

## ARTÍCULO ORIGINAL

# El laboratorio en el estudio de las miopatías inflamatorias idiopáticas.

Gargiulo, María de los Angeles<sup>1\*</sup>; Pérez, Nicolas<sup>1</sup>; Khoury, Marina<sup>1</sup>; Suarez, Lorena<sup>1</sup>; Collado, María Victoria<sup>1</sup>; Álvarez, Mónica<sup>2</sup>; Gómez Graciela<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Inmunología, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Laboratorio de Química Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari". Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\*Contacto: Gargiulo, María de los Ángeles, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Av. Combatientes de Malvinas 3150, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; angegargiulo@hotmail.com.

## Resumen

**Introducción:** las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades autoinmunes poco frecuentes que cursan con debilidad e inflamación muscular. Dentro de las MII, se incluye a la dermatomiositis (DM) y a la polimiositis (PM) entre otros subtipos clínicos. Las enzimas musculares y los autoanticuerpos desempeñan un rol fundamental para estudiar pacientes con MII. **Objetivo:** describir la frecuencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos asociados (AAM) y anticuerpos específicos de miositis (AEM) en un grupo de pacientes con MII y explorar la asociación entre enzimas musculares y presencia de anticuerpos con manifestaciones clínicas de la enfermedad. **Materiales y métodos:** se estudiaron pacientes con MII. La creatinquinasa (CK) se analizó en un ARCHITEC c4000, los ANA por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y los anticuerpos contra los antígenos Mi2 (alfa y beta), SAE1, NXP2, MDA5, TIF1 gamma, Ku, Pm-Sci75/100, SS/ARo(52), Jo1, PL7, PL12, OJ, EJ y SRP, con un inmunoblot comercial. **Resultados:** de los 47 pacientes estudiados, el 83 % tuvo CK aumentada. Los ANAs fueron positivos en el 53,2 %; el 55,3 % presentó AEM y el 12,3 %, AAM positivos. De 24 pacientes con DM, 15 presentaron AEM positivo y de 22 pacientes con PM, 11 fueron AEM positivos. El anti-Mi2 (n=8) fue el AEM más frecuente en DM y todos presentaban rash cutáneo. El anti-Jo1 (n=5) fue el AEM más frecuente en PM y 4 tenían enfermedad pulmonar intersticial. **Conclusión:** el laboratorio es una herramienta importante que aporta información valiosa para estudiar pacientes con MII.

**Palabras claves:** miopatías inflamatorias, enzimas musculares, autoanticuerpos.

## The laboratory in the study of idiopathic inflammatory myopathies.

### Abstract

**Introduction:** Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are rare autoimmune diseases that present muscle weakness and inflammation. IIM include Dermatomyositis (DM) and Polymyositis (PM) and other clinical subtypes. Muscle enzymes and autoantibodies play a fundamental role in studying patients with IIM. **Objective:** To describe the frequency of antinuclear antibodies (ANA), myositis-associated antibodies (MAAs) and myositis-specific antibodies (MSAs) in a group of patients with IIM and explore the association between muscle enzymes and the presence of antibodies with clinical manifestations of the disease. **Materials and methods:** A total of 47 patients with IIM were studied. Creatine-kinase (CK) levels were analyzed in an ARCHITEC c4000, the ANA by indirect immunofluorescence, and anti-Mi2 (alpha and beta), SAE1, NXP2, MDA5, TIF1Gamma, Ku, Pm-Sci75 / 100, SS/ARo(52), Jo1, PL7, PL12, OJ, EJ and SRP antibodies, with a commercial Immunoblot. **Results:** CK levels were increased in 83 % of the patients. ANA were positive in 53.2 % of the patients, MSAs were positive in 55.3 % of the patients and MAAs were present in 12.3 % of the patients. MSAs were positive in 15/24 patients with DM and in 11/22 patients with PM. The anti-Mi2 (n = 8) was the most frequent MSA in DM and all patients had rash. The anti-Jo1 (n = 5) was the most frequent MSA in patients with PM and four of these patients had interstitial lung disease. **Conclusion:** The laboratory is an important tool that provides valuable information to study patients with IIM.

**Key words:** inflammatory myopathies, muscle enzymes, autoantibodies.

## Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo de enfermedades autoinmunes muy poco frecuentes que se caracterizan por cursar con debilidad e inflamación muscular. Se conocen también como miositis y pueden afectar a niños y adultos. Dentro de las MII se incluyen la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la miositis por cuerpos de inclusión (MCI), el síndrome antisintetasa (ASA) y la miositis necrotizante inmunomediada (MNIM) [1].

Las MII presentan diferentes características clínicas, inmunológicas e histológicas, así como diferentes grados de respuesta al tratamiento. Pueden presentar compromiso extra muscular, principalmente en piel, articulaciones, pulmón con enfermedad intersticial y algunos subtipos clínicos se asocian con el desarrollo de neoplasias [2].

El aumento de los niveles séricos de la creatinquinasa (CK) y el de otras enzimas que reflejan necrosis o lesión muscular, como la aldolasa, aspartato amino transferasa, alanino amino transferasa (TGO/TGP) y lactato deshidrogenasa (LDH), son las pruebas bioquímicas más utilizadas para estudiar pacientes con sospecha de miositis [3,4].

La biopsia de músculo se considera el *gold standard* para el diagnóstico de estas patologías, pero es un método invasivo y no siempre disponible. En los últimos 40 años, se usaron los criterios de clasificación de Bohan y Peter [5], los cuales incluyen características clínicas, enzimas musculares, electromiograma y hallazgos histopatológicos de miositis en la biopsia de músculo. Desde el año 2017, están en vigencia nuevos criterios propuestos por el Colegio Ame-

ricano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR) que tienen en cuenta, además de las enzimas, la presencia del anticuerpo anti-Jo1 [6].

En el laboratorio inmunológico, aproximadamente el 50 % de los pacientes con MII cursan con presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), cuando se detectan por IFI-HEp2. En las miopatías, los anticuerpos se clasifican en anticuerpos asociados (AAM) y anticuerpos específicos de miositis (AEM), según estén presentes solo en pacientes con MII o en otras patologías autoinmunes [7].

Los AAM están dirigidos contra antígenos expresados en el núcleo (anti-Ku, anti Pm-Scl75/100) o el citoplasma de la célula (anti-SSA/Ro). Los AEM dirigidos contra antígenos del núcleo son el anti-Mi2 (alfa y beta), anti-SAE1, anti-NXP2, anti-MDA5 y anti-TIF1Gamma; los que reaccionan contra el citoplasma son los anticuerpos antisintetasa (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ) y el anti-SRP, entre otros. La detección de AAM y AEM en pacientes con sospecha de MII no solo otorga información para el diagnóstico, sino también permite clasificar a los pacientes en diferentes subtipos clínicos, evaluar su pronóstico, riesgo de cáncer y posible respuesta al tratamiento [8,9].

Los objetivos del estudio fueron describir las características clínicas y de laboratorio en un grupo de pacientes con diagnóstico de MII, describir la frecuencia de anticuerpos asociados y anticuerpos específicos de miopatías y explorar la asociación entre presencia de anticuerpos con manifestaciones clínicas de la enfermedad.

**Tabla I.** Número de pacientes según niveles de enzimas musculares en dermatomiositis y polimiositis.

Enzimas musculares	Nivel respecto al valor de referencia	Dermatomiositis (n=24)	Polimiositis (n=22)	p
CK*	Normal	7	1	0,0490
	Aumentada 2 a 3 veces	4	4	
	Aumentada 4 a 7 veces	1	4	
	Aumentada >7 veces	12	13	
Aldolasa*	Normal	5	1	0,1818
	Aumentada	15	18	
	Dato faltante	4	2	
TGO*	Normal	10	4	0,1040
	Aumentada	12	18	
	Dato faltante	2	0	
TGP*	Normal	9	4	0,1854
	Aumentada	13	17	
	Dato faltante	2	1	
LDH*	Normal	6	2	0,2431
	Aumentada	16	18	
	Dato faltante	2	2	

► CK, creatinquinasa; LDH, lactato deshidrogenasa; TGO, aspartato amino transferasa; TGP, alanino amino transferasa; \*, El único paciente con miopatía necrotizante tuvo todas las enzimas musculares aumentadas.

## Materiales y métodos

Se incluyeron en forma retrospectiva pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MII que cumplieran criterios de Bohan y Peter y/o criterios ACR/EULAR 2017 [5,6] con historia clínica en el Servicio de Inmunología del Instituto Lanari.

De la revisión de las historias clínicas, se obtuvieron datos demográficos como sexo, edad y etnia; tipo de MII y características clínicas de la enfermedad, como presencia de debilidad muscular, artritis y compromiso cutáneo definido como presencia de rash o de pápulas de Gottron; antecedente de uso previo de estatinas y aparición de cáncer al diagnóstico o durante el seguimiento de la MII. Se consideró compromiso pulmonar, si cursaban con enfermedad intersticial pulmonar (EIP).

## Química clínica

De cada paciente, se seleccionaron de la historia clínica los valores de CK, aldolasa, aspartato amino transferasa (TGO), alanino amino transferasa (TGP) y lactato deshidrogenasa (LDH) correspondientes al diagnóstico. En el laboratorio de química clínica, la muestra de elección para la medición de las enzimas en suero y los ensayos se realizan en un analizador ARCHITEC c4000, excepto la aldolasa, que se mide en forma manual por el método cinético UV (valor de referencia hasta 8 UI/L, RANDOX). Para la CK, se utiliza metodología NAC (N-acetil.L-cisteína), valor de referencia hasta 168 UI/l en mujeres y hasta 200 UI/l en hombres. Para la TGO, se utiliza metodología NADH (sin p-5,-P), valor de referencia hasta 34 U/L y para la TGP, la misma metodología, pero se consideran normales valores hasta 55 U/L. La LDH se realiza según metodología

recomendada por IFCC, valores de referencia hasta 220 U/L.

## Detección de anticuerpos

Para la detección de ANA, se usó la técnica de IFI sobre improntas de células HEp-2 (Kallestad-BioRAD), con una dilución de tamizaje de 1/40. Se informó título y patrón de fluorescencia. Las lecturas fueron realizadas por dos operadores entrenados en forma independiente y a doble ciego. La detección de anticuerpos asociados y específicos se realizó por inmunoblot con un equipo comercial (EUROLINE- Euroimmun) que permite detectar en el suero del paciente la presencia de anticuerpos IgG contra 16 antígenos diferentes, que están adheridos en forma individual en una tira de nitrocelulosa (SSA/Ro52, TIF1 Gamma, SAE1, NXP2, Mi-2 [alfa y Beta], Pm-Scl75, Pm-Scl75100, PL-7, PL-12, Jo1, SRP, Ku, EJ y OJ). Estos antígenos, altamente purificados, son proteínas de origen recombinante, excepto el Jo1 y el MDA5 que corresponden a proteínas nativas purificadas. En un primer paso, las tiras se incuban con los sueros de los pacientes. Si la muestra es positiva, el complejo antígeno - anticuerpo, se revela en una segunda incubación con un conjugado marcado con enzima, que cataliza una reacción de color.

## Análisis estadístico

Los resultados se informaron como media y desvío estándar o mediana y rango para variables numéricas y como porcentajes en las variables categóricas. Para comparar proporciones, se usó prueba exacta de Fisher y para variables numéricas, test de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron con Stata 11.0.

**Tabla II.** Pacientes con miopatías inflamatorias autoinmunes según resultados de anticuerpos antinucleares, anticuerpos asociados y anticuerpos específicos.

Anticuerpos	MII total*(n=47)	Dermatomiositis (n=24)	Polimiositis (n=22)
<i>Antinucleares</i>			
ANA +	25	15	10
ANA -	21	9	11
<i>AEM positivos</i>			
Jo 1	5	0	5
PL 12	4	2	2
PL 7	1	1	0
OJ	2	0	2
MI 2	8	8	0
SRP	2	0	2
TIF 1 $\gamma$	2	2	0
MDA 5	2	2	0
<i>AAM</i>			
SSA/Ro(52)	6	2	4
Pm-Scl	1	1	0

► ANA, anticuerpos antinucleares; AAM, anticuerpos asociados; AEM, anticuerpos específicos; \*, El único paciente con miopatía necrotizante fue negativo para ANA, AEM y AAM.

## Resultados

Se analizaron los datos de 47 pacientes, 34 mujeres y 13 varones. La mediana de edad al diagnóstico fue de 48,9 años [rango 19,2-84,9]; 29 eran caucásicos y 17, mestizos. El diagnóstico fue DM en 24 pacientes y PM en 22 pacientes. Un solo paciente tuvo diagnóstico de miopatía necrotizante. En 8 pacientes, la MII coexistió con otra enfermedad: en 5 pacientes coexistió con esclerodermia, en 2, con artritis reumatoidea y en un paciente, con lupus eritematoso sistémico.

Se encontró que 39 pacientes con MII (83,0 %) tenían niveles de CK aumentados y 8 cursaron con CK normal. En la tabla I, se muestran los niveles de CK, aldolasa, TGO, TGP y LDH hallados en los pacientes con DM y PM. Se observó que 17 pacientes con DM (70,8 %) y 21 (95,5 %), con PM presentaban CK aumentada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de la aldolasa, TGO, TGP o LDH entre DM y PM.

Los ANA fueron positivos en 25 pacientes (53,2 %), 15 pacientes con DM (62,5 %) y 10 (45,5 %), con PM ( $p=0,335$ ). En 26 pacientes (55,3 %), se detectó presencia de AEM; el 62,5% en DM y en 50% en PM. Seis pacientes (12,3 %) presentaron AAM positivos. En la tabla II, se muestran la cantidad de pacientes con ANA, AAM y AEM positivos. El AAM más frecuente fue el anti-SSA/Ro52. El AEM más frecuente fue el anti-Mi2 y solo estuvo presente en pacientes con DM. El anti-Jo1 fue positivo en 5 pacientes y otros antisintetasa, como PL7-PL12-OJ, fueron positivos en 7 pacientes. El único paciente con miopatía necrotizante tuvo ANA, AEM y AAM negativos.

En esta serie, 6 pacientes tenían AAM. Se encontró el anti-SSA/Ro(52) y anti-PM-Scl. En la tabla III, se describen características clínicas, niveles de enzimas y ANA, según el AEM presente. Se encontró uso previo de estatinas en 7 pacientes (2 con DM, 4 con PM y en 1 miopatía necrotizante), solo 2 pacientes tuvieron AEM (uno con Jo1 y el otro tenía anti-Mi2).

En 3/47 pacientes (6,0%) se desarrollaron neoplasias: dos tenían DM y la neoplasia se diagnosticó al inicio de la MII; el otro paciente tenía PM y la neoplasia se desarrolló durante el curso de la enfermedad. Ninguno de los tres pacientes fue positivo para los anticuerpos estudiados.

## Discusión

Las enzimas musculares y el laboratorio inmunológico juegan un rol fundamental en el estudio de pacientes con sospecha de MII. En esta serie, se encontró que el 83,0 % de los pacientes tenían niveles aumentados de CK y más de la mitad de los pacientes tuvieron niveles siete veces mayores que el valor de referencia. Este hallazgo coincide con lo descrito en la bibliografía, que estima que el 85 - 90 % de los pacientes con MII cursan con CK aumentada [3,4], principalmente a expensas de la fracción CK-MM, que es liberada específicamente por el músculo esquelético. La magnitud con que aumenta CK refleja el grado de injuria muscular y se considera buen marcador de miositis [3]. La medición seriada de los niveles de CK y de otras enzimas musculares podría ser de utilidad para el seguimiento clínico de estos pacientes.

El 82,9 % de los pacientes estudiados tenía aldolasa au-

**Tabla III.** Características clínicas y parámetros de laboratorio en pacientes con miopatías inflamatorias autoinmunes.

AEM Positivo	Jo 1 (n=5)	PL12 (n=4)	PL7 (n=1)	OJ (n=2)	Mi2 (n=8)	MDA5 (n=2)	TIF 1 $\gamma$ (n=2)	SRP (n=2)
Polimiositis	5	2	0	2	0	0	0	2
Dermatomiositis	0	2	1	0	8	2	2	0
Uso de estatinas	1	0	0	0	1	1	0	0
<i>Clínica</i>								
Rash	0	2	1	0	8	1	2	0
EIP	4	2	0	0	0	2	0	1
Artritis	3	2	0	1	2	1	0	0
<i>Laboratorio</i>								
CPK aumentada	5	2	1	2	8	0	1	2
Aldolasa aumentada	5	1	1	2	5*	1	2	2
TGO aumentada	5	1	0	2	6**	1	1	2
TGP aumentada	5	2	0	2	6**	1	1	2
LDH aumentada	5	3	1	2	6**	2	1	2
ANA positivo	2	2	1	1	6	0	2	1

► AEM, anticuerpos específicos; EIP, enfermedad intersticial pulmonar; CPK, creatina-fosfocinasa; TGO, aspartato-aminotransferasa TGP, alanina-aminotransferasa; LDH, lactato-deshidrogenada; ANA, anticuerpos antinucleares; n, número de pacientes; \*, pacientes con Mi2 (+) tiene dato faltante de aldolasa; \*\*pacientes con Mi2 (+) tiene dato faltante de TGO, TGP y LDH.

mentada; el 68,9 %, aumento de TGO; el 70,4%, de TGP y el 81,4 %, aumento de LDH. Estos datos coinciden con lo reportado en la bibliografía respecto del aumento de la actividad de estas enzimas en MII [3]. Diferentes estudios describen que el aumento de la actividad de la aldolasa, TGO, TGP y LDH ocurre con menor frecuencia que el aumento de CK, considerando la CK como la enzima muscular más frecuentemente aumentada en el suero de los pacientes con miositis [3,4]. Sin embargo, en esta serie, no se observaron diferencias entre el porcentaje de pacientes que tenían aumentada la CK con respecto al porcentaje de pacientes que cursaban con aumento de aldolasa, TGO, TGP y LDH. Tampoco se pudo comparar la magnitud del aumento de actividad de la CK versus la magnitud del aumento de las otras enzimas evaluadas. En esta serie, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de CK, aldolasa, TGO, TGP y LDH y el tipo de MII.

Los valores de referencia, la metodología y la reproducibilidad de los ensayos que miden las enzimas musculares pueden diferir entre los distintos laboratorios clínicos, aun utilizando las mismas plataformas para su medición. Estas enzimas también aumentan en miopatías no autoinmunes (miopatías tóxicas, metabólicas, endócrinas, distrofias) y por otras causas que no son miositis. Para que la determinación de enzimas musculares aporte información útil para el seguimiento de un paciente con MII, debería medirse siempre en un mismo laboratorio e interpretarse en el contexto clínico de cada paciente. Otras determinaciones del laboratorio clínico, como creatinina o mioglobina, también pueden aportar información valiosa, pero no fueron evaluadas en estos pacientes [3,4].

Diferentes estudios describen que la autoinmunidad está involucrada en la patogénesis de las MII [7]. En esta serie, el 53 % de los pacientes fueron ANA positivos por IFI con diferentes títulos y patrones de fluorescencia. Este porcentaje coincide con lo reportado por otros autores [7,8] y el valor relativamente bajo puede explicarse porque la IFI es una técnica con baja sensibilidad para detectar los anticuerpos presentes en MII, razón por la cual es recomendable evaluar AAM y AEM por otras técnicas [8].

Diferentes metodologías, como inmunoprecipitación, contrainmunolectroforesis, inmunodifusión y ELISA caseiros han sido utilizadas en investigación básica para detectar AAM y AEM [2,7,8]. En este estudio, se utilizó un inmunoblot comercial, que detecta la mayor parte los AAM y AEM descriptos a la fecha en pacientes con MII. El 55,3% de los pacientes presentaron AEM positivos y el 12,3 %, AAM positivos.

El anti-Mi2 fue el AEM más frecuente. Este anticuerpo presenta dos isoformas (Mi2  $\alpha$  y Mi2 $\beta$ ), está dirigido contra un complejo helicasa nucleosoma del núcleo celular y está descripto en el 2-45 % de los pacientes adultos con DM [10]. En este estudio, el Mi2 solo fue positivo en DM y todos los pacientes presentaron las manifestaciones cutáneas típicas de la DM.

Diferentes estudios describen que el anti-Jo1 está pre-

sente entre el 9-24 % de los adultos con MII y es el AEM más frecuente. El target antigénico del anti-Jo1 es una histidil-tRNA sintetasa, una de las aminoacil- tRNA sintetisas del citoplasma celular.

Actualmente, están descriptos ocho anticuerpos antisintetasa: el anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, el anti-Ha, anti-Zo y el antiKS (los últimos tres anticuerpos aún no pueden detectarse a nivel asistencial) [8,11]. En esta serie, el anti-Jo1 fue el AEM más frecuente en pacientes con PM y su presencia se asoció a enfermedad intersticial pulmonar. En siete pacientes, se detectaron otros anticuerpos antisintetasa no anti-Jo1. Estos anticuerpos estuvieron presentes en 3 pacientes con DM y en 4 pacientes con PM. La mitad de los pacientes con anti-PL12 positivo mostraron niveles de CK, aldolasa, TGO, TGP y LDH dentro del rango normal.

El anti-MDA5 está dirigido contra una proteína citoplasmática asociada a la diferenciación del melanoma [10]. Este anticuerpo se incluye entre los específicos de DM y se asocia a la DM clínicamente amiofática y a enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva. El anti-TIF1 Gamma está dirigido contra una proteína de 155 kDa del factor de transcripción 1  $\gamma$ . Las proteínas de la familia TIF1 están involucradas en numerosas vías celulares, incluida la proliferación celular, la apoptosis y la inmunidad innata [10].

El anti-TIF1 es un anticuerpo específico DM con una frecuencia en adultos del 13-31%. Un metanálisis [12] demostró que, en adultos, anti-TIF1 $\gamma$  tiene una sensibilidad para diagnosticar miositis asociada al cáncer del 78 % [(IC95%: 45-94 %], con una especificidad del 89 % (IC95%: 82-93 %).

En esta serie, anti-MDA5 y anti-TIF1 $\gamma$  solo se detectaron en DM. Los dos pacientes con MDA5 positivo tenían DM amiofática y presentaron enfermedad intersticial pulmonar. Los dos pacientes con anticuerpos anti-TIF1 $\gamma$  positivos no desarrollaron neoplasias al término de este estudio.

Los anticuerpos antipartículas de reconocimiento de señales (anti-SRP) están dirigidos contra un complejo citoplasmático involucrado en el reconocimiento y transporte de proteínas sintetizadas al retículo endoplásmico [7,8]. En este estudio, se encontró anti-SRP en dos pacientes con PM. El anti-SRP y los anti 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCR) están descriptos en miopatía necrotizante inmunomediados [13]. Este estudio incluyó un paciente con miopatía necrotizante y fue negativo para todos los anticuerpos estudiados.

El anti-PM-Scl y el anti-SS/ARo[52] fueron los AAM más frecuentes en esta serie. Los AAM están descriptos en el 20 % de los adultos con miositis y diferentes autores describen que la presencia de AAM también clasifica variantes de cada subtipo clínico de MII, que pueden asociarse a mejor pronóstico (anti PMScl) o peor pronóstico (anti SSA/Ro[52] junto al anti-Jo1) [7,8].

El laboratorio clínico, a través de los niveles de las enzimas y la detección de anticuerpos, constituye una herramienta que brinda información valiosa y clínicamente útil para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MII.

**Referencias bibliográficas**

- [1]. Dalakas M. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015; 372(18): 1734-47.
- [2]. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52: 1-19.
- [3]. Rider LG, Miller FW. Laboratory evaluation of the inflammatory myopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2(1): 1-9.
- [4]. Targoff I. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(4): 859-90.
- [5]. Bohan A, JB P. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 403-7.
- [6]. Lundberg IE, Tjárnlund A, Bottai M, et al. European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1955-64.
- [7]. Mc Hugges N, Tansley, S. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev/Rheuman* 2018; 14: 290-302
- [8]. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016; 280: 8-23.
- [9]. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 662-73.
- [10]. Fujimoto M, Watanabe, R, Ishitsuka Y. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28(6): 636-44.
- [11]. Yura H, Sakamoto N, Satoh M, et al. Clinical characteristics of patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody positive idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2017; 132:189-94.
- [12]. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:523-32.
- [13]. Pinal-Fernández I, Mammena A. Spectrum of immune-mediated necrotizing myopathies and their treatments. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28:619-24.