

Anticuerpos en Miopatías Inflammatorias Idiopáticas

VICTOR REDONDO N.

Becado de Reumatología, Unidad de Reumatología, Hospital San Juan de Dios

Palabras clave:

Miositis
autoinmunidad
cáncer

Keywords:

myositis
autoimmunity
cancer

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) comprenden un grupo de enfermedades multisistémicas de baja prevalencia que afectan tanto adultos como a niños, con manifestaciones clínicas variables como lo son: debilidad muscular de predominio proximal, alteraciones cutáneas (pápulas de Gottron, signo del chal, úlceras cutáneas), artritis, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPD), calcinosis y malignidad; enmarcadas en diferentes subtipos clínicos. Se cree que la autoinmunidad tiene un papel clave en la patogénesis de estas enfermedades y como tal se han identificado autoanticuerpos en más del 50% de los pacientes con MII (algunos específicos y otros relacionados a miositis), lo cual ha permitido clasificar diferentes características fenotípicas e histológicas de estas enfermedades al igual de reconocer diferentes patrones de respuesta a tratamiento y factores pronósticos.

En esta revisión mencionaremos los autoanticuerpos más conocidos en relación a las miopatías inflamatorias idiopáticas, incluida la identificación de anticuerpos asociados con las miopatía necrotizantes autoinmunes (MNA), la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) y la asociación miositis - cáncer.

Antibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathies

SUMMARY

The Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) comprise a group of low prevalence multisystemic diseases that affect both adults and children, with variable clinical manifestations such as muscular weakness of predominantly proximal, skin alterations (Gottron papules, sign of the shawl, skin ulcers), arthritis, diffuse interstitial lung disease (ILD), calcinosis and malignancy; framed in different clinical subtypes. It is believed that autoimmunity plays a key role in the pathogenesis of these diseases and as such autoantibodies have been identified in more than 50% of patients with IIM (some specific and others related to myositis), which has allowed to classify different phenotypic characteristics and histological of these diseases as well as recognizing different patterns of response to treatment and prognostic factors.

In this review we will mention the most known autoantibodies in relation to idiopathic inflammatory myopathies, including the identification of antibodies associated with autoimmune necrotizing myopathies (ANM), inclusion body myositis (IBM) and the myositis - cancer association.

correspondencia

Victor Manuel Redondo Niebles
E-mail: vicmareni@hotmail.com

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes sistémicas de baja prevalencia que suelen presentar miositis, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas como lo son: debilidad muscular de predominio proximal, alteraciones cutáneas (pápulas de Gottron, signo del chal, úlceras cutáneas), artritis, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPD), calcinosis y malignidad.

En los últimos años se han identificado la presencia de autoanticuerpos, los cuales pueden estar presentes en más del 50% de los pacientes con MII, dándole espacio a la autoinmunidad como factor clave en la patogénesis, pronóstico y diferenciación fenotípica en este grupo de enfermedades. Estos autoanticuerpos se diferencian en anticuerpos específicos de miositis (AEM) y anticuerpos asociados a miositis (AAM) ⁽¹⁾.

Los criterios de clasificación y diagnóstico actuales de las MII (Bohan A y Peter J, 1975 y Dalakas, 1992) incluyen una variedad de pruebas diagnósticas como lo son la biopsia muscular, la electromiografía y las enzimas musculares, no contando con la presencia de autoanticuerpos en dichos criterios, lo que ha llevado al desarrollo de nuevos sistemas de clasificación clínico-serológicos ⁽²⁻³⁾. Dentro de los nuevos criterios de clasificación de las MII - ACR/EULAR 2017 se ha establecido la medición del autoanticuerpo-Jo1 (anti-histidil-RNAt-sintetasa) por ser el de mayor prevalencia y de mejor reproducción en la práctica clínica ⁽⁴⁾.

Anticuerpos Específicos de Miositis (AEM)

Anticuerpos anti-MI 2

El Mi-2 es una helicasa nuclear con función reguladora de la transcripción. Los anti Mi-2 están dirigidos contra la fracción antigénica Mi-2 beta, la cual es un componente del complejo de remodelación-desacetilasa nucleosoma (NuRD) involucrado en la regulación de la transcripción y la expresión génica ⁽⁵⁾.

Los anti Mi-2 se encuentran en alrededor del 10%-30% de los pacientes con MII y se asocian preferentemente con DM, siendo las características clínicas clásicas: pápulas de Gottron, erupción en heliotropo, signo del chal, fotosensibilidad e hipertrofia cuticular ⁽⁶⁾. La presencia

de anticuerpos anti Mi-2 se asocia con un bajo riesgo de malignidad y EPD, y en general, confieren buen pronóstico y una respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor ⁽³⁾.

Anticuerpos Antisintetasas (anti-AS)

Las antisintetasas (AS) son un grupo de enzimas citoplasmáticas encargadas de catalizar la unión de un aminoácido específico a su ARNt relacionado, durante la síntesis de proteínas.

Los anticuerpos dirigidos contra estas enzimas (anti-AS) interactúan con epítopes en regiones conservadas de la enzima, para inhibir su actividad ⁽³⁾. Los anti-AS son altamente específicos pudiéndose detectar antes de la primera manifestación clínica ⁽⁷⁾.

Actualmente se conocen 20 AS, de las cuales se han identificado ocho anticuerpos dirigidos a diferentes AS (Tabla 1); es probable que las doce ARNt sintetetasas restantes también tengan un rol antigénico lo cual aún estaría por identificar. Los anti-AS son los autoanticuerpos más comunes dentro de los AEM y se identifican en 35%-40% de pacientes con MII, siendo más prevalente el Jo -1 el cual puede encontrarse en alrededor del 9%-24 % de pacientes con MII ⁽⁸⁾.

La presencia de anti-AS constituyen parte del Síndrome Antisintetasa (SAS) con características clínicas que incluyen: miositis, EPD, artritis, fiebre, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud ⁽⁹⁾.

Los anti- Jo-1 (la antisintetasa más común) están asociados con un mayor riesgo de miositis que las antisintetasas no Jo-1, siendo la EPD más predominante es estas últimas ⁽³⁾.

Anticuerpos específicos de dermatomiositis

Dentro de los AEM se ha determinado un grupo de autoanticuerpos específicos relacionados con la presencia de dermatomiositis (DM) (Tabla 2) ⁽¹⁰⁾. Estos autoanticuerpos están asociados con la presencia de distintos síndromes clínicos, dentro de los cuales podemos observar la presencia de manifestaciones cutáneas, EPD y malignidad; por lo tanto la DM es ahora considerada como una condición heterogénea de síndromes característicos asociados con la presencia de autoanticuerpos específicos. Esto podría indicar que la categorización serológica de la DM con fines clínicos y pronósticos se convierta en rutina a medida que aumente su disponibilidad en la práctica clínica.

Tabla 1.
Anticuerpos Antisintetasa con su respectiva ARNt Antisintetasa y sus principales manifestaciones clínicas

Anticuerpo Antisintetasa	ARNt sintetasa	Manifestaciones Clínicas
Anti-Jo 1	Histidina	PM, DM + EPD
Anti -PL-7	Treonina	PM, DM + EPD
Anti-PL-12	Alanina	EPD > miositis
Anti-EJ	Glicina	PM > DM + EPD
Anti-OJ	Isoleucina	EPD + PM/DM
Anti-KS	Asparagina	EPD > miositis
Anti-Zo	Fenilalanina	EPD + PM/DM
Anti-Ha	Tirosina	EPD + PM/DM

J. Tieu, Lundberg IE, Limaye V. Idiopathic inflammatory myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 3:149-68.

Tabla 2.
Autoanticuerpos específicos de dermatomiositis

MDA -5 (<i>melanoma differentiation-associated protein 5</i>)
Anti -SAE (<i>small ubiquitin-like modifier activating enzyme</i>)
Anti - TIF-1γ (anticuerpos dirigidos al factor intermediario transcripcional-1Y)
Anti NXP-2 (<i>Anti -protein nuclear matrix protein-2</i>)

MDA- 5 (*melanoma differentiation - associated protein 5*)

La presencia de anticuerpos MDA-5 ocurre alrededor del 20% -30 % de los pacientes con DM asiáticos y con menor frecuencia en pacientes caucásicos ⁽¹¹⁾. Se asocian a la presencia de dermatomiositis amiopática (*clinical amiopatic dematomiositis - CADM*) de ahí su anterior nombre (anti-CADM) ⁽¹²⁾, además de la presencia de EPD rápidamente progresiva; manifestaciones cutáneas (ulceras, pápulas de Gottron, paniculitis); ulceras orales y artritis ⁽⁶⁾; motivo por el cual ha sido propuesto como "Síndrome Dermato-Pulmonar" ⁽⁸⁾.

Hoshino *et al* compararon las características clínicas de 21 pacientes con anti-MDA5 positivos con 61 pacientes con DM sin este anticuerpo, e informaron una alta incidencia de EPD (en su gran mayoría de evolución rápidamente progresiva), asociación con neuromediastino y menos frecuencia en la elevación de creatinquinasa (CK) ⁽¹³⁾. En un estudio en EE. UU. realizado de pacientes con DM la presencia de anti-MDA 5 se asoció con mal pronóstico y menor supervivencia ⁽¹⁴⁾.

Anti-SAE (*small ubiquitin-like modifier activating enzyme*)

La proteína SAE está implicada en la conjugación post-traduccional de proteínas, se observan en alrededor del 8% de los pacientes adultos con DM ⁽⁶⁾. Estos anticuerpos se asocian con disfagia y severidad de las manifestaciones cutáneas, pero generalmente confieren un buen pronóstico ⁽¹⁵⁾.

Los autoanticuerpos anti-SAE no se relacionan con malignidad o EPD, sin embargo, en cohortes europeas se ha observado una baja prevalencia que varía desde el 0% al 18% y con mucha más frecuencia en estudios asiáticos con prevalencia de hasta el 50%, lo que indicaría una correlación clínica variable en el contexto racial de este anticuerpo ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Miositis y cáncer

La asociación entre DM y malignidad fue descrita por primera vez en 1916 por Stertz ⁽¹⁸⁾, quien retrató a un paciente con eritema en heliotropo, debilidad muscular proximal y carcinoma gástrico. El mismo año, Kankeleit describió un caso de miositis que ocurre en relación a la presencia de cáncer de mama ⁽¹⁹⁾. Desde entonces, la asociación entre cáncer y miositis ha sido ampliamente reportada en la literatura médica, reconociendo diferentes factores de riesgo dentro de los cuales se encuentra la determinación de algunos autoanticuerpos (Tabla 3); sin embargo, existen variaciones significativas entre los diferentes estudios con respecto al riesgo de cáncer en pacientes con MII.

La presencia de MII y cáncer se asocia a mayor mortalidad que los pacientes con solo MII, siendo esta en la mayoría de los casos asociada a la malignidad en sí misma ⁽²⁰⁻²¹⁾. Es ampliamente conocido el concepto de miositis como síndrome paraneoplásico, respaldado por la evidencia científica de casos en los que la mejoría de la

Tabla 3.
Factores de Riesgo para Malignidad en Pacientes con MII

Riesgo Incrementado		Riesgo Disminuido
Demográficas	Edad avanzada al diagnóstico Sexo masculino Tabaco	Edad temprana EPID Artritis
Compromiso cutáneo	Vasculitis leucocitoclástica Necrosis cutánea Terapia refractaria	Raynaud ANA (+) Ac Jo 1 (+)
Compromiso muscular	Disfagia Rápida progresión	
Biopsia Muscular	Patrón atípico	
Laboratorio	Parámetros inflamatorios elevados (VHS – PCR). CK muy elevada Marcadores tumorales elevados Anti TIF – 1 gamma positivo Anti NXP -2 positivo	

Tiniakou E, Mammen, Andrew L. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2017; 52 Feb (1):20-33.

miositis se produjo acorde con el tratamiento de la malignidad, y en otros casos, su empeoramiento con la recurrencia de esta ⁽²²⁻²⁶⁾. En la búsqueda de autoanticuerpos específicos de miositis se ha encontrado asociación de algunos de estos con un mayor riesgo de malignidad; entre los autoanticuerpos mas conocidos están: la proteína-2 de matriz nuclear (NXP-2) y los anticuerpos dirigidos al factor intermediario transcripcional-1Y (TIF1 Y).

Anti - TIF-1γ (anti - anti-transcription intermediary factor 1γ)

Inicialmente reconocidos como anticuerpos contra la proteína nuclear p 155 ⁽²⁷⁾, Targoff *et al* identificaron la proteína de 155 kD como el factor intermediario de transcripción de la proteína nuclear 1 γ ⁽²⁸⁾. Estos anticuerpos se dirigen a TIF1Y y se detectan en 20%-30% de los pacientes con DM, con una fuerte asociación a malignidad

en la DM del adulto a diferencia de la DM Juvenil ⁽²⁹⁾, presentado una sensibilidad del 89% y una especificidad de 70% ^(6, 29). Esto hace que la determinación de los anti-TIF-1γ sean una herramienta importante para determinar el riesgo de cáncer en los pacientes con DM.

Anti NXP-2 (anti -protein nuclear matrix protein-2)

Es una proteína de la matriz nuclear de 140 kDa (a veces denominado anti-MJ) identificada inicialmente como un autoanticuerpo específico de DM especialmente en la variedad juvenil (DMJ) sin asociación con malignidad en este grupo de pacientes, pero sí con la presencia de calcinosis ^(30 - 31). La presencia de este autoanticuerpo está alrededor del 1% en adultos con MII, sin embargo, la incidencia de malignidad en estos pacientes puede llegar a ser cercana al 40% ⁽³²⁻³⁴⁾. Estos autoanticuerpos están asociados a la presencia de debilidad muscular severa y CK elevada ⁽³⁵⁾.

Miopatías Necrotizantes Autoinmunes (MNA)

Las MNA son poco frecuentes y constituyen un subgrupo de las MII, ya que posee sus propias características histológicas y serológicas que la separan de la PM y DM. Se han identificado varios factores de riesgo que incluyen el uso de estatinas, malignidad y enfermedades del tejido conectivo; mientras que más del 50% son de naturaleza idiopática⁽³⁶⁾. La biopsia es necesaria para el diagnóstico, la cual muestra prominente necrosis, degeneración y regeneración de las fibras musculares con escaso o nulo infiltrado inflamatorio, características patognomónicas de esta entidad. Se han identificado la presencia de dos autoanticuerpos relacionados a las MNA, los cuales son de utilidad en la práctica clínica, los cuales son: El Anti-SRP (anti -Signal Recognition Particle) y El Anti-HMGCR (anti - 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa)⁽³⁷⁾.

Anti-SRP (anti -Signal Recognition Particle)

La SRP es una ribonucleoproteína implicada en la selección de proteínas secretoras en el retículo endoplásmico rugoso, descubierta y aislada por Peter Walter *et al* en 1980. La presencia de anticuerpos anti SRP (anti-SRP) se encuentran en el 4%-6% de los pacientes con MII⁽³⁸⁾. La presencia de anti-SRP se relaciona con la presencia de miopatía necrotizante de rápida progresión, además que se asocian a la presencia de disfagia severa, niveles de CK muy elevados, refractariedad a la terapia inmunosupresora, e incluso se ha planteado como marcador de afectación cardíaca, estando esto último por confirmar⁽³⁹⁾.

Anti-HMGCR (anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa)

Se ha encontrado asociación entre las MNA y la presencia de anticuerpos dirigidos contra la enzima HMGCR, target terapéutico de las estatinas⁽⁴⁰⁾.

El desarrollo de anti-HMGCR está asociado con la presencia de HLA -DRB1 * 11 y está fuertemente relacionado con la exposición a estatinas. Entre los pacientes con miositis los portadores de HLA-DR11 expuestos a estatinas tienen mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-HMGCR (90% VPP)⁽⁴¹⁾.

La presencia de autoanticuerpos anti-HMGCR se caracteriza por un mayor compromiso muscular, niveles elevados de CK y mayor incidencia de cambios miopáti-

cos electromiográficos; además se plantea el rol patogénico de los anti-HMGCR en las MNA, dado que el aumento en los títulos de estos se relaciona con un mayor grado de compromiso muscular y elevación de CK, como también se ha observado mejoría clínica en pacientes con disminución en los títulos de este autoanticuerpo⁽⁴²⁾. Los títulos de anti-HMGCR pueden no solo actuar como una herramienta diagnóstica, sino también como un marcador pronóstico de la enfermedad dado que se ha demostrado que los pacientes con anti-HMGCR tienen buena respuesta al tratamiento inmunosupresor pero observándose cierta tendencia de recaídas con la suspensión de este⁽⁴³⁾.

Miopatía por Cuerpos de Inclusión (MCI)

La miositis por cuerpos de inclusión (MCI) es la miopatía inflamatoria adquirida más común en pacientes mayores de 50 años especialmente en países occidentales, considerada una miopatía degenerativa con inflamación secundaria en lugar de una enfermedad autoinmune primaria. Actualmente sin tratamiento específico, por lo general refractaria al tratamiento inmunosupresor y con altos índices de discapacidad⁽⁴⁴⁾. Recientemente se han identificado el autoanticuerpo anti-cN1A (anti - cytosolic 5'nucleotidase 1), relacionado con la MCI.

Anti-cN1A (anti-cytosolic 5'nucleotidase 1)

El anti-cN1A es un auto antígeno muscular de 43 kDa. Los anti-cN1A tienen alta especificidad para MCI, la cual se ve disminuida en la práctica clínica debida a la superposición de este con otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (20%) y el síndrome de Sjögren (36%). En una cohorte australiana de pacientes con MCI probada histológicamente, 24 de 69 pacientes (34,8%) presentaron anti-cN1A positivos, aunque se ha reportado que la sensibilidad puede llegar a un 70%⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾.

Anticuerpos Asociados a Miositis (AAM)

Entre los autoanticuerpos asociados a miositis los de mayor importancia son: anti-Ro 52, anti PM/ Scl y los anti Ku.

Los anti Ro52 son los AAM más comunes en las MII, pudiéndose encontrar hasta en un 30 % de los casos⁽⁷⁾, teniendo una importante asociación con la presencia de EPD.

Los anti-PM Scl son un subconjunto de anticuerpos antinucleares observados en pacientes con polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), esclerosis sistémica (ES) y síndrome de sobreposición PM / ES. Se relacionan con afectación pulmonar, esofágica, algunas manifestaciones del síndrome antisintetasa (SAS) y en casos de DM con malignidad.

Los anticuerpos anti-Ku se encuentran en hasta 55% de los pacientes con síndrome de superposición de PM / ES. Los pacientes con miositis anti-ku positivas muestran con frecuencia afectación articular, fenómeno de Raynaud y en algunos casos presencia de EPD ⁽⁴⁶⁾.

Conclusiones

Ante la sospecha clínica de enfermedad muscular autoinmune, la determinación del perfil de autoanticuerpos de miositis tiene una utilidad cada vez mayor como biomarcadores diagnósticos y pronósticos, además de permitir una clasificación más objetiva de las MII, lográndose así establecer diferentes síndromes clínicos a diferencia los subtipos tradicionales de PM y DM.

La presencia de DM indica un mayor riesgo de malignidad asociada a diferencia de los pacientes con PM y MCI los cuales tienen un riesgo de malignidad mucho menor. Entre los pacientes con DM, ciertas características clínicas y serológicas confieren mayor probabilidad de malignidad coexistente; estas incluyen edad avanzada, sexo masculino, mayor compromiso cutáneo, refractariedad al tratamiento inmunosupresor y la presencia de autoanticuerpos anti-TIF-1γ y Anti NXP-2.

Aun se requiere de más estudios para la comprensión e identificación del rol patogénico en las MII de estos autoanticuerpos, además de la identificación de nuevos autoanticuerpos específicos especialmente en pacientes seronegativos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:675-80.
2. Targoff IN. Humoral immunity in polymyositis/dermatomyositis. *J Invest Dermatol* 1993; 100:116-23.
3. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, *et al.* Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity* 2006; 39:217-21.
4. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, *et al.* EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report *Arthritis Rheumatol* 2017 69:2271-82.
5. Zhang Y, LeRoy G, Seelig HP, *et al.* The dermatomyositis-specific autoantigen Miz is a component of a complex containing histone deacetylase and nucleosome remodeling activities. *Cell* 1998; 95:279-89.
6. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Cutaneous manifestations in dermatomyositis: key clinical and serological features- a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015:1-10.
7. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, *et al.* Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 :78.
8. Hirakata M, Suwa A, Takada T, *et al.* Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1295- 2303.
9. Love LA, Leff RL, Fraser DD, *et al.* A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:360-74.
10. Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, Danko K. Dermatomyositis - specific antibodies. *Z Rheumatol* 2015; 74:363- 9.
11. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, *et al.* Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res* 2013; 65:1307-15.
12. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, *et al.* Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1571-6.
13. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, *et al.* Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology* 2010; 49:1726-33.
14. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, *et al.* Anti-MDA5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 689-94.
15. Arricone E, Ghirardello A, Rampudda M, *et al.* Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods* 2012; 384:128-34.
16. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity* 2013; 46: 279-84.

17. Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, *et al.* Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 151-3.
18. Sterz G Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* 1916; 53:489.
19. Kankelheit H. Über primäre nichteitrige Polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med* 1916; 120 :335-49.
20. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995; 22:1300-3.
21. András C, Ponyi A, Constantin T, *et al.* Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008; 35:438-44.
22. Masuda H, Urushibara M, Kihara K. Successful treatment of dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the prostate after radical prostatectomy. *J Urol* 2003; 169:1084.
23. Yoshinaga A, Hayashi T, Ishii N, *et al.* Successful cure of dermatomyositis after treatment of nonseminomatous testicular cancer. *Int J Urol* 2005; 12: 593-5.
24. Bonnetblanc JM, Bernard P, Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study. *Dermatologica* 1990; 180:212-6.
25. Tállai B, Flaskó T, György T, Ponyi A, *et al.* Prostate cancer underlying acute, definitive dermatomyositis: successful treatment with radical perineal prostatectomy. *Clin Rheumatol* 2006; 25:119-20.
26. Solomon SD, Maurer KH. Association of dermatomyositis and dysgerminoma in a 16 year old patient. *Arthritis Rheum* 1983; 26:572-3.
27. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, *et al.* A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3682-9.
28. Ferreira JP, Almeida L, Marinho A, *et al.* Anti Ro52 antibodies and interstitial lung disease in connective tissue diseases excluding scleroderma. *ISRN Rheumatol* 2012; 2012; 415272.
29. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas JA, 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.
30. Gunawardena H Wedderburn LR, Chinoy H, *et al.* Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1807-14.
31. Espada G *et al.* Clinical and serologic characterization of an Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. *J Rheumatol* 2009; 36: 2547-51.
32. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, *et al.* Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:710-3.
33. Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, *et al.* Four dermatomyositis-specific autoantibodies anti-TIF1gamma, anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5- in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev* 2014;13: 1211-9.
34. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, *et al.* Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R97.
35. Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:602-8.
36. Khan NAJ, Khalid S, Ullah S. *et al.* Necrotizing Autoimmune Myopathy: A Rare Variant of Idiopathic Inflammatory Myopathies *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2017 Jun 14;5(2):2324709617709031.
37. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 2016 Jul;280(1):8-23.
38. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, *et al.* Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients with out idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004; 50:209-15.
39. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1361-70.
40. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, *et al.* Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63:713-21.
41. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, *et al.* Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve* 2015; 52:196-203.
42. Tansley S, Betteridge Z, Gunawardena H, *et al.* Clinical differences between adult and juvenile dermatomyositis associated with anti-NXP2 autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64: S229.
43. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA *et al.* Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: 96.
44. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, *et al.* Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 2011; 134: 3176-84.
45. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, *et al.* Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 2013; 73:408-18.
46. J. Tieu, Lundberg IE, Limaye V. Idiopathic inflammatory myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 3:149-68.