



Miopatías inflamatorias dermato/polimiositis

Prof. Dr. Juan José Scali

Jefe Unidad de Reumatología, Enfermedades Autoinmunes y Metabólicas Oseas - Hospital Durand - Presidente del Colegio Ibero-Americano de Reumatología



Disclosures

Pfizer

Roche

Bristol Myers Squibb

Biotoscana

Raffo

lilly

Montpellier-UCB

Novartis

Baliarda

TRB Pharma

Glaxo Smith Kline

Finadiet

IVAX TEVA

Genzime

Biogamm

Sandoz

Beta

ABBVIE

Bago

APTISSEN

Richmond

Miopatías Inflammatorias

IDIOPATICAS	INFECCIOSAS	POR FARMACOS
Polimiositis*	Virales	Corticoides
Dermatomiositis*	Bacterianas	Alcohol
PM/DM asociadas a: • Neoplasia • Otra ETC • Vasculitis (juvenil)	Fúngicas <i>Candida</i> <i>Criptococcus</i>	Hipolipemiantes
Miositis: • Por cuerpos de inclusión* • De Células Gigantes • Focal nodular • Osificante • Orbitaria	Protozoos <i>Microsporidia</i> <i>Schistosoma</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Toxoplasma cruzi</i> <i>Tripanosoma</i>	Antibióticos Antimicóticos
Perimiositis eosinofílica recidivante	Parasitarias <i>Equinococcus</i> <i>Trichinella</i>	Otros

Enfermedades Inflamatorias del Músculo Virales

- Adenovirus 2, 21
- Coxsackie virus A9, B1, B2, B3, B4, B5
- Citomegalovirus
- Ecovirus A9
- Virus de Epstein-Barr
- VIH
- Virus de hepatitis B
- VLTH1
- Virus influenza A y B
- Virus de la parotiditis
- Virus de la rubéola
- Virus varicela- zoster

Enfermedades Inflamatorias del Músculo

Bacterianas (piomiositis)

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Clostridium perfringens*
- *Mycobacterium leprae*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Rickettsia*
- Tuberculosis

Polimiositis y Dermatomiositis

Criterios para el Diagnóstico 1975

1. **Debilidad muscular proximal y simétrica**
(cinturas pélvica y escapular, flexores del cuello)
2. **Elevación de enzimas** (CPK, aldolasa, TGP, TGO, DHL)
3. **Electromiografía**
4. **Biopsia muscular**
5. **Alteraciones dermatológicas**

Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis: 1975. N Engl J Med 292: 344–347, 403 – 407

Dermatomiositis Amiopática o sine miositis

Euwer RL, Stonheimer RD.
Amyopathic dermatomyositis: a review.
J Invest Dermatol 100: 124S-127S;
1993.



Dermatomyositis

Clínica



- **Lesiones cutáneas**
 - Acompañan o preceden
 - Eritema en Heliotropo
 - Pápulas de Gottron (eritema escamoso)
 - Eritema malar
 - Eritema "en mantón" (V del cuello hombros espalda)
 - Manos de mecánico (engrosamiento y fisuras palmares)
- **Miopatía**



Manifestaciones PIEL

Pápulas de Gottron (placas rojo-violáceas escamosas sobre prominencias óseas, MCF, IFP o IFD).

***Signo de Gottron** (eritema macular similar al anterior pero que se encuentra sobre los codos, rodillas y tobillos).

***Rash en heliotropo** (área periorbital o párpados superiores de color violáceo y edematoso, menos del 50% DM).

*Fotosensibilidad cutánea con eritema facial o “**signo de la V**” en zona anterior del tórax, el rash facial compromete el pliegue nasolabial y la frente.

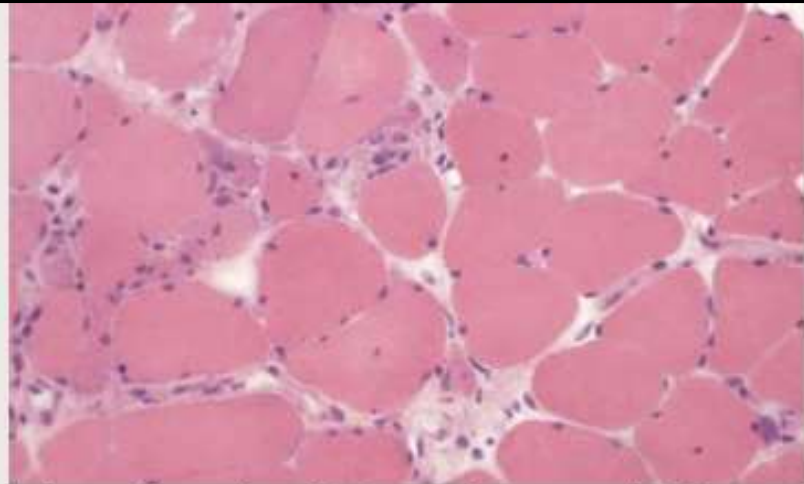
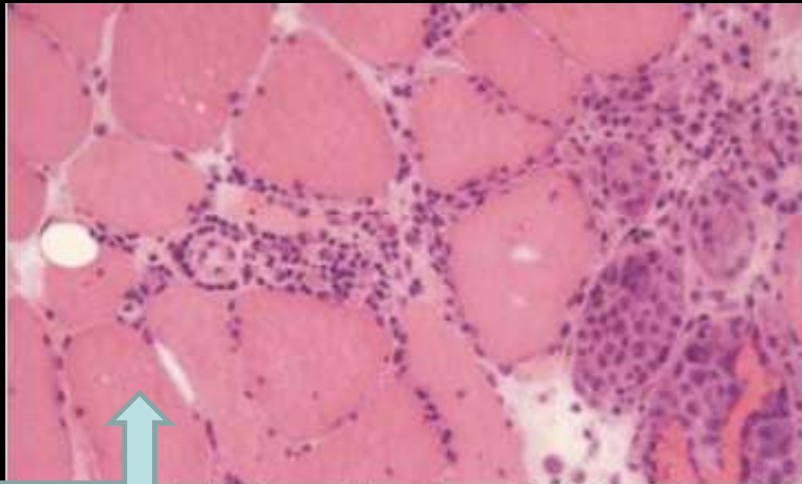
***Signo de Chal** (rash desde la nuca, cuello y parte superior de la espalda).

***Signo de la pistolera** (superficie lateral de los muslos y las caderas).

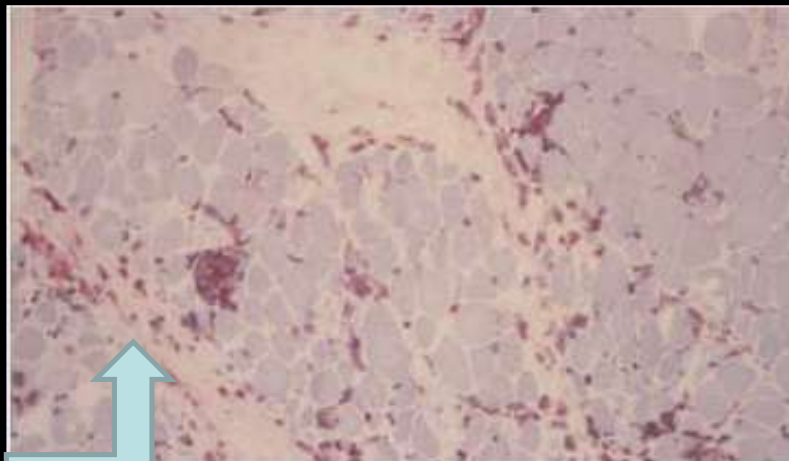
***Hipertrofia cuticular con eritema periungueal, telangiectasias, infartos y dilatación capilar** (aparecen DM y superposición).

***Manos de mecánico** (fisuras y agrietamientos de la piel lateral de los dedos y palmas).

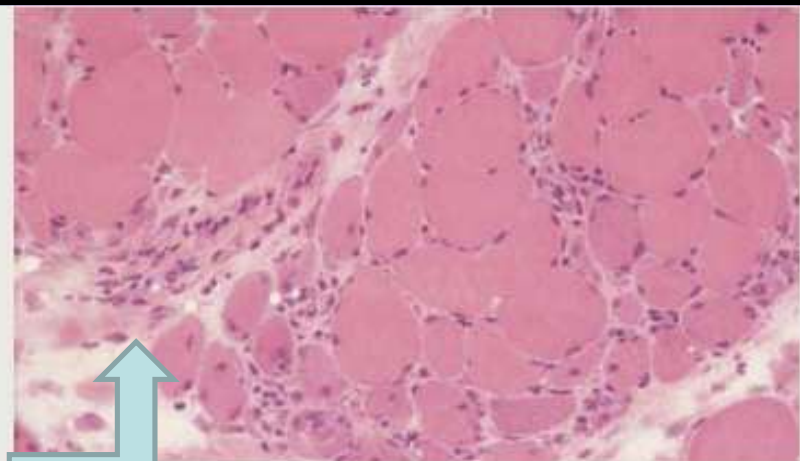




Infiltrados muy llamativos endomisiales, fenómenos de invasión parcial, necrosis y miofagia en pacientes con polimiositis.

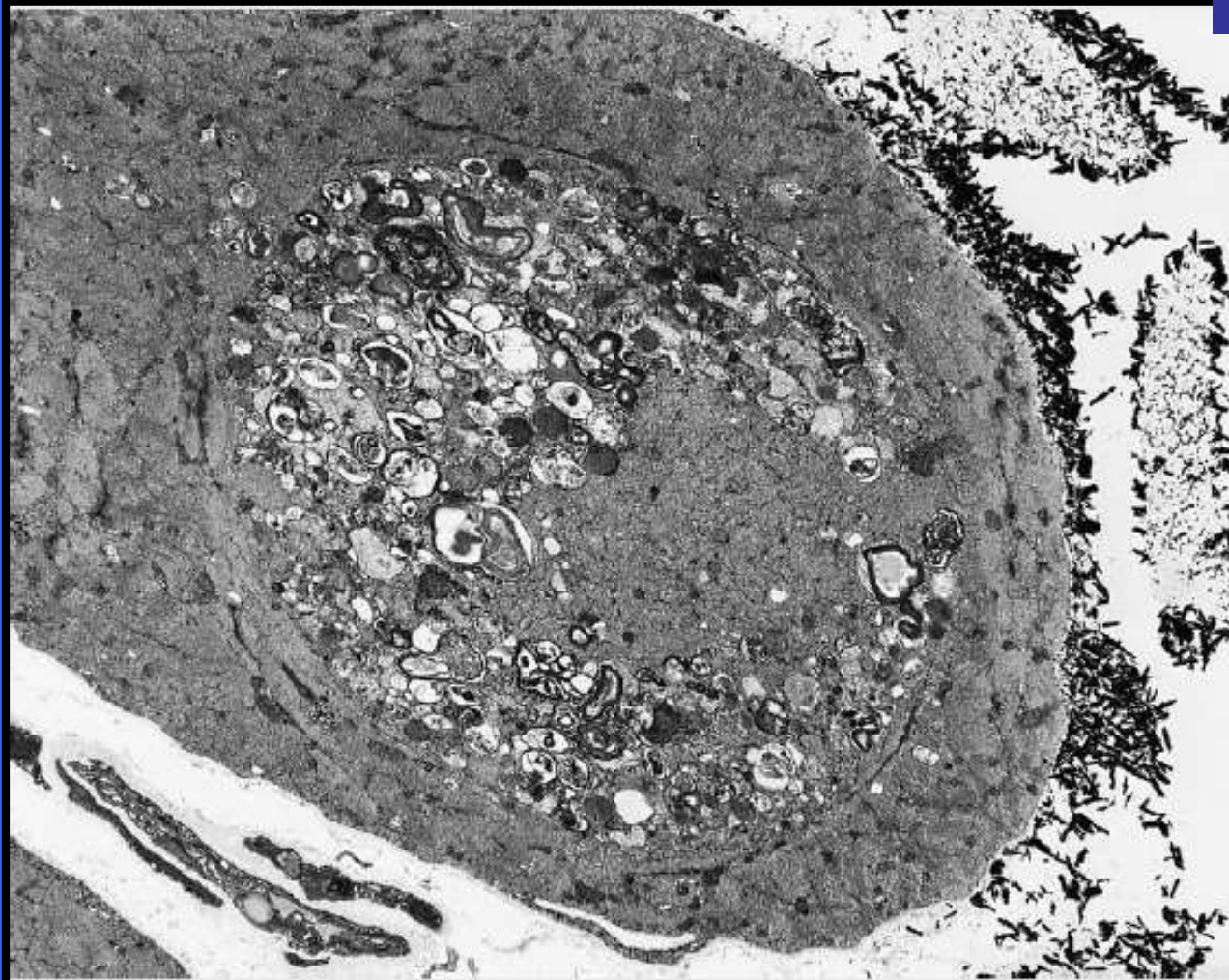


Inmunomarcaje para linfocitos T en un caso de dermatomiositis.

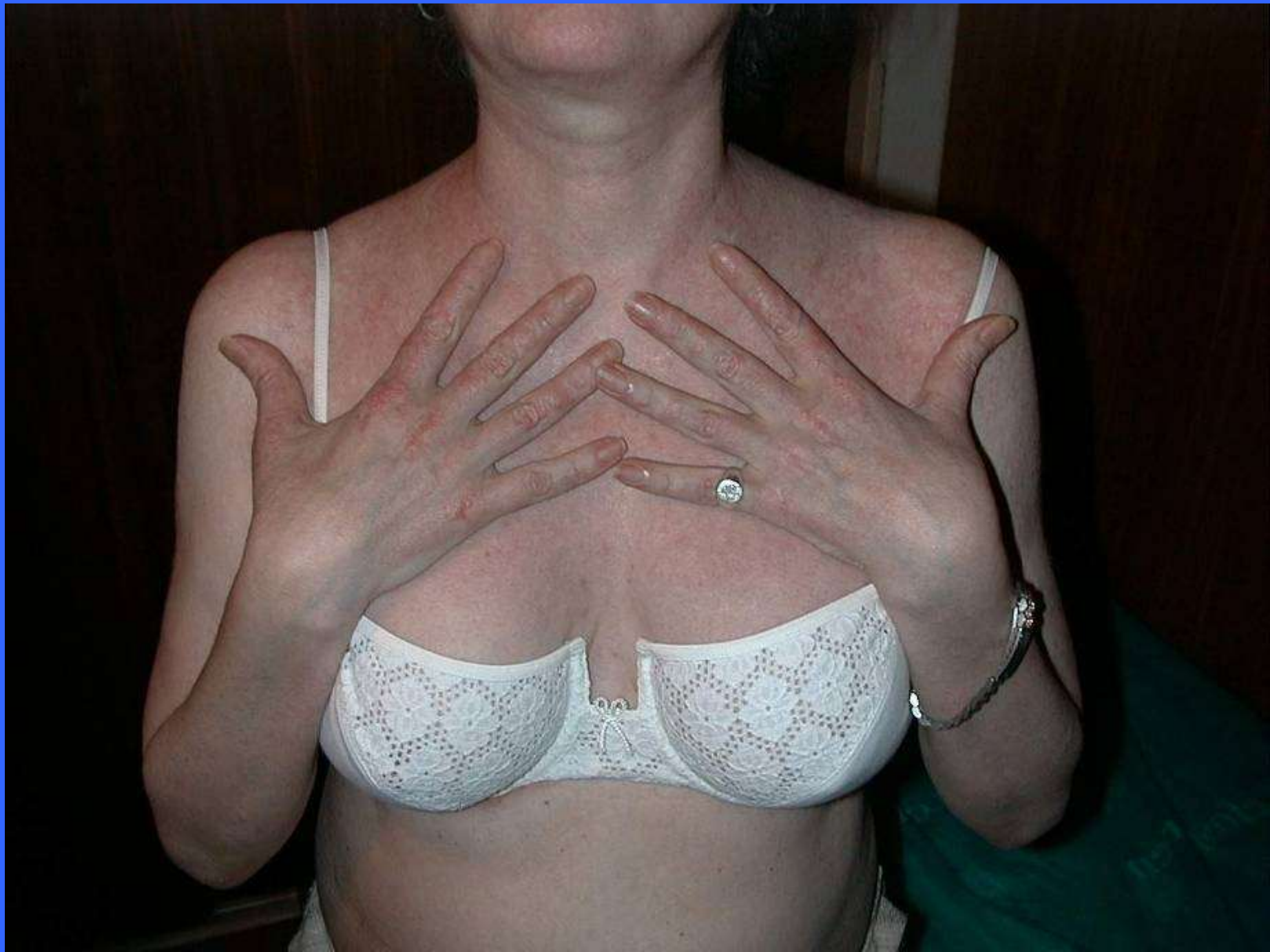


Infiltrados inflamatorios, necrosis, degeneración y atrofia perifascicular muy evidente en dos casos de dermatomiositis.

MCI



Microfotografía electrónica. Cuerpos mielínicos y densos en una "rimmed vacuole" que rodean filamentos en un caso de miositis por cuerpos de inclusión.





Dermatomiositis

Lesiones Menos Frecuentes

- Engrosamiento de las cutículas ungueal
- Telangiectasias peri ungueales
- Capilares dilatados (capilaroscopia)
- Poiquilodermia
- Bullas sub epidérmicas
- Calcinosis (Tardía, niños)
- Otras:
 - Fotosensibilidad, prurito, hiper o hipopigmentaciones, vitíligo, paniculitis



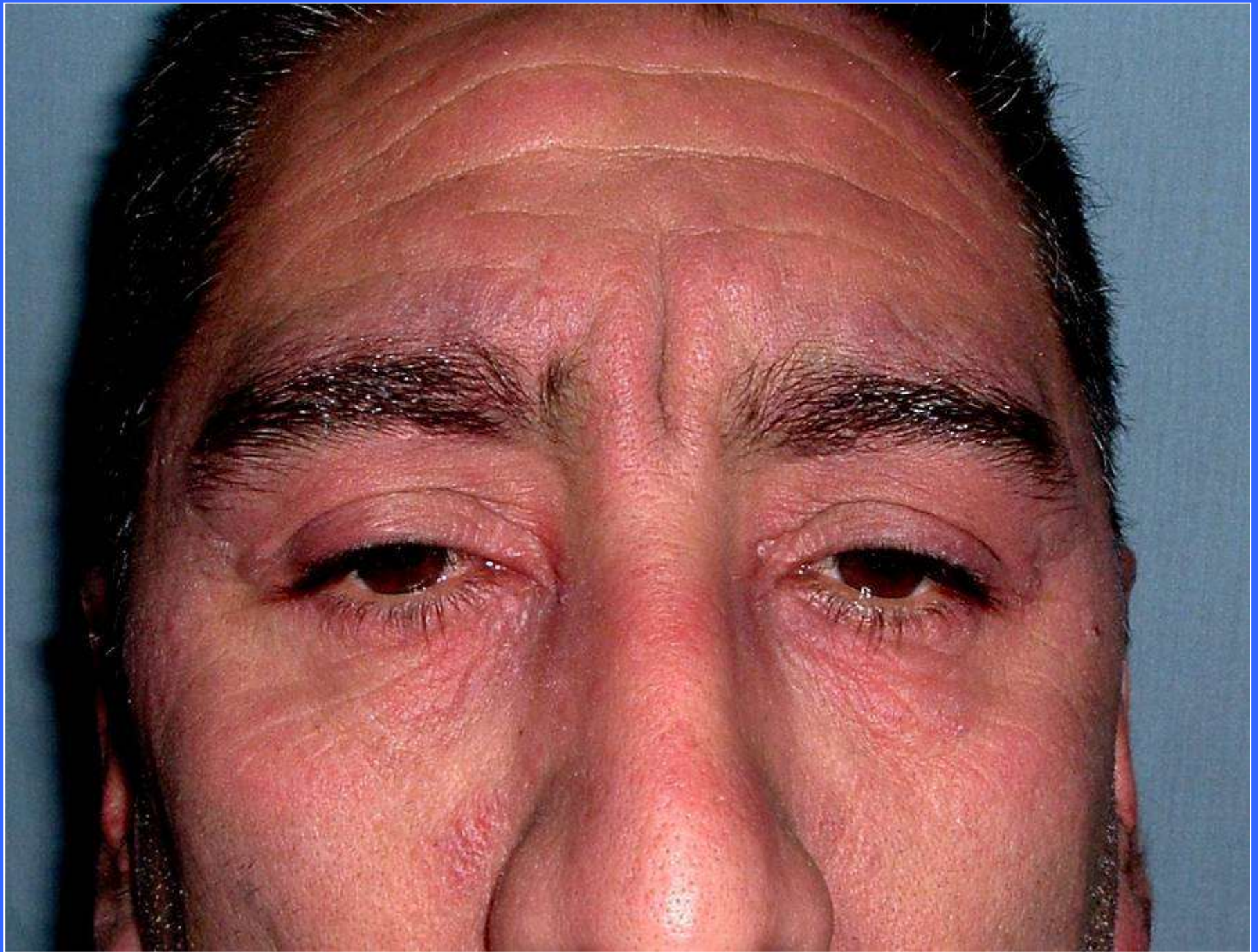
Engrosamiento de las cutículas ungueal
Telangiectasias peri ungueales

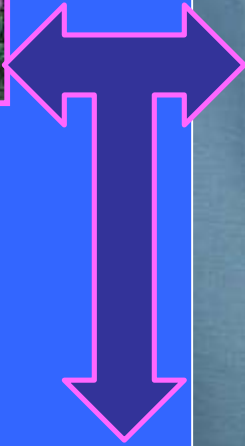
















Miopatías Inflamatorias Idiopáticas

- **Grupo Heterogéneo**
- **Características comunes**
 - Debilidad Muscular Proximal
 - Infiltrado Inflamatorio en el Músculo
 - Curso subagudo-crónico
 - Etiología desconocida
 - Patogenia Mecanismos Autoinmunes e Infección

Miopatías Inflammatorias Idiopáticas

Criterios de Clasificación 2004

- **Criterios de Bohan y Peter ***
 - Sensibilidad 70-100%
 - Especificidad 93%
- Auto anticuerpos específicos
- Resonancia Magnética Nuclear
- Respuesta al Tratamiento

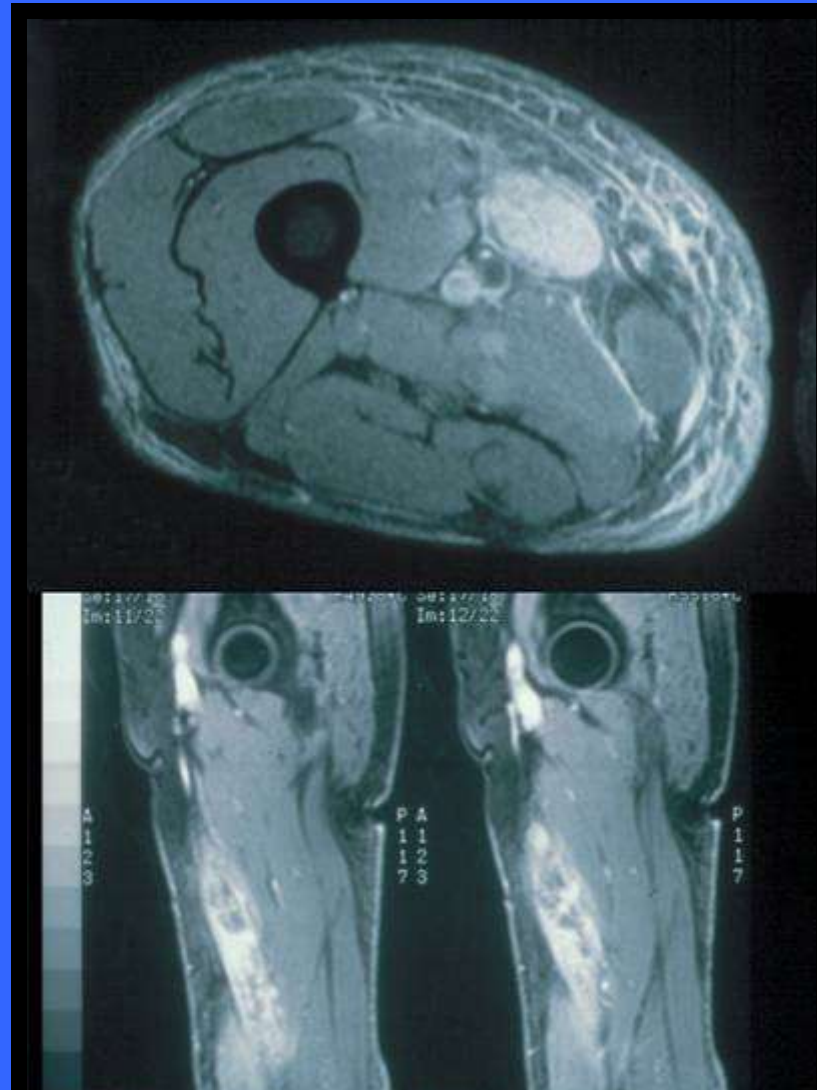
* Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 292: 344-347 y 403-407; 1975

* Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol 9:527-535; 1997

Dermatomyositis: tensa, calcinosis (radiografia)



Miositis Localizada Nodular : thigh (MRI)



Miopatías Inflamatorias Idiopáticas

Clasificación 2004

I. Dermatomiositis

- A. Juvenil
- B. Adulto

II. Polimiositis

- A. Mediada por Células T ($\alpha/\beta, \gamma/\delta$)
- B. Eosinofílica
- C. Granulomatosa

III. Síndromes de Superposición

- A. Con Dermatomiositis
- B. Con Polimiositis
- C. Con Cuerpos de Inclusión

Miopatías Inflamatorias Idiopáticas

Clasificación 2004

IV. **Miositis Asociada a Neoplasias**

V. **Miositis de Cuerpos de Inclusión**

VI. **Otras Formas**

A. **Focal:** Orbitaria, Nodular localizada

B. Pseudotumor inflamatorio

C. **Difusa:** Fascitis eosinofílica, Miofasciitis macrofágica; Miopatía con necrosis y capilares en forma de pipa; Miositis infantil

Criterios De Tanimoto

TABLA 76.2. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE TANIMOTO PARA POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS

CLASIFICACION	CRITERIOS
1	Lesiones de la piel: a) Eritema en heliotropo (eritema edematoso de color rojo- púrpura en párpado superior) b) Signo de Gottron (eritema atrófico, con queratosis de color rojo-púrpura, o máculas en la superficie extensora de las articulaciones de los dedos) c) Eritema en la superficie extensora de las articulaciones de las extremidades; eritema ligeramente elevado, de color rojo-púrpura en los codos o rodillas
2	Debilidad muscular proximal (de extremidades superiores e inferiores o del tronco)
3	Niveles séricos elevados de creatin cinasa o de aldolasa
4	Dolor muscular con el movimiento, o espontáneo
5	Cambios miogénicos en la electromiografía (potenciales de corta duración, o polifásicos, con fibrilación espontánea)
6	Anticuerpo anti-Jo-1 positivo (sintasa de ARN histidil-transferasa)
7	Artritis no destructiva o artralgias
8	Signos generales de inflamación (fiebre $>37^{\circ}\text{C}$ en axila, niveles elevados de proteína C-reactiva, o VSG acelerada mayor de 20 mm/h [método de Westergren])
9	Hallazgos patológicos compatibles con miositis inflamatoria: infiltración inflamatoria del músculo esquelético con degeneración o necrosis de las fibras musculares; puede observarse fagocitosis activa, núcleos centrales, o evidencia de regeneración activa

Según Tanimoto (1995)

Miopatías Inflamatorias Idiopáticas

Demografía y Clínica

Característica	DM	PM	MCI
Sexo (Predominio)	Femenino	Femenino	Masculino
Edad de Comienzo	Adultos Niños	> 18	> 50
Asociaciones			
Conectivopatía	SI	20 %	15%
Cáncer	10-15%	NO	NO
Familiar	NO	NO	A veces
Respuesta Tto	SI	SI	NO
Autoanticuerpos	Superposición	Superposición	Rara vez
anti Jo-1	SI	SI (Adultos)	

Miopatías Inflamatorias Idiopáticas

Histopatología e Indicis Patogénicos

	DM	PM	MCI
Infiltrado predominante, distribución	T CD4+, Cel B perimisio perivascular	T CD8+ endomisio	T CD8+ endomisio, menor
Necrosis de Fibras	Escasa, perifascicular	Marcada	Moderada
Vasculopatía	Importante (ME) C' e Igs	No	No
Neuropatía	NO	NO	SI

Citocinas

- **IL-1 α , IL-1 β , y el TNF- α**

**NO DIFERENCIAS ENTRE LOS SUBTIPOS
DE MIOPATIAS INFLAMATORIAS**

1. De Bleecker JL, Meire VI, Declercq W, et al: Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha and its receptors in inflammatory myopathies. Neuromuscul Disord 9: 239 – 246, 1999
2. Fedczyna TO, Lutz J, Pachman LM: Expression of TNF-alpha by muscle fibers in biopsies from children with untreated juvenile dermatomyositis: association with the TNF-alpha-308a allele. Clin Immunol 100: 236 – 239, 2001
3. Englund P, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE: Interleukin-1 α expression in capillaries and major histocompatibility complex class I expression in type II muscle fibers from polymyositis and dermatomyositis patients. Arthritis Rheum 46: 1044 – 1055, 2002
4. Li YP, Reid MB: Effect of tumor necrosis factor-alpha on skeletal muscle metabolism. Curr Opin Rheumatol 13: 483 – 487, 2001.

Citocinas

- **TGF- β** estimulante de fibrosis

**NO DIFERENCIAS ENTRE LOS SUBTIPOS
DE MIOPATIAS INFLAMATORIAS**

Confalonieri P, Bernasconi P, Cornelio F, et al: Transforming growth factor-beta 1 and polymyositis and dermatomyositis correlates with fibrosis but not with mononuclear cell infiltrate. J Neuropathol Exp Neurol 56: 479 – 484, 1997.

Autoanticuerpos Específicos en MII

- **En 50% de casos**
- **Alto valor predictivo**
- **Algunos definen síndromes o sub grupos homogéneos**
- **La mayoría contra antígenos citoplasmáticos**
- **Mecanismo de producción desconocido**
- **Papel patogénico?**
 - **Pueden anteceder a los síntomas**
 - **Nivel sérico correlaciona con actividad**

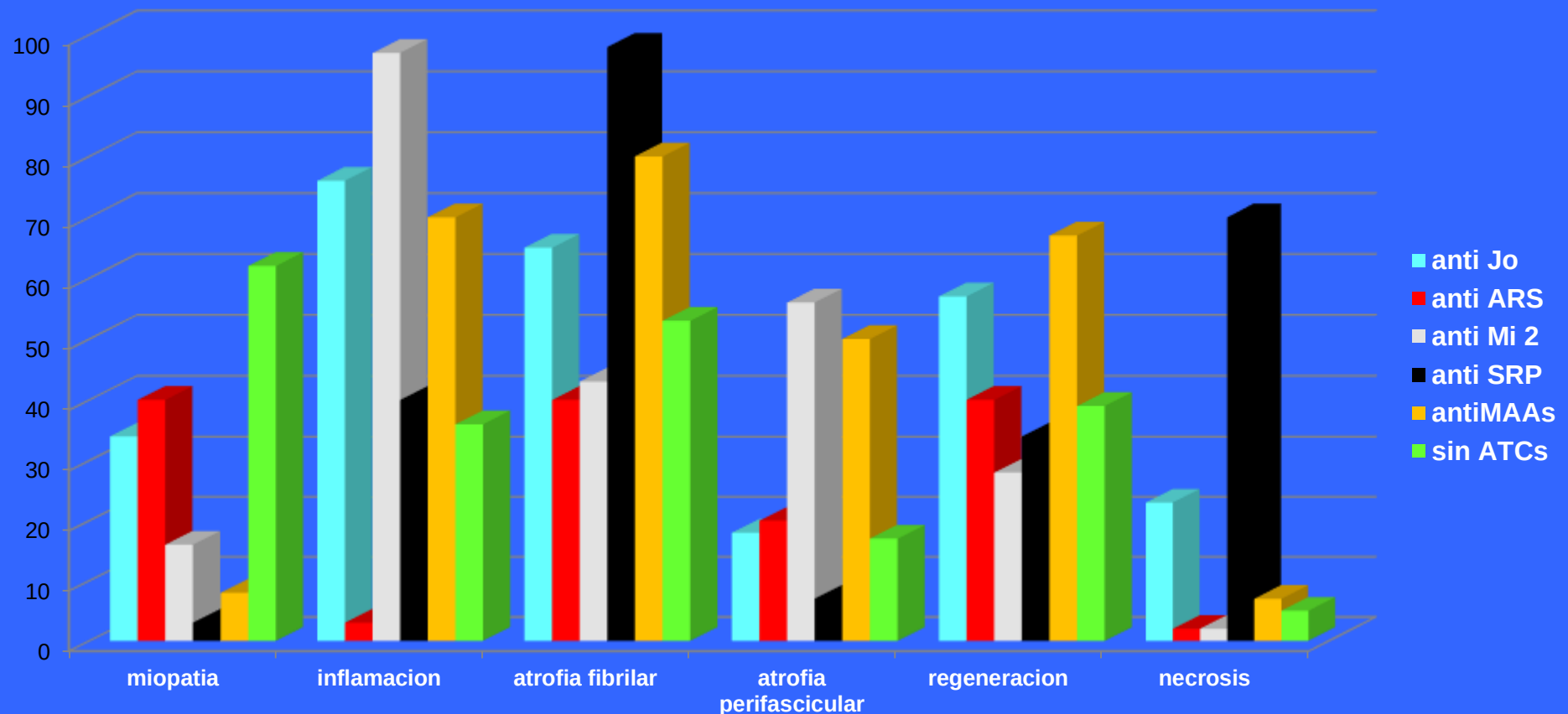
•Utz PJ, Anderson P.: Life and death decisions: regulation of apoptosis by proteolysis of signaling molecules. Cell Death Differ 7: 589 – 602, 2000

•Hengstman GJ, van Engelen BG, Vree Egberts WT, et al: Myositis-specific autoantibodies: overview and recent developments. Curr Opin Rheumatol 13: 476 – 482, 2001.

UTILIDAD CLINICA DE ALGUNOS AUTOANTICUERPOS

Anticuerpo	LES	SJOGREN 1°	ES	<u>PM-DM</u>
Anti ADN nativo	30-70%	<5%	<5%	<5%
Anti Sm	10-30%	<5%	<5%	<5%
Anti nRNP	30-40%	<10%	<20%	<10%
Anti Ro	20-40%	60-70%	10-20%	20-30%
Anti La	10-20%	40-60%	10-20%	10-20%
Anti centrómero	<5%	<5%	50-60%	<5%
Anti Scl-70	<5%	<5%	20-30%	<5%
Anti Jo1	<5%	<5%	<5%	20-30%
Anti fosfolípidos	30-50%	25-30%	20-25%	10-20%

Autoatcs en M.I.I.



Autoanticuerpos establecidos en miositis

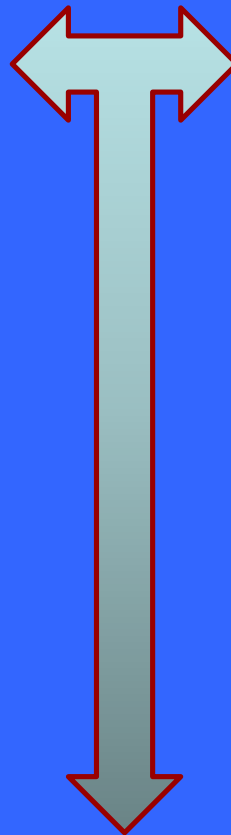
Love LA(1991),Gerth E(1995), Targoff(1997),Brouwer R(2001),Trojanov Y(2005), SelvaO Callaghan A(2006),KoenigM (2007)

Miositis-especificos (MSAs)

- Anti-tRNA sintetasa
- Anti-Mi-2
- Anti-SRP

Miositis asociados (MAAs)

- *Anti-Ro/SSA
- *Anti-PM/ScI
- *Anti-Ku(p70/p80)

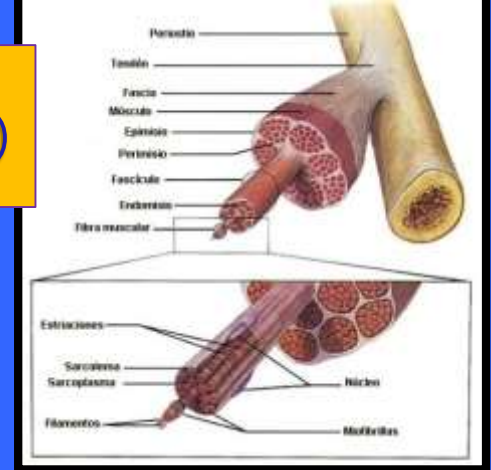


Perfil serológico de miositis

autoatc	Inmunoprecipitacion RNA	Inmunoblotting	Line-Blot
Anti-Jo	+	+	+
Anti-ARS	+	—	+ (PL-7,PL-12)
Anti-Mi-2	+	+	+
Anti-SRP	+	—	—
Anti-Ro/SSA	+	+	+ (Ro52)
Anti-U1RNP	+	+	—
Anti-PM-Scl	-	+	+
Anti-Ku	—	+	+

Histopatología Musculo

No. biopsias consecutivas



•Coloración Histoquímica

- Hematoxilina/Eosina
- * Tricromico Gomori
- * ATPasa pH 4.3 10.3
- * Fosfatasa acida
- * Acido Periodico de Schiff (glucogeno)
- Aceite O Rojo (lipidos)

Cambios Miopáticos

- Inflamación
- Atrofia
- Regeneración
- Necrosis
- Cambios vacuolares

- Obtenida antes del comienzo del tratamiento
- Examinado en un solo laboratorio de patología
- El patólogo fue ciego al estatus del autoatc

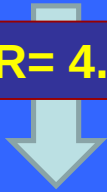
Frecuencias (%) de MSA y MAA en 253 pts con MII

	Pts Total (n:263)	PM (n:97)	DM (n:83)	Overlap Miositis (n:31)	Sind.Anti- ARS(n:24)	CAM (n:20)
Anti-Jo-1	20.5	25	8	5	75	10
A-ARS no Jo-1	8	6	6	10	25	0
A-Mi-2	6.5	1	18	3	0	0
A-SRP	6.5	13	0	0	0	15
Anti-Ro SSA	23	25	19	22	37	10
A-U1RNP	8	5	8	25	0	0.5
Anti-PM- Scl	4	3	2	19	0	0
A-Ku	2	0	1.2	13	0	0

MSA estan asociados a algunos hallazgos histopatologicos

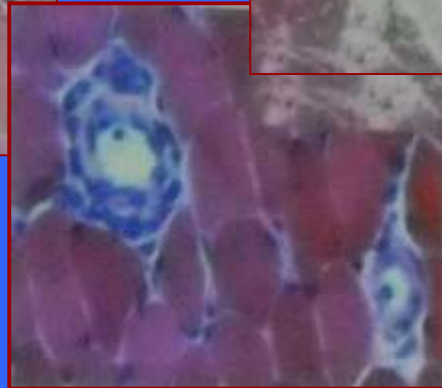
Anti-Jo-1

OR= 4.1



Anti-Mi-2

OR= 3.9



- Infiltracion extensa inflamatoria
- Inflamacion perivascular

Anti-Ro/SSA

OR=5.6



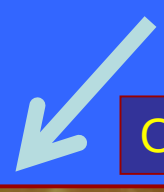
Atrofia
perifascicular

OR=5.8



Anti-SRP

OR=7.8



- Necrosis extensa de fibras musculares
- Con o sin miofagia
- Inflamacion leve

OR: estimacion Odds Ratio

Métodos

-Análisis morfológicos de criosecciones/coloración HE

- * area de miofibra cross-seccional

- *mionucleo localizado a lo largo de la miofibra

-Histoquímica para identificar tipo de fibra

- *ATPasa pH 4.35, 10.4

-técnicas de Inmunoquímica para

- *miofibras en regeneracion (MHCemb, N-CAM)

- *Celulas Inflamatorias (CD45)

Conclusiones:

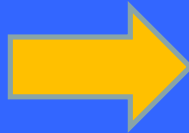
- Los hallazgos sostienen la presencia de anormalidades microcirculatorias en pacientes con MII presentes no sólo en el músculo sino en la perifería, reflejado por defectos específicos inmunológicos
 - Un amplio espectro de parametros inmunológicos perifericos estan tambien involucrados en, o que reflejan el desarrollo de un síndrome de Raynaud secundario en los pts con MII*
 - Tambien se hallaron que el steady state de la perfusión cutanea esta significativamente reducida en los 3 tipos de MII (PM, DM y aSS) si se las compara con individuos normales
- *La compleja interaccion del sistema inmune nativo y adaptativo contribuye al desarrollo de las anormalidades microvasculares observadas en pts con MII las cuales causan los hallazgos del síndrome de Raynaud secundario

MSA

Diagnóst.

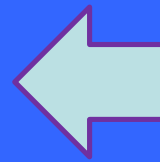
Patologia Musc

Anti-Sintetasas



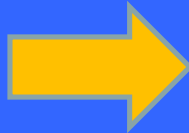
sindr
ARS

PM



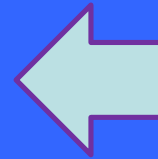
- Inflamatoria
- Inflamacion endomisial
- Invasion focal de fibras intactas de mononucleares

Anti-Mi-2



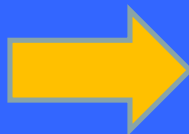
Buen
pronos
tico

DM



- Inflamacion Perimuscular
- Atrofia perifascicular
- Patologia capilar

Anti-SRP



Sindrome
SRP

Miopatía
necrotizante

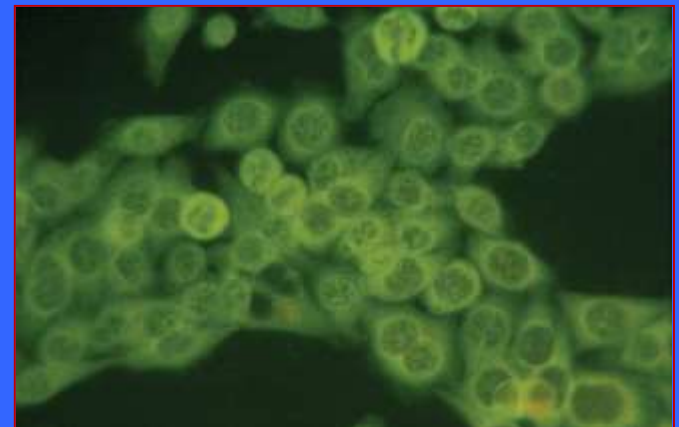


- Necrosis de fibras musc.
- Capilares inflamados
- Inflamacion no presente

MSA: auto-atc especificos de miositis
MAA: autoatc asociados a Miositis

AUTOANTICUERPOS: ANTI Jo-1

- Presente en 20-30% de PM/DM
- Asociado a fibrosis pulmonar
(atención en pacientes con DM sin PM
y compromiso pulmonar)
- **Síndrome anti-sintetasa**
 - Fibrosis pulmonar
 - Raynaud
 - Dedos de “mecánico”



Autoanticuerpos Específicos en MII

- **En 50% de casos**
- **Alto valor predictivo**
- **Algunos definen síndromes o sub grupos homogéneos**
- **La mayoría contra antígenos citoplasmáticos**
- **Mecanismo de producción desconocido**
- **Papel patogénico?**
 - Pueden anteceder a los síntomas
 - Nivel sérico correlaciona con actividad

• Utz PJ, Anderson P.: Life and death decisions: regulation of apoptosis by proteolysis of signaling molecules. Cell Death Differ 7: 589 – 602, 2000

Hengstman GJ, van Engelen BG, Vree Egberts WT, et al: Myositis-specific autoantibodies: overview and recent developments. Curr Opin Rheumatol 13: 476 – 482, 2001.

Autoanticuerpos Específicos de MII

Autoanticuerpos	%	Síndromes
I. Antisintetasa	16-26	Síndrome anti-sintetasa
II. Anti SRP (Partícula de Reconocimiento de Señales)	4	PM grave de inicio agudo, refractaria y daño cardíaco ¹
III. Anti-Mi-2 (Helicasa nuclear de 240 KD)	4-14	DM con buena respuesta; PM, MCI
IV. Anti-PMS-1 (enzima de segregación postmeiótica 1)	7	Sin asociación clínica

Anticuerpos Anti-sintetasa

Síndrome Anti-sintetasa

Mujeres de edad media, con fiebre y

- Miopatía inflamatoria. Mala Respuesta al tratamiento
- Enfermedad Pulmonar Idiopática Difusa
- Lesiones cutáneas
 - Manos de maquinista o de mecánico
- Artritis seronegativa (usualmente no erosiva)
- Síndrome de Raynaud

Anticuerpo Antisintetasa

Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathies: myositis-specific antibodies define useful homogeneous patients groups. Medicine (Baltimore) 70: 360-374; 1991.

Anticuerpos Anti-sintetasa

Anti Jo-1

- En 10 a 30% de MII
- Sintetasa de Histidina de ARNt
- Se asocian a HLA DR3, DRw52 y DQA1*0501 o DQA1*0401
- En Polimiosiris del Adulto y Juvenil
- En Dermatomiositis Juvenil
- Enfermedad Pulmonar Intersticial **aislada** con Linfocitos CD8+ en el lavado bronco alveolar*
- Buena respuesta terapéutica. 65% sobrevida a 5 años. Recurrencias frecuentes. Insuficiencia respiratoria y COR pulmonar secundario

* Sauty A, Rochat T, Schoch OD, et al.: Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies Eur Respir J. 10: 2907 – 2912, 1997.

Otros Anticuerpos Antisintetasa

Autoanticuerpo	%	Antígeno
Anti-PL-7	2-5	Sintetasa de Treonina de ARNt
Anti-PL-12	2-5	Sintetasa de Alanina de ARNt
Anti-OJ	< 1	Sintetasa de Isoleucina de ARNt
Anti-EJ	< 1	Sintetasa de Glicina de ARNt
Anti-KS	<2	Sintasa de Aspargina de ARNt Enfermedad Pulmonar Intersticial

Autoanticuerpos Específicos de Miositis

Subgrupos de Pacientes más Homogéneos

Autoanticuerpo	%	Síndromes
Anti KJ (proteína de 120 kD)	<1	Miositis. Enfermedad pulmonar intersticial
Anti MAS (RNA relacionado con Antígeno)	< 1	
Anti FER (factor 1 alfa de elongación)	< 1	

Adaptado de Hengstman GJD, Van Engelen B, Vree W, Van Venrooij W. Curr Opin Rheumatol 13; 476-482; 2001.

Resonancia Magnética

- **Detección de músculos comprometidos**
- **Cuantificación (extensión)**
- **Seguimiento longitudinal**
- **Distingue edema de fibrosis**

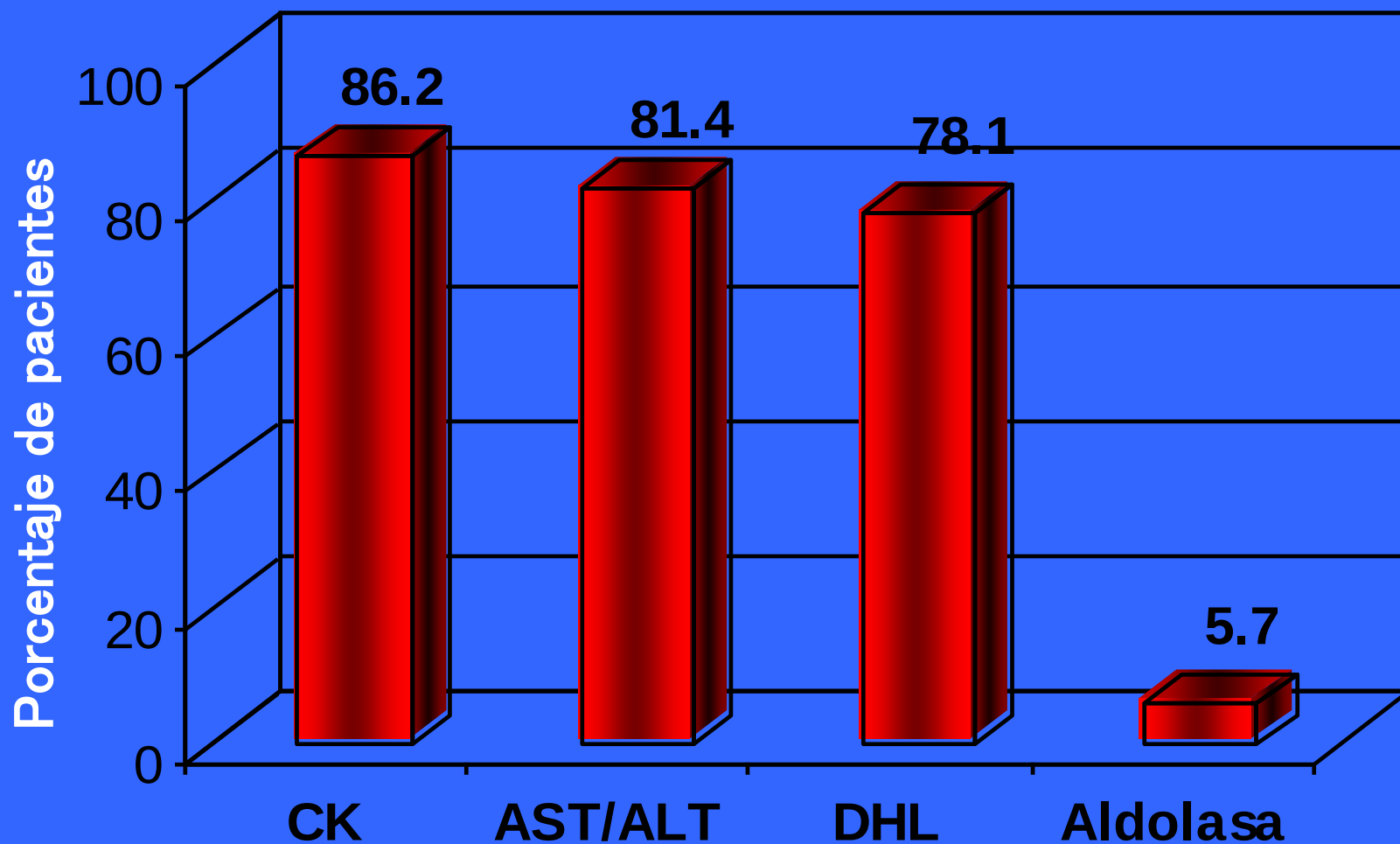
• Park JH, Vital TL, Ryder NM, et al: Magnetic resonance imaging and p-31 magnetic resonance spectroscopy provide unique quantitative data useful in the longitudinal management of patients with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 37: 736 – 746, 1994.

• Park JH, Olsen NJ, King Jr L, et al: Use of magnetic resonance imaging and p-31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 38: 68 – 77, 1995.

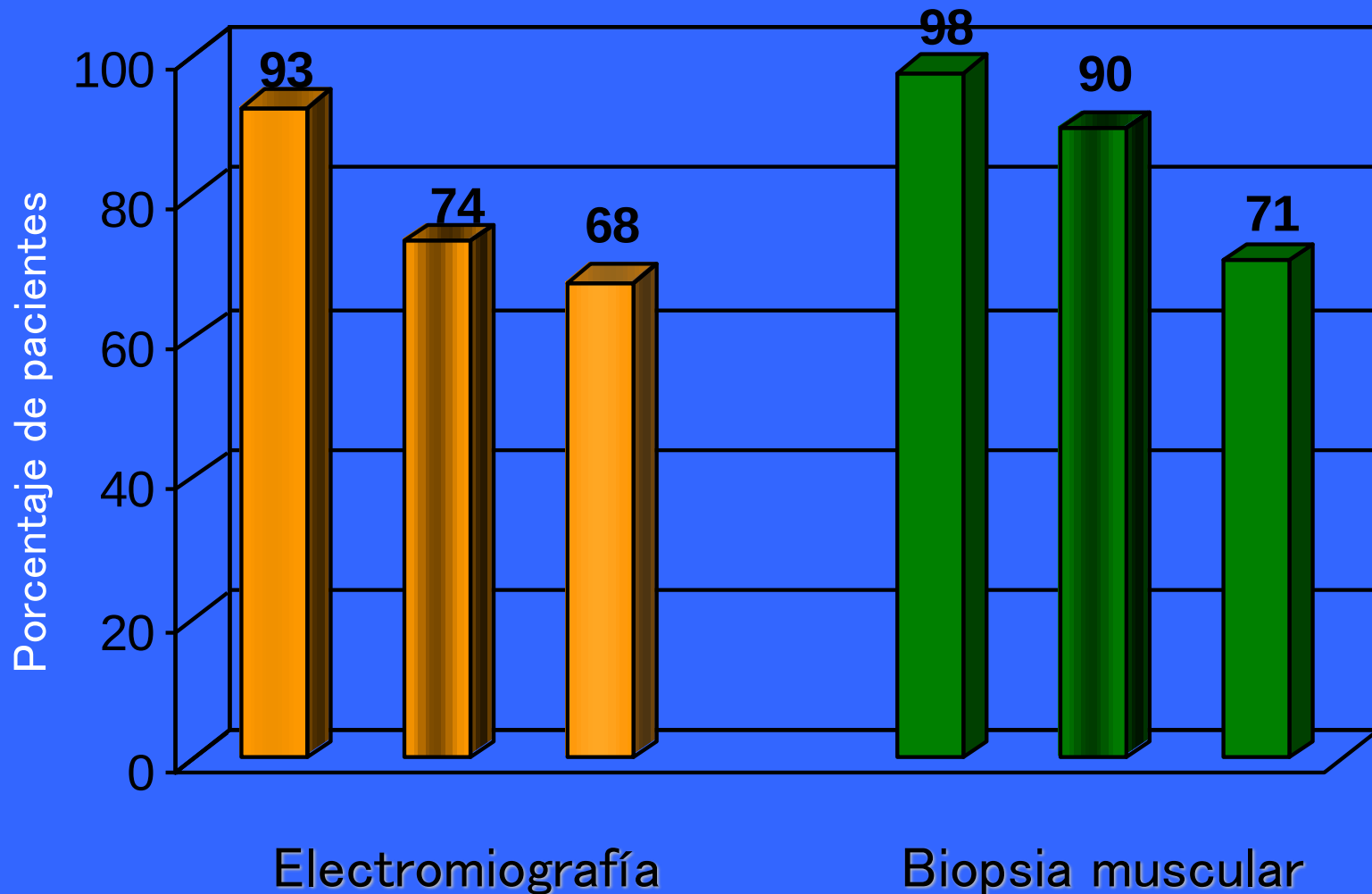
Manifestaciones Extramusculares

MANIFESTACIONES	%
Articulares	17-68
Pulmonares	15-30
Cardiacas	
sintomáticas	10
ecocardiográficas	70
Digestivas	15-50
Vasculares	
Renales	Excepcional

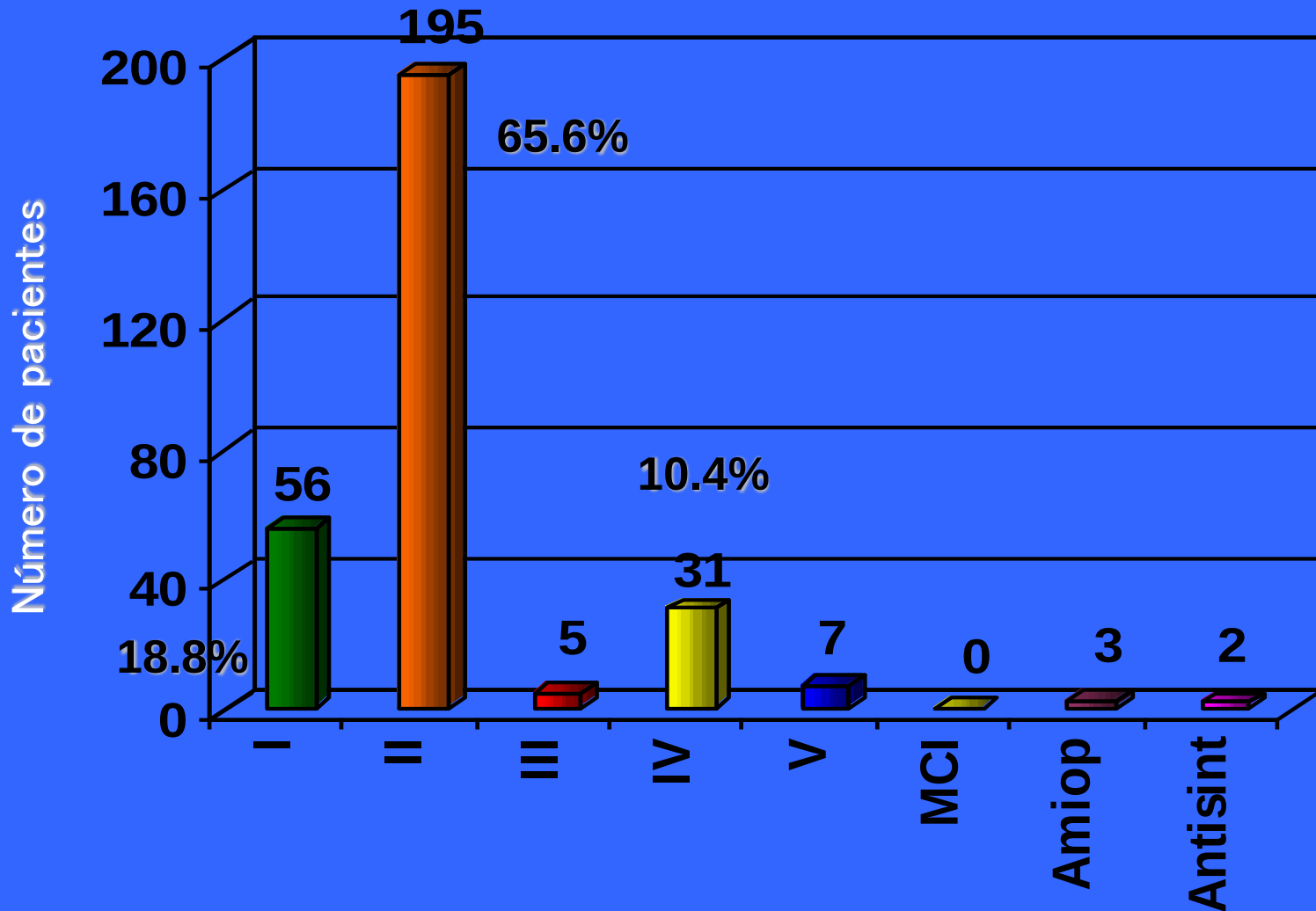
Utilidad de las Enzimas Musculares



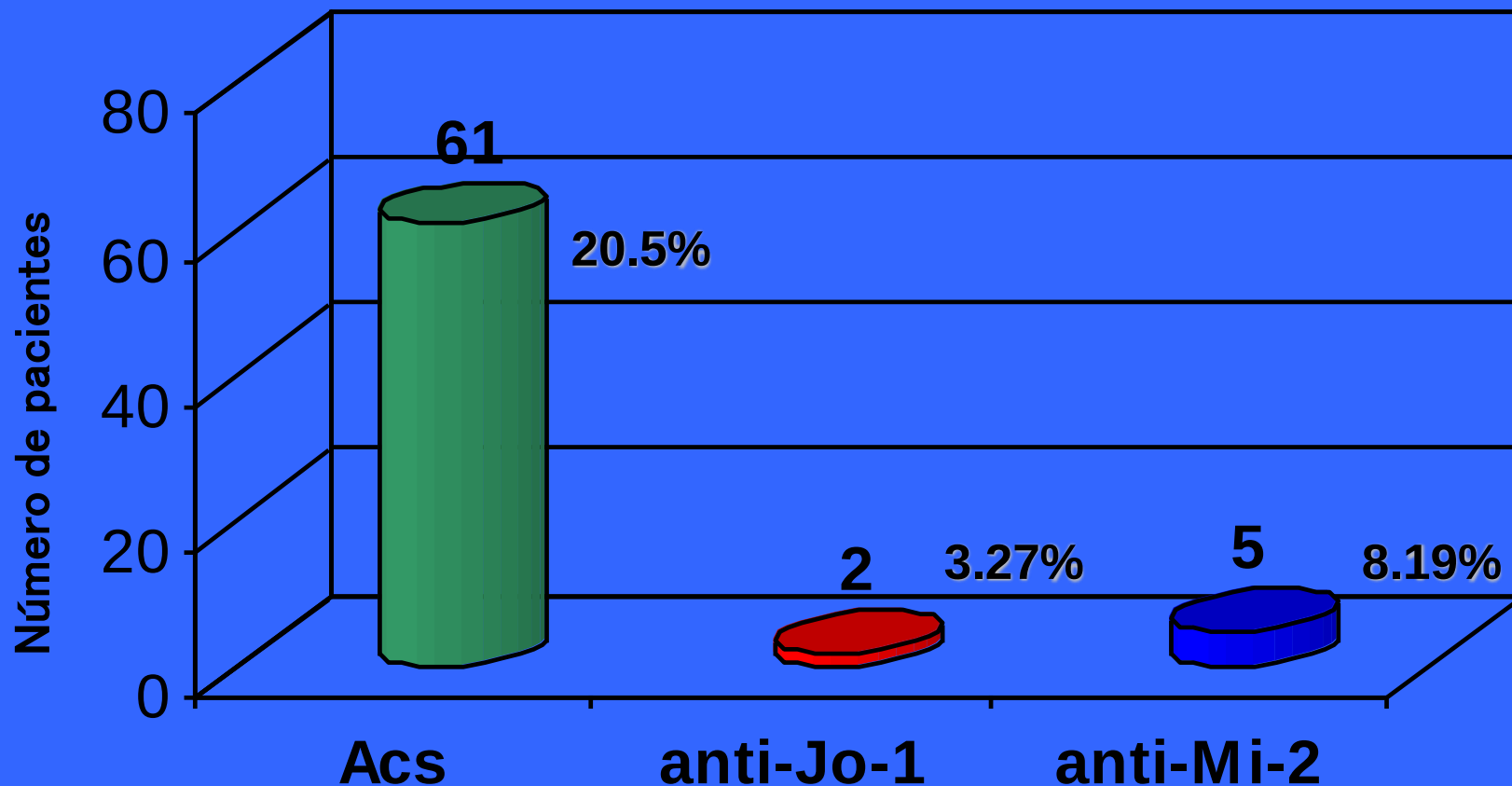
Utilidad Diagnóstica de la Electromiografía y la Biopsia



Tipos de Miopatía Inflamatoria



Clasificación Serológica MII



MANIFESTACIONES CARDIACAS

	Estudio Actual 2002 n=246 (%)	Kathleen 1985 n=105(%)	Ramírez 1990 n=25 (%)	Uhtman 1996 n=30 (%)	Hausmanowa 1997 n=85 (%)
Defectos de la conducción A-V	2 (1)	—	—	—	—
Taquiarritmias	3 (1)	—	(12)	—	—
Insuficiencia cardiaca	4 (2)	(8)	—	—	—
Pericarditis	0	(6)	(8)	—	—
Fracción de eyección disminuida	0	—	—	—	—
Miocarditis	0	—	—	—	—
Cardiomiopatía dilatada	2 (1)	—	—	—	—

MANIFESTACIONES PULMONARES

	Estudio 2002 n=246 (%)	Kathleen 1985 n= 105 (%)	Ramírez 1990 n=25 (%)	Uthman 1996 n=30 (%)	Hausmanowa 1997 n=85 (%)
Tos no productiva	31 (13)	—	—	—	—
Disnea	46 (19)	—	—	(50)	(39)
Hipoxemia	6 (2)	—	—	—	—
Neumonía por aspiración	2 (1)	—	—	—	—
Neumonía intersticial	18 (7)	(27)	(4)	—	(18)
Neumomediastino	1 (0.4)	—	—	—	—
HAP	2 (1)	—	—	—	—

MANIFESTACIONES CUTANEAS

	Estudio 2002 n=246 (%)	Kathleen 1985 n=105	Ramírez 1990 n=25 (%)	Uthman 1996 n=30 (%)	Hausmanowa 1997 n=85 (%)
Heliotropo	150 (61)	(11)	—	(33)	(36)
Gottron	157 (64)	(34)	(24)	(37)	(35)
Eritema facial	76 (31)	—	—	—	—
Hiperpigmentación en cara y cuello	59 (24)	—	—	—	—
Eritema fotosensible	112 (46)	—	—	—	—
Esclerodactilia	2 (1)	(18)	(8)	—	(34)

MANIFESTACIONES CUTANEAS 2

	Estudio 2002 n=246(%)	Kathleen 1985 n=105 (%)	Ramírez 1990 n=25 (%)	Uthman 1996 n=30 (%)	Hausmanowa 1997 n=85 (%)
Edema de manos	6(2)	—	—	—	—
Ulceras sobre superficies extensoras	4(2)	—	—	—	—
Calcificaciones	13 (5)	—	—	—	(14)
Eritema periungueal	16 (7)	—	—	—	—
Sobrecrecimien to cuticular	22 (9)	—	—	(7)	—

MANIFESTACIONES CUTANEAS 3

	Estudio 2002 n=246 (%)	Kathleen 1985 n=105(%)	Ramírez 1990 n=25 (%)	Uthman 1996 n=30 (%)	Hausmanowa 1997 n=85 (%)
Eritema en “V” del escote	108 (44)	—	—	(13)	—
Signo del Chal	10 (4)	—	—	(7)	—
Eritema periorbital	21 (8.5)	—	—	—	—
Fenómeno de Raynaud	35 (14)	(39)	(36)	(23)	(43.5)
Livedo reticularis	3 (1.2)	—	(8)	—	—

MANIFESTACIONES ARTICULARES

	Estudio 2002 n=246 (%)	Kathleen 1985 n=105 (%)	Ramírez 1990 n=25	Uthman 1996 n=30	Hausmanowa 1997 n=85 (%)
Artralgias	92 (37)	—	—	—	—
Artritis	56 (23)	(65)	(28)	(47)	(69)
Sx túnel del carpo	8 (3)	—	—	(7)	—
Contracturas articulares	6 (2)	—	—	(3)	—

OTRAS MANIFESTACIONES

	Estudio 2002 n=246 (%)	Kathleen 1985 n=105(%)	Ramírez 1990 n=25 (%)	Uthman 1996 n=30 (%)	Hausmanowa 1997 n=85 (%)
Fiebre	37 (15)	(29)	—	(20)	(40)
↓ de peso	48 (20)	(40)	—	(43)	(4)
Oftamoplejía	—	—	(4)	—	—
Retinopatía	—	—	(8)	—	—

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

	Estudio 2002 n=246	Kathleen 1985 n=105(%)	Ramírez 1990 n=25(%)	Uthman 1996 n=30 (%)	Hausmanowa 1997 n=85 (%)
Disfagia	47 (19)	(29)	(24)	(43)	(14)
Vasculitis intestinal	—	—	(4)	—	—
Constipación	—	—	—	(7)	—
Regurgitación	—	—	—	(3)	—
Diarrea	—	—	—	(3)	—
Hepatoespleno megalia	—	(10)	—	—	—

Polimiositis

Diagnóstico Diferencial

- Enfermedades Neuromusculares
- Endocrinopatías
- Parásitos
- Fármacos
- Toxinas
- Déficit enzimático

BIOPSIA MUSCULAR

FUNDAMENTAL CORRELACIONAR:

- **HISTORIA CLINICA DETALLADA**
- **ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS (CPK, ETC)**
- **EMG 4- con la tríada característica: unidades motoras cortas, pequeñas, polifásicas, fibrilaciones, onda positiva e irritabilidad. Descargas de alta frecuencia**
- **HALLAZGOS MORFOLOGICOS**

BIOPSIA MUSCULAR

- MUSCULO POCO COMPROMETIDO EN CASOS CRONICOS
- MUSCULO MUY COMPROMETIDO EN CASOS AGUDOS
- MUSCULO CONTRALATERAL A EMG







Miopatía por Cuerpos de Inclusión

Dalakas MC, Sivakumar K: The immunopathologic and inflammatory differences between dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis. Curr Opin Neurol 9: 235 – 239, 1996.

Miopatía por Cuerpos de Inclusión

Criterios Diagnóstico

- Histológicos
 - Vacuolas ribeteadas (Microscopía óptica)
 - Filamentos microtubulares en las inclusiones (ME)
- Clínicos
 - Debilidad muscular proximal de inicio insidioso
 - Debilidad muscular distal
 - Evidencia Electromiográfica de Miopatía Generalizada
 - Elevación Enzimática (CPK/Aldolasa)
 - Resistencia a Prednisona 40-60 mg/ día, 3 a 4 meses
- Excluir: Enfermedad Muscular Hereditaria

Calabrese LH, Chou SM. . Inclusión body myositis . Rheum Dis Clin N Am 1994; 20: 955-972

MIOSITIS DE INCLUSION (sIBM) esporadica

Miositis por Cuerpos de Inclusion

Clínica

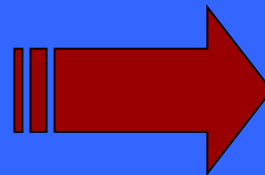
- **Inicio:** Insidioso, difícil de diferenciar de PM
 - Retraso Diagnóstico 3 a 6 años
- **Compromiso Distal en 95% de casos** (y proximal)
 - Extensores del pie y flexores de los dedos 50%
 - Dedos de las manos (no hacen puño)
- **Atrofia Severa del Cuadriceps y Psoas Iliaco con arreflexia rotuliana** (asimétrica en 1/3 de casos)
- **Compromiso cricoaritenoides:** disfagia
- **Asociada a otras Enfermedades Autoinmunes 15%**
- **Curso indolente**
- **Formas Hereditarias**
- **Biopsia:** Ausencia de Inflamación

Miopatías Inflammatorias

Terapia Farmacológica

PM/DM

- **Algoritmo terapéutico**
- **Basado en esteroides en primera instancia a dosis de 1mg/Kg peso por día, dosis divididas parecieran más útiles**



Algoritmo Terapéutico en PM/DM

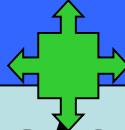
```
graph TD; A([•PM activa: elevada CPK, debilidad musc.]) --> B[•Prednisona 1mg/kg peso/día  
• dividida en dos tomas]; B --> C[• Continuar 1 o 2 meses];
```

•PM activa: elevada CPK, debilidad musc.

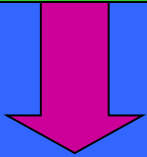
•Prednisona 1mg/kg peso/día

- dividida en dos tomas

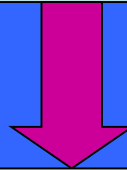
- Continuar 1 o 2 meses



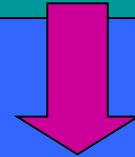
•F mejora y normaliza la CPK



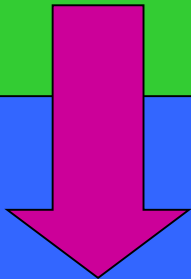
•F estable o peor, con CPK normal



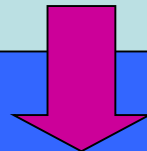
•F estable o peor c/ CPK elevada



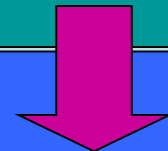
**•Remisión-
A dosis única y descenso lento**

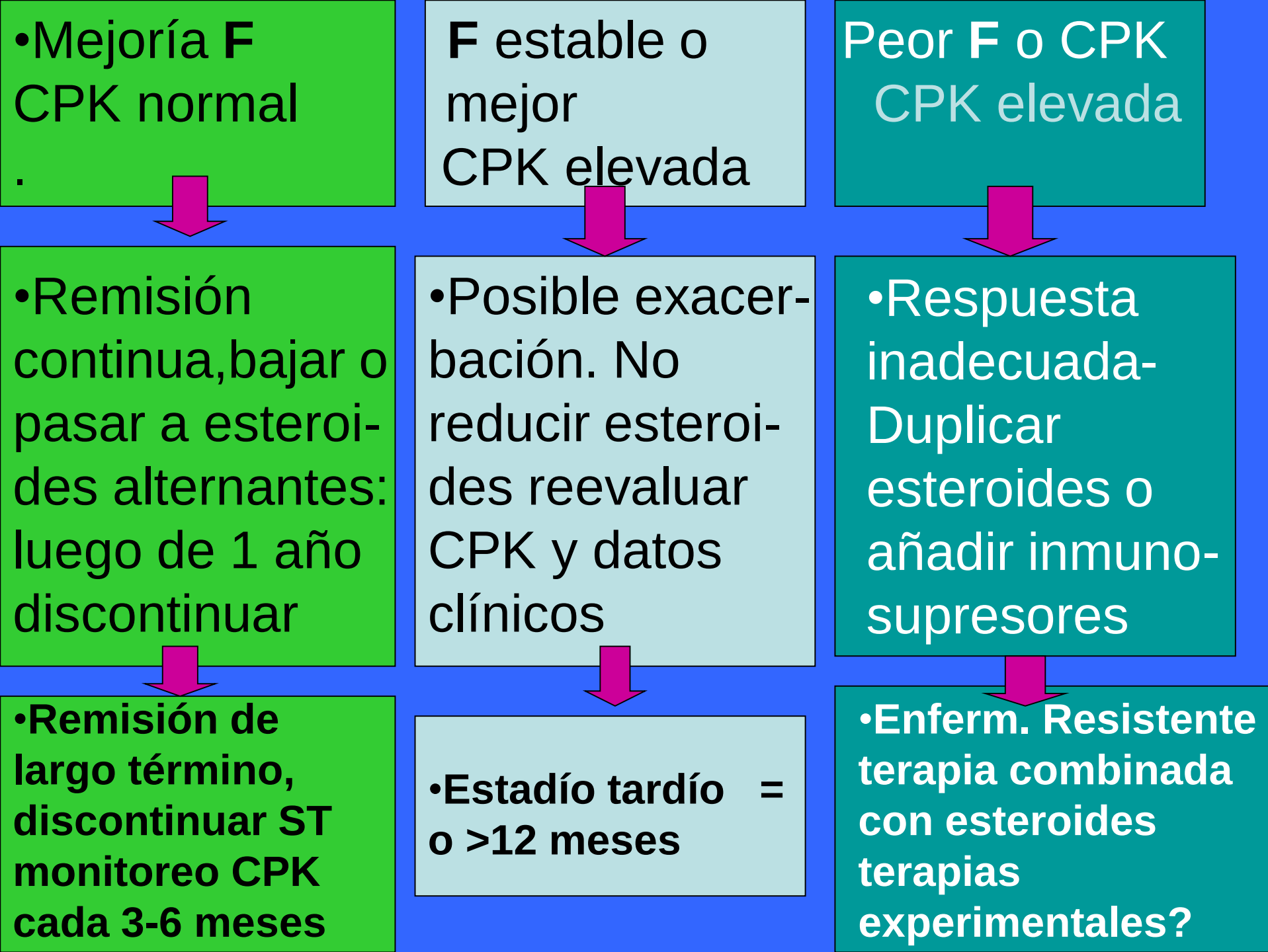


•Miopatía esteroidea- Pase a dosis única matinal- descenso no necesariamente lento



**•Respuesta inadecuada
Duplicar esteroides o agregar inmunosupresores**





Miopatías Inflammatorias

Fármacos

DM	PM	MCI	PM - HIV
Prednisona Dosis Alta Pulsos de Metilprednisolona EV			
Inmunosupresores MTX, Ciclofosfamida EV, AZA, CyA			
Ig EV	Ig EV	Ig EV	Ig EV
Antimaláricos			Específica Ritonavir-Atazanavir- Truvada

Muchas Gracias

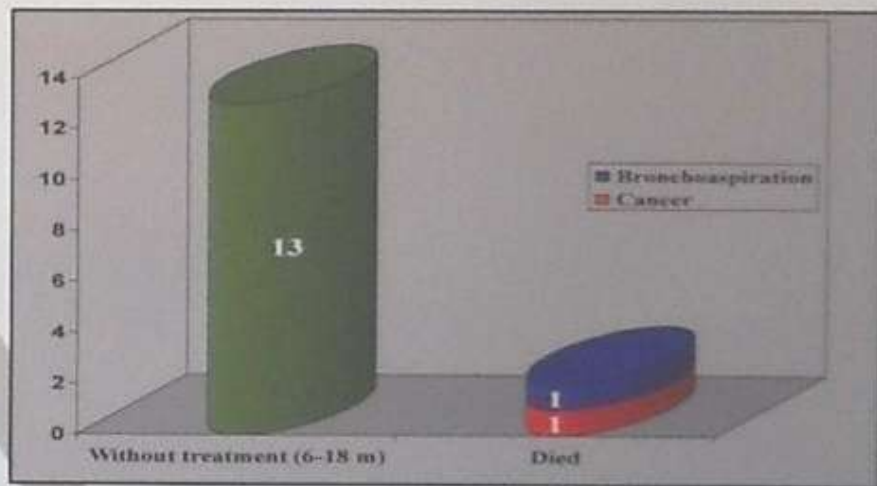


Fig.1: Treatment distribution of sIBM cases

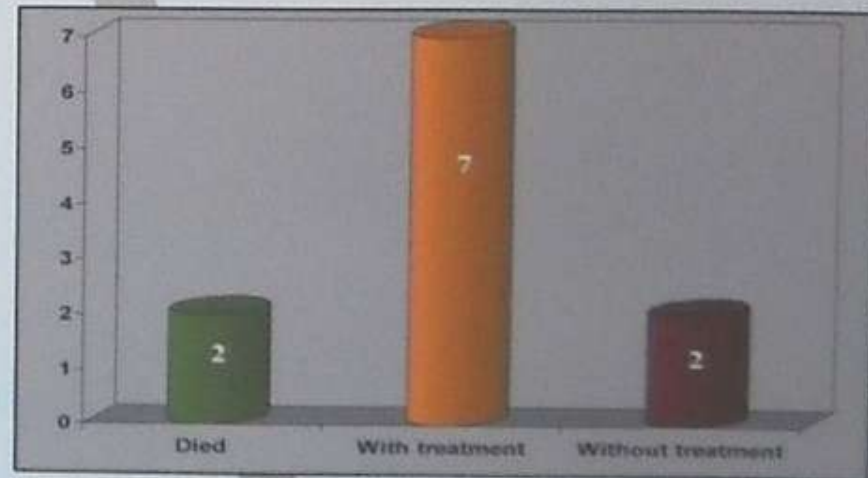


Fig.2: Treatment distribution of PM cases

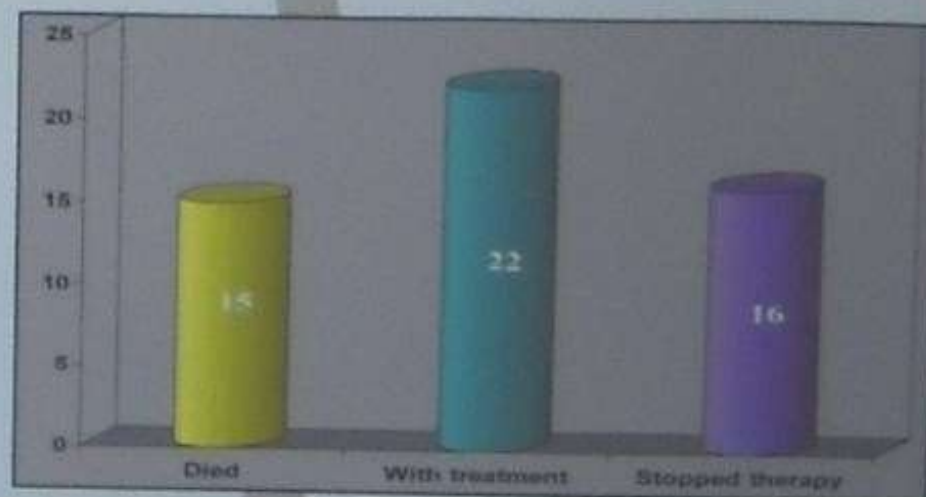


Fig.3: Treatment distribution of DM cases

MIOPATIAS: CLASIFICACION

- **DISTROFIAS MUSCULARES**

- DISTROFINOPATIAS
- DISTROFIA DE CINTURAS
- DISTROFIA FASCIO ESCAPULO HUMERAL
- DISTROFIA MIOTONICA
- DISTROFIA MUSCULAR CONGENITA
- EMERY DREIFUSS
- ENFERMEDADES POR ALTERACION DEL COLAGENO VI

MIOPATIAS: CLASIFICACION

- **MIOPATIAS INFLAMATORIAS**

- **POLIMIOSITIS**
- **DERMATOMIOSITIS**
- **MIOSITIS DE INCLUSION**
- **MIOPATIAS INFECCIOSAS**

MIOPATIAS: CLASIFICACION

- **MIOPATIAS CONGENITAS**
 - MIOPATIA NEMALINCA
 - MIOPATIA CENTRONUCLEAR / MIOTUBULAR
 - CENTRAL CORE
 - MINI MULTI CORE

MIOPATIAS: CLASIFICACION

- **MIOPATIAS METABOLICAS**

- ENFERMEDADES POR ALTERACION DEL METABOLISMO DEL GLUCOGENO
- ENFERMEDADES POR ALTERACION DEL METABOLISMO LIPIDICO
- ENCEFALOMIOPATIAS MITOCONDRIALES

MIOPATIAS: CLASIFICACION

- **MIOPATIAS POR DROGAS**
- **MIOPATIAS POR DEFICIT NUTRICIONALES**
- **MIOPATIAS ENDOCRINAS**
- **ENFERMEDADES POR ALTERACION DE LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR**
- **ATROFIAS NEUROGENAS**

Enfermedad Muscular Inflamatoria

Recursos

- Prednisona (No hay ensayos clínicos controlados)
- Pulsos EV de Metilprednisolona
- Inmunosupresores: MTX, AZA, CF, CyA
- IG EV
 - Ensayo Clínico Controlado en Dermatomyositis
 - No hay ensayos clínicos controlados en PM
- Biológicos: Infliximab, Etanercept, anti-C5 Mab, RTX
- Otros
 - Antimaláricos
 - Tacrólimus
 - Fludarabine

Terapia Farmacológica

- **Corticosteroides Orales**
 - Prednisona 1-2 mg/Kg/día (80-100)
 - Dosis única o dividida en 2 a 4 fracciones
 - Mantener por 4-8 semanas según respuesta clínica y enzimática
 - Reducción gradual 25% mensual
 - Mantenimiento 5-10 mg/ día
- **Pulsos EV**
 - Disfagia alta
 - Alveolitis activa
 - Miocarditis

Efectos Adversos de Corticoides

- Inmediatos
 - Infecciones por gérmenes poco comunes
 - Cubrir con Isoniazida
- Largo plazo:
 - Osteoporosis con Colapsos vertebrales
 - Osteonecrosis

Inmunosupresores I

- Desde el inicio "ahorrar corticoides"
 - **Metotrexate:**
 - 7.5-25 mg/semanales
 - Diferenciar elevaciones de TGO y TGP
 - Diferenciar Alveolitis por MTX de alveolitis por PM
 - **Azathioprina**
 - 1.5-2 mg/Kg/día
 - Tarda más que el MTX
 - Efecto aditivo al de los Corticoides

Inmunosupresores II

– Ciclofosfamida

- 150 mg/día. Sólo ante fracaso de las otras dos
- EV en casos de alveolitis o de superposición

– Ciclosporina A

- 2-3.5 mg/Kg/día
- Formas juveniles
- Algunos informes asociada a Gammaglobulina EV (ante alveolitis)

Inmunoglobulina Endovenosa

- Sola o asociada
- Especialmente en niños
- Dermatomiositis
- Compromiso faringo esofágico severo
- Formas refractarias
- Alto costo

Plasmaféresis

- **Discutible**
- **Exito en terapia temprana, asociado a Inmunosupresores**
- **Alto costo**

Calcinosis



- En las formas infantiles
- Excepcional en casos de PM pura
- Remoción quirúrgica (glúteos, codos)
- Tratamiento:
 - Bloqueantes cálcicos
 - Inhibidores de la vitamina K
 - Bisfosfonatos
 - Colchicina en casos de reacción inflamatoria aguda

Terapia Biológica **anti-TNF**

- **TNF α en la patogenia**
- **Infliximab**
 - **Informe de casos con respuesta exitosa¹**
 - **1 caso con DM Refractaria desarrolló Linfoma No-Hodgking²**

1. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB, van Engelen BG. Eur Neurol. 2003;50(1):10-5. (Netherlands)

2. Roddy E, Courtney PA, Morris A. Rheumatology (Oxford). 2002 Oct;41(10):1194-5

Polimiositis e Infección por HIV

- En cualquier momento de la Infección
- Relativamente buen pronóstico
- Respuesta a Corticoides, Inmunosupresores, Ig EV
- No parece afectar el curso de la Infección HIV
- Zidobudine puede ser causa de PM

Miositis Idiopáticas

Conclusiones

- Mejor identificación de subgrupos
- Autoanticuerpos diversos
- Uso más precoz de Inmunosupresores
- Recursos prometedores pero de alto costo

IUIS/WHO/AF/CDC Committee Summary

Tentative diagnosis	ANA-IIF	a-dsDNA	a-Sm	a-U1RNP	a-SSA/SSB	a-Scl-70	a-Jo-1	a-RiboRNP	ANCA-IIF	MPO-ANCA	PR3-ANCA	a-Cardiolipin	a-β ₂ GPI	IgM RF	a-CCP
Systemic lupus erythematosus	■	▲	▲	●	▲			▲				▲	●	●	
Primary Sjögren's syndrome	■	●	●		▲			●				●		●	
Systemic sclerosis*	■			▲		▲						●			
Mixed connective tissue disease	■	▲	▲	▲				▲				●		●	
Polymyositis/dermatomyositis†	■			▲			▲					●			
Anti-phospholipid syndrome‡	■											■	▲		
Rheumatoid arthritis														■	■
Primary small vessel vasculitis									■	▲	▲				
Connective tissue diseases§	■	●	●	●	▲	●	▲		■	●		■	▲	■	



Primary screen test



Secondary test



Additional test (optional)

Wiik, et al. Arthritis Rheum (Arthritis Care) Nov 2003

- **Muchas Gracias !**



Hospital Durand

MSA are associated to some muscle histopathological findings

Anti-Jo-1

OR=4.1



- Perimysial more than endomysial inflammation
- Isolated fiber necrosis
- Rare fiber invasion by inflammatory cells

Anti-Mi-2

OR=3.9

OR=5.6



- Extensive inflammatory infiltration
- Perivascular inflammation

Anti-Ro/SSA

OR=5.8



- Perifascicular atrophy

Anti-SRP

OR=7.8



- Extensive muscle fiber necrosis
- With or without myophagia
- Mild inflammation



OR: Odds Ratio estimates