

# Marcadores inmunológicos que pueden indicar una enfermedad neuromuscular.



ÁNGELA M<sup>a</sup> CARRASCO SALAYERO

F.E.A. INMUNOLOGÍA

5 DE ABRIL 2018

REVISIÓN

## Anticuerpos monoclonales en patología inflamatoria del sistema nervioso periférico y músculo

J.J. Poza Aldea

«Las **enfermedades neuromusculares**, tanto neuropatías como miopatía o enfermedades de unión neuromuscular tiene una **patogenia autoinmune**»

# Clasificación

## Neuropatías

- S. de Guillen – Barre
- Desmielinizante crónica ó S. de Lewis-Sumner
- Multineuritis multifocal motora
- Neuritis asociadas a Gammapatias
- Neuropatías sensitiva paraneoplásica

## Miopatias

- Polimiositis
- Dermatomiositis
- Miosotis de cuerpos de inclusión (MCI)

## Enfermedades de placa motora

- Miastenia
- S. de Lambert -Eaton

# Neuropatías periféricas autoinmunes

Agudas / Crónicas (clínica)

## Agudas

Síndrome de *Guillen-Barre (SGB)*, 2/1000,000 vinculado a infecciones

**Subtipos** a este Síndrome

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda ( PDIA)
- Neuropatía axonal aguda motora (AMAN)
- Neuropatía axonal aguda motora – sensorial (AMSAN)
- Neuropatía motora sensorial y el síndrome Miller Fisher (SMF)

Agentes infecciosos: *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus (CMV), EBV y *Mycoplasma pneumoniae*

## Crónica

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)

Neuropatía multifocal motora (NMM) , afecta nervios motores

Los **Gangliosidos** , son **glucolípidos** que se localizan en la **superficies** de **membranas** celulares, participan en diversas funciones de a fisiología celular, abundante de los **tejidos del sistema nervioso**

Auto-anticuerpos contra gangliosidos, se describió en un paciente con polineuropatía y gammapatía monoclonal, GM1

<i>DESORDEN NEUROLÓGICO</i>		<i>ISOTIPO DE Ig</i>	<i>AC ESPECÍFICO</i>	<i>OTROS AC</i>
<b>SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ</b>	AFECCIÓN MOTORA	IgM IgG	GQ1b GQ1b	
	AFECCIÓN OFTÁLMICA	IgM IgG	GM1 GM1	
<b>POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA</b>		IgM IgG	GM3 GD1a GM3	
<b>NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL</b>		IgG	GM1 GM3 GD1a GD1b	
<b>SÍNDROME DE MILLER-FISCHER</b>		IgM IgG	GQ1b GQ1b	
<b>NEUROPATIA AGUDA AXONAL MOTORA</b>		IgG	GD1a	
<b>NEUROPATÍA PARAPROTEINÉMICA</b>		IgM	GD1b	Ac anti-MAG (IFI)
<b>SÍNDROME DE STIFF-PERSON</b>				GAD: ELISA >2000 IFI
<b>CANOMAD</b> (neuropatía atáxica, oftalmoplejía, IgM monoclonal, aglutininas frías y ac. diasolil)		IgM	GD1b	

PROTOCOLOS DE  
**DIAGNÓSTICO  
 INMUNOLÓGICO**  
 EN ENFERMEDADES  
 AUTOINMUNES

Sociedad Española de Inmunología  
 Grupo Español de Autoinmunidad  
 (GEAI)

**Tabla 17.3. Anticuerpos (Ac) en neuropatías periféricas autoinmunes**

<b>Gangliósidos</b>	
Anti-GM1	IgM: síndromes motores puros crónicos, NMM IgG: síndromes de neurona motora inferior agudos y crónicos
Anti-GD1a	IgM: neuropatías motoras desmielinizantes. IgG anti-GD1a se asocia a SGB y a neuropatía motora axonal aguda
Anti-GD1b	IgM: neuropatía aguda sensorial-motora (atáxica)
Anti-GM2	IgM: neuropatía motora crónica, síndromes motores asimétricos, PDIC de predominio motor, la variante del SGB asociada a CMV.
Anti-GM3	Neuropatías sensitivo-motoras y proteína IgM
Anti-GQ1b	Neuropatías del tronco cerebral o nervios craneales. Alto porcentaje de pacientes con el SMF
Anti-GT1a	IgG: se relacionan con variantes bulbares del SGB
Anti-sulfátidos	IgM: polineuropatías sensitivas o motoras-sensitivas crónicas, neuropatía axonal IgG: neuropatías sensitivas-motoras con rastros desmielinizantes
<b>Otros</b>	
Anti-MAG y SGPG	Ac anti-SGPG aislados: neuropatía sensorial y motora axonal y neuropatía multifocal Ac anti-MAG y SGPG: polineuropatía desmielinizante crónica sensorial y motora

CMV: citomegalovirus; Ig: inmunoglobulinas; MAG: glucoproteína asociada a la mielina; NMM: neuropatía motora multifocal; PDIC: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; SGB: síndrome Guillain-Barré; SGPG: sulfato-3-glucuronil paraglobósido; SMF: síndrome de Miller-Fisher.

# Antiganglioside, antiganglioside-complex, and antiglycolipid-complex antibodies in immune-mediated neuropathies

John A. Goodfellowa and Hugh J. Willisonb.  
2016

- Prevalencia de Ac-GCS y asociación con fenotipos clínicos específicos SGB
- Confirmar asociación de Ac- Fenotipo de Ac –GCS
- Ac de complejos GCS “marcadores” de subtipos patológicos (*axonal motora aguda*)

**Table 2.** Emerging antibody–phenotype associations for antigangliosides complexes antibodies

Anti-GCS antibody specificity	Emerging phenotype associations
Anti-GD1a/GD1b	Mechanical ventilation
Anti-LM1 complexes	AIDP or AMAN <sup>a</sup>
Anti-GM1/GalNAc-GD1a	Pure motor GBS, AMCBN
Anti-GM1b/GA1	Pure motor GBS
Anti-GQ1b complex	Various variant features
Anti-glycolipid complex	Table 3

AIDP, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy; AMCBN, acute motor conduction block neuropathy; GCS, ganglioside complexes.

<sup>a</sup>Association may depend on electrophysiological criteria and remains controversial.

**Table 1.** Well established and emerging phenotypic association of antiganglioside antibodies

Antiganglioside antibody specificity	Phenotype	
	Well established	Putative associations
Anti-GD1a	AMAN	GBS with CN involvement, PCB, polyneuritis cranialis
Anti-GM1	AMAN	Pure motor GBS, GBS without CN involvement
Anti-GQ1b	MFS, $\beta$ BE	MFS-PCB, MFS-GBS, MFS-BBE, polyneuritis cranialis, acute bulbar palsy, extraocular muscle weakness
Anti-GT1a	PCB	GBS with bulbar weakness, acute bulbar palsy, AMAN
Anti-GM2 <sup>a</sup>	AIDP	limited CN palsies
Anti-GD1b	Sensory GBS, GBS with bulbar weakness	
Anti-GalNAc-GD1a	Pure motor GBS	

AIDP, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy; AMAN, acute motor axonal neuropathy; BBE, Bickerstaff's brainstem encephalitis; CN, cranial nerve; GBS, Guillain-Barré syndrome; MFS, Miller Fisher syndrome; PCB, pharyngeal-cervical-brachial variant GBS.

<sup>a</sup>Anti-GM2 antibodies can be IgG or IgM; all others are IgG.

# Neuropatías autoinmunes

Sensitivas / Motoras

Polineuropatías de predominio sensitivo

- Neuropatías con Ac anti –MAG

Polineuropáticas , *formas intermedias*

- Polineuropatía desmielinizante crónica (CIDP)
- Multineuritis desmielinizante (S.de Lewis-Sumner )

Puramente motoras y patrón multicéntrico

- Neuropatía multifocal motora (NMM)



# Neuropatía multifocal motora

Se detectan depósitos de IgM en zonas de desmielinización

Ac anti-Gangliosidos anti GM1 y GD1a

*Ther Adv Neurol Disord*

2015, Vol. 8(3) 109–122

## The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options

Jean-Marc Léger, Raquel Guimarães-Costa and Ruxandra Iancu Ferfaglia

1. Elevated IgM anti-ganglioside GM1 antibodies
2. Laboratory: increased cerebrospinal fluid protein (<1 g/l)
3. Magnetic resonance imaging showing increased signal intensity on T2-weighted imaging associated with a diffuse nerve swelling of the brachial plexus
4. Objective clinical improvement following IVIg treatment

IVIg, intravenous immunoglobulin.

- **Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)**

Su **patogenia** se debe a un a **inmunidad humoral**

Niveles **elevados de IgM** y se encuentran depósitos en zonas desmielinizantes

- **Neuropatía asociada a crioglobulinemia**

Puede ser **monoclonales** tanto **IgG** o **IgM**

Pueden causar **neuropatía desmielinizante** por ataque inmunitario directo contra la mielina , por **vasculitis** de los *vasos nervorum*

# Neuropatía sensitiva paraneoplásica

Ac. **anti-HU** , elevada especificidad y sensibilidad .

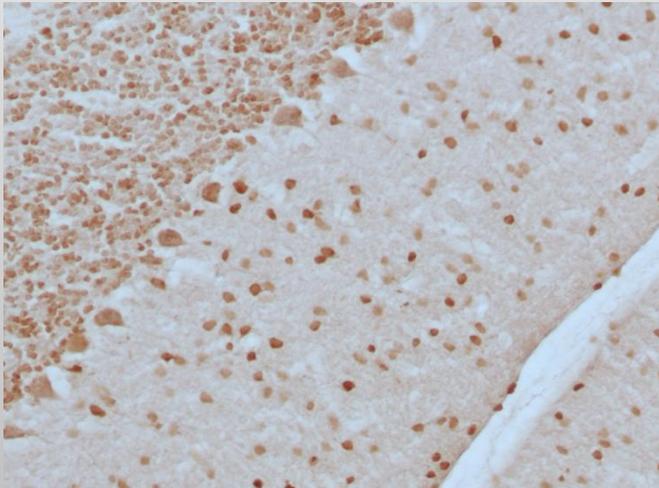
Con frecuencia asociado al el **CPCP**

No se detecta hasta después de la aparición del SNP

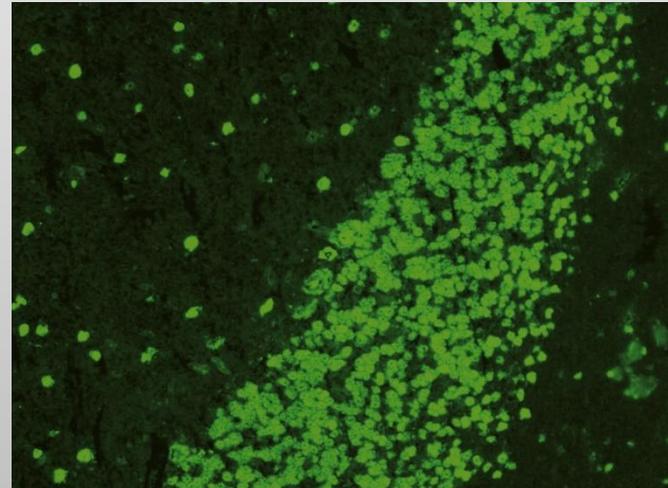
Detección : IFI/ Inmunoblot

Fluorescencia en núcleos neuronales en SNC y Periférico

Inmuno –histoquímica



IFI



# Enfermedades de la placa motora

La placa motora es una **sinapsis especializada** diseñada para transmitir el impulso nervioso procedente del nervio motor al músculo.

La acetilcolina (**ACh**) es el neurotransmisor fundamental en esta transmisión

**Síndromes Miasténicos** se encuentra **alterada** la transmisión neuromuscular

Puede ser **congénito** ó **adquirido** (autoinmune)

# Síndromes miasténicos adquiridos

Enfermedades autoinmunes mediada por **auto-anticuerpos** frente al Receptor nicotínico **Ach** de los músculos estriados

**Síndrome Miasteniforme Lambert-Eaton** (*pre-sináptico* )

*Ac. anti-VGCC y Ac. anti-SOX*

Paraneoplásico asociado cáncer de pulmón de célula pequeña

**Miastenia Gravis** (*post-sináptico* )

*Ac. anti-AChR, anti-MuSK, anti-LRP-4, anti-musculo estriado, Titina, Cortactin*

# Miastenia Gravis

Trastorno **autoinmune** producido Ac de **trasmisión sináptica** neuromuscular

**MG** **fatiga** fluctuante y **debilidad** que afecta a grupos de **músculos oculares/ bulbares**

**MG** **Trastorno autoinmune** con diferentes características inmunogenéticas

**SPN** asociado con **tumores** de timo

El mecanismo de **autotolerancia** periférica, a través de los linfocitos **TCD4+** favorece la activación de los linfocitos B

Respuesta **autoinmune humoral** mediada por **células B** y producción de auto-AC de tipo **IgG1 o IgG4**, de gran afinidad

# Anti-neuronal autoantibodies: Current diagnostic challenges

Christian Probst\*, Sandra Saschenbrecker, Winfried Stoecker, Lars Komorowski

*Institute for Experimental Immunology, Euroimmun, Luebeck, Germany*

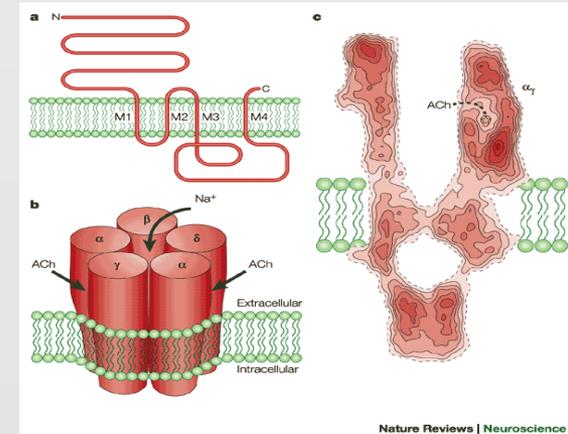
Received 18 July 2013; received in revised form 1 October 2013; accepted 3 December 2013

Anti-AChR	Muscle-type nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 1$ : 55 kDa)	Skeletal muscle (motor endplate of the neuromuscular junction), thymus	Ionotropic neurotransmitter receptor, ligand-gated ion channel (cation current), involved in fast synaptic cholinergic transmission at neuromuscular junctions	Myasthenia gravis	Thymoma (15%)	CBA, RIA, ELISA	Leite et al. (2008, 2010), Lindstrom et al. (1976), Vincent and Newsom-Davis (1985) and Vrolix et al. (2010)
Anti-MuSK	Muscle-specific receptor tyrosine kinase (97 kDa)	Skeletal muscle (motor endplate of the neuromuscular junction)	Key role in the formation and maintenance of neuromuscular junctions (synaptogenesis), including Agrin-mediated postsynaptic AChR clustering	Myasthenia gravis	Thymoma (occasionally)	CBA	Guptill et al. (2011), Hoch et al. (2001), Ito et al. (2013), McConville et al. (2004) and Vincent and Leite (2005)
Anti-Lrp4	Low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (212 kDa)	Skeletal muscle (motor endplate of the neuromuscular junction)	Receptor for Agrin, mediates Agrin-induced activation of MuSK leading to postsynaptic AChR clustering and other postsynaptic specializations	Myasthenia gravis	-	CBA	Higuchi et al. (2011), Pevzner et al. (2012) and Zhang et al. (2012)

*Abbreviations:* AGNA, anti-glial nuclear antibody; ANNA, anti-neuronal nuclear antibody; CBA, cell-based assay; CDR, cerebellar degeneration-related antigen; CNS, central nervous system; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; kDa, kiloDalton; Nova, neuro-oncological ventral antigen; PCA, Purkinje cell cytoplasmic autoantibody; PNMA, paraneoplastic Ma antigen; RIA, radioimmunoassay; SCLC, small-cell lung cancer; TBA, tissue-based assay; VGKC, voltage-gated potassium channel.

\*Well-characterized onconeurological paraneoplastic antibodies; > 95% tumor association (Graus et al., 2004).

# Ac. anti-AChR



- Los **anti AChR** en **MG** alteran la transmisión neuromuscular
- **Activan** complemento
- Principalmente clase **IgG**, isotipo IgG1/IgG3
- Se han descrito **IgM e IgA**, siempre junto a títulos altos los de clase IgG. > **severidad**
- El 60% de los Ab, se dirigen hacia la **unidad  $\alpha$  del AChR**,  
< medida el resto de unidades ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  – recién nacido/musculo denervado,  $\epsilon$ - adulto)
- **Seronegativos para AChR** , 30%
- 70 % (mujeres entre los 20-60 años europeas)
- La técnica utilizada es por **ELISA**

# Ac. anti-MuSK // Ac. anti-Lrp4

Activación de Trosinkinasa de membrana (*MuSK*) necesaria para la inducción de agrupación del **receptor de la acetilcolina** (AChR) durante la formación de uniones neuromusculares

**aMusk** (IgG4)

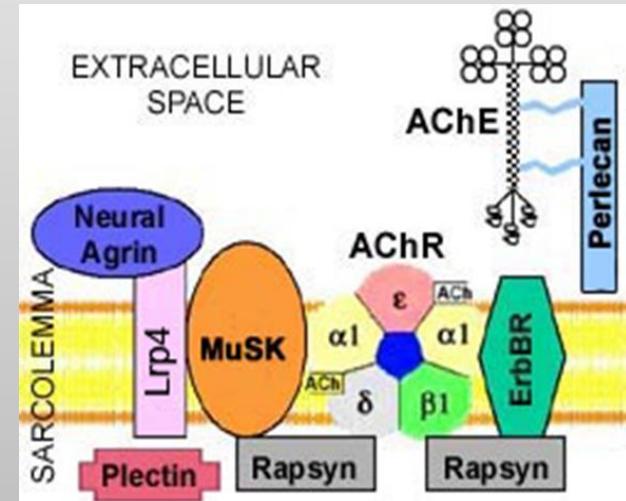
Se une a la zona extracelular del AChR **impidiendo ensamblaje y funcionamiento**

**NO** activan complemento

**Lrp4** proteína **clave** para la activación del MuSK

**aLrp4** (IgG1) Impiden la unión del la agrina al MuSK

**Activan** el complemento, daño directo de la M.Posinaptica



# Características inmunogénicas de MG

## Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society

Nico Melzer<sup>1</sup> · Tobias Ruck<sup>1</sup> · Peter Fuhr<sup>2</sup> · Ralf Gold<sup>3</sup> · Reinhard Hohlfeld<sup>4</sup> · Alexander Marx<sup>5</sup> · Arthur Melms<sup>6</sup> · Björn Tackenberg<sup>7</sup> · Berthold Schalke<sup>8</sup> · Christiane Schneider-Gold<sup>3</sup> · Fritz Zimprich<sup>9</sup> · Sven G. Meuth<sup>1</sup> · Heinz Wiendl<sup>1</sup>

J Neurol  
21 January 2016

**Table 1** Features of different subtypes of MG

	Early-onset MG (EOMG)	Late-onset MG (LOMG)	Thymoma-associated MG (TAMG)	Anti-MuSK-Ab-associated MG (MAMG)	Ocular MG (OMG)	"Seronegative" MG (SNMG)
Estimated frequency	20 %	45 %	10–15 %	6 %	15 %	4 %
Disease-course and manifestation	Generalized, disease maximum within the first 3 years	Generalized, disease maximum within the first 3 years	Generalized, more scarcely—complete remission is possible	Generalized, fasciopharyngeal focus	Ocular	Generalized
Age at disease onset	≤45 (50, 60) years <sup>a</sup>	>45 (50, 60) years <sup>a</sup>	Any age (primarily 40–60 years)	Any age (primarily Younger patients)	Any age	Any age
Male: female ratio	1:3	5:1	1:1	1:3	1:2	n. a.
HLA-association (caucasians)	B8 A1 DR3 (strong) DR16 DR9 (less strong)	B7 DR2 (less strong) Anti-titin-ab <sup>-</sup> with DR7 Anti-titin-ab <sup>+</sup> with DR3	DR7 (less strong) A25 (less strong)	DR14 (strong)	n. a.	n. a.
(Auto-)antibodies	<b>Anti-AChR-ab</b> Anti-Titin-ab Anti-RyR-ab Anti-IL12-ab Anti-IFN $\gamma$ -ab	<b>Anti-AChR-ab</b> Anti-Titin-ab Anti-RyR-ab Anti-IL12-ab Anti-IFN $\gamma$ -ab	<b>Anti-AChR-ab</b> Anti-Titin-ab Anti-RyR-ab Anti-IL12-ab Anti-IFN $\gamma$ -ab	<b>Anti-MuSK-ab</b>	<b>Anti-AChR-ab</b> (50–70 %)	<b>Anti-LRP4-ab</b> <b>Anti-Argin-ab</b>
Typical thymus pathology	lymphofollicular hyperplasia (LFH)	Atrophy, involution	Thymoma Type A 5 % Type AB, B1–3 92 %	Usually normal	No systematic data	No systemic data
Response to thymectomy	good when performed within the first 1–2 years after diagnosis	No systematic data	Often poor	Poor	No systematic data	No systematic data
Response to immunotherapy	+++	+++	++(+)	++(+)	+++	++(+)

n. a. not applicable

<sup>a</sup> Currently there is no agreement in the literature regarding the age differentiating EOMG from LOMG [20, 104]

1. Early-onset MG (EOMG)
2. Late-onset MG (LOMG)
3. Thymoma-associated MG (TAMG)
4. Anti-musk-Ab associated MG (MAMG)
5. Ocular MG (OMG)
6. Seronegative MG (SNMG)

# Tratamiento de MG

1. **Tratamientos sintomáticos** y que facilitan la transmisión neuromuscular.
2. Tratamientos de **reducción de anticuerpos**.
3. Estrategias de tratamientos inmunoterapéuticos para **terapia de mantenimiento** (*azathioprine, ciclosporin A, methotreate, tacrolimus para terapia básica, ciclophosphamide o rituximab para terapia de escalación*).
4. **Ac Monoclonales**, se usan solamente en casos seleccionados.
5. **Thymectomy** de la inmunopatogénesis de EOMG y TAMG

# Ac. anti-Musculo Estriado /Ac anti-Titina

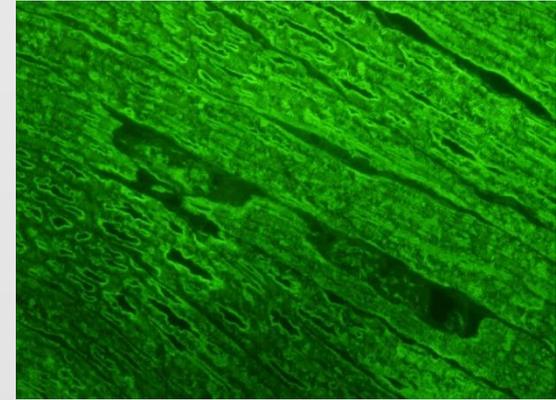
## Ac anti- Musculo Estriado

Reactividad cruzada (musculares y cardiacos)

NO específicos para la MG (miocarditis)

Se dirigen frente a **varias proteínas** musculares:

Actina, miosina( $\alpha,\beta$ ) **titina**.....



## Ac anti-Titina

Proteína filamentosa de M.Estriado de PM alto (3000 kD)

Se localiza en el **sarcómero** muscular, cardíaco ó esquelético.

**Región inmunogénica** esta en un fragmento de 30 KD

Reacción **cruzada con los epítopes** AChR

Se relaciona con la severidad de la MG

Aparecen en un **80%** con **TIMOMA**

Antígeno	Intensidad	Clase	o (+)	+	++	+++
Amphiphysin (Amp)	1	o				
CV2 (CV2)	1	o				
PNMA2/Ta (Ma2/Ta)	2	o				
Ri (Ri)	1	o				
Yo (Yo)	0	o				
Hu (Hu)	0	o				
Recoverin (Rec)	0	o				
SOX1 (SOX1)	1	o				
Titin (Titin)	31	++				
Zic4 (Zic4)	4	o				
GAD65 (GAD65)	2	o				
Tr (DNER) (Tr)	1	o				
Control (Co)	109	+++				

# AC Anti-Contactin (Anti-CTTN)

## Contactin

Proteína de **baja** densidad 62 KDa (Tipo IgG1)

Localizada en la **unión neuromuscular** AChR

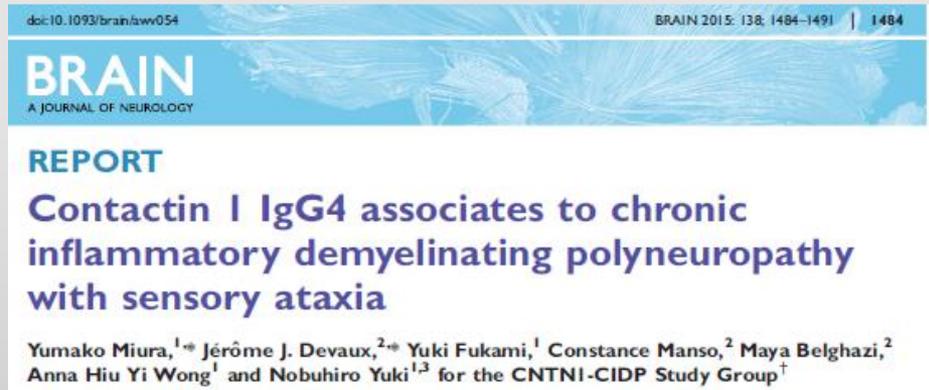
Estimulación de la sinapsis, **agrin/Musk**

Ac- Contactin en SNMG (19,7%)

**Bloquean** la unión de **Ach** con el receptor

**Inhiben** la interacción de **agrin-LP4-MuSK**

Mediado por **complemento**



# Síndrome Miasteniforme Lambert–Eaton (SMLE)

## Canales de Calcio dependiente de voltaje (VGCC)

Respuesta autoinmune mediada por Ac frente VGCC

Alteración **pre- sináptica**. Disminución de liberación de ACh

**Anti-VGCC** se unen a los antígenos *extracelulares* y dirigidos contra el tipo P/Q de los canales calcio , **expresado en la estructura molecular** del cerebelo, citoplasma de la células de Purkinje y capa granular

> Frecuencia en hombres que en mujeres (5:2)

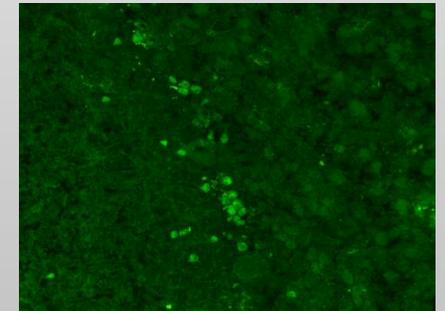
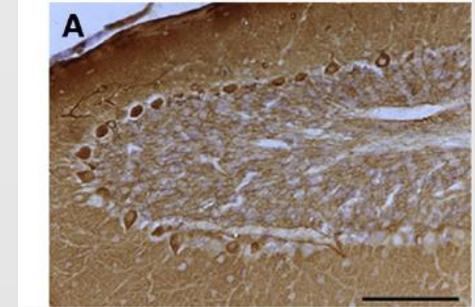
Se asocia **SNP**

## Anti-SOX1( AGNA)

Se asocia a SMLE y MG

IFI núcleo de las células de glia de Bergman, alrededor de la CP

Se asocia **CPCP**

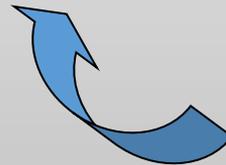


# Miopatías Inflammatorias



INCIDENCI

0,1-1/100.000 por año



# Miopatías Inflammatorias Idiopáticas (MII)

Enfermedades sistémicas de **naturaleza inflamatoria** (*M.Estriado*)

- Inmunidad humoral : **Dermatomiositis**
- Inmunidad celular: **Polimiositis, Miositis con cuerpos de inclusión (MCI)**

Se pueden **asociar a cáncer**

Prestan **autoanticuerpos** específicos asociado a enfermedades autoinmunes (MSA)

**Table 1. Myositis-specific autoantibodies, target autoantigens, and clinical associations**

Autoantibody	Target autoantigen	Clinical associations	Frequency, percentage	
			Adults	JDM
Anti-ARS	Amino-acyl-tRNA synthetase	Anti-synthetase syndrome	Overall: 30-40	Overall: 1-3
- Jo-1	- Histidyl	Myositis	Jo-1: 15-20	
- PL7	- Theronyl	Interstitial lung disease	PL7: <5	
- PL12	- Alanyl	Raynaud phenomenon	PL12: <5	
- OJ	- Isoleucyl	Arthritis	OJ: <5	
- EJ	- Glycyl	Mechanic's hands	EJ: <5	
- KS	- Asparaginylyl	Fever	KS: <5	
- Ha	- Tyrosyl		Ha: <1	
- Zo	- Phenylalanyl		Zo: <1	
Anti-Mi-2	Nucleosome remodeling deacetylase complex (NuRD)	DM	<10	4-10
Anti-p155/140	Transcriptional intermediary factor 1 gamma (TIF1-γ)	JDM: DM and ulceration Adults: DM and malignancy	13-21	22-29
Anti-p140	Nuclear matrix protein 2 (NXP2)	JDM: DM and calcinosis Adults: DM and ILD	<5	23
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme (SAE)	DM	<5	<1
Anti-CADM-140	Melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)	CADM and ILD	50-73 CADM (not in Caucasians)	Not known
Anti-SRP	Signal recognition particle (SRP)	Necrotizing myopathy	5-10	<3
Anti-200/100	Unknown 100- and 200-kDa proteins	Necrotizing myopathy	<10 necrotizing myopathy	Not known

ARS, amino-acyl-tRNA synthetase; CADM, clinically amyopathic dermatomyositis; DM, dermatomyositis; ILD, interstitial lung disease; JDM, juvenile dermatomyositis.

# Inflammatory Muscle Diseases

Marinos C. Dalakas, M.D.

*N Engl J Med* 2015, 372: 1734

**Table 1. Criteria Supporting the Diagnosis of Inflammatory Myopathies.**

Criterion	Dermatomyositis	Polymyositis	Necrotizing Autoimmune Myositis	Inclusion-Body Myositis
Pattern of muscle weakness	Subacute onset of proximal symmetric weakness with characteristic skin rash in patients of any age	Subacute onset of proximal symmetric weakness in adults (diagnosis is made when other causes have been ruled out)*	Acute or subacute onset of proximal, often severe weakness in adults	Slow onset of proximal and distal weakness; atrophy of quadriceps and forearms; frequent falls; mild facial muscle weakness in people older than 50 years of age
Creatine kinase level	High, up to 50 times the upper limit of normal; can at times be normal	High, up to 50 times the upper limit of normal in early active disease; may linger at up to 10 times the upper limit of normal	Very high; more than 50 times the upper limit of normal in early active disease	Up to 10 times the upper limit of normal; can be normal or slightly elevated
Electromyography	Myopathic units (active and chronic)	Myopathic units (active and chronic)	Active myopathic units	Myopathic units (active and chronic) with some mixed large-size potentials
Muscle biopsy	Perivascular, perimysial, and perifascicular inflammation; necrotic fibers in “wedge-like” infarcts; perifascicular atrophy; reduced capillaries†	CD8+ cells invading healthy fibers; widespread expression of MHC class I antigen; no vacuoles; ruling out of inflammatory dystrophies	Scattered necrotic fibers with macrophages; no CD8+ cells or vacuoles; deposits of complement on capillaries‡	CD8+ cells invading healthy fibers; widespread expression of MHC class I antigen; autophagic vacuoles,§ ragged-red or ragged-blue fibers; congophilic amyloid deposits¶
Autoantibodies	Anti-MDA-5, anti-Mi-2; anti-TIF-1 and anti-NXP-2 (implicated in cancer-associated dermatomyositis)	Antisynthetase antibodies (often seen in overlap myositis) associated with interstitial lung disease, arthritis, fever, and “mechanic’s hands”	Anti-SRP and anti-HMGCR, specific for necrotizing autoimmune myositis	Anti-cN1A (of uncertain pathologic significance)
Magnetic resonance imaging	May show active inflammation	May show active inflammation; could guide biopsy site	May show active inflammation; could guide biopsy site	Shows selective muscle involvement, but might be difficult to distinguish atrophy from chronic inflammation

# Patogenia

- **Dermatomiositis**

Microangiopatía mediada por anticuerpos **fijadores de complemento**

**Antígeno** se localizan en el **endotelio endomisial** y afecta a la piel y al músculo

Afectan a los **adultos** (sobre todo mujeres) y a los **niños**

- **Polimiositis**

Mediada por células **T citotóxicas**

Atacan directamente a **fibras musculares** y sobreexpresión antígenos HLA I

Afectan al **adulto**

- **MCI**

**Combina mecanismo auto- inmunitarios**, infiltrados endomisiales de células T y sobreexpresión de antígenos de HLA I en el músculo,

Personas ancianas y a hombres, evolución crónica.

- **Miopatía necrotizante autoinmune**

Se asocia a la presencia de anticuerpos contra la partícula de señal de reconocimiento (SRP)

# Dermatomiositis

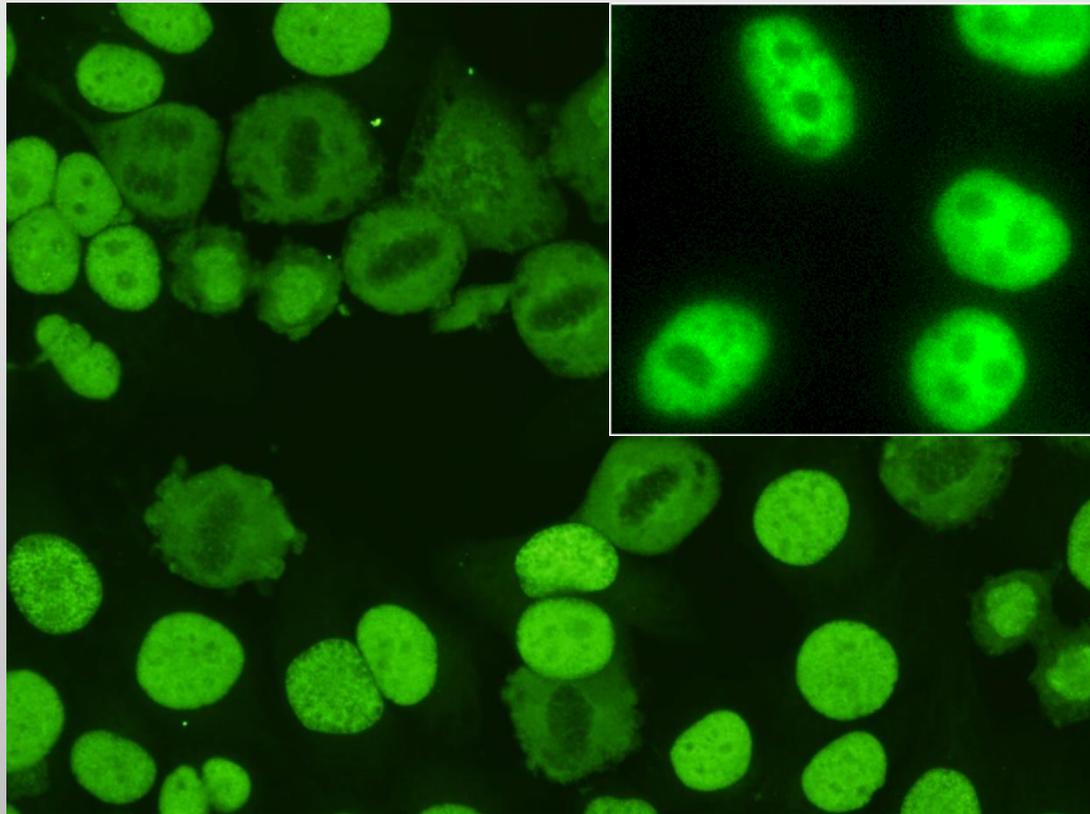
## Anticuerpos anti-Mi-2

15-31 % DM adultos / 10-15 % DM juvenil

Laboratorio: IFI (Hep-2) + EIA (Ag recombinante) en rutina asistencial

Sensibilidad : 95%

Especificidad: 99%



# Dermatomiositis

- Anti-TIF- $\gamma$  (p155/140 ) 20-30 % DM
- Anti-NXP-2 (p140) , 10 % DM

Marcador de DM Adulta y Juvenil

Pronóstico: fuerte asociación a **neoplasia en adultos**

- Anti-MDA5 20-30 % pacientes con DM (*Lab. EIA, MDA5 recombinante*)

Pronóstico: Enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva y  
Calcinosis en formas juveniles

- Anti-SAE 8% DM

Pronóstico: **afectación cutánea severa y disfagia**

# Miopatía Necrosante Autoinmune (NAM)

Miotoxicidad y Miopatía necrotizante

**NO** se asocian con otros anticuerpos específicos de miositis

Se correlaciona con **niveles altos de CPK**

Útiles en el seguimiento

**Anticuerpos anti-SRP** (Anticuerpos contra la partícula de señal de reconocimiento )

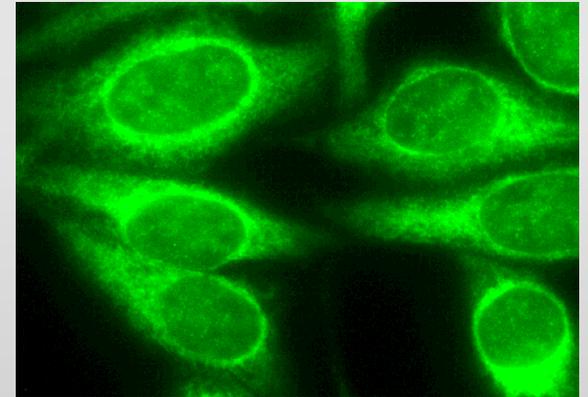
Diagnostico de **Miopatía Necrosante curso SEVERO**

**Síndrome de anti –SRP**

Diagnostico en laboratorio

18 % MIA IFI (Hep-2) + EIA (Ag recombinante)

Especificada 100%



**Anti-HMGCoAR** Anti-3hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa

Diagnóstico de **miopatía necrosante autoinmune**

12% MIA

- Incidencia de los Ac. Anti-HMGCoR en miotoxicidad por estatinas

# Miositis inflamatoria Idiopática MCI

INMUNOPATOLOGIA PM y miositis por cuerpos de Inclusión

Inflamatoria, **NO** autoinmune

Micro toxicidad mediada por T CD8

No hay marcador para el diagnostico inmunológico solo por AP

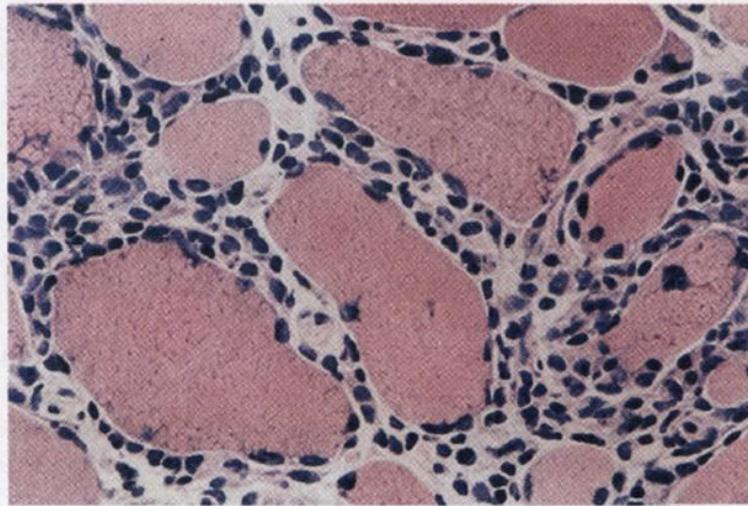
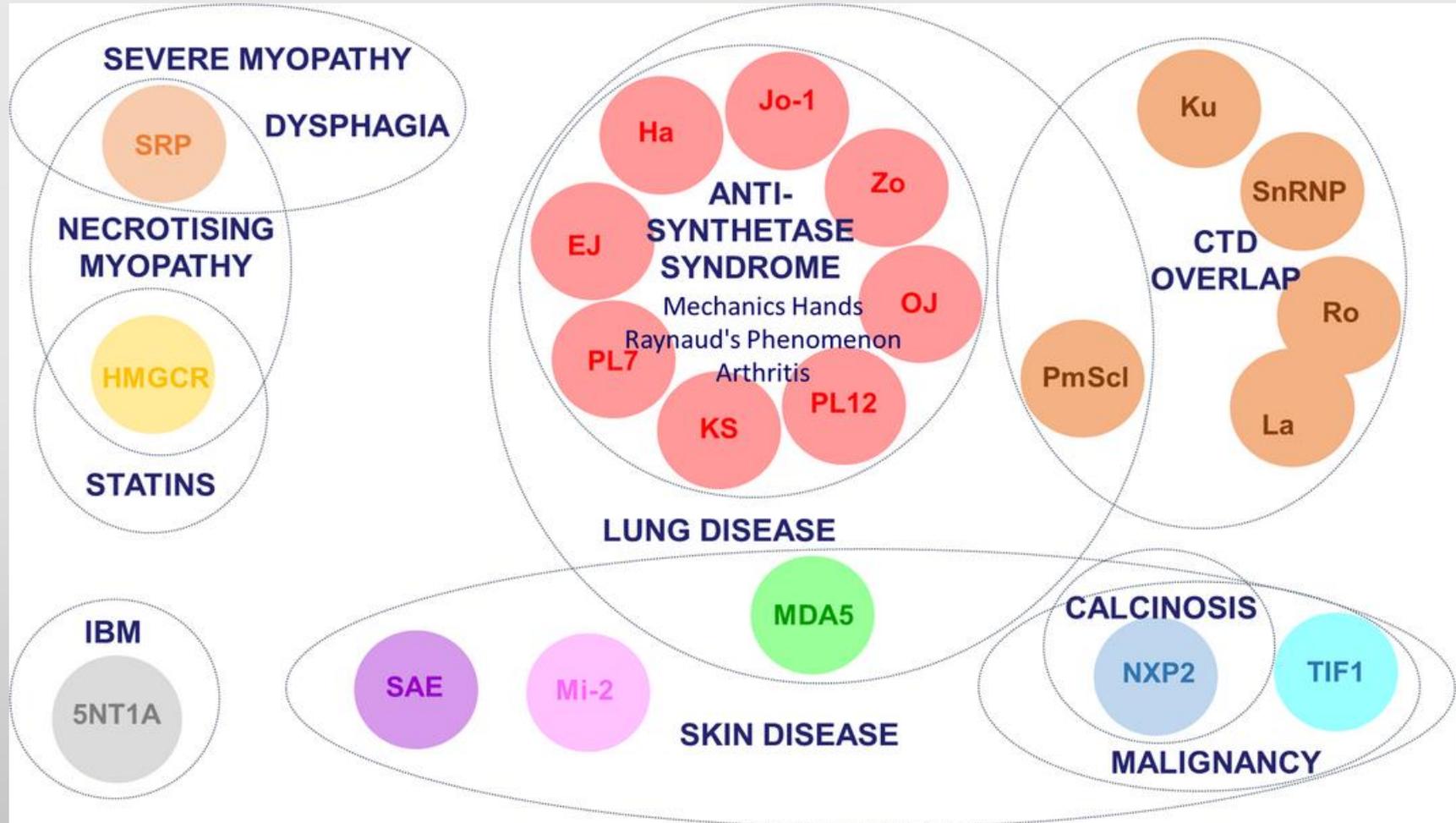


Figure 2. Transverse Section of a Fresh-Frozen Muscle-Biopsy Specimen from a Patient with Polymyositis (Hematoxylin and Eosin,  $\times 430$ ).

Note the typical endomysial inflammation and lymphoid cells surrounding or beginning to invade healthy muscle fibers.

# Asociaciones Clínicas de los autoanticuerpos en MIOSITIS



# MSA : antígenos específicos de miositis

En las MII se detectan MSA dirigidos frente a proteínas intracelulares claves en el procesamiento DNA/RNA/proteínas *implicación patogénica*

Estos MSA correlacionan con el fenotipo clínico/pronóstico/ respuesta terapéutica *marcador clínico*

La validación de la eficacia diagnóstica de estos MSA precisan del desarrollo de ensayos comerciales aplicables a la *rutina clínica*

Rheumatology (Oxford). 2010 Dec;49(12):2370-4. doi: 10.1093/rheumatology/keq281. Epub 2010 Aug 19.

**Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay.**

Ghirardello A<sup>1</sup>, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S, Zen M, Vattemi GA, Lundberg IE, Doria A.

THANK  
YOU

Arigato

Efharisto

Gracias

Danke

Shukran

Thoinsks  
Moite

Merci

Mahalo

Grazie

Spasiba

Dankie