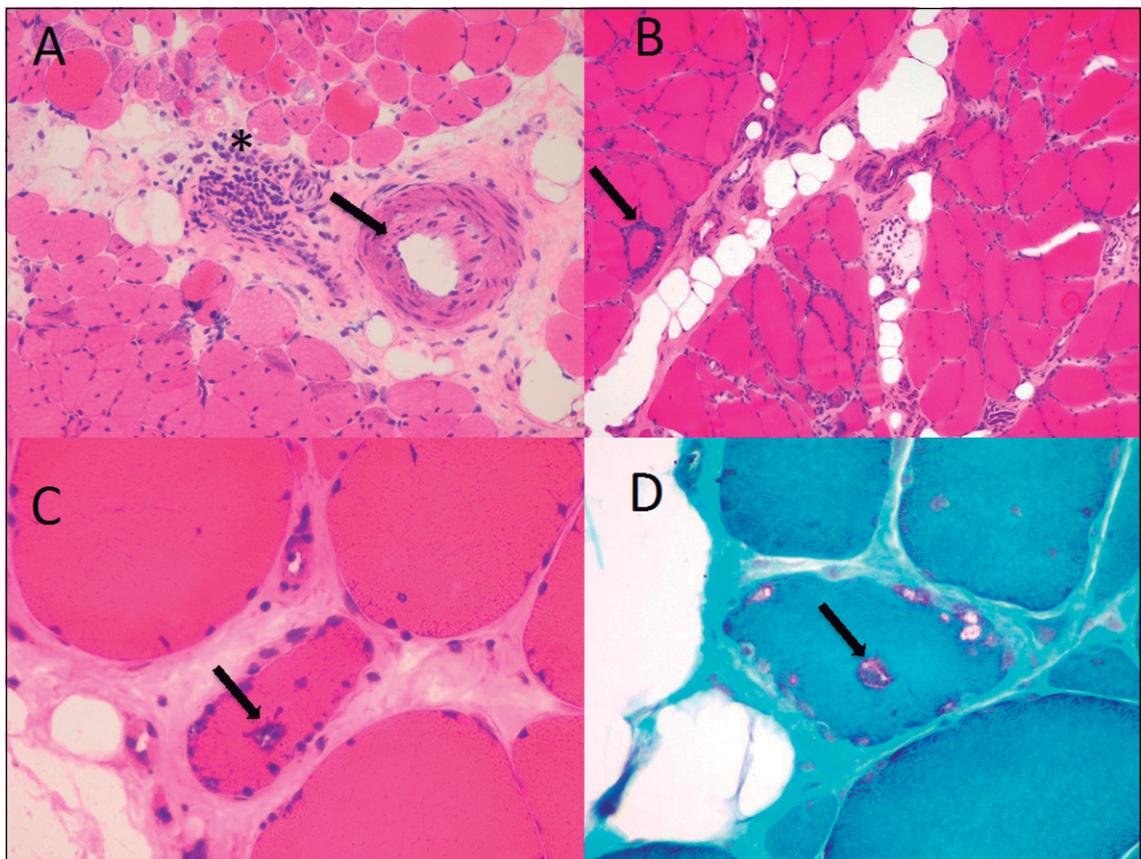
### Tamizaje de neoplasias

El riesgo de neoplasias ocurre en DM, PM y MNIM, siendo mayor en DM<sup>6</sup>. El 25% de los adultos con DM y 10% de los pacientes con PM presentan una neoplasia. Tienen un riesgo alto: hombres, mayores de 45 años, enfermedad muscular y/o cutánea severa, marcadores inflamatorios elevados, ANA negativo y anti TIF 1 gama positivo<sup>37</sup>. El mayor riesgo ocurre 2 años antes y 3 años después del diagnóstico de la DM<sup>44</sup>. Las formas juveniles de DM presentan riesgo bajísimo de neoplasia, siendo mayoritariamente leucemias y linfomas<sup>45</sup>. La Federación Europea de Sociedades Neurológicas recomienda un seguimiento con tomografía axial computada de tórax, abdomen y

pelvis. Agregándose ecografía pélvica y mamografía en mujeres, ecografía testicular en hombres y colonoscopia en mayores de 50 años. Si el tamizaje inicial es negativo, deben repetirse los exámenes luego de 3-6 meses, posteriormente cada 6 meses por cuatro años. Determinación periódica de marcadores tumorales séricos puede agregarse<sup>46</sup>.

### Anatomía patológica

En DM la atrofia muscular perifascicular es distintiva (Figura 2A<sup>47</sup>), sin embargo puede estar ausente hasta en 50% de los casos según algunos autores<sup>47,48</sup>. Además, hay infiltrados inflamatorios perivasculares y perimisiales, preferentemente linfocitos CD4+<sup>60</sup>. En PM hay infiltrados endomisiales y perivasculares de linfocitos T CD8+ citotóxicos (Figura 2B), en fibras necróticas y no necróticas, que expresan complejos de histo-



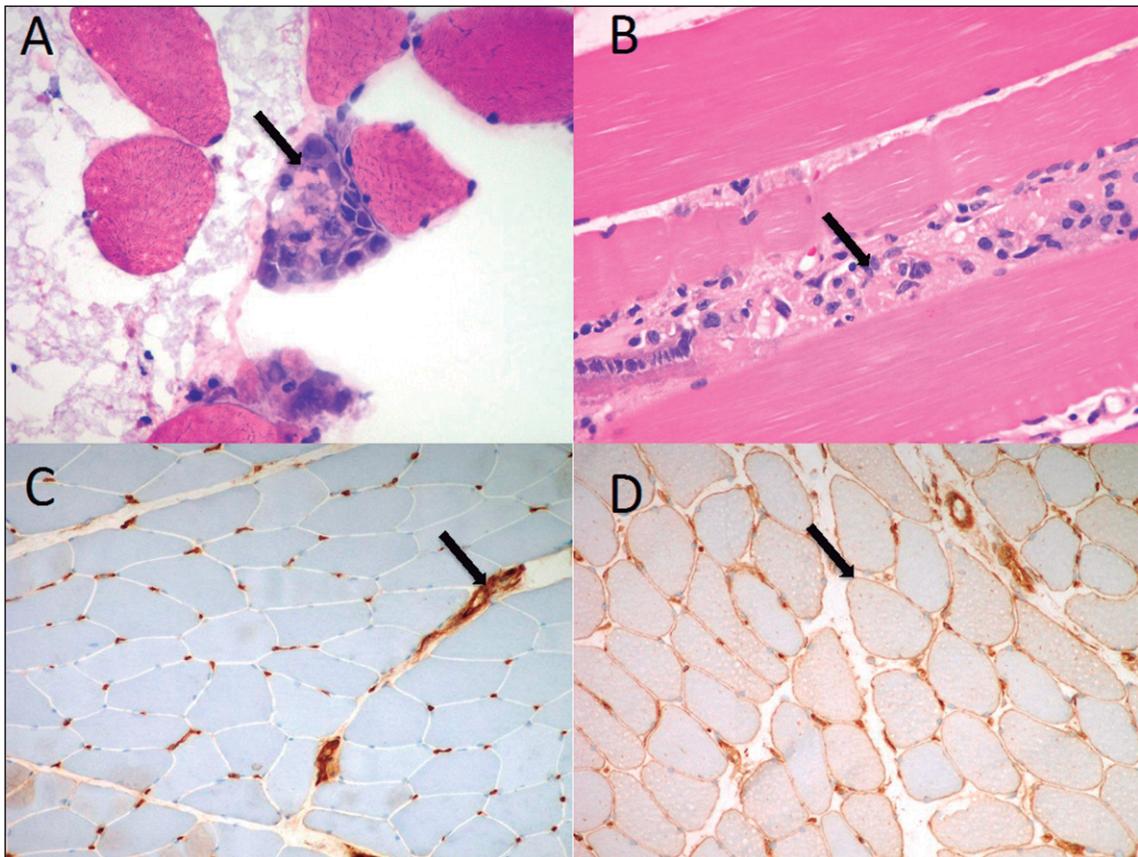
**Figura 2.** Principales hallazgos anatomopatológicos en MII. **A)** Tinción hematoxilina-eosina (H-E) de musculo de paciente con DM, la flecha muestra un vaso sanguíneo con infiltrado inflamatorio, el asterisco indica el infiltrado inflamatorio y atrofia perifascicular. **B)** Tinción H-E de musculo de paciente con MII, la flecha indica el infiltrado inflamatorio endomisial. **C y D)** Tinción H-E y Gomori en un paciente con MCI, las flechas indican las vacuolas bordeadas.

compatibilidad mayor de tipo 1 (MHC-1). En la MCI hay infiltrado CD8+ en fibras no necróticas, expresión de MHC-1, vacuolas bordeadas en la tinción de Gomori (Figura 2C), inclusiones congofílicas, fibras musculares ciclooxigenasa negativas y agregados proteicos relacionados a neurodegeneración<sup>47</sup>. El 30% de las MCI no presentan estos cambios típicos, siendo catalogados erróneamente como PM<sup>49</sup>. En las miositis no específicas hay infiltrados inflamatorios perimisiales, de predominio macrófágico y dendrítico, e inclusiones microtubulares endoteliales<sup>2,6</sup>. En MNIM hay fibras musculares necróticas y de regeneración (Figura 3A; 3B), con inflamación mínima o ausente, de predominio macrófágico y sobreexpresión MHC-I<sup>2</sup>. El MHC-I es un marcador precoz y sensible, pero de baja especificidad

(Figura 3 C y 3D<sup>47,50</sup>). En 10 a 20% de los pacientes con MII, la biopsia muscular es normal o muestra cambios inespecíficos, debido a la selección incorrecta del musculo, la distribución multifocal de los infiltrados y/o formas amiopáticas<sup>47,51</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Incluye otras entidades con debilidad proximal y CK elevada<sup>18</sup>, como distrofias de cinturas, distrofinopatías y la distrofia miotónica tipo 2, que pueden presentarse tardíamente y sin antecedentes familiares. Se debe considerar las miopatías tóxicas necróticas (estatinas, fibratos, alcohol, opiáceos, anfetaminas, entre otras), en el diferencial de MNIM<sup>6</sup>. Miopatías metabólicas (déficit de car-



**Figura 3.** Histología en MII, fibras necróticas y tinción MHC-1. **A y B)** Tinción H-E las flechas muestran fibras necróticas corte transversal **A)** y corte en el longitudinal **B)**; **C)** Tinción MHC-I en músculo normal, solo marca núcleos de fibras musculares y vasos sanguíneos. La flecha muestra marcación de vaso sanguíneo. **D)** Tinción de MHC-I en músculo con MII, con sobreexpresión anormal de MHC-I en el sarcolema que se marca, indicado con la flecha.

nitina, de mioadenilato ciclasa, la enfermedad de Pompe), mitocondriales, endocrinas (distiroideas) e infecciosas (VIH) también generan dificultades diagnósticas. En las MCI el diagnóstico diferencial debe hacerse con enfermedad de motoneurona y radiculoplexopatías<sup>22</sup>.

## Tratamiento

El pilar del tratamiento de la DM y PM es la inmunosupresión (Figura 4 y Tabla 5). Sin embargo, existen problemas metodológicos para determinar el mejor tratamiento, dada la falta de consenso en las clasificaciones, reportes y desenlaces de los estudios<sup>52</sup>. En las MCI no hay evidencia que la inmunosupresión sea beneficiosa<sup>53</sup>. El objetivo principal del tratamiento es mejorar la fuerza muscular, eliminar la inflamación y prevenir el daño de otros órganos.

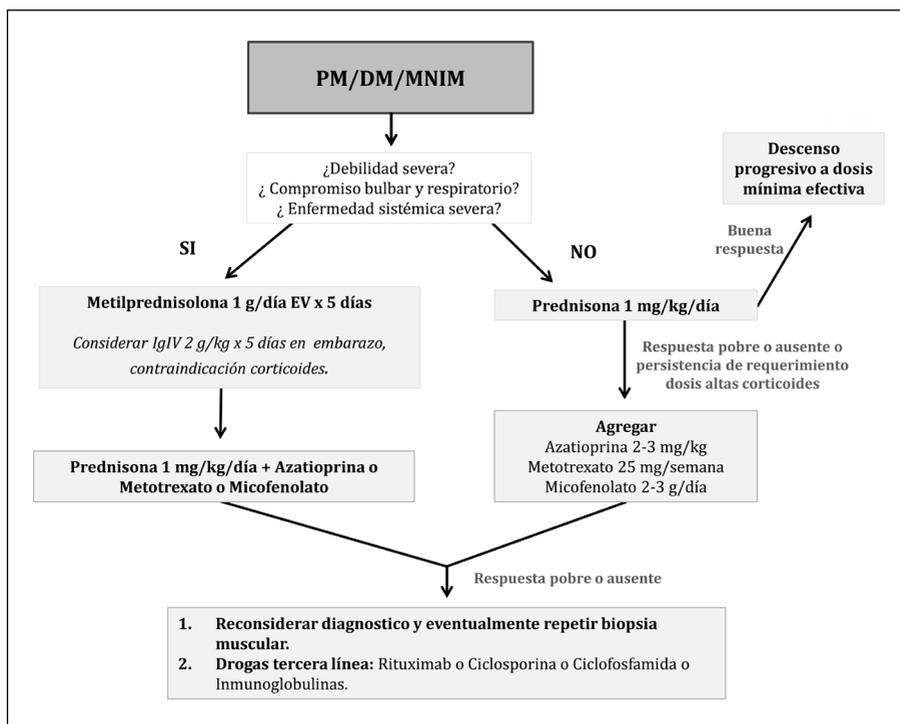
### Tratamiento inicial

La primera línea en DM y PM son los corticoides y la mayoría responde en los primeros 6 meses. Se inicia con prednisona 0,5-1 mg/kg/día

con descenso progresivo después de 4-6 semanas, si hay mejoría clínica. En caso de miopatía severa, disfagia y EIP se recomienda el uso de corticoides endovenosos, metilprednisolona 1 g/día por 3 a 5 días, seguido de corticoides orales a dosis máximas<sup>54</sup>.

Los efectos adversos de los corticoides y la recurrencia de enfermedad con la rápida reducción, llevan a la necesidad de agregar agentes ahorradores de corticoides. La decisión de agregar estos depende también del grado de severidad (grado de debilidad, falla respiratoria, compromiso bulbar importante y enfermedad sistémica severa), mala respuesta inicial a corticoides y riesgo de complicaciones. Aunque otra alternativa es iniciar estos agentes desde el momento del diagnóstico junto con corticoides, considerando lo anteriormente expuesto<sup>55</sup>.

El grupo internacional de evaluación de miositis y estudios clínicos (IMACS) y la organización internacional de ensayos en reumatología pediátrica (PRINTO) han definido un grupo de medidas estandarizadas y validadas, para evaluar la actividad de enfermedad y daño, en adultos y niños, basado en escalas de actividad global y



**Figura 4.** Esquema de manejo propuesto para PM/DM/MNIN. EV: Endovenoso.

física, fuerza muscular, enzimas musculares y enfermedad extramuscular. Fueron diseñadas para ensayos clínicos, aunque podrían ser de utilidad en la práctica clínica<sup>56,57</sup>.

Los fármacos más utilizados son metotrexato (MTX), azatioprina (AZA) y micofenolato (MICO) (Tabla 5). Ninguno ha mostrado superioridad, eligiendo su uso en base en a las comorbilidades existentes y la experiencia clínica<sup>54</sup>. Algunas consideraciones prácticas son que con AZA se debe hacer una medición de tiopurina metiltransferasa previa, ya que su deficiencia aumenta la probabilidad de mielosupresión, con MTX se debe suplementar con ácido fólico y tener precaución de uso en pacientes con EIP o anticuerpos anti Jo-1, ya que podría causar neumonitis<sup>54</sup> y MICO es una alternativa en DM y PM severa, en enfermedad cutánea pudiendo mejorar la función pulmonar en pacientes con DM y EIP<sup>54,58</sup>.

### Enfermedad refractaria

En caso de ausencia o pobre respuesta a los 3 a 6 meses o evolución rápidamente progresiva, se debe reconsiderar el diagnóstico y eventualmente repetir la biopsia muscular<sup>52</sup>. En esta situación se han utilizado inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), rituximab (RTX), ciclofosfamida (CTX), ciclosporina A (CSA) y tacrolimus (Tabla 5). Las IgIV, son una alternativa en DM y PM refractarias, especialmente en las recaídas, cuando hay

efectos adversos a otros inmunosupresores y en embarazadas<sup>59,60</sup>. RTX se ha usado en pacientes con anticuerpos anti SRP y en el síndrome antisintetasa<sup>61</sup>. CSA y tacrolimus han producido beneficio en pacientes con anti Jo-1 y anti SRP, su uso está limitado por efectos adversos serios, como hipertensión, desordenes hidroelectrolíticos y renales<sup>62</sup>. CTX se reserva cuando hay falla de los tratamientos anteriores o compromiso multiorgánico severo<sup>52</sup>.

### Tratamiento MNIM y MCI

MNIM generalmente responde a tratamientos agresivos. Algunos utilizan corticoides, asociados a citostáticos e IgIV<sup>63</sup>. La causa subyacente debe buscarse y tratarse (suspender estatinas, cambiar los antiretrovirales, tratar la neoplasia), en especial en pacientes anti-SRP negativos<sup>6</sup>.

En MCI la inmunomodulación ha fallado, siendo el tratamiento sintomático la mejor opción<sup>53</sup>. Ejercicios de resistencia y terapia ocupacional pueden mejorar la marcha, prevenir caídas, contracturas articulares y la atrofia<sup>64</sup>. Alternativas para tratar la disfagia son la toxina botulínica, miotomía cricofaríngea y el balón faringoesofágico<sup>65</sup>.

### Tratamientos biológicos

Se han usado en DM, PM y MCI como tercera línea. Estos actúan en múltiples niveles de la respuesta inflamatoria (Tabla 6)<sup>66-73</sup>. Es importante

**Tabla 5. Principales inmunosupresores utilizados para el tratamiento de las MII**

Inmunosupresor	Dosis	Reacciones adversas
Tratamiento inicial		
Prednisona	0,5 a 1,0 mg/kg/día	Hipertensión, hiperglicemia, dislipidemia, osteoporosis, infecciones y cataratas
Azatioprina	2-3 mg/kg/día	Hepatotoxicidad, mielosupresión, leucemia, pancreatitis, infecciones
Metotrexato	> 15 mg por semana	Estomatitis, Leucopenia, Hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar
Micofenolato	2-3 g/día	Mielosupresión, hipertensión, infecciones
Tratamiento enfermedad refractaria		
Ciclosporina	> 5 mg/día	Insuficiencia renal, anemia, infecciones e hipertensión
Ciclofosfamida	0,5-1 g/m <sup>2</sup> por mes o 10-15 mg/kg mensual	Mielosupresión, desordenes linfoproliferativos, cistitis hemorrágica, cáncer, infecciones e infertilidad
Tacrolimus	0,06 mg/kg por día	Hipertensión, insuficiencia renal, infecciones y temblor
Rituximab	1 g x 2 veces separado por 2 semanas	Infección, leucoencefalopatía multifocal progresiva
IgIV	2 g/kg cada 4-6 semanas	Anafilaxia, cefalea, meningitis aséptica, hiperviscosidad, infecciones y toxicidad renal

**Tabla 6. Principales y reportes con tratamiento biológico en etapa experimental**

Fármaco	Mecanismo de acción	Grupo pacientes	Resultados
Abatacept <sup>66</sup>	Inhibe la unión de las proteínas CD28 coestimuladoras en las células T	DM y PM refractaria (20 pacientes)	50% respuesta clínica según escala DOI a los 6 meses
Anakinra <sup>67</sup>	Forma no glicosilada del receptor IL-1 $\alpha$ que inhibe competitivamente la unión IL-1 a su receptor	DM, PM y MCI refractaria (15 pacientes)	7 pacientes respuesta clínica escala IMACS y 4 respuesta clínica en escala FI a los 12 meses
Sifalimumab <sup>68</sup>	Anticuerpo monoclonal Anti-IFN $\alpha$	DM y PM (39 pacientes)	Neutralización INF tipo I (66% sangre y 47% musculo) a los 98 días. Correlación neutralización > 15% y mejoría clínica
Bimagrumab <sup>69</sup>	Anticuerpo inhibitorio del receptor II activina	MCI (14 pacientes)	Grupo tratamiento mejoro distancia prueba marcha 6 min (+14,6%, p = 0,008) comparado con placebo a las 16 sem
Alemtuzumab <sup>70</sup>	Anticuerpo monoclonal anti CD-52	MCI (13 pacientes)	Menor progresión y mejor fuerza (13% ganancia diferencial QMT, 11,4% mejoría MCR) 6 meses
Belimumab <sup>71</sup>	Anticuerpo monoclonal contra linfocito B estimulador (BLys)	PM y DM (Ensayo en curso, objetivo reclutamiento 60 pacientes)	Pendientes
Ruxolitinib <sup>72</sup>	Inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2	DM (1 caso)	Mejoría clínica y remisión a los 12 meses
Tocilizumab <sup>73</sup>	Antagonista del receptor de interleukina 6 (IL-6)	DM sobreposición ES (1 caso)	Resolución rash, artritis, mejoría clínica miopática

conocerlos ya que han abierto una nueva ventana de manejo.

### Pronóstico

PM, DM, MNIM tienen una supervivencia de 62% a 90% a 10 años. Las principales causas de muerte son cardíacas y pulmonares (44%), infecciones (15%) y cáncer (11%)<sup>74</sup>. MCI no reduce la expectativa de vida, pero la mayoría necesitará asistencia física<sup>75</sup>.

### Referencias

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292 (8): 403-7.
- De Bleecker J, Lundberg I, De Visser M. 193rd ENMC International workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. 30 November - 2 December 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2013; 23 (11): 945-51.
- Furst D, Amato A, Iorga S, Gajria K, Fernandes A. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. Managed care plan. *Muscle Nerve* 2012; 45 (5): 676-83.
- Needham M, Corbett A, Day T, Christiansen F, Fabian V, Mastaglia F. Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis. *J Clin Neurosci* 2008; 15 (12): 1350-3.
- Van der Meulen M, Bronner I, Hoogendijk J, Burger H, Van Venrooij W, Vokuyl A, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003; 61 (3): 316-21.
- Lazarou I, Guerne P. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 2013; 40 (5): 550-64.
- Linklater H, Pipitone N, Rose MR, Norwood F, Campbell R, Salvarani C, et al. Classifying idiopathic inflammatory myopathies: comparing the performance of six existing criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (5): 767-9.

8. Dalakas M. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325 (21): 1487-98.
9. Hoogendijk J, Amato A, Lecky B, Choy E, Lundberg I, Rose M, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 337-45.
10. Leclair V, Lundberg I. New myositis classification criteria-what we have learned since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20 (4): 18.
11. Rose M, Amato A, Van Engelen B, Tseng B, Buccirechtweg C, Jones D, et al. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2013 (12); 23: 1044-55.
12. Bottai M, Tiärnlund A, Santoni G, Weth V, Pilkington C, de Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open* 2017; 14; 3 (2): e000507. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000507.
13. Vancsa A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Németh J, Szodoray P, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Jt Bone Spine* 2010; 77 (2): 125-30.
14. Chatterjee S, Prayson R, Farver C. Antisynthetase syndrome: not just an inflammatory myopathy. *Cleve Clin J Med* 2013; 80 (10): 655-66.
15. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Oohata S, Okita H, et al. Oropharyngeal Dysphagia in Dermatomyositis: Associations with Clinical and Laboratory Features Including Autoantibodies. *Plos One* 2016; 11 (5): e0154746.
16. Ghazi E, Sontheimer R, Werth V. The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (1): 128-34.
17. Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Selmi C. Cutaneous Manifestations of Dermatomyositis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 53 (3): 337-56.
18. Dalakas M, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362 (9388): 971-82.
19. Hill C, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001; 357 (9250): 96-100.
20. Lega J, 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* 2014; 13 (9): 883-91.
21. Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37 (2): 143-58.
22. Amato A, Chhibber S. Clinical Evaluation and Management of Inflammatory Myopathies. *Semin Neurol* 2015; 35 (4): 347-59.
23. Felice K, North W. Inclusion body myositis in Connecticut: observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80 (5): 320-7.
24. Martin S, Gondim D, Hattab E. Inclusion body myositis involving the diaphragm: report of a pathologically confirmed case. *Neurol India* 2014; 62 (1): 66-7.
25. Ranque-Francois B, Maisonnobe T, Dion E, Piette J, Chauveheid M, Amoura Z, et al. Familial inflammatory inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (4): 634-37.
26. Broccolini A, Mirabella M. Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852 (4): 644-50.
27. Kassardjian C, Lennon V, Alfugham N, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol* 2015; 72 (9): 996-1003.
28. Nozaki K, Pestronk A. High aldolase with normal creatine kinase in serum predicts a myopathy with perimysial pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (8): 904-8.
29. Wilbourn A. The Electrodiagnostic Examination with Myopathies. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10 (2): 132-48.
30. Felice K, North W. Inclusion body myositis in Connecticut: observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80 (5): 320-7.
31. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46 (5): 642-49.
32. Del Grande F, Carrino J, Del Grande M, Mammen A, Stine L. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies. *Top Magn Reson Imaging* 2011; 22 (2): 39-43.
33. Degardin A, Morillon D, Lacour A, Cotten A, Vermeresch P, Stojkovic T. Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol* 2010; 39 (12): 1219-27.
34. Sekul E, Chow C, Dalakas M. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with

- sporadic inclusion body myositis. *Neurology* 1997; 48 (4): 863-86.
35. Reimers CD, Fleckenstein JL, Witt TN, Müller-Felber W, Pongratz D. Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol Sci* 1993; 116 (1): 82-92.
  36. Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2014; 49 (5): 745-8.
  37. Tieu J, Lundberg I, Limaye V. Idiopathic inflammatory myositis. *Best Practice & Research. Clin Rheumatol* 2016; 30 (1): 149-68.
  38. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (6): 607-12.
  39. Trallero E, Rodrigo JA, Selva A, Martinez X, Bosh X, Labrador M, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (2): 523-32.
  40. 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* 2011; 147 (4): 391-8.
  41. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen A, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1g. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (11): 2954-62.
  42. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree-Egberts W, Ehrfel H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (2): 116-23.
  43. Limaye V, Lester S, Blumbergs P. Anti-cN1A antibodies in South Australian patients with inclusion body myositis. *Muscle Nerve* 2016; 53 (4): 654e5.
  44. Callen J. Myositis and malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6 (6): 590-94.
  45. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (3): 275-85.
  46. Titulaer M, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011; 18 (1): 19-27.
  47. Dalakas M. Review: an update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37 (3): 226-42.
  48. Amato A, Barohn R. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (10): 1060-68.
  49. Chahin N, Engel A. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008; 70 (6): 418-24.
  50. Das L, Blumbergs P, Manavis J, Limaye V. Major histocompatibility complex class I and II expression in idiopathic inflammatory myopathy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21 (6): 539-542.
  51. Bohan A, Peter J, Bowman R, Pearson C. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56 (4): 255-86.
  52. Dalakas M. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6 (3): 129-37.
  53. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2011; 134 (11): 3176-84.
  54. Dalakas M. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13 (3): 311-23.
  55. Selva A, Pinal I, Trallero E, Milisenda J, Grau J, Mammen A. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol* 2018; 17: 816-28.
  56. Miller F, Rider L, Chung Y, Cooper R, Danko K, Farewell V, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 2001; 40 (11): 1262-73.
  57. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Ferriani V, Calvo I, Ganser G, et al. The provisional Paediatric Rheumatology International Trials Organisation/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Disease activity core set for the evaluation of response to therapy in juvenile dermatomyositis: a prospective validation study. *Arthritis Rheum* 2008; 59 (1): 4-13.
  58. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62 (1): 1496-501.
  59. Distad B, Amato A, Weiss M. Inflammatory myopathies. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13 (3): 119-30.
  60. Dalakas M, Dambrosia J. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329 (27): 1993-2000.

61. Nalotto L, Iaccarino L, Zen M, Gatto M, Borella E, Domenighetti M, et al. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: personal experience and review of the literature. *Immunol Res* 2013; 56 (2-3): 362-70.
62. Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis?. *Scand J Rheumatol* 1997; 26 (1): 24-9.
63. Kassardjian C, Lennon V, Alfugham N, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurology* 2015; 72 (9): 996-1003.
64. Alexanderson H. Exercise in inflammatory myopathies, including inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (1): 244-51.
65. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29 (6): 632-38.
66. Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasová Studýnková J. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77 (1): 55-62.
67. Furlan A, Botsios C, Ruffatti A, Todesco S, Punzi L. Antisynthetase syndrome with refractory polyarthritis and fever successfully treated with the IL-1 receptor antagonist, anakinra: A case report. *Joint Bone Spine* 2008; 75 (3): 366-67.
68. Higgs B, Zhu W, Morehouse C, White W, Brohawn P, Guo X, et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN-alpha monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 256-62.
69. Amato AA, Sivakumar K, Goyal N. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology* 2014; 83 (24): 2239-46.
70. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO, et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain* 2009; 132 (6): 1536-44.
71. Sanz I, Yasothan U, Kirkpatrick P. Belimumab. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10 (5): 335-6.
72. Hornung T, Janzen V, Heidgen FJ. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2014; 371: 2537-38.
73. Kondo M, Murakawa Y, Matsumura T, Boscarol G, Meneghel A, Zulian F. A case of overlap síndrome successfully treated with tocilizumab: a hopeful treatment strategy for refractory dermatomyositis? *Rheumatology* 2014; 53 (9): 1907-08.
74. Taborda AL, Azevedo P, Isenberg DA. Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (2): 188-93.
75. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuur JJ, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain* 2011; 134 (11): 3167-75.