



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

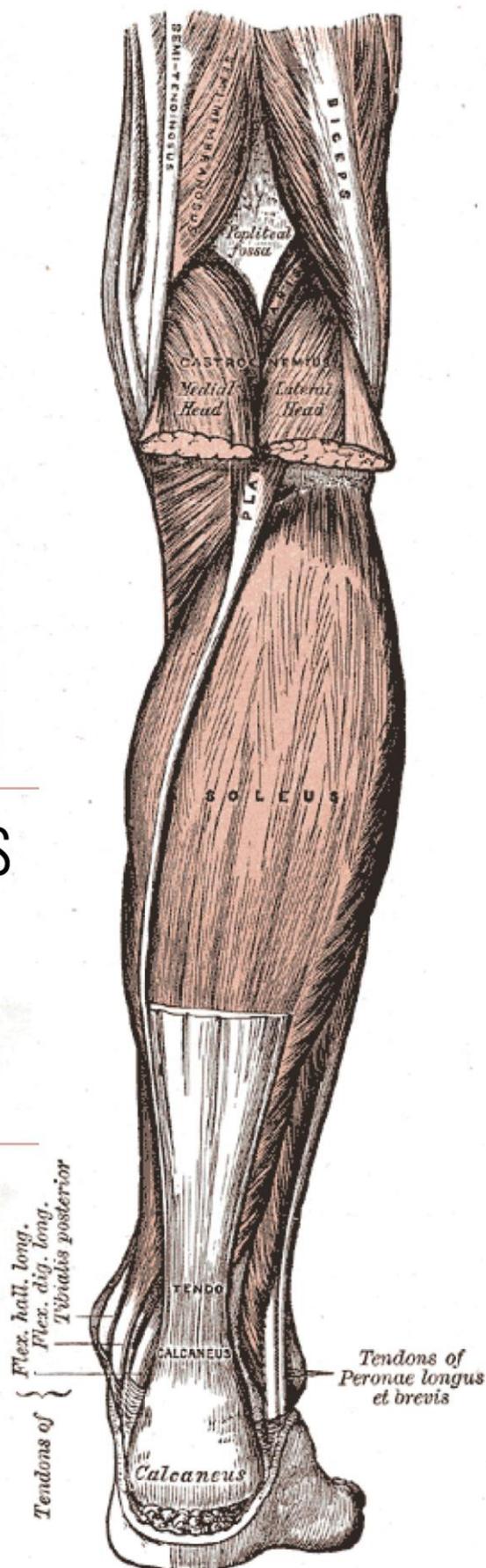
Departamento de Medicina
Programa de doctorado en Medicina Interna

TRASTORNOS TIROIDEOS E INFECCIONES OPORTUNISTAS

ESTUDIO DE DOS SITUACIONES COMPLEJAS EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA

TESIS DOCTORAL
ADA REDONDO BENITO
2015

DIRECTORES
ALBERT SELVA O'CALLAGHAN
ADRIÀ CURRAN FÀBREGAS





UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departamento de Medicina

Programa de doctorado en Medicina Interna

Trastornos tiroideos e infecciones oportunistas:
estudio de dos situaciones complejas en pacientes
con miopatía inflamatoria idiopática

Tesis Doctoral

Ada Redondo Benito

2015

Directores

Albert Selva O'Callaghan

Adrià Curran Fàbregas

The secret of getting ahead is getting started. The secret of getting started is breaking
your complex overwhelming tasks into small manageable tasks,
and then starting of the first one.

Mark Twain

AGRADECIMIENTOS

Han pasado ya unos años desde que inicié este proyecto de Tesis Doctoral. Mis últimos años como residente en el servicio de Medicina Interna dirigido por el profesor Miquel Vilardell, me permitieron coincidir con el Dr. Albert Selva. De él, surgió la idea para esta tesis. Así, realizamos un primer trabajo que pudo ser publicado. Posteriormente iniciamos uno nuevo, que compone la segunda parte de este trabajo. En ese período en el que acababa mi residencia, realicé una rotación en el “Sistema d’Emergències Mèdiques” que cambió mi rumbo. Fue entonces cuando decidí dedicarme a las urgencias. Compaginaba el trabajo en el S.E.M. con el trabajo de adjunto de urgencias en el hospital. Estos hechos me dieron una perspectiva nueva y madura del paciente agudo. Me sumergí de pleno en esta nueva etapa y quise aprender más. Así que dediqué unos años más en completar mi formación realizando un máster en la Universitat de Barcelona con su posterior proyecto de investigación. Después vinieron las oposiciones para el lugar de trabajo que actualmente ocupo. Y siguieron las guardias y el día a día en el hospital. Todo ello hizo que esta tesis se haya visto llena de interrupciones que me dificultaban, cada vez más, el volverla a retomar.

Finalmente, este último *last call* y la llegada de mi hija Mariona, me han ayudado a concluir este proyecto. Realizándolo, he recordado el por qué decidí en su día terminar mi residencia trabajando en enfermedades sistémicas, pudiendo disfrutarlas de nuevo y actualizándome en ellas después de estos años. Así pues, por este largo recorrido han pasado muchas personas a las quiero expresar mi agradecimiento.

Al Dr. Albert Selva, como ideador e impulsor de esta tesis. No sólo por su amplio conocimiento de la miopatía inflamatoria, sino por su apoyo y ánimo. Gracias

por confiar en mí. Al Dr. Adrià Curran, co-director de esta tesis, por su profesionalidad y visión crítica que me han ayudado a plantearme nuevos razonamientos. Creo que por mucho que pasen los años, siempre te seguiré viendo como mi residente mayor. A los dos os agradezco vuestra accesibilidad, sabiduría y colaboración. De vosotros he aprendido mucho.

Al Dr. Miquel Vilardell, por su saber, su calidez como persona y por aconsejarme en su momento con una sabia decisión a la que el tiempo le ha dado la razón. Al resto de miembros del tribunal, por aceptar mi petición y por facilitarme el proceso. Espero que disfruten de la lectura. Al Dr. Xavier Vidal, por su laborioso trabajo estadístico y por recibirme siempre con una sonrisa. Al Dr. Ernesto Trallero, no sólo por su valiosa colaboración en esta tesis, sino también por su amistad.

A Anna, mi amiga desde la infancia, por seguir estando en mi vida y seguir compartiendo tantas cosas bonitas. Gracias por echarme una mano, también aquí. A Ani, gracias por tu amistad, por estar siempre ahí y porque una parte de este proyecto te la debo a ti. A Irene, Laura y Marga, con las que sigo compartiendo momentos vitales aunque sea en la distancia. A Emi, mi enfermera holandesa, porque por fin vienen buenos tiempos, amiga. A Núria, porque he tardado un *tiempito*, pero finalmente lo he conseguido.

A personas como Héctor, Clàudia, Mar, Rita, Andreu y Sònia porque en su momento me habéis facilitado y animado en esta larga tarea. A mis compañeros y amigos en urgencias, por hacer del día a día un poco más sosegado.

A mi familia. A Dani, no sólo mi hermano, sino un gran amigo. Y a mis padres, Eduard y Elia, porque sin vosotros no sería lo que soy. Y por la gran ilusión que sé os representa, os dedico esta tesis.

Y finalmente a mi pequeña familia de metro cuadrado. A mis peludetes. A Duna, mi compañera fiel antes que llegara los demás. Por enseñarme que se puede ser feliz con pequeñas cosas. A Dandy, por tu ternura y por hacer de mí alguien más paciente. Te espero en el puente. A Roger, mi amor y compañero de viaje. Por darme tanto sin pedir nada. Porque sin tu ayuda y ánimos hubiera sido imposible. Y a ti Mariona, mi niña. Por traerme tanta alegría, ilusión y energía. Porque tu llegada al mundo ha sido el impulso que necesitaba para zanjar temas pendientes y empezar una nueva y maravillosa etapa de mi vida.

ÍNDICE

ÍNDICE		Página
ABREVIATURAS.....		15
I: INTRODUCCIÓN A LA MIOPATÍA INFLAMATORIA.....		17
1 GENERALIDADES.....		19
1.1. Epidemiología.....		19
1.2. Clasificación.....		20
1.3. Etiopatogenia		21
2 ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.....		23
2.1. Historia y presentación clínica.....		23
2.2. Estudios analíticos.....		26
2.3. Autoanticuerpos.....		27
2.4. Electromiograma.....		29
2.5. Biopsia muscular.....		29
2.6. Tablas diagnósticas.		31
3 AFECTACIÓN SISTÉMICA.....		35
3.1. Afectación pulmonar.....		35
3.1.1. Enfermedad intersticial.....		36
3.1.2. Miopatía restrictiva.....		37
3.2. Afectación digestiva.....		38
3.3. Afectación miocárdica.....		39

4	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	40
4.1.	Miopatías tóxicas.....	40
4.2.	Distrofias musculares.....	41
4.3.	Miopatías metabólicas.....	42
4.4.	Endocrinopatías.....	43
4.5.	Reticulohistiocitosis multicéntrica.....	44
4.6.	Miositis osificante o fibrodisplasia osificante progresiva.....	44
4.7.	Miopatía necrosante (inmunomediada).....	44
4.8.	Miositis infecciosas.....	45
4.9.	Atrofia muscular espinal del adulto.....	46
5	COMPLICACIONES.....	46
5.1.	Propias de la enfermedad.....	46
5.2.	Secundarias al tratamiento.....	46
5.2.1.	Infecciones.....	46
5.2.2.	Aparición de neoplasia.....	47
5.3.	Asociación a cáncer.....	48
6	TRATAMIENTO.....	49
6.1.	Tratamiento farmacológico.....	50
6.1.1.	Primera línea de tratamiento. Glucocorticoides.....	50
6.1.2.	Segunda línea de tratamiento.....	51
6.1.2.1.	Azatioprina.....	51
6.1.2.2.	Metrotexato.....	52

6.1.2.3. Inmunoglobulinas.....	53
6.1.3. Tercera línea de tratamiento.....	54
6.1.4. Miopatía inflamatoria asociada a afectación pulmonar intersticial.....	55
6.2. Medidas no farmacológicas.....	56
7 PRONÓSTICO.....	57
 II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS.....	 59
 III: IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA.....	 63
 1 INTRODUCCIÓN.....	 65
 2 PACIENTES Y MÉTODOS.....	 66
2.1. Pacientes a estudio.....	66
2.2. Pruebas de laboratorio y ensayos serológicos.....	67
2.3. Marcadores genéticos.....	68
2.4. Análisis estadístico.....	69
 3 RESULTADOS.....	 69
3.1. Resultados generales.....	69
3.2. Características de la disfunción tiroidea.....	70
3.3. Temporalidad de la disfunción tiroidea.....	72
3.4. Cáncer y tiroides.....	72
3.5. Disfunción tiroidea y HLA.....	73

IV: LA INFECCIÓN OPORTUNISTA EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA.....	75
1 INTRODUCCIÓN.....	77
2 PACIENTES Y MÉTODO.....	78
2.1. Pacientes a estudio.....	78
2.1.1. Pacientes con infección oportunista.....	79
2.2. Definición de la infección oportunista.....	80
2.3. Análisis estadístico.....	81
3 RESULTADOS.....	82
3.1. Resultados generales.....	82
3.2. Pacientes con infección oportunista.....	82
3.2.1 Etiología, descripción, diagnóstico, tratamiento y evolución.....	82
3.2.2. Tratamiento inmunodepresor en el curso de la miopatía e infección oportunista.....	90
3.2.3. Uso de la profilaxis en la infección oportunista.....	90
3.3. Diferencias entre pacientes con y sin infección oportunista..	91
V: DISCUSIÓN.....	105
VI: CONCLUSIONES.....	147
BIBLIOGRAFÍA.....	151
ANEXO.....	187

ABREVIATURAS

AZA: Azatioprina

BK: Bacilo de Koch

BMNT: Bocio multinodular tóxico

CHM: Complejo de Histocompatibilidad Mayor

CMV: Citomegalovirus

CPK: Creatina fosfoquinasa

CVF: Capacidad Vital Forzada

CYS: Ciclofosfamida

DE: Desviación Estándar

DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono (CO)

DM: Dermatomiositis

EMG: Electromiograma

EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo

EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial

ETC: Enfermedad del Tejido Conectivo

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos

IC: Intervalo de Confianza

IGIV: Inmunoglobulinas Intravenosas

ILTB: Infección Latente por Tuberculosis

LDH: Lactato Deshidrogenasa

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

MCIE: Miositis con cuerpos de inclusión esporádica

MII: Miopatía Inflamatoria Idiopática

MTX: Metrotexato

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PEM: Presión Espiratoria Máxima

PIM: Presión Inspiratoria Máxima

PM: Polimiositis

RM: Resonancia Magnética

RR: Riesgo relativo

TBC: Tuberculosis

TC: Tomografía Computarizada

TCMH: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas

TOS: Trasplante de Órgano Sólido

UV: Ultravioleta

VEB: Virus Epstein-Barr

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VVZ: Virus Varicela Zóster

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

I: INTRODUCCIÓN A LA MIOPATÍA INFLAMATORIA

1. GENERALIDADES

El concepto de miopatía inflamatoria idiopática (MII) engloba una serie de enfermedades con afectación preferente de la musculatura estriada a través de un mecanismo inflamatorio.¹⁻³ Fundamentalmente se incluyen la Dermatomiositis (DM), Polimiositis (PM) y la forma esporádica de la Miopatía con cuerpos de inclusión (MCIe). La miositis necrosante inmunomediada, en relación o no a la toma de estatinas, se incluiría asimismo en este grupo al considerarse que tiene una base inmunológica.

1.1. Epidemiología

La MII en general, por su baja frecuencia, se incluye en el grupo de enfermedades raras. Se estima que su incidencia global es de 6-10 nuevos casos por millón de habitantes y año.⁴ En España, esta misma tasa se estima en 4,9 casos para la DM y 3,9 casos para la PM por millón de habitantes y año.⁵ Esta mayor prevalencia de la DM respecto a la PM en nuestro país podría deberse a un mejor diagnóstico de la primera (la PM es un diagnóstico de exclusión) y quizás también, a que la estimulación lumínica podría actuar como desencadenante en los pacientes con DM.⁶ Ambas entidades predominan en el sexo femenino y presentan una distribución con dos picos diferenciados: juventud (10-14 años) y madurez (45-65 años), donde tiene su máxima distribución entre los 50 y los 59 años.⁷ No obstante, de forma característica, la DM puede aparecer en niños y adultos; la PM es más frecuente en la segunda década (y rara en niños) y la MCIe se considera la miopatía adquirida más frecuente en sujetos mayores de 50 años.

1.2. Clasificación

Existen diversas clasificaciones de las MII, pero todavía hoy la más aceptada es la de Bohan y Peter, en función de los siguientes criterios diagnósticos:^{1,2}

- 1- Afectación muscular proximal y simétrica.
- 2- Hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular: necrosis, fagocitosis, regeneración, atrofia perifascicular.
- 3- Elevación de enzimas musculares en suero (CPK).
- 4- Alteraciones electromiográficas: unidades motoras polifásicas cortas y pequeñas, fibrilaciones y descargas repetitivas de alta frecuencia.
- 5- Lesiones cutáneas características de la DM: eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, lesiones eritematosas en rodillas, codos, cuello y escote.

En función de estos criterios diagnósticos, la MII se clasifica en 5 grupos distintos: a) PM idiopática o primaria; b) DM idiopática o primaria; c) DM o PM asociada a cáncer; d) DM o PM infantil y e) síndromes de solapamiento o DM y PM asociadas a otras enfermedades del tejido conectivo (ETC). Esta clasificación inicial permitía establecer grupos de diferente pronóstico,⁸ pero todavía no incluía la MCIE, por aquel entonces desconocida.

Dalakas,⁹ en la década de los noventa, y basándose en las características histopatológicas, clasificó la miopatía inflamatoria idiopática en tres entidades:

- a) DM, con una anatomía patológica característica (atrofia perifascicular) y que por sí sola permite identificar la enfermedad.
- b) PM, que si bien tiene unos hallazgos histopatológicos característicos, puede ser la expresión de diversos trastornos heterogéneos, con lo que esta entidad se constituye como diagnóstico de exclusión.

- c) MCIE, entidad que por primera vez se incluye en el grupo de las MII con una histología característica. Esta entidad, para algunos autores, sólo podría incluirse en el grupo de forma tangencial, ya que el infiltrado inflamatorio parece más un epifenómeno acompañante de los cuerpos de inclusión característicos de esta entidad, que no la verdadera causa de la debilidad muscular en estos pacientes.

Esta clasificación histopatológica se complementa con la información aportada por el estudio de anticuerpos que en los últimos 20 años ha contribuido a la clasificación nosológica de estos pacientes –ver punto 2.3 de la introducción-.^{10,11}

1.3. Etiopatogenia

La etiología es desconocida. Se han implicado diferentes factores externos que actuarían como desencadenantes, activando el sistema inmunológico, pues se cree que la naturaleza de estas enfermedades es de origen autoinmune. Existe la teoría que estos agentes actuarían sobre una base genética que favorecería la expresión o aparición de la enfermedad. La radiación solar (UV) podría ser uno de ellos. Algunos estudios demuestran que la proximidad a la latitud 0° (por tanto mayor exposición solar) es un factor de riesgo de DM.^{6,12} También se ha postulado que agentes virales, fármacos, antígenos tumorales o sustancias tóxicas como la silicona, actuarían como desencadenantes del proceso.³ El microquimerismo fetal, fenómeno que implica que células inmunocompetentes del feto quedan anidadas en el seno materno y se activan produciendo una auténtica reacción de injerto contra huésped, aboga por una etiología más aloinmune que autoinmune. Estudios posteriores no parecen sustentar esta teoría.^{13,14}

En cualquier caso, la probable naturaleza autoinmune de este trastorno se apoya en tres ejes:

- 1) En la DM y la PM, más de la mitad de los pacientes presentan anticuerpos antinucleares positivos y hasta un 30% anticuerpos específicos o asociados a la miositis.^{10,11,15-17} La reciente descripción de autoanticuerpos como los antiTIF1 γ o antiMDA5 en pacientes con DM, incrementan este porcentaje.¹⁸ De forma mucho menos frecuente se ha descrito la presencia de estos autoanticuerpos en la MCIe.^{19,20}
- 2) Las miopatías inflamatorias pueden asociarse con otras enfermedades autoinmunes y conectivopatías. En el caso de la PM y la DM, el porcentaje de pacientes que asocian una ETC oscila, según las series, entre un 11% y un 40%.⁴ La esclerodermia es la ETC que más frecuentemente se describe en la DM,²¹ seguida de la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Es menos frecuente la asociación de la DM con otras entidades como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide que, por el contrario, sí presentan una clara relación con la PM.³
- 3) Con excepción de la MCIe, de la cual se cuestiona su naturaleza autoinmune, o al menos se considera que es probable que exista un proceso degenerativo concomitante y del que la autoinmunidad es un epifenómeno, suelen responder al tratamiento inmunodepresor, si bien se han descrito casos refractarios al tratamiento. En el caso de las miopatías paraneoplásicas, es esta misma respuesta inmune cruzada frente a antígenos expresados por las células neoplásicas y los mioblastos, la que determina la expresión de la enfermedad.

2. ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN EL DIAGNÓSTICO DE MIOPATÍA INFLAMATORIA.

2.1. Historia y presentación clínica

La historia clínica del paciente con MII suele ser de inicio subagudo, con afectación progresiva, simétrica y proximal de las cinturas pélvica y escapular, con predominio de la primera (por lo que generalmente el paciente experimenta en primer lugar debilidad muscular en extremidades inferiores). Esta debilidad dificultará al paciente la realización de las actividades diarias más básicas, como peinarse, subir escaleras o levantarse de una silla. Se acompaña de una marcha miopática o anserina con oscilación de la cadera a cada paso. Puede acompañarse de mialgias, pero son poco frecuentes.

Otro síntoma que debe alertar al clínico es la presencia de una disfagia no explicada o con estudio fibrogastroscópico normal. Este síntoma se debe a la debilidad de la musculatura estriada de la orofaringe. En ocasiones esta disfagia puede ser tan intensa que se manifieste en forma de regurgitación nasal del contenido alimentario durante la deglución. Estos episodios pueden favorecer neumonías de origen broncoaspirativo.

La presencia de exantema cutáneo, exacerbado por la exposición lumínica propio de la DM, o la afectación pulmonar intersticial, en ocasiones única manifestación asociada a los anticuepos antisintetasa, son otras formas de presentación clínica que hay que conocer.

En general, los pacientes no suelen tener historia familiar asociada, lo que sugeriría en primer lugar, y sobre todo en el contexto de consanguinidad, otras entidades como la distrofia muscular, sin olvidar otros trastornos como las disferlinopatías o las glucogenosis.

A continuación se describe la forma de presentación clínica de cada uno de los grupos:

Dermatomiositis: Lo más común es que la enfermedad se inicie con lesiones cutáneas en zonas fotoexpuestas (manos, nudillos, codos, rodillas, escote, cara, zona periorbitaria y de inserción del cabello). Inicialmente suelen pasar desapercibidas o son confundidas con eccemas o alergia.²² La debilidad muscular suele aparecer coincidiendo con las lesiones cutáneas, aunque también puede hacerlo en los meses siguientes. Se presenta en forma de debilidad proximal característica en cinturas escapular y pelviana, así como de los flexores del cuello. Por afectación de la musculatura orofaríngea también puede presentarse en forma de disfagia, dificultad para la masticación e incluso disartria. Las formas clínicas bien definidas con lesiones cutáneas patognomónicas, como el exantema en heliotropo o las pápulas de Gottron, y debilidad muscular intensa que dificulta la movilización, facilitan el diagnóstico. Cuando la afectación cutánea persiste durante más de dos años sin que se acompañe de debilidad muscular se habla de formas amiopáticas. Esta forma clínica no siempre tiene un curso benigno, ya que puede asociarse a cáncer o desarrollar una neumopatía intersticial aguda de mal pronóstico.²³ De igual modo, puede existir lesión histológica muscular típica, sin lesión cutánea (dermatomiositis *sine* dermatitis).²³ En cerca de un 25% de los casos se detecta una neoplasia asociada.²⁴

Polimiositis: Se considera un diagnóstico de exclusión en los pacientes que no presentan exantema cutáneo o un diagnóstico alternativo de enfermedad neurológica o miopática.² Precisamente por dicho inicio insidioso y la falta de lesiones cutáneas (a diferencia de la DM), esta entidad suele diagnosticarse con mayor retraso, incluso siendo en ocasiones difícil de determinar el inicio de la enfermedad. Es posible, además, que el paciente relate de forma retrospectiva, una debilidad progresiva que le ha ido dificultando la realización de actividades diarias en las que están implicadas la cintura escapular y pelvianas (subir escaleras, peinarse, entre otras). La disfagia ocurre en un tercio de los pacientes. La asociación con la neoplasia es menos frecuente que en el caso de la DM.²⁴

Otras formas de presentación menos frecuentes de ambas entidades incluyen:

- Fiebre, fenómeno de Raynaud, disfagia o afectación pulmonar en forma de neumopatía intersticial.
- Miopatía en el período postparto; característicamente la mujer no puede sostener al recién nacido.
- Síndrome tóxico con astenia, anorexia y pérdida de peso. No tiene porqué relacionarse necesariamente con la existencia de una neoplasia oculta.
- Miocarditis aguda: se ha descrito sobre todo en individuos de raza negra y en asociación con la presencia de anticuerpos anti-SRP.
- Poliartritis simétrica de medianas y pequeñas articulaciones de predominio en ambas manos, especialmente en pacientes con anticuerpos antisintetasa, lo que obliga a diferenciar el cuadro con una artritis reumatoide de inicio. La positividad de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, que es característica de la artritis reumatoide, ayuda al diagnóstico diferencial; si bien de forma puntual, también se han descrito estos autoanticuerpos en sujetos con DM.²⁵

Miositis con cuerpos de inclusión esporádica: Suele presentarse de forma típica con un curso más crónico, con afectación similar de la musculatura distal y proximal, de forma asimétrica y atrofia importante del cuádriceps, favoreciendo las caídas por debilidad muscular. Se objetivará, además, atrofia de los flexores profundos de los dedos, lo que les dificulta poder desenroscar un tornillo o deshacer un nudo. El síndrome de cifosis lumbar adquirida o camptocormia, puede ser otra forma de presentación. A diferencia de la DM y la PM, la MCIE predomina en hombres y es la miopatía adquirida más frecuente a partir de los 50 años. En ocasiones se llega al diagnóstico en una segunda o tercera biopsia en pacientes diagnosticados de PM, con una respuesta inadecuada al tratamiento con glucocorticoides.²⁶ La asociación con neoplasia es poco frecuente.²⁴

2.2. Estudios analíticos

Analíticamente, suele detectarse una elevación sanguínea de los enzimas musculares (CPK y aldolasa). Las CPK pueden elevarse 50 veces por encima de lo normal, pero cabe destacar que con valores superiores a 100 veces la normalidad hay que descartar miopatías no inflamatorias o la presencia de una rhabdomiolisis. Por otra parte, un valor normal de CPK en ningún caso descarta una MII, si la clínica y la exploración es compatible con ella (un 10% de los pacientes con DM presentan valores de CPK dentro de la normalidad independientemente de la gravedad de la enfermedad).²⁷ Asimismo, en los pacientes con MII que presentan al inicio un aumento de los enzimas musculares, el curso clínico suele correr paralelo a éstos, es decir, aumentarán durante una exacerbación y disminuirán coincidiendo con la remisión clínica de la miositis. No obstante, la evaluación clínica será la mejor monitorización.

También puede detectarse elevación de transaminasas (de origen muscular, no hepático) que, en caso de no ser interpretadas en el adecuado contexto clínico, pueden llevar al diagnóstico erróneo de hepatitis.

En el diagnóstico diferencial de la debilidad muscular, especialmente en aquellos pacientes con PM,²⁸ deberemos realizar un estudio de las hormonas tiroideas. Como se comentará más adelante, será importante establecer la periodicidad de su determinación, en qué momento y a quién, el clínico deberá realizar un nuevo control hormonal.

2.3. Autoanticuerpos

La determinación de autoanticuerpos puede ser de gran ayuda en el diagnóstico. Permitirá delimitar subgrupos de diferente expresión clínica, distinto pronóstico y respuesta al tratamiento. Se han descrito numerosos autoanticuerpos asociados y específicos de miositis.^{10,11,29}

En las siguientes tablas (1 y 2) se detallan los autoanticuerpos característicos de las MII.

Tabla 1: Autoanticuerpos asociados a miopatía inflamatoria.

ASOCIADOS A MII	Antígeno diana	% en MII	Significado clínico
Anti-U1 RNP	Ribonucleoproteína	10	Enfermedad mixta
Anti-Ku	70/80 KD	20-30	Escleromiositis (Japón)
Anti-PM/Scl	Exosoma	10-15	Escleromiositis (Caucasianos)
AntiRo (60/52 KD)	Citoplasma	20	Neumonía intersticial

Tabla 2: Autoanticuerpos específicos de miopatía inflamatoria (MSA).

ESPECÍFICOS DE MII	Antígeno diana	% en MII	Significado clínico
Jo-1	Histidil-tRNA sintetasa	15-20	Síndrome antisintetasa (miositis, artritis, fiebre, neumopatía intersticial, manos de mecánico, fenómeno Raynaud)
PL-7	Treonil-tRNA sintetasa	5-10	
PL-12	Alanil-tRNA sintetasa	<5	
EJ	Glicil-tRNA sintetasa	5-10	
OJ	Isoleucil-tRNA sintetasa	< 5	
KS	Asparaginil-tRNA sintetasa	< 5	
Zo	Fenilalanil-tRNA sintetasa	< 1	
YRS	Tirosil-tRNA sintetasa	< 1	
Anti-SRP	Partícula de Reconocimiento de Señal	5-10	
Anti-Mi-2	α Helicasa	5-10	DM
Anti-p155 (TIF1- γ)	Factor Intermediario de Transcripción	20	DM paraneoplásica
Anti-CADM- 140	Gen asociado a la Diferenciación del Melanoma (MDA5)	50	Formas amiopáticas Neumonitis intersticial aguda
Anti-SAE	Ubiquitina	4	DM

De entre este largo listado, cabe explicar algunos de ellos:

- **Anticuerpos antisintetasa.** Identifican un subgrupo de pacientes con características propias, el llamado “síndrome antisintetasa”, que incluye la presencia de miopatía (DM o PM), neumopatía intersticial crónica y un cortejo de síntomas como fiebre, fenómeno de Raynaud, artritis y lesiones eccematosas en la zona lateral de los dedos de las manos, conocidas como “manos de mecánico”. El más frecuente es el anticuerpo anti-histidil-tRNA sintetasa (anti-Jo1).

- **Anticuerpos anti-SRP** (*signal recognition particle*). Marcadores de un curso clínico tórpido y asociados a la expresión histopatológica de miositis necrosante inmune mediada.
- **Anticuerpos anti-Mi-2**. Propios de pacientes con DM con lesiones cutáneas características como las pápulas de Gottron, el signo de Kveim (eritema periungueal doloroso) y el exantema periorbitario en heliotropo.
- **Anticuerpos anti-PM/Scl**. Dirigidos frente el exosoma celular, marcadores de síndromes de superposición de miositis y esclerodermia.
- **Anticuerpos anti-MDA5 y anti-TIF1 γ** . Recientemente descritos frente a proteínas de 140 kD (MDA5) o frente a proteínas de 155 kD (TIF1 γ), identifican a pacientes con neumonía intersticial aguda o con cáncer asociado, respectivamente.³⁰⁻³²

2.4. Electromiograma

El estudio electrofisiológico de los pacientes con MII muestra un aumento de la actividad eléctrica, con fibrilación espontánea de pequeña amplitud y baja frecuencia. El hallazgo de descargas repetitivas complejas indican cronicidad.

Es útil sobre todo al diagnóstico, no tanto en la evaluación clínica posterior, en el seguimiento o en los casos de sospecha de miopatía esteroidea. La mala evolución clínica en ausencia de potenciales de fibrilación, sugiere una miopatía inducida por glucocorticoides.

2.5. Biopsia muscular

Finalmente, la biopsia muscular desempeñará un papel decisivo en el diagnóstico final de la miopatía inflamatoria. Para algunos autores se trata de la prueba de referencia en el diagnóstico de estas enfermedades.^{9,33,34} Sin duda es cierto en el caso de la DM y en menor medida en la MCIe, pero no en la PM, ya que esta

entidad, como ya se ha comentado con anterioridad, se considera un diagnóstico de exclusión. Para que esta prueba diagnóstica obtenga la máxima rentabilidad debemos tener en cuenta tres factores:

1. Realización de la biopsia en centros con experiencia en la interpretación histopatológica. En nuestro caso, contamos con la colaboración del Dr. Josep M^a Grau del Hospital Clínic, de reconocido prestigio internacional.
2. Obtención de la muestra adecuada. Dado que la inflamación muscular puede tener una distribución parcheada, algunos autores optan por la recomendación de practicar una RM muscular previa, con la finalidad de localizar zonas inflamatorias y aumentar la rentabilidad diagnóstica.^{35,36} Es por ello que un resultado negativo para la biopsia muscular en pacientes con alto grado de sospecha, no descarta el diagnóstico.
3. Como causa de resultados equívocos de la biopsia muscular citaremos a modo de ejemplos más representativos, el tratamiento prolongado con glucocorticoides (esta situación puede ser habitual en pacientes con diagnósticos previos erróneos y en los que se ha iniciado ya dicho tratamiento), la obtención de muestras en zonas de inserción de la aguja de la electromiografía o el mal procesamiento de las muestras.

En el caso de la DM, la biopsia identifica un infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos B y T CD4⁺ de distribución perivascular y perimisial, que se acompaña de necrosis de las células musculares y de lesión del endotelio del capilar muscular. La detección mediante técnicas de inmunohistoquímica, de depósitos de la fracción del complemento C5b-9 en el endotelio vascular y la atrofia perifascicular, son hallazgos característicos, casi patognomónicos, de la enfermedad.³⁴

Por el contrario, en la PM el infiltrado inflamatorio está formado por linfocitos T CD8+ con una distribución endomisial y responsables de la citotoxicidad celular restringida a la expresión anormal de antígenos de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CHM). El fenómeno de invasión parcial es característico de la PM, si bien se llega al diagnóstico tras la exclusión de otras entidades.^{34,37}

Finalmente, la MCie es una forma de miopatía inflamatoria que se incluye en el grupo desde hace dos décadas, y en la que la inflamación es probablemente un epifenómeno que acompaña al depósito de proteínas degenerativas como el amiloide, la ubiquitina o la proteína *tau* en el músculo. Ello explicaría su diferente comportamiento clínico respecto a la PM y DM y la falta de respuesta al tratamiento. La presencia de vacuolas ribeteadas, que contienen proteínas de naturaleza degenerativa, y de un infiltrado inflamatorio endomisial de linfocitos T CD8+, en el contexto de una respuesta inmune restringida a las células que expresan antígenos de clase I del CHM, son los hallazgos característicos de esta miopatía.³⁸

2.6. Tablas diagnósticas

Así pues, a modo de resumen recogemos los criterios diagnósticos de las MII.³⁹

Dermatomiositis

Tabla 3: Criterios diagnósticos de la DM.

Manifestaciones clínicas	<p>Inicio subagudo (semanas a meses) en la infancia y la edad adulta</p> <p>Lesiones cutáneas características: signo de Gottron/exantema heliotropo</p> <p>Calcinosis subcutánea (especialmente en formas juveniles)</p> <p>Debilidad muscular: difusa, de predominio proximal</p> <p>Afección sistémica (disfagia, sinovitis, neumopatía intersticial)</p>
-----------------------------	---

Exploraciones complementarias	<p>Elevación de las enzimas musculares (CPK y otras), aunque pueden ser normales</p> <p>Alteración miopática electrofisiológica con descargas espontáneas</p> <p>Biopsia muscular:</p> <p>Necrosis y regeneración de fibras musculares</p> <p>Microinfartos</p> <p>Atrofia perifascicular</p> <p>Infiltrado de células mononucleares (perimisial y perivascular); especialmente linfocitos B y T CD4+</p> <p>Depósito vascular de inmunoglobulinas y complejo de ataque de membrana</p> <p>Deplección capilar; inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales</p> <p>Expresión muscular de los antígenos de clase I del sistema HLA</p>
Trastornos asociados	<p>Entrecruzamiento con esclerodermia u otras enfermedades del tejido conjuntivo</p> <p>Cáncer asociado (especialmente en mayores de 50 años)</p> <p>Raros: sarcoidosis, VIH, toxoplasmosis</p>

HLA: Antígeno Leucocitario Humano. VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Categorías diagnósticas

DM definida: Cambios cutáneos característicos junto con un patrón de debilidad muscular y confirmación histológica. Si la biopsia muscular es concluyente, no son necesarios más datos.

DM probable: Lesiones cutáneas atípicas junto con evidencia clínica y de laboratorio de miositis y confirmación histológica muscular.

DM posible: Lesiones cutáneas indicativas de DM junto con evidencia clínica y electromiográfica de miositis, pero biopsia no concluyente (normal/inespecífica).

DM amiopática: Lesiones cutáneas características, pero sin evidencia clínica o de laboratorio de miositis.

Polimiositis

Tabla 4: Criterios diagnósticos de la PM.

Manifestaciones clínicas	Inicio subagudo en la edad adulta (raramente antes) Debilidad muscular difusa de predominio proximal Manifestaciones sistémicas en algunos casos (disfagia, afección intersticial)
Exploraciones complementarias	Elevación de enzimas musculares EMG: potenciales miopáticos de unidad motora con descargas espontáneas o no Biopsia muscular Necrosis (patrón de fibra única) y regeneración muscular Polifásica y multifocal Infiltrado endomisial de células mononucleares: linfocitos T CD8+ Invasión de fibras no necróticas por células mononucleares: macrófagos linfocitos T CD8+ (invasión celular parcial) Expresión de antígenos de clase I del MHC en las fibras musculares
Trastornos asociados	Conectivopatías (EMTC, espondiloartropatías, LES, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren) Otros trastornos autoinmunitarios Ocasionalmente infección por VIH o HTLV-I Cáncer (asociación más débil que en la dermatomiositis)

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. HTLV: Virus linfotrópico de Linfocitos T del ser Humano.

Categorías diagnósticas

PM definida: Clínica característica con biopsia confirmatoria.

PM probable (una de las 2 siguientes):

- a) Clínica característica, hallazgos en EMG y elevación de enzimas musculares con criterios incompletos de biopsia muscular (cambios inflamatorios mínimos poco específicos).
- b) Clínica atípica, con EMG compatible, elevación de enzimas musculares y evidencia de miopatía inflamatoria necrosante en la biopsia.

PM posible: Clínica y EMG compatible, con elevación de enzimas musculares, pero biopsia normal o inespecífica.

Miositis con cuerpos de inclusión esporádica

Tabla 5: Criterios diagnósticos de la MCIe.

<p>Manifestaciones clínicas</p>	<p>Duración de la enfermedad más de 6 meses</p> <p>Edad de inicio > 30 años</p> <p>Debilidad y atrofia muscular lentamente progresiva; afección selectiva del cuádriceps femoral y flexores de los dedos</p> <p>Puede ser asimétrica</p> <p>Disfagia frecuente</p>
<p>Exploraciones complementarias</p>	<p>Enzimas musculares moderadamente elevados. Pueden ser normales</p> <p>Patrón electromiográfico de tipo miopático o “mixto” con potenciales de unidad motora de larga y corta duración</p> <p>Biopsia muscular:</p> <ul style="list-style-type: none"> Necrosis de fibras musculares y regeneración Invasión de fibras musculares no necróticas por mononucleares: linfocitos T CD8+ Infiltrado endomisial por células mononucleares (variable) Fibras musculares con vacuolas (vacuolas ribeteadas) Fibras musculares COX-negativas (excesivas por edad) Inclusiones de ubiquitina positiva y depósito de amiloide en las fibras musculares Inclusiones nucleares o citoplasmáticas tubulofilamentosas de 15-18 nm Expresión de antígenos del MHC de clase I en las fibras musculares
<p>Trastornos asociados</p>	<p>Suele presentarse de forma aislada, pero puede asociarse a:</p> <ul style="list-style-type: none"> Otros trastornos autoinmunitarios Conectivopatías (síndrome de Sjögren, esclerodermia, artritis reumatoide) Sarcoidosis Infección por VIH o HTLV-I Cáncer (débil asociación) Muy infrecuente: toxoplasmosis

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. HTLV: Virus linfotrópico de Linfocitos T del ser Humano.

Categorías diagnósticas

MCIe definida:

- Clínica característica y confirmación por biopsia: miopatía inflamatoria con células T, vacuolas ribeteadas, fibras musculares COX-negativas, inclusiones tubulointersticiales y depósito de amiloide. No se precisan otros hallazgos de laboratorio si la biopsia es diagnóstica.
- Patrón atípico de debilidad muscular y atrofia con biopsia muscular diagnóstica.

MCIe probable: Clínica y laboratorio característico, pero criterios morfológicos incompletos.

MCIe posible: Clínica atípica y biopsia con datos incompletos.

3. AFECTACIÓN SISTÉMICA

Debido a la naturaleza autoinmune de estas enfermedades, la MII no sólo se presentará con afectación muscular y cutánea (en el caso de la DM), sino que puede hacerlo de forma sistémica.

3.1. Afectación pulmonar

La afectación del aparato respiratorio es frecuente en la PM y DM, oscilando entre un 9 y un 45% en distintas series.⁴⁰⁻⁴⁷ El pulmón representa uno de los principales órganos diana. Esta afectación puede deberse a una inflamación del intersticio pulmonar, o una afectación extraparenquimatosa, por afectación de la musculatura que participa en el proceso de ventilación respiratoria, especialmente el diafragma.

3.1.1. Enfermedad intersticial pulmonar

Forma Aguda. En menos del 5% de los pacientes se desarrolla de forma aguda. Es más frecuente en sujetos orientales. Implica mal pronóstico ya que presenta un curso clínico agresivo con destrucción del tejido pulmonar y aparición de neumomediastino y enfisema subcutáneo.^{43,48} Los anticuerpos antisintetasa (anti-Jo-1) suelen ser negativos; se ha descrito un anticuerpo frente a una proteína de 140 kD, que corresponde al anti-MDA5, que parece ser específico de esta entidad.³⁰ Histológicamente nos encontramos de forma más frecuente, ante una neumonitis aguda con daño alveolar difuso, que conduce a una insuficiencia respiratoria irreversible en el plazo de meses a pesar de un tratamiento inmunodepresor intenso. El trasplante pulmonar es la única opción terapéutica,^{43,48-50} si bien el tratamiento con antagonistas de la calcineurina (tacrolimus) en fases precoces del síndrome y la hemoperfusión a base de cartuchos de polimixina B, parecen ser eficaces en algunos pacientes.⁵¹

Forma crónica. La forma crónica de neumopatía intersticial no comporta un peor pronóstico vital que el propio de la enfermedad.⁴² La presencia de anticuerpos contra aminoacil-tARN sintetasas (anti-sintetasas) de los que existen 8 subtipos diferentes (el más frecuente de los cuales es el anti-histidil-tRNA sintetasa también conocido como anti-Jo-1), constituyen un buen marcador diagnóstico de esta forma de neumopatía. La respuesta al tratamiento con glucocorticoides y/u otros inmunodepresores es favorable en la mayoría de los casos,⁵² si bien, un pequeño porcentaje de casos cursa con empeoramiento a largo plazo (más de diez años) y son tributarios de medidas agresivas y/o extraordinarias como el trasplante pulmonar. Histológicamente nos encontramos ante una bronquiolitis obliterante o neumonía intersticial no específica como expresión más frecuente.

Se están estudiando biomarcadores de actividad y gravedad de la enfermedad intersticial, como serían KL-6 en suero,⁵³ SP-D, IL-18 y valores de ferritina;⁵⁴ estos últimos en los casos de neumonía intersticial aguda anti-MDA5 positivos. Otras pruebas de utilidad en el diagnóstico de las alteraciones respiratorias, serían la TC de alta resolución y la fibrobroncoscopia con el correspondiente análisis del aspirado bronquial, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. El estudio del funcionalismo respiratorio, concretamente los valores de la CVF, son el método más fiable de seguimiento en estos pacientes.

La hipertensión pulmonar, que acompaña a la fibrosis pulmonar o de forma primaria, es infrecuente, pero hay que pensar en ella en los casos que cursen con aumento de la disnea y disminución de la DLCO, a pesar de no modificarse la CVF. El estudio mediante ecocardiografía será el primer paso para llegar al diagnóstico.

3.1.2. Miopatía restrictiva

En este caso se afecta la musculatura que actúa de forma activa en el proceso ventilatorio. En las pruebas de función pulmonar se observa un patrón funcional restrictivo, debido a la afectación fundamentalmente del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración.^{43,46}

En la mayoría de los sujetos hay una insuficiencia respiratoria leve o moderada, que corre paralela al curso de la enfermedad y que suele mejorar con el tratamiento de base de la miositis. La disminución de los valores de PIM y PEM es característica de esta situación y puede repercutir en el valor de la CVF, dando una falsa impresión, al interpretar los valores bajos como secundarios a neumonitis intersticial. Esta afectación puede aparecer en un 20-30% de los pacientes, comprometiendo la vida de éstos en menos del 5% de los casos. En estos pocos casos,

la evolución es hacia la insuficiencia respiratoria ventilatoria como consecuencia del fracaso de la musculatura respiratoria. El tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (BIPAP) puede ser de utilidad hasta que el tratamiento farmacológico sea efectivo, evitando la intubación orotraqueal.⁵⁵

La apnea obstructiva del sueño es otra manifestación directamente relacionada con la afectación de la musculatura que participa en la respiración. Ello se debe a que durante el sueño, en la fase de máxima relajación, la pérdida de tono muscular del conducto músculo membranoso faríngeo ocasiona el colapso del paso de aire. Esta alteración, ya conocida en otras miopatías, parece existir también en la miopatía inflamatoria, no pudiéndose descartar que desempeñe un papel en la persistencia de síntomas de cansancio o incluso de debilidad muscular, en pacientes con una aparente falta de respuesta al tratamiento inmunodepresor.⁵⁶

3.2. Afectación digestiva

El tramo del tubo digestivo que se afecta con mayor frecuencia es el esófago. A diferencia de otras enfermedades sistémicas, en las que la afectación se produce a lo largo de todo el segmento y específicamente en el esfínter esofágico inferior, en la MII, lo hace sobre todo el esfínter esofágico superior y la unión cricofaríngea.

La afectación de la musculatura estriada de la unión cricofaríngea es la responsable de la frecuente disfagia a sólidos y especialmente a líquidos, que presentan estos pacientes, y que en ocasiones favorece la aparición de episodios de broncoaspiración. También la afectación de la musculatura lisa del cuerpo esofágico (en especial en pacientes con anticuerpos antisintetasa) puede llegar a ser de vital importancia; a medida que la enfermedad avanza, los pacientes presentan problemas deglutorios así como riesgo de neumonías broncoaspirativas.

La pseudoobstrucción intestinal y la neumatosis intestinal quística son dos manifestaciones del tramo intestinal poco frecuentes, pero bien descritas en la DM.^{57,58} La vasculitis intestinal que se presenta como hemorragia digestiva grave o perforación, es bien conocida en la forma infantil de DM, pero es rara en el adulto.⁵⁹ Se especula sobre la relación que pueda existir entre celiaquía o anticuerpos antigliadina y miopatía, especialmente en el grupo de las PM y MCie.^{60,61}

3.3. Afectación miocárdica

Se ha encontrado una elevada prevalencia de afectación miocárdica mediante determinación de troponina o técnicas de imagen como la gammagrafía con talio en pacientes asintomáticos. Parece existir un incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con miopatía inflamatoria.^{62,63}

El significado clínico de estos hallazgos es incierto, pues la afectación del corazón de forma sintomática es rara, aunque puede comportar mal pronóstico. Algunas manifestaciones bien descritas, aunque infrecuentes, como la pericarditis, miocarditis o el taponamiento pericárdico pueden evolucionar hacia una insuficiencia cardíaca refractaria. En algunas series clínicas representa la principal causa de muerte en estos pacientes.^{64,65} El tratamiento convencional con glucocorticoides e inmunodepresores puede revertir el cuadro, pero en ocasiones el trasplante cardíaco es la única alternativa.⁶⁶

Los anticuerpos anti-SRP (*single recognition particle*) se han relacionado con un cuadro clínico de PM en mujeres de raza negra, que cursa con afección cardíaca grave y de predominio estacional en los meses de otoño, aunque esta asociación ha sido cuestionada¹⁰ y publicaciones posteriores establecen una asociación con cuadros clínicos graves no restringidos a una etnia concreta.⁶⁷

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un buen diagnóstico diferencial, que permita excluir entidades distintas de las miositis, es esencial y evitará una inmunodepresión innecesaria con el consiguiente riesgo de toxicidad e infección a pacientes incorrectamente catalogados como miositis. Como axioma a recordar en estas entidades, ante la falta de respuesta al tratamiento pautado, deberá replantearse siempre el diagnóstico inicial.

A continuación se desarrollan las principales situaciones a valorar en el diagnóstico diferencial de los pacientes con MII.

4.1. Miopatías tóxicas

Mencionadas anteriormente, ante una afectación muscular hay que considerar la presencia de fármacos y tóxicos; a destacar estatinas, fibratos, antipalúdicos y glucocorticoides.

La miopatía por glucocorticoides no es rara, pero suele ser de menor intensidad. Nos ayuda en gran medida el contexto clínico, y en caso de duda el estudio electrofisiológico contribuye a su identificación. La miopatía por glucocorticoides tiene más protagonismo en las enfermedades donde el componente inflamatorio es menor o menos relevante (distrofias, MCIe) y, por tanto, predomina la toxicidad del fármaco en el músculo respecto al supuesto beneficio de éstos sobre la inflamación.

Otro fármaco que puede utilizarse en el control de las manifestaciones cutáneas o articulares de la DM son los antimaláricos, que a su vez, son causa de miopatía,⁶⁸ aunque en general de escasa relevancia clínica.

4.2. Distrofias musculares

Este grupo de enfermedades se caracteriza, al igual que las miopatías inflamatorias, por presentar debilidad debido a la pérdida de tejido muscular de la musculatura preferentemente proximal.⁶⁹

A diferencia de las miositis, estas enfermedades son determinadas genéticamente. Presentan, según el caso, herencia autosómica dominante/recesiva, y en ellas se producen proteínas anómalas de membrana (distrofina, disferlina, sarcoglicano, calpaína) o de otras estructuras del sarcómero muscular (miotilina). En algunas de estas distrofias, dado que pueden presentar cierto componente inflamatorio, se han ensayado pautas terapéuticas de glucocorticoides y ciclosporina sin éxito.⁷⁰

Este grupo de enfermedades pueden ser diagnosticadas erróneamente como miopatías inflamatorias.^{71,72} De entre ellas, las que por su perfil clínico presentan mayor afectación de cinturas, como es el caso de la disferlinopatía (*limb-girdle muscular dystrophy*, LMGD 2B), son las que se confundirán más fácilmente con la PM.⁷³ Este trastorno es debido a la mutación del gen de la disferlina, proteína de la membrana del sarcolema que interviene en la reparación fisiológica de la célula muscular. Es frecuente la confusión con la PM, ya que la clínica y los hallazgos histopatológicos pueden ser muy parecidos.⁷⁴ Se sospecha en sujetos que no responden al tratamiento inmunodepresor y su diagnóstico se confirma mediante el estudio de la disferlina en el tejido muscular y también en los monocitos de sangre periférica mediante técnicas de inmunoblot. Estos pacientes no sólo no responden a los glucocorticoides, sino que en ocasiones se observa un empeoramiento de la sintomatología debido al efecto tóxico muscular de este fármaco en un músculo

deficitario de disferlina y con dificultad de reparación.⁷²

El estudio inmunohistoquímico permite detectar la ausencia de expresión de antígenos de clase I del CHM en las células musculares, hallazgo en general propio de la PM idiopática o de la MCIe.

4.3. Miopatías metabólicas

Estas miopatías son debidas a una determinada alteración del metabolismo celular. Se agrupan en tres grandes grupos: las *glucogenosis* (enfermedad de Pompe y de McArdle), las *lipidosis* (déficit de carnitina palmitoil transferasa II) y las *miopatías mitocondriales*.

La intolerancia al ejercicio y la mioglobínuria son frecuentes en estos pacientes, pero también pueden presentar debilidad proximal en reposo que puede confundirse con una miopatía inflamatoria.

El diagnóstico suele ser complejo⁷⁵ y requiere de un alto índice de sospecha, experiencia, así como de análisis histoquímico y genético. Suelen aparecer en la infancia y presentan un curso progresivo, pero también pueden manifestarse en la edad adulta, por lo que formarán parte del diagnóstico diferencial con las miopatías inflamatorias.

La enfermedad de McArdle es una glucogenosis por déficit de miofosforilasa. Es propia de niños y/o adolescentes. Suele cursar con rabdomiolisis y calambres tras el esfuerzo físico, y en ocasiones con mioglobinuria. En el adulto puede ser indistinguible de una PM: el hallazgo de depósitos de glucógeno subsarcolémicos y la ausencia de tinción muscular para la enzima deficitaria, la miofosforilasa, permitirán el diagnóstico. Además, estos pacientes presentan una curva de lactato plana en la

prueba de isquemia del antebrazo.⁷⁶ El fenómeno del segundo aliento (*second wind*), en el que los pacientes mejoran su fuerza al reanudar el esfuerzo físico tras un breve descanso, es característico y puede ayudar a la sospecha clínica de esta enfermedad.

4.4. Endocrinopatías

Numerosos trastornos endocrinos pueden tener repercusión muscular.⁷⁷ La alteración del metabolismo calcio-fósforo, la disfunción de la glándula paratiroides, así como la acromegalia,⁷⁸ son causa de miopatía.

Del mismo modo, la enfermedad de Cushing puede presentar debilidad muscular por exceso de glucocorticoides. Esta situación se asemeja a la provocada de forma yatrogénica en los pacientes que son tratados con dosis altas y prolongadas de glucocorticoides. La miopatía por glucocorticoides se presenta con debilidad muscular de predominio proximal, atrofia, generalmente sin elevación de CPK. En muchas ocasiones, la reducción de la dosis junto a una pauta de rehabilitación física, ayuda a la recuperación de estos pacientes. La mayoría de los pacientes con miositis son tratados con glucocorticoides a dosis elevadas durante los períodos de actividad de la miopatía inflamatoria; sin embargo en nuestra experiencia, la miopatía esteroidea raramente constituye un problema clínico en pacientes con MII.

Otra de las patologías a destacar son los trastornos tiroideos, bien sea por hipo o hiperfunción. La presentación inicial de un hipotiroidismo florido puede ser de difícil distinción frente a una miopatía inflamatoria tipo PM, ya que incluso la biopsia inicial puede prestarse a confusión. Es fundamental la realización sistemática de un estudio tiroideo ante cualquier paciente que presente síntomas de miopatía. En la primera parte de esta Tesis Doctoral, se estudiará la relación entre la disfunción tiroidea y MII.

4.5. Reticulohistiocitosis multicéntrica

Se trata de otra entidad a considerar dentro del diagnóstico diferencial de la miopatía inflamatoria, en especial de la DM. Es una forma de histiocitosis no X, que presenta lesiones cutáneas eritematosas en zonas de exposición solar (de ahí la posible confusión con la DM), artritis erosivas en articulaciones interfalángicas, así como debilidad muscular. La presencia de histiocitos y células gigantes multinucleadas en la biopsia cutánea permite el diagnóstico.

4.6. Miositis osificante o fibrodisplasia osificante progresiva

Se trata de una entidad en que existe una calcificación heterotópica que afecta principalmente al músculo esquelético, así como otros tejidos blandos. Esta condición podría confundirse con la calcificación de tejido subcutáneo celular -calcinosis- que puede presentar la DM, como condición reparadora de un proceso inflamatorio o paniculitis. La miositis osificante se inicia en edades tempranas, es de curso progresivo y característicamente presenta alteraciones congénitas en las extremidades, especialmente en el primer dedo del pie.⁷⁹⁻⁸¹

Un buen diagnóstico evitará por lo tanto, terapia inmunodepresora así como una adecuada actitud terapéutica, evitando traumatismos y cirugía, ya que estos pacientes presentan calcificaciones anómalas frente agresiones externas.

4.7. Miopatía necrosante (inmunomediada)

Esta entidad se ha relacionado con la presencia de una neoplasia subyacente, asociada con anticuerpos anti-SRP, o a la administración de estatinas. En este caso, la presencia de anticuerpos contra los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa [HMGCR] y un HLA característico (DRB1*11,01), soportan el

diagnóstico.⁸²

Por ello, algunos autores la han considerado como una forma de miopatía inflamatoria, aunque los hallazgos histopatológicos no lo apoyan, ya que predomina la necrosis muscular (lo que, a su vez, elevará los valores de CPK) y en algunos casos, un discreto infiltrado macrofágico alrededor de la necrosis.^{83,84}

4.8. Miositis infecciosas

Como en cualquier diagnóstico diferencial, no hay que olvidar nunca la etiología infecciosa, tampoco en el caso de la miopatía.⁸⁵

De entre las causas víricas, destacan los virus de la familia coxsackie o influenza, que pueden producir típicamente mialgias e incluso debilidad muscular transitoria. También el VIH puede presentar un cuadro clínico de miositis, con un curso evolutivo favorable y buena respuesta al tratamiento.⁸⁶

De entre las bacterias, destacaremos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* o *Clostridium Perfringes*, que pueden ocasionar miositis graves purulentas y/o necrotizantes de curso agresivo e incluso fulminante. Otras bacterias, como la borrelia, las rickettsias y el *Tropheryma whipplei*,⁸⁷ pueden causar miopatía de presentación más subaguda que las anteriores.

Parásitos, como el *Toxoplasma gondii*,⁸⁸ la *Trichinella spiralis* o la *Taenia solium* también pueden cursar con afectación muscular.

En pacientes severamente inmunodeprimidos se han descrito miositis por *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* o micobacterias.⁸⁹

4.9. Atrofia muscular espinal del adulto

Puede confundirse con una PM, pues cursa con debilidad muscular, atrofia de cinturas (por degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal), aumento de hasta 5 veces el valor normal de las CPK, así como hallazgos en el EMG que pueden prestar a confusión si el curso evolutivo es de años. Así pues, la biopsia muscular será la clave en el diagnóstico, mostrando signos de denervación.⁸⁵

5. COMPLICACIONES

5.1. Propias de la enfermedad

Desde el punto de vista funcional, la afectación esofágica, en forma de disfagia y los episodios de broncoaspiración, contribuyen a una desnutrición secundaria e incluso a la morbimortalidad de estos pacientes.

A medida que avanza la enfermedad, la anquilosis articular con pérdida de funcionalismo y sobre todo la atrofia muscular, puede llevar al paciente a una silla de ruedas. Asimismo, esta escasa movilidad puede agravar las úlceras cutáneas por la propia afectación cutánea de la enfermedad, la vasculitis o calcinosis asociada. Aunque esta visión algo catastrófica no es habitual, ya que los pacientes suelen responder en mayor o menor medida al tratamiento administrado.

5.2. Secundarias al tratamiento

5.2.1. Infecciones

Este tema será la segunda situación que se analizará en esta Tesis Doctoral. La posible inmunodepresión inherente a la propia enfermedad relacionada con una supuesta disfunción del sistema inmune, pero sobre todo el uso sistematizado de trata-

miento inmunodepresor, van a ser los factores favorecedores de la aparición de infecciones,⁹⁰⁻⁹³ sean oportunistas o no.

La linfocitopenia absoluta (<1.000 linfocitos/ μ l) secundaria al tratamiento inmunodepresor, especialmente por la administración prolongada de glucocorticoides a dosis moderadas en pacientes con un cierto grado de corticorresistencia, favorece la aparición de infecciones oportunistas, ocasionadas por gran variedad de patógenos, como veremos.

La fiebre es un signo frecuente en las infecciones bacterianas en pacientes inmunodeprimidos, pero también puede aparecer de forma excepcional como manifestación de la actividad de la enfermedad; en estos casos, además de la clínica, la determinación de parámetros biológicos, como la proteína C reactiva o la procalcitonina sérica,^{94,95} cuyos valores plasmáticos aumentan en la infección, pueden ayudar al diagnóstico.

5.2.2. Aparición de neoplasia

Aunque la inmunodepresión intensa podría favorecer la aparición de neoplasia, más en una enfermedad que ya de por sí se puede asociar a cáncer, no existe evidencia que apoye este supuesto. No obstante, algunos fármacos inmunodepresores, como el metotrexato y el antimetabolito micofenolato mofetilo, pueden favorecer, en pacientes con DM o PM, la aparición de un proceso linfoproliferativo, especialmente aquellos relacionados con la replicación vírica del VEB.⁹⁶

5.3. Asociación a cáncer

En un tercio de los casos de MII, especialmente en la DM, se detecta la existencia de una neoplasia asociada.³ Diversos estudios epidemiológicos establecen, sin lugar a dudas, una estrecha relación entre DM y cáncer, y en menor medida también con la PM.⁹⁷⁻⁹⁹

Se considera que un paciente con DM tiene un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia que un sujeto sin la enfermedad.²⁴ En la PM el riesgo de desarrollarla es menor. Respecto a la MCIE, a día de hoy no parece haber suficiente evidencia que permita asociarla con cáncer, lo que representa otro hecho diferencial de esta entidad.

El cáncer puede preceder, coincidir o aparecer meses después del diagnóstico de DM/PM; de forma convencional, se considera un tiempo máximo de tres años el intervalo que permite establecer una relación entre ambas entidades. La evolución de la MII respecto al tratamiento de la neoplasia, puede ser satisfactoria en la medida que ésta última se resuelva o por la intensa acción inmunodepresora de la quimioterapia.

Cualquier neoplasia puede asociarse siguiendo la distribución normal de cáncer en la población. Se recomienda un cribado extenso en los pacientes diagnosticados de DM/PM. Debe incluir anamnesis, exploración física, analítica básica, determinación de marcadores tumorales (mama y ovario en la mujer; próstata en el varón) y la práctica de una exploración ginecológica, mamografía y TC tóraco-abdominal. Otros estudios sugieren también un cribado de piel para melanoma, ecografía testicular en hombres menores de 50 años y la colonoscopia en los pacientes mayores de 50 años. Probablemente la tomografía por emisión de positrones (PET) en el cribado del cáncer en estas enfermedades tendrá un papel relevante. Si el primer cribado resulta negativo para neoplasia se recomienda repetirlo con una periodicidad

anual durante 3 años.¹⁰⁰

La determinación del anticuerpo frente a la proteína de 155 kD, cuyo antígeno en este caso corresponde a la proteína TIF1 γ , puede ayudar a descartar la presencia de una neoplasia oculta. Parece tener un elevado poder predictivo negativo. Los pacientes con resultado negativo para este anticuerpo es menos probable que desarrollen cáncer.^{31,32,101,102}

6. TRATAMIENTO

La supervivencia de pacientes con miopatía inflamatoria mejoró inicialmente con la implantación de tratamiento con glucocorticoides. En dos series con seguimiento de 20 años, la supervivencia a los 5 años fue del 95% y a los 10 años osciló entre el 84 y el 89%.⁶⁶ En nuestro entorno, la supervivencia fue del 75% al quinto año.⁸

Las armas terapéuticas de las que disponemos actualmente incluyen medidas farmacológicas y no farmacológicas. Entre las primeras, se encuentra el tratamiento inmunodepresor que, como en otras enfermedades autoinmunes, intenta controlar la inflamación en los distintos órganos afectados y consecuentemente, la actividad de la enfermedad. Las miopatías con neoplasia subyacente, la MCIe y la miopatía necrosante desencadenada por estatinas, son las que parecen responder peor al tratamiento inmunodepresor.

El segundo grupo de medidas, y no por ello menos importantes, comprenden las medidas no farmacológicas (fisioterapia y rehabilitación física), destinadas a mantener la funcionalidad del paciente y su autonomía.

6.1. Tratamiento farmacológico

6.1.1. Primera línea de tratamiento. Glucocorticoides

Son el primer escalón terapéutico en el tratamiento de la PM y DM. Se inician usualmente a razón de 1 mg/kg/día, manteniéndose posteriormente, durante un mínimo de un mes. Pasado este tiempo, se inicia un descenso progresivo a razón de 5 mg cada semana hasta llegar a 15-20 mg/día, en donde se reevalúa al paciente. En caso de presentar una evolución satisfactoria, se prosigue en la reducción de 2,5 mg por semana hasta alcanzar los 5 mg/día, que es la dosis de mantenimiento.

En pacientes con indicadores de gravedad puede plantearse el inicio del tratamiento con bolus de metilprednisolona a dosis elevadas (1 gramo al día durante tres días consecutivos).

La mejoría clínica inicial suele consolidarse en los siguientes 2-3 meses. Una mejoría brusca, demasiado rápida, podría sugerir otros diagnósticos alternativos como la polimialgia reumática, aunque el conocimiento de esta entidad hace altamente improbable su confusión diagnóstica. Si no se observa mejoría después de 3 a 6 meses, o si la debilidad se vuelve a producir durante la reducción de dosis, se añade un agente inmunodepresor de segunda línea, como la azatioprina, metrotexato o inmunomoduladores como las inmunoglobulinas. Si existe buena respuesta, podremos seguir reduciendo la dosis de glucocorticoides. En función de la situación clínica al diagnóstico, una buena estrategia puede consistir en la administración concomitante de glucocorticoides, inmunoglobulinas y antagonistas de la calcineurina.

Como en cualquier terapia crónica con glucocorticoides es necesario administrar suplementos de vitamina D en todos los pacientes e individualizar el uso de bisfosfonatos en la prevención de la osteoporosis. La indicación de una posible

profilaxis con cotrimoxazol se discutirá más adelante.

6.1.2. Segunda línea de tratamiento

Un 20% o menos de los pacientes, responde adecuadamente a esta pauta de glucocorticoides, pero el resto necesitará la adición de otros fármacos inmunodepresores.¹⁰³

6.1.2.1. Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un antimetabolito que bloquea la proliferación de linfocitos T. Representa una segunda línea de inmunodepresión, muy eficaz como ahorrador de esteroides. La dosis de inicio es 1 a 3 mg/kg/día, variando de 100 a 250 mg por día, si bien la mayoría de pacientes son tratados con dosis de 100 mg/día o menos, debido a los importantes efectos secundarios del fármaco a dosis más elevadas. La respuesta clínica se inicia en 4 a 8 meses y su efecto queda establecido a los 1-2 años. Es por este inicio de acción retardado que, un ensayo controlado con placebo de 3 meses de duración, no mostró ninguna eficacia.¹⁰⁴

Hay que conocer que la tiopurín metil transferasa es la enzima que metaboliza la azatioprina. Es por ello que una deficiencia de ésta, aumentará el riesgo de la toxicidad hematológica de la AZA. Por tanto, antes de iniciar la terapia con AZA se recomienda medir esta actividad enzimática. La AZA está contraindicada en pacientes homocigotos, mientras que los pacientes heterocigotos deben comenzar por una dosis menor.¹⁰⁵

En las dos primeras semanas de tratamiento, un 12% de los pacientes pueden presentar una reacción de hipersensibilidad aguda reversible similar a una gripe. Se asocia además a erupción cutánea, elevación de enzimas hepáticas y pancreatitis.

Algunos pacientes podrían tolerar una reexposición. Como otros efectos adversos retardados se incluyen: mielosupresión, toxicidad hepática, mayor riesgo de infección, malignidad, teratogénesis, exantema, alopecia, fiebre y artralgias. Por ello, hay que realizar un recuento celular completo, inicialmente de forma semanal y posteriormente de forma mensual.¹⁰⁶

6.1.2.2. Metrotexato

El metotrexato^{107,108} es un antifolato que inhibe la proliferación de linfocitos. Representa una segunda línea de inmunodepresión eficaz y de acción rápida, permitiendo economizar esteroides. El metotrexato se inicia con una dosis de 7,5 mg una vez a la semana. La dosis se incrementa, 2 semanas más tarde, a 15 mg/semana en dos dosis divididas. La dosis se aumenta luego por 2,5 mg por semana a los 3 meses, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima semanal es de 25 mg.

Los efectos terapéuticos del MTX oral son a menudo notables después de 4 a 8 semanas. Si no hay mejoría en ese momento, la dosis puede aumentarse. La administración semanal por vía subcutánea de la misma dosis del fármaco, parece ser más eficaz debido a una mayor biodisponibilidad. En pacientes que no responden o en casos de miositis refractaria, de forma excepcional, se puede administrar por vía intravenosa junto a otros inmunodepresores, aunque los efectos obtenidos no siempre son los deseados, aumentando el riesgo de infecciones.¹⁰⁷

En la pauta de MTX oral es preciso administrar ácido fólico a razón de 0,8 a 1 mg por día por vía oral para prevenir la toxicidad del fármaco. En la pauta parenteral, se administra 50 mg de leucovorina en el día después de la administración de MTX.

Como efectos adversos potenciales, además de la estomatitis, se incluyen la supresión de la médula ósea, toxicidad hepática, alopecia, neumonitis, teratogenicidad, inducción de malignidad, predisposición a las infecciones y la insuficiencia renal. Es por ello, que se recomienda control del recuento celular y función hepática, inicialmente de forma semanal durante un mes; posteriormente de forma mensual durante 6 meses. Cuando la dosis ya sea estable el control se realizará cada 3 meses.

Por otro lado, es conocido que el MTX puede inducir una neumonitis que sería indistinguible de la propia inducida por la miopatía inflamatoria. Es por ello que muchos expertos recomiendan no utilizar este fármaco en caso que el paciente presente anticuerpos anti-Jo 1 positivos o en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar intersticial ya diagnosticada.

6.1.2.3. Inmunoglobulinas

Ante el fracaso de la introducción de nuevas líneas terapéuticas, la administración de inmunoglobulinas intravenosas, a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días seguidos una vez al mes en periodos de 6 meses, se ha demostrado de gran eficacia.

Actúan a través de un mecanismo inmunomodulador complejo: reduciendo la producción de autoanticuerpos y unión de éstos; suprimiendo las citoquinas proinflamatorias, bloqueando los receptores Fc, aumentando las colonias de macrófagos, disminuyendo los linfocitos circulantes CD54 e inhibiendo la trans migración de células en el músculo.^{109,110}

Son rápidas, poco tóxicas y bien toleradas, aunque su efecto no siempre se mantiene al dejar de administrarlas. Pueden utilizarse como puente hasta conseguir el efecto esperado con el tratamiento inmunodepresor.

6.1.3. Tercera línea de tratamiento

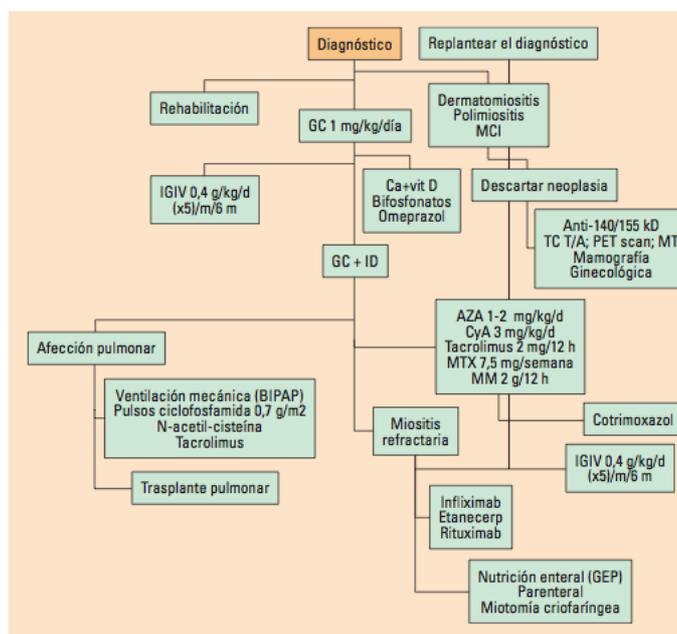
Son considerados como fármacos de tercera línea: mofetil micofenolato,¹¹¹ rituximab,^{112,113} ciclofosfamida, etanercept,¹¹⁴ ciclosporina, tacrolimus¹¹⁵ y clorambucil.¹¹⁶

Los antagonistas de la calcineurina, como la ciclosporina A^{108,117} (3-5 mg/kg/día) o el tacrolimus¹¹⁵ (1-2 mg/12 h) son fármacos útiles para el control de la sintomatología muscular, y junto a la administración de pulsos mensuales de ciclofosfamida¹¹⁸ (0,7 g/m²), constituyen las principales opciones terapéuticas en la afectación intersticial pulmonar.

El micofenolato de mofetilo o su sal sódica, el ácido micofenólico, son fármacos antimetabolitos que pueden ser utilizados cuando fracasan otras opciones terapéuticas.¹¹⁹

Finalmente, el uso de terapias biológicas, como los fármacos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como etanercept (siempre que no exista afectación intersticial pulmonar) o contra el receptor CD20 de los linfocitos B (rituximab), pueden ser útiles en situaciones de miositis refractarias al tratamiento convencional.^{120,121} En aquellos pacientes en los que se pretenda introducir fármacos biológicos, se recomienda practicar de forma previa un estudio de tuberculosis latente, aspecto que se detallará a lo largo de la discusión.

Fig.1: Algoritmo diagnóstico-terapéutico en la MII



Tomada de Selva-O'Callaghan y colaboradores. AZA: azatioprina. CyA: ciclosporina A. GC: glucocorticoides. GEP: gastrostomía endoscópica percutánea. IGIV: inmunoglobulinas intravenosas. ID: inmunodepresores. MCI: miopatía con cuerpos de inclusión. MM: micofenolato mofetilo. MT: marcadores tumorales. MTX: metotrexato. TC T/A: tomografía computerizada tóraco-abdominal.

6.1.4. Miopatía inflamatoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento, pero la mayoría de pacientes precisan de fármacos inmunomoduladores adyuvantes.¹²² Entre estos fármacos de rescate se consideran mofetil micofenolato,¹²³ ciclosporina¹²⁴ y tacrolimus.¹¹⁵ Para los casos refractarios a los previos descritos, se reserva el uso de fármacos como el rituximab y la ciclofosfamida.

En la EPI, un tercio de los casos tratados experimentan resolución del compromiso pulmonar, mientras que un 16% de los pacientes se deterioran.¹²⁵

Como factores predictores de mal pronóstico en la EPI se incluye: edad avanzada, enfermedad pulmonar sintomática, valores bajos de CVF así como de la DLCO, patrón intersticial en TC de alta resolución y refractariedad a glucocorticoides.⁴⁰

6.2. Medidas no farmacológicas

La más importante es la rehabilitación. Hay que implementar ejercicios físicos adecuados, que minimicen el efecto de atrofia muscular secundaria a la inmovilización e inflamación muscular. Esta rehabilitación debe realizarse de forma continua, tanto en la fase de estabilidad de la enfermedad como en la fase aguda.¹²⁶ Si bien, hay autores que abogan por un pronto inicio de la rehabilitación (2-3 semanas tras la fase aguda¹²⁷), otros creen adecuado el inicio de los mismos de una forma más posterior (entorno a 1-3 meses del inicio del tratamiento¹²⁸). No obstante, la mayoría de estudios están realizados en la fase crónica de la miopatía inflamatoria.¹²⁹

En casos graves, se prescriben ejercicios pasivos hasta que la clínica mejora como para iniciar ejercicios activos. También es importante el inicio de una pronta movilización pasiva de las articulaciones afectas, para evitar contracturas y posiciones anquilosantes.

En situaciones de disfagia grave e intratable, puede plantearse la implantación de una sonda nasogástrica, y si persiste la falta de mejoría, una gastrostomía o la miotomía cricofaríngea. La utilización de la toxina botulínica es de gran ayuda en aquellos pacientes con contractura cricofaríngea.^{130,131}

Existen escalas e instrumentos complejos para valorar la actividad de la enfermedad en sus diferentes manifestaciones, aunque son engorrosos para su aplicación en la consulta.

(<https://www.niehs.nih.gov/research/resources/imacs/diseaseactivity/>)

Una forma simple de valorar la respuesta al tratamiento es a partir de la maniobra de *rolling*, que consiste en pedirle al paciente que se estire y se levante de la camilla sin ayuda.

7. PRONÓSTICO

En general, se podría decir que el pronóstico de las miopatías inflamatorias suele ser bueno si tenemos en cuenta las siguientes excepciones:

- Asociación a enfermedad neoplásica.
- Refractariedad al tratamiento inicial.
- Neumopatía intersticial aguda rápidamente progresiva asociada a anticuerpos antiMDA5.

Las remisiones totales en ausencia de tratamiento farmacológico son raras. Sólo del 20% al 40% de los pacientes con PM/DM tratados alcanzarán una remisión completa, mientras que del 60 al 80% restante experimentará un curso policíclico o continuo crónico.^{132,133}

La mortalidad de los pacientes con PM o DM sigue siendo de dos a tres veces mayor que la población general. El cáncer, la afectación pulmonar, las complicaciones cardíacas y las infecciones, son las principales causas responsables.^{134,135}

II: JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

En esta Tesis Doctoral, se analizan dos situaciones clínicas relacionadas con la miopatía inflamatoria a los que probablemente no se les ha otorgado la importancia que se merecen.

En primer lugar, el papel que pueda desempeñar la disfunción tiroidea en pacientes con MII y la prevalencia y causas de esta asociación. Es conocido que la disfunción tiroidea puede ser responsable de la aparición de síntomas musculares; sin embargo, no se ha analizado el papel que esta disfunción tiroidea desempeña en los pacientes con MII, tanto en el momento del diagnóstico, como cuando ésta se produce durante el curso clínico de la enfermedad.

Por lo tanto se plantean los objetivos siguientes:

1. ¿Cuál es la prevalencia de los trastornos tiroideos en pacientes con miopatía inflamatoria?
2. ¿Cuál es la relación existente entre ambos procesos, la enfermedad tiroidea y la miopatía inflamatoria?
3. ¿Cuándo, a quién y por qué es preciso realizar una nueva determinación de hormonas tiroideas en pacientes con miopatía inflamatoria?
4. ¿Existe alguna relación entre miopatía, enfermedad tiroidea autoinmune y cáncer?

En segundo lugar, el estudio de la infección oportunista. De forma unánime, se sospecha la existencia de una infección oportunista ante un paciente con VIH o que ha sido trasplantado que consulta por fiebre, dado su estado de inmunodepresión. Pero es posible que esta misma actitud no esté tan instaurada en pacientes con enfermedades autoinmunes, en este caso por miopatía inflamatoria, con la misma sintomatología.

Se plantean pues, los objetivos siguientes:

1. Estudiar la prevalencia de la infección oportunista en una cohorte de pacientes diagnosticados de miopatía inflamatoria idiopática.
2. Describir las infecciones oportunistas en una cohorte de pacientes con MII.
3. Analizar los principales factores de riesgo: factores del huésped, estadíos clínicos y tratamiento de la miositis.
4. Describir la temporalidad y pronóstico de la infección oportunista.
5. Analizar el uso de la profilaxis de la infección oportunista en una cohorte de pacientes con miopatía inflamatoria.

En un intento de aportar algo más de luz a estas preguntas, se han realizado los siguientes estudios que componen esta Tesis Doctoral.

**III: IMPORTANCIA CLÍNICA
DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA
EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA**

III: IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA

1. INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado previamente, en el diagnóstico diferencial de las miopatías siempre se debe incluir la enfermedad tiroidea, tanto el hiper como el hipotiroidismo, pues tienen un efecto bien reconocido sobre el músculo.¹³⁶ Es bien conocida la asociación entre la enfermedad tiroidea y enfermedades autoinmunes sistémicas, como el lupus sistémico eritematoso, síndrome Sjögren, esclerosis sistémica y artritis reumatoide.¹³⁷⁻¹³⁹ Sin embargo, son escasos los estudios dirigidos a conocer la incidencia, prevalencia o repercusión clínica de la enfermedad tiroidea en pacientes diagnosticados de miopatía inflamatoria; principalmente se encuentran limitados a la comunicación puntual de casos clínicos.¹⁴⁰⁻¹⁵⁷ Dado que la disfunción tiroidea es una causa conocida de miopatía, la coexistencia de ambas entidades es relevante.

Nuestro objetivo fue investigar la presencia de enfermedad tiroidea en pacientes con miopatía inflamatoria y explorar la hipótesis de que la disfunción tiroidea pudiera representar un factor coadyuvante o de confusión en la recidiva y/o mal control de la enfermedad muscular inflamatoria. Con dicha intención, publicamos un estudio en el 2007,¹⁵⁸ que se ha completado con los datos recogidos desde entonces hasta la actualidad, para realizar su análisis conjunto.

2. PACIENTES Y MÉTODOS

2.1. Pacientes a estudio

El estudio incluyó de forma retrospectiva 207 pacientes diagnosticados de MII. Los sujetos fueron visitados entre 1986 y 2015 en el Hospital General de la Vall d'Hebron en Barcelona, España, un hospital docente que atiende a una población de casi 450.000 habitantes. Este hospital es centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con miopatía inflamatoria.

El diagnóstico de la PM/DM se basó en los criterios de Bohan y Peter.^{1,2} Todos los pacientes incluidos cumplieron los criterios de miopatía definida o probable. Los pacientes que además cumplían criterios para otra enfermedad del tejido conectivo se incluyeron como síndrome de superposición, y aquellos con un diagnóstico de cáncer dentro de los 3 años antes o después del diagnóstico de miositis, se incluyeron como miositis paraneoplásicas. Las características clínicas e histológicas típicas proporcionaron el diagnóstico de MCIE según los criterios establecidos.^{9,38}

Los pacientes fueron clasificados de DM (n=106), PM (n=36), síndrome de superposición miositis (n=26), miositis paraneoplásica (n=37) o MCIE (n=2). Aquellos con síndrome de superposición y miositis paraneoplásica se clasificaron en PM, DM o MCIE. Así, en el grupo de síndrome de superposición, 14 pacientes fueron diagnosticados de PM y 12 de DM; la esclerodermia estaba presente en 13 casos, el lupus eritematoso sistémico en 10 y el síndrome de Sjögren en 3. Los pacientes con miositis paraneoplásica (DM=33) tenían neoplasia de mama (9 pacientes), de pulmón (7 pacientes), de ovario (3 pacientes), de colon (2 pacientes), de cuello uterino (2 pacientes), linfoma no-Hodgkin (2 pacientes), así como hepatocarcinoma, angiosarcoma, carcinoma de origen desconocido, carcinoma peritoneal primario,

carcinoma neuroendocrino, neoplasia de estómago, páncreas, tiroides, próstata, vagina, nasofaringe y de vejiga, en un caso cada uno.

El tratamiento inmunodepresor fue sistemáticamente registrado en todos los pacientes. La actividad general de la enfermedad se evaluó de forma retrospectiva por el médico responsable mediante una escala visual analógica validada parcialmente (EVA) y la escala de Likert. El EVA es una escala de 10 cm que comprende desde "sin actividad" (=0) a "máxima actividad" (=10), y la escala de Likert de 5 puntos, va de 0 (nada) a 4 (actividad extremadamente grave).¹⁵⁹

La respuesta al tratamiento se definió como completa (paciente totalmente recuperado sin evidencia de enfermedad activa), parcial (evidencia de mejoría clínica sin respuesta clínica completa) o falta de respuesta (sin evidencia de mejoría clínica).

2.2. Pruebas de laboratorio y ensayos serológicos

En todos los pacientes se practicó un exámen del perfil tiroideo, que incluyó los valores séricos de triyodotironina (T3), tiroxina (T4), hormona tirotrópica u hormona estimulante de la tiroides (TSH) y los anticuerpos antitiroglobulina, antiperoxidasa y los del anti-receptorTSH (cuando se consideró apropiado), en el momento del diagnóstico, al menos una vez durante el seguimiento y cuando se sospechó una recidiva de la miopatía inflamatoria en base a datos clínicos o de laboratorio.

Las hormonas tiroideas en suero (T3, T4, T4 libre y TSH) se midieron mediante ensayos inmunométricos (Immunolite 2500, DPC Diagnostic Products, Los Angeles, CA). Los valores normales oscilaron desde 82 hasta 180 ng/dL para T3, 4,5 a 12,5 mg/dL para T4, 0,8-1,9 ng/dL para T4 libre y 0,4 a 4,0 mUI/L para TSH. Los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antiperoxidasa) se analizaron mediante

un ensayo inmunoenzimático (ELISA) (Immunolite 2500); valores de menos de 40 UI/L fueron considerados normales. Los autoanticuerpos del receptor de TSH se determinaron mediante un radioinmunoensayo I¹²⁵ (Brahms, Alemania), con valores normales <15 UI/L. Los anticuerpos antigliadina-IgA se analizaron por ELISA (UNICAP-100, Pharmacia, Uppsala, Suecia); se definieron como positivos con un valor > 3 mg/L.

Los trastornos tiroideos se clasificaron como autoinmunes en base a la presencia de anticuerpos tiroideos y alteraciones de la función tiroidea manifiesta (hipo- o hipertiroidismo). A los pacientes diagnosticados de enfermedad tiroidea se les realizó una ecografía de tiroides para determinar sus características e investigar la presencia de bocio.

Las muestras de suero de cada paciente fueron cribadas por inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos antinucleares utilizando células HEp-2, y por ELISA para anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (Ro, La, RNP, Sm) y anti-histidil-ARNt sintetasa (anti-Jo-1). Se realizaron estudios de inmunoprecipitación proteica y de RNA en todos los pacientes de esta serie, permitiendo la detección de otras sintetetas y anticuerpos específicos y asociados de miositis (anti-SRP Mi-2, anti-Ro52, anti-Ro60, anti-La, anti-PM/Scl, y anti-RNP) que pudieran haber sido pasados por alto por ELISA, confirmando así los resultados de éste.

2.3. Marcadores genéticos

El estudio del antígeno leucocitario humano clase II (HLA-DRB1) se realizó con la tipificación del oligonucleótido específico de secuencia de reacción en cadena de polimerasa como una determinación de rutina de nuestro laboratorio. El análisis de la clase I HLA (HLA-A y B) se practicó mediante técnica serológica de citotoxicidad.

2.4. Análisis estadístico

Se desarrolló un análisis descriptivo para determinar la distribución de las variables estudiadas. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE). La prevalencia fue calculada como el número de casos existentes de la enfermedad tiroidea dividido por el número total de pacientes con miopatía inflamatoria vivos y seguimiento hasta el 15 de agosto del 2015. El intervalo de confianza (IC) se calculó para esta proporción. La densidad de incidencia de la enfermedad tiroidea se calculó como el número de nuevos casos de la enfermedad de tiroides por año de seguimiento libre de enfermedad tiroidea para cada paciente. Las asociaciones entre la presencia de la enfermedad tiroidea y otros factores, se calcularon utilizando la prueba t de student o chi-cuadrado, en cada caso, y el riesgo relativo (RR) con el IC del 95%, se utilizó como medida de asociación de estas relaciones. Se utilizó la mediana (rango intercuartil) para establecer el período de seguimiento. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL). La significación estadística se fijó en un valor de p inferior a 0,05.

3. RESULTADOS

3.1. Resultados generales

Entre 1986 y 2015, se estudiaron de forma consecutiva 207 pacientes diagnosticados de miopatía inflamatoria (156 mujeres, 51 varones), con una edad media (DE) de 49 años (18,7). La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte fue de 5,4 años (1,7-11,5).

Diez pacientes con miopatía inflamatoria idiopática (todas mujeres, 7 DM, 3 PM) fueron diagnosticados de enfermedad tiroidea. Con fecha 15 de agosto de 2015,

100 pacientes de la cohorte estaban realizando seguimiento activo; entre ellos, 5 habían desarrollado trastornos tiroideos (prevalencia del 5%; IC del 95%, 2,2%-11,2%). Ninguno de estos 5 pacientes fue del grupo de síndrome de superposición. La prevalencia de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune fue del 4% (IC del 95%, 1,6%-9,8%).

La incidencia de la disfunción tiroidea fue de 4,8 por cada 100 pacientes estudiados en 29 años. Basado en el total de los pacientes y el tiempo que contribuyeron al seguimiento, la densidad de incidencia de la disfunción tiroidea fue de 6,7 casos nuevos por 1.000 sujetos con diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática por año.

3.2. Características de la disfunción tiroidea

En 6 de los 10 pacientes se constató un trastorno tiroideo autoinmune. Un caso de enfermedad de Graves debutó con clínica de hipertiroidismo (paciente 1). Cinco casos fueron diagnosticados como tiroiditis de Hashimoto: 3 de ellos se manifestaron con clínica de hipotiroidismo (pacientes 2, 3 y 4) y 2 casos debutaron como hashitoxicosis (pacientes 5 y 6).

En los 4 pacientes restantes no se constataron anticuerpos antitiroideos. Dos casos se diagnosticaron como bocio multinodular tóxico (BMNT) presentando clínica de hipertiroidismo (pacientes 7 y 8). Dos casos se diagnosticaron de hipotiroidismo primario no filiado (paciente 9 y 10).

La ecografía de tiroides, realizada en 9 de los 10 pacientes, reveló un bocio difuso con un quiste coloide en la enfermedad de Graves (paciente 1). Resultó hipoecogénica en un caso de tiroiditis de Hashimoto (paciente 2). Mostró signos de tiroiditis en un caso de hashitoxicosis (paciente 6) y bocio nodular en los dos casos de

BMNT (pacientes 7 i 8). En los 4 casos restantes resultó normal (pacientes 3, 4, 5 y 10). (ver tablas 6 y 7).

No se encontraron diferencias en la edad de inicio de la enfermedad inflamatoria ($p=0,88$), la proporción de sexos ($p=0,13$) o el perfil de autoanticuerpos entre los pacientes con disfunción tiroidea y los restantes de la serie.

Tabla 6: Pacientes con MII y Enfermedad Tiroidea (§).

P	MII/EM	ET/ED	Recidiva	Anticuerpos Antitiroideos	Cáncer (T)	Ecografía tiroidea	HLA
1	DM/63	EG/63	Sí (*)	AAP, AAT, TSH-R	Mama (pre), Cérvix (post)	Bocio difuso, quiste coloide	A3,11; B51(Bw4),57(Bw4); DRB1*01,02
2	PM/79	TH/80	Sí	AAP, AAT, AAG	Colon (post)	Hipoecogénica	A24,29; B35(Bw6), 44(Bw4); DRB1*04,07
3	DM/43	TH/56	No	AAP, AAT, AAG	Mama (pre)	Normal	A24, 26; B35 (Bw6); 14(Bw6); DRB1*03,07
4	PM/61	TH/60	No	AAT	No	Normal	A*03*23; B*07*35; DRB1*04,11
5	DM/26	TH(**)/31	Sí	AAP, AAT	LNH (post)	Normal (***)	A29; B44(Bw4); DRB1*04,07
6	DM/37	TH (**)/52	No	AAP, AAT, AAG	No	Tiroiditis	A2; B53(Bw4); 72(Bw6); DRB1* 07,08
7	DM/74	BMNT/75	Sí	Negativos	No	Bocio multinodular	A24,29; B44(Bw4), 51(Bw4); DRB1*04
8	PM/16	BMNT/26	Sí	Negativos	No	Bocio multinodular	A2,26; B44(Bw4), 57(Bw4); DRB1*03,15
9	DM/40	HipoT/40	Sí (*)	Negativos	No	ND	A2; B35(Bw6), 61(Bw6); DRB1*04,16
10	DM/50	HipoT/61	Sí	Negativos	No	Normal	A1,24; B8(Bw6); 39(Bw6); DRB1*03,16

P: Paciente. MII: Miopatía Inflamatoria Idiopática. EM: Edad al debut de la miopatía. ET: Enfermedad Tiroidea. ED: Edad al Debut enfermedad tiroidea. T: Temporalidad entre diagnóstico de cáncer y enfermedad tiroidea (en los casos que hubiera neoplasia): Pre: cáncer previo a la enfermedad tiroidea. Post: Cáncer posterior a la enfermedad tiroidea. EG: Enfermedad de Graves. TH: Tiroiditis de Hashimoto. BMNT: Bocio multinodular tóxico. HipoT: Hipotiroidismo primario no filiado. AAP: Anticuerpos Anti-Peroxidasa. AAT: Anticuerpos Anti-Tiroglobulina. TSH-R: Anticuerpos Anti-Receptor TSH. AAG: Anticuerpos Anti-Gliadina. LNH: Linfoma No Hodgkin. ND: No disponible. (§) Todos los pacientes fueron mujeres. (*) La enfermedad tiroidea coincidió con el diagnóstico de DM. (**) Clínicamente debutó como hashitoxicosis. (***) Ecografía tiroidea realizada un mes más tarde del diagnóstico clínico.

3.3. Temporalidad de la disfunción tiroidea

En 7 de los 10 pacientes (70%), la disfunción tiroidea coincidió con actividad de la miopatía inflamatoria. Las dos enfermedades debutaron simultáneamente en 2 casos (enfermedad de Graves y DM en el paciente 1 e hipotiroidismo primario no filiado y DM en paciente 9). En otros 2 casos, la disfunción tiroidea apareció 2 y 3 meses después del diagnóstico de miopatía inflamatoria (PM y tiroiditis de Hashimoto en el paciente 2 y DM y BMNT en el paciente 7). En estos 4 de los 7 pacientes que presentaron ambas enfermedades de forma concomitante (57,1%), la respuesta al tratamiento inmunodepresor convencional fue pobre hasta que la enfermedad tiroidea fue diagnosticada y tratada. En los restantes 3 casos en que el trastorno tiroideo también coincidió con actividad de la enfermedad, el trastorno tiroideo se desarrolló entre 5 y 11 años después del debut de la miopatía (DM y tiroiditis de Hashimoto en el paciente 5, PM y BMNT en el paciente 8 y DM e hipotiroidismo primario no filiado en el paciente 10). Finalmente, en 3 pacientes el trastorno tiroideo no se acompañó de exacerbación de la miopatía (pacientes 3, 4 y 6). (ver tablas 6 y 7).

3.4. Cáncer y tiroides

Cuatro de los 10 (40%) casos presentados, se diagnosticaron de miositis paraneoplásica (pacientes 1, 2, 3 y 5), lo que representa una frecuencia mayor de enfermedad neoplásica de la que se encontró en el resto de la serie, si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística (33 de 197, 16,8%; $p=0,08$). No obstante, cuando se analizó de forma independiente el grupo con enfermedad tiroidea autoinmune sí se observó una frecuencia de neoplasia significativamente mayor que en el resto de la cohorte (4 de 6, 66,7%, frente a 33 de 197, 16,8%; RR: 9,9; IC del 95%, 1,7 a 55,6).

De estas pacientes que presentaron neoplasia (5 neoplasias en 4 pacientes), en 3 casos se presentó de forma posterior al diagnóstico de la enfermedad tiroidea y en los 2 restantes de forma previa (ver tabla 6).

Tabla 7: Evolución clínica de la Miopatía Inflamatoria Idiopática y Función Tiroidea (*)

P	T4-L	TSH	AAP	AAT	TSH-R	AAG	AGE/ EVA	Tratamiento (**)
1†	2,2	<0,01	1568	927	28,5	(-)	3/7	GCs, AZA, HCQ, metimazol
2†	0,6	48	2727	1140	(-)	(+)	3/7	GCs, IGIV, L-tiroxina
3	0,11	73,57	199,7	164	(-)	(+)	1/3	GCs, IGIV, L-tiroxina
4	1,2	9	398	(-)	(-)	(-)	1/3	GCs, L-tiroxina
5	2,3	<0,01	620	611	(-)	(-)	2/5	MTX, AZA, sin tratamiento tiroideo
5‡	0,4	>150	553	>3000	(-)	(-)	3/7	GCs, IGIV, MTX, AZA, L-tiroxina
6	1,7	<0,01	181	576	(-)	(+)	1/3	GCs, carbimazol
6‡	0,5	62	633	967	(-)	(+)	1/3	GCs, L-tiroxina
7†	2,1	<0,01	(-)	(-)	(-)	(-)	3/7	GCs, IGIV, CyA, carbimazol
8	19,6	<0,01	(-)	(-)	(-)	(-)	3/7	GCs, AZA, IGIV, carbimazol
9†	0,5	28	(-)	(-)	(-)	(-)	3/7	GCs, AZA, L-tiroxina
10	0,4	43	(-)	(-)	(-)	(-)	3/7	GCs, L-tiroxina

P: Paciente. T4-L: T4 libre (parámetros de normalidad: 0,8-1,9 ng/dL). TSH: Tirotropina (parámetros de normalidad: 0,4-4 µIU/mL). AAP: Anticuerpos Anti-Peroxidasa (parámetros de normalidad: <40 IU/L). AAT: Anticuerpos Anti-Tiroglobulina (parámetros de normalidad: <40 IU/L). TSH-R: Anticuerpos Anti-Receptor TSH (parámetros de normalidad: <15 UI/L). AAG: Anticuerpos Anti-Gliadina IgA (parámetros de normalidad: <3 mg/L). AGE: Actividad Global de la Enfermedad medida con la escala de Likert (5 puntos). EVA: Escala Analógica Visual (0-10); la actividad de la enfermedad hace referencia en el momento en que se diagnostica la enfermedad tiroidea. GCs: Glucocorticoides. AZA: azatioprina. MTX: metotexato. IGIV: Inmunoglobulinas Intravenosas. CyA: Ciclosporina. HCQ: Hidroxicloroquina. (*) Todos los pacientes fueron mujeres. (**) Tratamiento de la MII para obtener remisión completa y tratamiento de la enfermedad tiroidea.

† Falta de respuesta o respuesta parcial al tratamiento estándar para MII. La mejoría se obtuvo después del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea.

‡ 2 meses después del diagnóstico de hipertiroidismo.

3.5. Disfunción tiroidea y HLA

La tipificación HLA estaba disponible en los 10 pacientes analizados (ver tabla 6). A pesar de que el tamaño reducido de la muestra no permite el establecimiento de asociaciones estadísticas, es notable que el HLA DRB1 * 04 se encontró en el 50% de los pacientes con la enfermedad tiroidea y miopatía inflamatoria, en una proporción muy por encima de la frecuencia en nuestra población fenotipo (20%).

**IV: LA INFECCIÓN OPORTUNISTA EN PACIENTES
CON MIOPATÍA INFLAMATORIA**

IV: LA INFECCIÓN OPORTUNISTA EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA

1. INTRODUCCIÓN

La miopatía inflamatoria se considera una enfermedad sistémica de naturaleza autoinmune, que no sólo afecta a tejido muscular y piel, sino que lo hace también a otros sistemas del organismo. Esta afectación multiorgánica,¹⁶⁰ que incluye la debilidad muscular, afectación cardíaca y pulmonar,^{40,46,161} así como la posibilidad de neoplasia asociada y un mayor riesgo de infecciones,⁹¹ explican gran parte de la no desdeñable morbimortalidad que presentan estos pacientes.^{66,132,135,162,163}

Este mayor riesgo de infecciones puede explicarse en base a los siguientes factores implicados:^{90,164,165}

- a) La afectación de la hipofaringe y del esófago superior ocasiona problemas en la deglución, reflujo gastroesofágico y aumenta el riesgo de neumonía por broncoaspiración.^{166,167}
- b) La afectación miopática de la musculatura torácica contribuye también a aumentar el riesgo de infección respiratoria, dada la dificultad en la eliminación de secreciones bronquiales, aparición de atelectasias e insuficiencia ventilatoria.¹⁶⁸
- c) El tratamiento inmunodepresor que precisan estos pacientes para el control de su enfermedad, favorece el riesgo de infecciones debido a la alteración del sistema inmunológico que provoca su administración,¹⁶⁹⁻¹⁷³ sumándose a la probable disfunción del sistema inmune inherente a su enfermedad de base.^{90,172}

La relación entre enfermedad inflamatoria e infección oportunista ha sido parcialmente analizada en estudios previos,^{164,172,174-176} pero existen pocos trabajos en que se investigue de forma sistemática la asociación entre miopatía inflamatoria e infección.⁹⁰⁻⁹²

Nuestro objetivo fue describir la prevalencia, incidencia, características y evolución de las infecciones oportunistas en una cohorte amplia de pacientes con MII, así como las características que puedan contribuir a detectar aquellos pacientes con un mayor riesgo de infección oportunista.

2. PACIENTES Y MÉTODO

2.1. Pacientes a estudio

Fueron analizados de forma consecutiva y retrospectiva 204 pacientes controlados en un hospital universitario de tercer nivel con diagnóstico de miopatía inflamatoria desde 1986 hasta su muerte, pérdida de seguimiento o finalización de la recogida de datos del estudio en marzo del 2014. Los pacientes fueron visitados en el Hospital General de la Vall d'Hebron en Barcelona, España, centro de referencia de miopatía inflamatoria.

Se realizó el diagnóstico de DM, PM y MCIE en base en los criterios de Bohan y Peter^{1,2} y Griggs,³⁸ siendo diferenciados pues los siguientes grupos: 139 pacientes en el grupo DM (68,1%), 56 para PM (27,5%) y 9 con diagnóstico de MCIE (4,4%). Los pacientes con diagnóstico de miositis en el contexto de un síndrome de superposición y miositis paraneoplásica fueron posteriormente reagrupados en DM, PM y MCIE.

De los 204 pacientes incluidos, se recogieron las características demográficas al diagnóstico de la miopatía, una evaluación sistematizada de las manifestaciones sistémicas en el debut de la miopatía, afectación por órganos, estudio de una posible neoplasia subyacente, batería analítica, estudio de autoanticuerpos y líneas de tratamientos para el control de la miopatía.

2.1.1 Pacientes con infección oportunista

En los pacientes que presentaron infección oportunista se analizó además, la actividad de la enfermedad inflamatoria en el momento de la infección de forma retrospectiva por el médico responsable, mediante una escala analógica visual validada parcialmente (EVA) y la escala de Likert.

Se revisaron las dosis de fármaco acumuladas de las diferentes líneas de tratamiento que siguieron estos pacientes para el control de la miopatía subyacente a lo largo de toda la historia de la enfermedad miopática, hasta el diagnóstico de la infección oportunista, así como en el mes previo a la misma.

Se definió como línea de tratamiento, aquellos tratamientos con efecto inmunodepresor, utilizados para el control de la miopatía de base. Éstos incluyeron: glucocorticoides, azatioprina, micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, pulsos de ciclofosfamida, metrotexato, leflunomida y agentes biológicos (infliximab, adalimumab, etanercept y rituximab).

Los tratamientos fueron divididos según fueran administrados a dosis bajas, medias o altas, en aquellos que así lo permitieron por presentar intervalos de posología (no se realizó por tanto en los que dicha posología depende exclusivamente del peso del paciente).

La correlación temporal entre miopatía inflamatoria e infección oportunista se definió entre el momento del diagnóstico de ambas entidades. Se registró el retraso entre la aparición de los síntomas (y no de la consulta del paciente al hospital) y el respectivo diagnóstico, tanto de la miositis como de la infección oportunista.

Se determinó el recuento linfocitario más próximo al diagnóstico de la infección oportunista, así como el uso de cualquier terapia utilizada como profilaxis de infección.

2.2. Definición de la infección oportunista

Los gérmenes oportunistas se catalogaron a partir de la clasificación de Cohen¹⁷⁷ basado en los principios propuestos por von Graevenitz.¹⁷⁸ Este autor define la infección oportunista como aquel microorganismo que aprovecha los mecanismos de defensa debilitados del huésped para ocasionarle daños. O dicho de otro modo, aquella enfermedad causada por un patógeno que habitualmente no afecta a personas con un sistema inmune competente.

Las infecciones oportunistas fueron definidas según clínica (fiebre y hallazgos en la exploración), iconografía compatible, positividad de cultivos, histología y respuesta al tratamiento específico. Se analizó además la prevalencia, el grupo y germen patógeno, los órganos diana, el curso clínico, los métodos de diagnóstico, el tratamiento de la infección y la evolución final.

Se definieron como métodos invasivos de diagnóstico los siguientes: lavado broncoalveolar (BAL), biopsia pleural, cutánea o ileal y aspirado de médula ósea. Se consideró como tratamiento intensivo el uso de drogas vasoactivas, necesidad de intubación orotraqueal o limpieza quirúrgica articular. Se definió como secuelas de la infección oportunista, la presencia de neuralgia postherpética (tras VVZ), disminución

de la agudeza visual (tras retinitis por toxoplasma) y disnea de mínimos esfuerzos (tras infección por *P. jirovecii*).

Se consideró que existió una mala evolución de la infección oportunista aquellos casos que fueron éxitos o presentaron secuelas.

2.3. Análisis estadístico

La descripción de los datos se realizó, para las variables continuas, con media y desviación estándar si la variable seguía una distribución normal, y mediana y cuartiles en caso contrario. Las variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes. Las tasas de incidencia y mortalidad se expresan con los intervalos de confianza al 95%.

En los análisis comparativos entre dos grupos se utilizaron pruebas paramétricas (t test) o no paramétricas (Mann-Whitney), en función de la normalidad de la distribución de las variables continuas. Para las comparaciones de las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher. Finalmente, para las tablas que relacionan una variable ordinal con dos grupos se aplicó el test de tendencia de Cochran-Armitage.

Como prueba de correlación entre variables continuas u ordinales se empleó el coeficiente de correlación de Spearman.

En los análisis de los episodios de infección oportunista se utilizaron pruebas generalizadas para corregir la duplicación de episodios en un mismo paciente.

El valor de significación estadística se situó en 0,05. Todos los análisis se realizaron con el programa SAS versión 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. RESULTADOS

3.1. Resultados generales

De los 204 pacientes incluidos, 55 de ellos eran varones (27%) y 149 mujeres (73%). La edad media (DE) al diagnóstico de la miopatía fue de 50 (18) años. La mediana de duración de seguimiento de la enfermedad fue de 65 meses (22-137).

La prevalencia de la infección oportunista fue del 6,4%. Así pues, 13 pacientes presentaron infección oportunista, en un total de 18 episodios. En 5 pacientes se objetivaron dos infecciones oportunistas diferentes a lo largo de la historia de miopatía. La densidad de incidencia de infección oportunista fue de 1,16 (0,69-1,84) episodios por 100 pacientes-año.

3.2. Pacientes con infección oportunista

3.2.1. Etiología, descripción, diagnóstico, tratamiento y evolución

Etiología

Trece pacientes (6,4%) presentaron infección oportunista, en un total de 18 episodios. Los patógenos responsables de la infección fueron los siguientes:

- a) Ocho fueron ocasionados por virus (44,4%): 5 virus varicela zóster y 3 citomegalovirus.
- b) Cuatro de las infecciones fueron de causa bacteriana (22,2%): 1 salmonella, 2 tuberculosis y 1 micobacteria atípica.
- c) Tres fueron de causa fúngica (16,7%): 2 cándidas y 1 *P. jirovecii*.
- d) Los tres restantes fueron de causa parasitaria (16,7%): 2 por toxoplasma y 1 por leishmania.

Estos resultados se detallan en la tabla 8 (página 93).

Descripción clínica

Infecciones víricas: Cinco pacientes presentaron Virus Varicela Zóster. El diagnóstico se realizó en la primera semana tras el inicio de los síntomas. Dos pacientes debutaron con afectación oftálmica, dos con afectación cutánea (uno hemifacial y otro unimetamérico) y el restante en forma de varicela. En cuatro casos el diagnóstico fue clínico y en el restante se realizó por PCR de vesícula. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiviral con aciclovir intravenoso. Dos pacientes presentaron secuelas tras la infección, en forma de neuralgia postherpética, siendo buena la evolución en los tres restantes.

Tres pacientes desarrollaron enfermedad por citomegalovirus. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la infección, fue menor en los pacientes con afectación pulmonar (10 y 15 días), que en el caso con afectación ileal (6 meses). Los episodios con afectación pulmonar, se presentaron en forma de patrón intersticial con insuficiencia respiratoria aguda en un caso y como síndrome febril inicialmente sin foco, con aparición posterior de infiltrados pulmonares, en el otro. En el paciente con afectación intestinal, la enfermedad se presentó en forma de diarreas. En los tres casos, la antigenemia en sangre resultó positiva. Las formas pulmonares se diagnosticaron mediante lavado broncoalveolar tras broncoscopia y la restante mediante biopsia ileal. Todos los pacientes recibieron tratamiento con valganciclovir. La evolución fue buena, a pesar que el primer caso requirió tratamiento intensivo con intubación orotraqueal y drogas vasoactivas a los cinco días de inicio de la clínica.

Infecciones bacterianas: Dos pacientes presentaron tuberculosis pulmonar. Ambos presentaron afectación radiológica pulmonar en el debut de la miopatía (masa pulmonar en un caso e infiltrados bilaterales en el otro). En el primer caso, el diagnóstico de la TBC fue concomitante al de la miopatía. Se obtuvo tras lavado

broncoalveolar positivo a BK. Se inició tratamiento para la miopatía con glucocorticoides así como tratamiento antituberculostático con resolución de la imagen radiológica. El otro paciente fue diagnosticado de PM, por lo que se inició tratamiento con prednisona a dosis altas (1 mg/kg/día). Tras ello, se objetivó persistencia de infiltrado pulmonar con exudado pleural compatible con líquido inflamatorio linfocítico, siendo los BK y PPD negativos. La fibrobroncoscopia mostró neumonitis linfocitaria con estudios microbiológicos negativos. Cinco meses más tarde, se realizó biopsia pleural siendo diagnóstica de tuberculosis con granulomas y tinción de Ziehl-Nielsen positiva. Se inició tratamiento antituberculostático con curación de la enfermedad.

Un paciente presentó infección cutánea por *Mycobacterium chelonae* tras 21 años del inicio del tratamiento para la miopatía. El paciente había seguido únicamente tratamiento glucocorticoideo. Presentaba pápulas eritematosas, pruriginosas e infiltradas en extremidad inferior izquierda que finalmente fueron biopsiadas por ulceración y evolución tórpida. Se positivizó cultivo para micobacteria atípica, iniciándose tratamiento dirigido con curación total de las lesiones.

Uno de los pacientes desarrolló una sepsis por *Salmonella sp.* a raíz de artritis séptica en rodilla derecha. El curso de la sepsis fue fulminante, a pesar de la instauración de tratamiento con ceftriaxona y la limpieza quirúrgica articular. Los hemocultivos resultaron positivos. A las 48 horas, el paciente presentó insuficiencia respiratoria con pulmón blanco bilateral y necesidad de drogas vasoactivas. Asimismo, requirió de instauración de soporte ventilatorio invasivo, a pesar de lo que fue éxitus. La necropsia reveló como causa de la muerte síndrome de distrés respiratorio agudo, además del hallazgo de fibrosis pulmonar intersticial.

Infecciones fúngicas: Dos pacientes presentaron infección por *Candida* en el esófago. La infección se presentó al año y a los cinco años del diagnóstico de la miositis. Ambos se encontraban con dosis medias/altas de glucocorticoides. Uno de ellos, sufrió un retraso diagnóstico de tres semanas por demora del paciente en consultar. El diagnóstico fue clínico en un caso y por endoscopia en el otro. En ambos, se instauró tratamiento con fluconazol con resolución de la clínica.

Un paciente presentó a los 8 meses del diagnóstico de DM, y estando en tratamiento con prednisona a dosis altas y metrotexato, infección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii*. La clínica fue progresiva con afectación radiológica intersticial e infiltrados alveolares subpleurales parcheados en la TC de tórax; el diagnóstico se realizó mediante lavado broncoalveolar. En el momento del diagnóstico el paciente presentaba cifras de linfocitos totales de 840 células/μl. Tres días antes del inicio de los síntomas se había iniciado profilaxis con cotrimoxazol. Dado que en la TC de tórax se objetivaba imagen compatible con neumonitis intersticial, y que existía correlación temporal con el inicio de metrotexato, se decidió además cambio de este último por azatioprina. El paciente presentó secuelas en forma de disnea de mínimos esfuerzos. Sigue en tratamiento profiláctico con cotrimoxazol, al seguir precisando tratamiento inmunodepresor, sin recidiva tras más de 6 años de seguimiento.

Infecciones parasitarias: Dos pacientes presentaron toxoplasmosis retiniana. Uno de ellos presentó la clínica tras 12 años del diagnóstico de la miopatía y el otro a los 4 años. En uno de ellos el diagnóstico fue tardío por retraso de tres meses del paciente en consultar a nuestro centro. En el otro caso, el diagnóstico se realizó a los tres días del inicio de la clínica. En ambos casos el diagnóstico fue clínico tras los hallazgos del fondo de ojo, iniciándose tratamiento de forma empírica. En un caso la

recuperación fue completa, pero en el otro quedaron secuelas en forma de disminución de la agudeza visual.

Finalmente, un paciente presentó una leishmaniasis con afectación medular que se diagnosticó a raíz de síndrome febril persistente y bicitopenia, resultando finalmente un síndrome hemofagocítico. El resultado se obtuvo por PCR del aspirado de médula ósea al mes del inicio de los síntomas, siendo el resto de resultados negativos. El paciente siguió tratamiento con amfotericina intravenosa con buena evolución posterior.

Diagnóstico

Aparición de la infección oportunista

Globalmente, la mediana de latencia entre el diagnóstico de la miopatía y el de infección oportunista fue de 11,5 meses (1-60). Según este intervalo entre diagnóstico de miopatía y de infección, se pueden diferenciar dos grupos de pacientes.

En 10 casos (55,6%), el diagnóstico de la infección se realizó durante el primer año tras el diagnóstico de la miopatía inflamatoria, con una mediana de 3 meses (1-8). En dos episodios de este grupo, el diagnóstico de infección y miositis se produjo de forma concomitante, por lo que ninguno de ellos recibió tratamiento alguno previo a la infección.

En los 8 episodios restantes, la infección oportunista se presentó después del primer año tras el diagnóstico de la miopatía, con una mediana de 61 meses (45,5-154).

Al comparar estos dos grupos, no se objetivaron diferencias significativas respecto a la edad al diagnóstico de la miopatía, sexo, miopatía de base, neoplasia

subyacente, afectación de base por sistemas, número de líneas de tratamiento (hasta la infección y en el mes previo), dosis de glucocorticoides en el mes previo a la infección oportunista, mortalidad, etiología (grupo patógeno), uso de tratamiento intensivo y evolución de la infección oportunista.

Sí se objetivaron diferencias significativas respecto al uso de glucocorticoides hasta el momento de la infección oportunista. El 75% de los episodios que la presentaron durante el primer año y habían recibido glucocorticoides, lo hicieron en el rango de dosis altas ($p=0,0148$) respecto a los casos que presentaron la infección pasado el primer año, que en ningún caso recibieron dosis tan elevadas (ver tabla 9 páginas 94 y 95).

Respecto a la etiología de la infección, se observó que los casos debidos a tuberculosis sólo se presentaron durante el primer año y los causados por toxoplasma lo hicieron de forma tardía, tal y como puede apreciarse en la tabla 10 (página 96).

Se analizó si existía correlación entre el retraso diagnóstico de la MII y el tiempo en el diagnóstico de la infección oportunista respecto al de la miopatía. El coeficiente de correlación fue de 0,15 ($p=0,552$). Encontramos un grupo de 7 casos en los que prácticamente no existió retraso diagnóstico de la MII y la infección oportunista también se diagnosticó de forma temprana (ambas condiciones se cumplían en menos de un año). Estas infecciones fueron: 1 caso de *Candida*, 1 caso de CMV, 1 caso de *P. jirovecii*, 1 caso de TBC pleuropulmonar, 2 casos de VVZ y 1 caso de leishmania.

En el momento de la infección oportunista, en trece de los episodios (72,2%) los pacientes presentaban clínica activa de miopatía ($p=0,0963$).

Órgano diana

Los órganos afectados con mayor frecuencia fueron el pulmón, así como la piel y partes blandas en la misma proporción (27,8%). A destacar que el siguiente lugar de afectación fue la ocular, en un 22,2% de los casos. Le siguen el tracto digestivo en un 16,7% y finalmente la médula ósea en un 5,6% de los casos.

Se analizó si los pacientes con infección oportunista presentaban, de forma basal, mayor afectación por sistemas por la propia miopatía que los pacientes que nunca presentaron infección oportunista, sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas.

Como se muestra en la tabla 11 (página 97), también se analizó si existía correlación entre el órgano afectado por la infección oportunista con una afectación basal del mismo por la propia miopatía inflamatoria. Es decir, la probabilidad de desarrollar una infección sobre un órgano ya afecto de forma basal por la miositis. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

Métodos y retraso en el diagnóstico

Respecto a los métodos diagnósticos en la infección oportunista, 10 de los casos se diagnosticaron mediante procedimientos no invasivos; de entre éstos, la mitad se diagnosticó simplemente por la clínica. Ver tabla 12 (página 97).

Se analizó además, el tiempo empleado en el diagnóstico de la infección oportunista desde el inicio de los síntomas. De forma global, la mediana de retraso diagnóstico fue de 10 días (0-45). Los casos que no necesitaron de métodos invasivos se diagnosticaron en los primeros 7 días. Esta premisa no se cumplió en un caso de *Candida* (21 días de intervalo) y en uno de *Toxoplasma* (90 días) por retraso de los pacientes en la consulta hospitalaria. Los que precisaron de métodos invasivos se

diagnosticaron en su mayoría durante el primer mes. En los últimos tres casos, que también precisaron de métodos de diagnóstico invasivos (micobacteria atípica, CMV ileal y un caso de TBC pulmonar), la demora en el diagnóstico fue notable (ver tabla 13 página 98).

Tratamiento y evolución

Respecto al tratamiento de la infección, la necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos y tratamiento intensivo fue baja (un caso de sepsis por salmonella y un caso de CMV pulmonar). El curso de la enfermedad en general fue buena (72,2%), pero casi un tercio de las infecciones (27,8%) presentaron secuelas en la evolución, siendo incluso mortal en un caso. De los 10 casos que precisaron métodos no invasivos de diagnóstico, 3 de ellos presentaron secuelas y uno fue éxitus. En cambio, de los 8 restantes que precisaron métodos invasivos de diagnóstico, sólo un caso presentó secuelas. Estos datos también se recogen en la tabla 13 (página 98).

Para valorar pues, si existía algún factor implicado en la evolución de los pacientes, se compararon los casos que habían presentado buena evolución vs. los que no (ver tabla 14, página 99 y 100). No se objetivaron diferencias significativas respecto a la edad al diagnóstico de la miopatía, sexo, tipo de miopatía, neoplasia, afectación basal (pulmonar, esofágica o cardíaca), número de líneas de tratamiento y dosis de glucocorticoides (hasta la infección y en el mes previo al diagnóstico de la infección oportunista), así como necesidad de tratamiento intensivo. La evolución de la infección en relación a los agentes etiológicos se recoge en la tabla 15 (pág. 100).

La mortalidad para la infección oportunista fue de 3,69 por 100 pacientes-año (1,20-8,61). La probabilidad de supervivencia global al año y a los 5 años fue del 92%, siendo a los 10 años del 70%.

3.2.2. Tratamiento inmunodepresor en el curso de la miopatía e infección oportunista

Se analizó de forma independiente los diferentes tratamientos acumulados para la miopatía inflamatoria y las dosis de los mismos que recibieron a lo largo de la enfermedad, hasta el diagnóstico y en el mes previo a la infección oportunista. Además, se dividieron los tratamientos según fueran administrados a dosis bajas, medias o altas, en aquellos que así lo permitieron por presentar intervalos de posología (no se realizó por tanto en los que dicha posología depende exclusivamente del peso del paciente).

Entre los pacientes con infección oportunista, no se objetivó ningún patrón respecto a las líneas de tratamiento y las respectivas dosis que predomine a lo largo de la historia de la miopatía, hasta la infección oportunista ni en el mes previo a ella. Todos los pacientes recibieron glucocorticoides en algún momento de la miopatía inflamatoria (ver tabla 16 en anexo página 189).

3.2.3. Uso de la profilaxis en la infección oportunista

Se registraron los recuentos de linfocitos totales en el momento más próximo a la infección oportunista, así como el uso de alguna profilaxis en el mes previo a la misma.

La mediana de linfocitos fue 1.074 cél/ μ l (600-2.150). Siete episodios (38.9%) presentaron linfocitopenia (< 1.000 cél/ μ l) en el momento inicial de la infección oportunista.

Un 44,4% de los pacientes que presentaron infección oportunista, recibieron profilaxis con cotrimoxazol o pentamidina de forma previa a la misma; por contra, el 55,6% restante no recibió profilaxis alguna previo a la infección. Ninguno de los pacientes que siguió profilaxis adecuada con cotrimoxazol presentó infección por toxoplasma o *P. jirovecii*. En el paciente que presentó neumonía por *P. jirovecii*, se había iniciado profilaxis con cotrimoxazol tres días antes de la aparición de la clínica, dado el hallazgo de linfocitopenia, pero no se ha valorado como tal por la corta duración del tratamiento. Los resultados se muestran en la tabla 17 (página 101).

3.3. Diferencias entre pacientes con y sin infección oportunista

Se compararon los 13 pacientes que presentaron infección oportunista respecto al resto de pacientes de la serie con miopatía inflamatoria sin infección oportunista. No se encontraron diferencias significativas respecto a la edad media al diagnóstico de la miopatía, sexo, enfermedad miopática de base, presencia de neoplasia, tiempo de seguimiento, retraso en el diagnóstico de la miopatía y mortalidad.

Respecto a los signos/síntomas presentes en el debut de la miopatía, no se objetivaron diferencias significativas en la presencia de fenómeno de Raynaud, adenopatías, síndrome seco, artralgias/artritis, mialgias, debilidad proximal o distal, entre los que tenían infección oportunista y los que no. Sí se detectó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0317$) respecto a la presencia de fiebre en el debut de la miopatía (no confundir con fiebre en el debut de la infección oportunista), mayor en los pacientes con infección oportunista (61,5% versus 30,8%).

Cuando se analizó la afectación basal por sistemas al diagnóstico de la MII (afectación esofágica, pulmonar y cardíaca), la presencia de autoanticuerpos (ANA y anti-Jo1) y la afectación en la capilaroscopia, tampoco se objetivaron diferencias significativas.

Respecto al análisis en los tratamientos, se observó una relación estadísticamente significativa entre el uso de agentes biológicos y la presencia de infección oportunista ($p < 0,001$). En el análisis global del número de líneas de tratamiento empleadas a lo largo de la historia de miositis, hay que tener en cuenta que todos los pacientes en algún momento de la enfermedad recibieron tratamiento con glucocorticoides. Por lo tanto, los dos picos que presentan ambos grupos, con y sin infección oportunista, en una frecuencia similar (en torno a un 30%) en una sola línea de tratamiento, son los pacientes que únicamente recibieron glucocorticoides. Asimismo, el recibir 4 o más líneas de tratamiento, se asoció de forma significativa ($p = 0,0032$) con la presencia de infecciones oportunistas, en comparación con aquellos pacientes que recibieron menos de 4 líneas de tratamiento (2 o 3 líneas). Estos resultados se detallan en la tabla 18 (páginas 102 y 103).

Tabla 8: Descripción de las infecciones oportunistas según grupo y gérmen patógeno.

Gérmen y grupo patógeno	Edad/sexo	Miopatía	Cáncer	Tiempo miopatía-IO	Temporalidad de la IO en relación a la miopatía	Tratamiento de la miositis al diagnóstico de la IO
VVZ OFTÁLMICO	64/M	MCIe	NO	160	POSTERIOR	GCs
VVZ OFTÁLMICO	53/F	DM	NO	11	POSTERIOR	GCs, AZA
VVZ UNIMETAMÉRICO	46/M	DM	NO	40	POSTERIOR	GCs, FK, IGIV
VVZ HEMIFACIAL	58/F	DM	NO	0	CONCOMITANTE	Sin tratamiento
VARICELA	43/F	DM	SÍ	8	POSTERIOR	GCs, AZA, CyA
CMV PULMONAR	75/F	DM	NO	1	POSTERIOR	GCs, AZA
CMV PULMONAR	57/F	DM	NO	33	POSTERIOR	GCs, MM, IGIV
CMV ILEAL	58/F	DM	NO	62	POSTERIOR	GCs, CyA, MTX, IF
VIRUS	57(*) 6 F 2 M	7 DM 1 MCIe	1 SÍ 7 NO	22 (*)	1 CONCOMITANTE 7 POSTERIOR	
ARTRITIS SALMONELLA	68/F	DM	NO	1	POSTERIOR	GCs, AZA, Cys
TBC PULMONAR	64/M	MCIe	NO	0	CONCOMITANTE	Sin tratamiento
TBC PLEUROPULMONAR	40/F	PM	NO	5	POSTERIOR	GCs
MYCOBACTERIUM CHELONAE PIEL	48/F	DM	SÍ	255	POSTERIOR	GCs
BACTERIAS	56 (*) 3 F 1 M	2 DM 1 PM 1 MCIe	1 SÍ 3 NO	3 (*)	1 CONCOMITANTE 3 POSTERIOR	
CÁNDIDA ESOFÁGICA	22/F	PM	NO	12	POSTERIOR	GCs, AZA, HCQ
CÁNDIDA ESOFÁGICA	42/M	DM	NO	60	POSTERIOR	GCs, FK, IGIV, AD
P. JIROVECHII PULMÓN	46/M	DM	NO	8	POSTERIOR	GCs, MTX
HONGOS	42 (*) 1 F 2 M	2 DM 1 PM	3 NO	8 (*)	3 POSTERIOR	
TOXOPLASMA RETINA	36/F	DM	NO	148	POSTERIOR	GCs
TOXOPLASMA RETINA	42/M	DM	NO	51	POSTERIOR	GCs, MM, FK, IGIV
LEISHMANIOSIS	53/F	DM	NO	12	POSTERIOR	GCs, AZA
PARÁSITOS	42(*) 2 F 1 M	3 DM	3 NO	51 (*)	3 POSTERIOR	

Tiempo miopatía-IO: tiempo entre el diagnóstico de la miopatía y el diagnóstico de la infección oportunista (expresado en meses). Temporalidad de la IO en relación a la miopatía: Relación entre el diagnóstico de la infección oportunista respecto al diagnóstico de la miopatía. Tratamiento de la miositis al diagnóstico de la IO: Tratamiento recibido para la miositis en el momento en que se realizó el diagnóstico de la infección oportunista. IO: Infección oportunista. CMV: Citomegalovirus. VVZ: Virus Varicela Zóster. TBC: Tuberculosis. GCs: Glucocorticoides. AZA: Azatioprina. FK: Tacrolimus. IGIV: Inmunoglobulinas Intravenosas. CyA: Ciclosporina. MTX: Metotrexato. IF: Infliximab. MM: Micofenolato Mofetilo. Cys: Pulsos ciclofosfamida. HCQ: Hidroxicloroquina. AD: Adalimumab. (*) Los resultados se expresan en medianas.

Tabla 9: Infección oportunista en el primer año vs. infección oportunista tras el primer año desde el diagnóstico de la miopatía

		IO en el primer año desde el DX de miopatía (n=10)	IO tras el primer año desde el DX de miopatía (n=8)	P
Edad Dx miopatía (media)		52 (\pm 15)	49 (\pm 9)	0,5279
Sexo	Mujeres	8 (80,0%)	4 (50,0%)	0,3213
Miopatía base	DM	7 (70,0%)	7 (87,5%)	0,7255
	PM	2 (20,0%)	0 (0,0%)	
	MCIe	1 (10,0%)	1 (12,5%)	
Neoplasia		1 (10,0%)	1 (12,5%)	1
Afectación sistémica	Afectación esofágica	4 (40,0%)	4 (50,0%)	1
	Afectación pulmonar	6 (60,0%)	6 (75,0%)	0,6380
	Afectación cardíaca	3 (30,0%)	2 (25,0%)	1
Número líneas tratamiento hasta la IO (*)	0	2 (20,0%)	0(0,0%)	0,0858
	1	1 (10,0%)	2 (25,0%)	
	2	5 (50,0%)	1 (12,5%)	
	3	1 (10,0%)	1 (12,5%)	
	\geq 4	1 (10,0%)	4 (50,0%)	
Número líneas tratamiento en el mes previo a la IO (*)	0	2 (20,0%)	0 (0,0%)	0,5211
	1	1 (10,0%)	3 (37,5%)	
	2	5 (50,0%)	2 (25,0%)	
	3	2 (20,0%)	2 (25,0%)	
	4	0 (0,0%)	1 (12,5%)	

		IO en el primer año desde el DX de miopatía (n=10)	IO tras el primer año desde el DX de miopatía (n=8)	P
Uso [según dosis (**)] de GCs hasta la IO (***)	Bajas	1 (12,5%)	4 (50,0%)	0,0148
	Moderadas	1 (12,5%)	4 (50,0%)	
	Altas	6 (75,0%)	0 (0,0%)	
Uso[según dosis (**)] de GCs en el mes previo a la IO (***)	Bajas	2 (25,0%)	5 (62,5%)	0,1570
	Moderadas	2 (25,0%)	2 (25,0%)	
	Altas	4 (50,0%)	1 (12,5%)	
Mortalidad		1 (10,0%)	0 (0,0%)	1
Etiología	Bacteria	3 (30,0%)	1 (12,50%)	0,7754
	Virus	4 (40,0%)	4 (50,0%)	
	Hongo	2 (20,0%)	1 (12,5%)	
	Parásito	1 (10,0%)	2 (25,0%)	
Tratamiento intensivo		2 (20,0%)	0 (0,0%)	0,4771
Evolución IO	Buena	6 (60,0%)	7 (87,5%)	0,314
	Secuelas	3 (30,0%)	1 (12,5%)	
	Éxitus	1 (10,0%)	0 (0,0%)	

IO: Infección oportunista. DX: diagnóstico. GCs: Glucocorticoides. (*) Número de líneas de tratamiento: Incluye glucocorticoides, azatioprina, metrotexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida, pulsos de ciclofosfamida, leflunomida y agentes biológicos (infliximab, adalimumab, etanercept y rituximab). (**) Dosis de glucocorticoides (prednisona): dosis bajas (5-20 mg/día; 150-600 mg/mes); dosis medias (≥ 20 -40 mg/día; ≥ 600 -1.200 mg/mes); dosis altas (≥ 40 -60 mg/día; ≥ 1.200 -1.800 mg/mes). (***) Casos que presentaron IO en el primer año: en todas las variables se han analizado los 10 casos, excepto en estos apartados referentes a la dosis de GCs hasta la IO y en el mes previo, en que se analizaron 8 casos de los 10, pues 2 de ellos no seguían tratamiento alguno al diagnóstico de la IO.

Tabla 10: Patógenos causantes de infección oportunista durante el primer año vs. infección oportunista tras el primer año.

	IO en el primer año de dx miopatía (n=10)	IO tras el primer año de dx miopatía (n=8)
Salmonella	1	0
Cándida	1	1
CMV	1	2
TBC	2	0
<i>P. jirovecii</i>	1	0
VVZ	3	2
Leishmania	1	0
Toxoplasma	0	2
<i>M. Chelonae</i>	0	1

IO: Infección oportunista. DX: Diagnóstico. CMV: Citomegalovirus. TBC: Tuberculosis. VVZ: Virus Varicela-Zóster

Tabla 11: Afectación órgano diana por la infección oportunista respecto a la afectación basal del mismo por la miopatía inflamatoria.

		Órgano afectado por la IO					
		Piel/partes blandas (*) (n=5)	Pulmón/pleura (n=5)	Ojo (**) (n=4)	Tracto digestivo (n=3)	Médula ósea (n=1)	p
Afectación basal por la propia miopatía	DM (n=14)	5 (35,7%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	0,3473
	Afectación pulmonar (n=12)	5 (41,7%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)	0,5693
	Sd. Seco (n=4)	0 (0,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,7861
	Afectación digestiva (n=8)	4 (50,0%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	0,7504

(*) Lo asimilamos a afectación basal por DM para la comparativa de las dos variables. (**) Lo asimilamos a ojo seco para la comparativa de las dos variables.

Tabla 12: Métodos diagnósticos en la infección oportunista

Métodos diagnósticos		Porcentaje
Dx no invasivo (n=10)	Clínica	5/10 (50,0%)
	Imagen (sin biopsia/cultivo)	3/10 (30,0%)
	Microbiología no invasiva (*)	2/10 (20,0%)
Dx invasivo (n=8)	BAL	4/8 (50,0%)
	Biopsia (**)	3/8 (37,5%)
	Aspirado médula ósea	1/8 (12,5%)

Dx: diagnóstico. BAL: Lavado BroncoAlveolar. (*) Microbiología no invasiva: hemocultivo, PCR de vesícula cutánea. (**) Biopsia pleural/cutánea/ileal.

Tabla 13: Días necesarios para el diagnóstico de infección oportunista y necesidad de exploraciones invasivas. Tratamiento y evolución de la infección oportunista.

Días IO-DX	Diagnóstico	Patógeno	Tratamiento (*)	Evolución
0	No invasivo	VVZ	Conservador	Buena
0	No invasivo	Cándida	Conservador	Buena
0	No invasivo	VVZ	Conservador	Secuelas
0	No invasivo	VVZ	Conservador	Secuelas
0	No invasivo	VVZ	Conservador	Buena
2	No invasivo	Salmonella	Intensivo	Éxito
3	No invasivo	Toxoplasma	Conservador	Secuelas
7	No invasivo	VVZ	Conservador	Buena
10	Invasivo	CMV	Intensivo	Buena
10	Invasivo	TBC	Conservador	Buena
15	Invasivo	<i>P.jirovecii</i>	Conservador	Secuelas
15	Invasivo	CMV	Conservador	Buena
21	No invasivo	Cándida	Conservador	Buena
30	Invasivo	Leishmania	Conservador	Buena
90	No invasivo	Toxoplasma	Conservador	Buena
120	Invasivo	<i>Mycobact. Chelonae</i>	Conservador	Buena
180	Invasivo	CMV	Conservador	Buena
180	Invasivo	TBC	Conservador	Buena

Días IO-DX: días transcurridos entre el inicio de la clínica y el diagnóstico de la infección oportunista. CMV: Citomegalovirus. VVZ: Virus Varicela Zóster. TBC: Tuberculosis. (*) Tratamiento médico conservador vs. tratamiento intensivo.

Tabla 14: Comparación de casos con infección oportunista y buena evolución vs. casos con infección oportunista y mala evolución

		Buena evolución (n=13)	Mala evolución (n=5)	P
Edad Dx miopatía (media)		50 (\pm 14)	53 (\pm 10)	0,2955
Sexo	Mujeres	9 (69,2%)	3 (60,0%)	1
Miopatía base	DM	9 (69,2%)	5 (100,0%)	1
	PM	2 (15,4%)	0 (0,0%)	
	MCIe	2 (15,4%)	0 (0,0%)	
Neoplasia		2 (15,4%)	0 (0,0%)	1
Afectación sistémica	Afectación esofágica	6 (46,1%)	2 (40,0%)	1
	Afectación pulmonar	8 (61,5%)	4 (80,0%)	0,6148
	Afectación cardíaca	3 (23,1%)	2 (40,0%)	0,5827
Número líneas tratamiento miopatía hasta la IO (*)	0	1 (7,7%)	1 (20,0%)	0,5791
	1	3 (23,1%)	0 (0,0%)	
	2	4 (30,8%)	2 (40,0%)	
	3	2 (15,4%)	0 (0,0%)	
	\geq 4	3 (23,0%)	2 (40,0%)	
Número líneas tratamiento miopatía en el mes previo a la IO (*)	0	1 (7,7%)	1 (20,0%)	0,8179
	1	4 (30,8%)	0 (0,0%)	
	2	5 (38,5%)	2 (40,0%)	
	3	2 (15,3%)	2 (40,0%)	
	4	1 (7,7%)	0 (0,0%)	

		Buena evolución (n=13)	Mala evolución (n=5)	p
Uso [según dosis (**)] de GCs hasta la IO (***)	Bajas	4 (33,33%)	1 (25,0%)	0,7500
	Moderadas	4 (33,33%)	1 (25,0%)	
	Altas	4 (33,33%)	2 (50,0%)	
Uso [según dosis (**)] de GCs en el mes previo la IO (***)	Bajas	7 (58,3%)	0 (0,0%)	0,1923
	Moderadas	2 (16,7%)	2 (50,0%)	
	Altas	3 (25,0%)	2 (50,0%)	
Tratamiento intensivo		1 (7,7%)	1 (20,0%)	0,4902

IO: Infección oportunista. Dx: diagnóstico. GCs: Glucocorticoides. (*) Número de líneas de tratamiento: Incluye glucocorticoides, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida, pulsos de ciclofosfamida, leflunomida y agentes biológicos (infliximab, adalimumab, etanercept y rituximab). (**) Dosis de glucocorticoides (prednisona): dosis bajas (5-20 mg/día; 150-600 mg/mes); dosis medias (≥ 20 -40 mg/día; ≥ 600 -1.200 mg/mes); dosis altas (≥ 40 -60 mg/día; ≥ 1.200 -1.800 mg/mes). (***) El uso de GCs hasta la infección y en el mes previo se analiza en un total de 16 episodios, pues en 2 casos no seguían tratamiento alguno al diagnóstico de la infección oportunista.

Tabla 15: Agente etiológico en la evolución de la infección oportunista

	Buena evolución (n=13)	Mala evolución (n=5)
VVZ	3	2
CMV	3	0
Salmonella	0	1
TBC	2	0
<i>M. chelonae</i>	1	0
Cándida	2	0
<i>P. jirovecii</i>	0	1
Toxoplasma	1	1
Leishmania	1	0

VVZ: Virus Varicela Zóster. CMV: Citomegalovirus. TBC: Tuberculosis.

Tabla 17: Recuento de linfocitos en el momento más cercano a la infección oportunista, germen responsable y uso de alguna profilaxis.

Intervalo linfocitos totales (cél/μl)	Número linfocitos totales (cél/μl)	Infección oportunista	Alguna profilaxis en el mes previo a la IO
0-500	110	Leishmania	Cotrimoxazol
	200	VVZ	Cotrimoxazol
	200	CMV	NO
	500	CMV	Pentamidina
>500-1.000	700	Cándida	NO
	840	<i>P. jirovecii</i>	NO
	1.000	VVZ	NO
>1.000	1.008	Salmonella	Cotrimoxazol
	1.140	TBC	NO
	1.400	VVZ	Cotrimoxazol
	1.857	CMV	Cotrimoxazol
	2.100	Cándida	Cotrimoxazol
	2.200	Toxoplasma	NO
	2.312	TBC	NO
	2.400	<i>M. Cheloniae</i>	NO
	2.400	Toxoplasma	NO
Desconocido	Desconocido	VVZ (varicela)	NO
	Desconocido	VVZ	NO

IO: Infección oportunista. VVZ: Virus Varicela Zóster. CMV: Citomegalovirus. TBC: Tuberculosis.

Tabla 18: Pacientes que presentaron infección oportunista respecto a la serie total que no la presentaron.

		Pacientes IO (n=13)	Resto serie miopatía (n= *)	Valor p
Edad media al DX de la miopatía (media)		51 (±14)	49/188 (±18,41)	0,764
Sexo	Mujeres	10 (76,9%)	139/191 (72,8%)	1
Miopatía	DM	10 (76,9%)	129/191 (67,5%)	0,39
	PM	2 (15,4%)	54/191 (28,3%)	
	MCIe	1 (7,7%)	8/191 (4,2%)	
Neoplasia		3 (23,1%)	44/187 (23,5%)	1
Años de seguimiento –mediana-		7,9 (5,3-14,5)	5,6/190 (1,7-11,3)	0,164
Retraso diagnóstico de miopatía (**)		2,3 (1,5-5,0)	4,1 (1,08-12,0)	0,5562
Mortalidad		5 (38,5%)	48/191 (25,1%)	0,3289
Síntomas generalesal debut de la miopatía	Raynaud	5 (38,5%)	68/182 (37,4%)	1
	Fiebre	8 (61,5%)	56/182 (30,8%)	0,0317
	Adenopatías	1 (7,7%)	28/181 (15,5%)	0,6958
	Síndrome seco	3 (23,1%)	25/177 (14,1%)	0,4124
	Artralgias/artritis	8 (61,5%)	93/183 (50,8%)	0,5702
	Mialgias	11 (84,6%)	120/182 (65,9%)	0,2274
	Debilidad proximal	13 (100,0%)	153/186 (82,3%)	0,1316
	Debilidad distal	1 (7,7%)	12/184 (6,5%)	0,6002
Afectación sistémica	Afectación esofágica	6 (46,2%)	89/191 (46,6%)	1
	Afectación pulmonar	9 (69,2%)	98/191 (51,3%)	0,2589
	Afectación cardíaca	4 (30,8%)	40/167 (24,0%)	0,5230

		Pacientes IO (n=13)	Resto serie miopatía (n= *)	Valor p
Exploraciones complementarias	Capilaroscopia alterada	5 (62,5%)	95/114 (83,3%)	0,1550
	ANA	7 (53,9%)	117/181 (64,6%)	0,5514
	antiJO	2 (15,4%)	40/184 (21,7%)	0,7390
Enfermedades autoinmunes asociadas		4 (30,8%)	28/191 (14,7%)	0,1270
Tratamientos (***)	Corticoides	13 (100,0%)	191/191 (100,0%)	--
	AZA	6 (46,2%)	72/191 (37,7%)	0,5659
	MTX	3 (23,1%)	31/191 (16,2%)	0,4581
	IGIV	6 (46,2%)	72/191 (37,7%)	0,5659
	Ciclosporina	4 (30,8%)	55/191 (28,8%)	1
	Tacrolimus	4 (30,8%)	27/191 (14,1%)	0,1156
	Micofenolato	3 (23,1%)	15/191 (7,9%)	0,0942
	Ciclofosfamida	1 (7,7%)	6/191 (3,1%)	0,3738
	Pulsos ciclofosfamida	2 (15,4%)	7/191 (3,7%)	0,1048
	Leflunomida	1 (7,7%)	2/191 (1,1%)	0,1801
	Biológicos	5 (38,5%)	9/191 (4,8%)	<0,001
Total líneas de tratamiento a lo largo de la miopatía (****)	Mediana	3 (1-4)	2 (1-3)	0,0670
	1	4 (30,8%)	60/191 (31,4%)	0,0032
	2	1 (7,7%)	70/191 (36,7%)	
	3	2 (15,4%)	36/191 (18,9%)	
	≥ 4	6 (46,2%)	25/191 (13,1%)	

IO: Infección oportunista. DX: diagnóstico. (*) La “n” es variable en función de la ausencia de datos de algunos pacientes. (**) Retraso diagnóstico de la miopatía: calculado entre el inicio de la clínica y el diagnóstico de la miopatía. Expresado en meses. (***) Tratamientos realizados en algún momento de la evolución de la miositis. (****) Total líneas de tratamiento: Incluye glucocorticoides, azatioprina, metrotexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida, pulsos de ciclofosfamida, leflunomida y agentes biológicos (influximab, adalimumab, etanercept y rituximab).

V: DISCUSIÓN

En esta Tesis Doctoral se han analizado dos temas poco estudiados en torno a los pacientes con miopatía inflamatoria, con la intención de intentar responder a algunas de las preguntas que plantea la atención de estos pacientes en la práctica clínica. En este apartado se discutirán los principales hallazgos obtenidos del análisis de la cohorte de pacientes atendidos en nuestro hospital en relación a otras series y trabajos publicados en la bibliografía médica sobre estos temas.

A continuación se discuten las preguntas planteadas en la sección de introducción y objetivos de esta Tesis Doctoral. Se responde primero a las preguntas del primer trabajo:

1. ¿Cuál es la prevalencia de los trastornos tiroideos en pacientes con miopatía inflamatoria?

De este estudio podemos concluir que la prevalencia de disfunción tiroidea en nuestra serie de pacientes fue del 5%, con una densidad de incidencia de 6,7 casos nuevos por 1.000 personas-año. Estos resultados son algo superiores a los de un reciente metaanálisis,¹⁷⁹ que estima que la prevalencia de trastornos tiroideos en la población general en Europa es de 3,82%, siendo la densidad de incidencia de 2,6 casos nuevos por 1.000 habitantes-año. No obstante, estas dos poblaciones presentan características basales diferentes, por lo que su comparativa presenta defectos de forma, aunque resulta orientativa.

Respecto a otras conectivopatías, la presencia de disfunción tiroidea en la miopatía inflamatoria es menor. Así, en el LES, la prevalencia de disfunción tiroidea se encuentra entre el 11,6% y el 50%, según las series.^{138,139,180-183} En la esclerodermia se describe una prevalencia de disfunción tiroidea del 22,5% hasta el 43%¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ y

densidad de incidencia de 36,5 casos por 1.000 personas-año.¹⁸⁸ Hay que destacar que en nuestra serie, ninguno de los pacientes con afectación tiroidea pertenecía al grupo de superposición, por lo que la prevalencia de patología tiroidea no queda enmascarada por la coexistencia de un posible LES o esclerodermia.

En un estudio previo, Biró¹³⁷ revisa casi 1.500 pacientes con conectivopatías en los que analiza la presencia de trastornos autoinmunes del tiroides (y no de disfunción tiroidea global). Las enfermedades que presentaron mayor frecuencia de afectación tiroidea autoinmune fueron la EMTC y síndrome de Sjögren, en un 24% y 10% respectivamente. Les siguen en orden de frecuencia la esclerodermia (7,6%), AR y LES (en aproximadamente un 5%) y finalmente el grupo de pacientes con miopatía inflamatoria (2,3%). Esta última frecuencia es algo inferior a la hallada en nuestro estudio (4%), pero pone de manifiesto que la MII parece ser la conectivopatía que presenta menor asociación con una afectación tiroidea autoinmune.

En relación a la miopatía inflamatoria, no existen grandes series con las que comparar la prevalencia o densidad de incidencia de la afectación tiroidea respecto a la cohorte presentada. Tampoco se ha hallado ningún otro estudio donde se haya realizado este mismo seguimiento durante más de 20 años.

Llama la atención una serie de 70 pacientes en China¹⁸⁹ en la que se observó que el 48% de los pacientes con DM tenían una función tiroidea alterada, aunque la mayoría de los pacientes que se consideraron sufrían de hipotiroidismo subclínico.

En una revisión bibliográfica de los últimos 25 años¹⁹⁰ se recogieron 17 casos de disfunción tiroidea autoinmune en pacientes con miopatía inflamatoria, todos ellos mujeres: 10 pacientes afectadas de hipotiroidismo y las 7 restantes de hipertiroidismo. Sin embargo, existen pocos datos disponibles de la prevalencia real del trastorno tiroideo en los pacientes con miopatía inflamatoria.

Por tanto, y teniendo en cuenta el escaso número de estudios disponibles, parece que los trastornos tiroideos en los pacientes con miopatía inflamatoria son relativamente más frecuentes que en la población general, aunque menos que en otras conectivopatías. Este hecho tiene transcendencia pues la disfunción tiroidea repercute sobre la musculatura estriada y podría justificar la refractariedad al tratamiento así como el empeoramiento clínico de estos pacientes, sin que sea debido a la propia miopatía inflamatoria.

2. ¿Cuál es la relación existente entre ambos procesos, la enfermedad tiroidea y la miopatía inflamatoria?

Es conocido que el hipotiroidismo y el hipertiroidismo pueden causar signos y síntomas de disfunción músculoesquelética. La miopatía proximal se produce en cerca del 38% de los casos de hipotiroidismo manifiesto y puede asemejarse a la PM idiopática.²⁸ La miopatía tirotóxica causa debilidad muscular proximal y parálisis periódica.^{136,191} Se han publicado hasta la fecha, 37 casos de hipotiroidismo como simulador de PM (*PM-like*).^{28,192-198}

Las características clínicas, anomalías de laboratorio, alteraciones electromiográficas y cambios patológicos de estos casos no siempre se pueden diferenciar de los de la PM idiopática autoinmune. La atrofia de las fibras tipo II es el hallazgo histopatológico más común, pero también puede ocurrir necrosis e infiltrado inflamatorio. La medición rutinaria de TSH sérica es esencial en estos pacientes para evitar un diagnóstico incorrecto de miositis.

Por otro lado, las enfermedades tiroideas en ocasiones se han relacionado con las miopatías inflamatorias idiopáticas. Los casos más frecuentemente comunicados

son DM paraneoplásicas en las que la asociación con el cáncer tuvo el origen en el tiroides,¹⁹⁹⁻²⁰⁵ aunque también se ha descrito un caso de esta relación con la PM.²⁰⁶

La enfermedad tiroidea autoinmune comprende principalmente dos entidades clínicas: la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto, que representa hasta el 90% de los casos de hipotiroidismo. La coexistencia de disfunción tiroidea autoinmune y MII se ha descrito en forma de casos puntuales,^{140,146,147,149,151,152,154,156} y también ha sido estudiada en una única cohorte de pacientes con conectivopatías.¹³⁷ Los autores encontraron 4 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, 2 con tiroiditis de Hashimoto y 2 con enfermedad de Graves, entre 172 pacientes con diagnóstico de PM/DM. Esto representó el 2,3% de la cohorte, algo inferior al 4% de enfermedad tiroidea autoinmune que se encuentra en nuestro estudio. En un análisis inverso, los mismos autores estudiaron de forma retrospectiva la asociación con la MII en 426 pacientes con diagnóstico reciente de disfunción tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves): 5 pacientes (el 1,2%), fueron diagnosticados de PM/DM al debut de la enfermedad tiroidea.

Sobre la relación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y las enfermedades sistémicas autoinmunes, se ha especulado que la coexistencia de ambas entidades se desarrolle a partir de una cierta predisposición autoinmune. Se han propuesto diversos mecanismos¹⁹⁰ que se exponen a continuación.

Factores ambientales tales como virus, fármacos o productos químicos, podrían activar en un huésped genéticamente predispuesto, tanto la miopatía como la enfermedad tiroidea autoinmune.²⁰⁷ También la existencia de una reactividad cruzada de anticuerpos antitiroideos o células T autoreactivas, con otros tejidos y órganos; o la de otros anticuerpos con antígenos de la tiroides²⁰⁸ podrían desempeñar algún papel

en esta asociación. El hecho que pacientes tratados con α -IFN puedan desarrollar de forma secundaria trastornos tiroideos y sistémicos autoinmunes, favorece el papel de un posible desequilibrio de citoquinas como nexo patogénico común.^{209,210}

En algunos pacientes con miopatía inflamatoria se detecta la presencia de anticuerpos antigliadina,^{60,61,211} lo que podría sugerir que esta afectación muscular fuera una expresión extraintestinal de la enfermedad celíaca. Esta asociación es relevante, dada la asociación existente entre ambos anticuerpos, antigliadina y antitiroideos.²¹² Se ha relacionado un anticuerpo propio de la enfermedad celíaca (anti-transglutaminasa tisular-2) como posible desencadenante de enfermedad tiroidea en algunos pacientes diagnosticados de celiaquía.^{213,214} Tres pacientes de nuestra serie con trastornos tiroideos presentaron anticuerpos antigliadina.

Finalmente, ciertos factores genéticos, como algunos haplotipos HLA, pueden estar asociados con la enfermedad tiroidea en el contexto de diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.¹³⁷ En el estudio presentado, el antígeno HLA-DRB1*04 estuvo presente en una frecuencia mucho más alta de lo que sería de esperar en nuestra población. Este antígeno también ha sido descrito en la bibliografía médica siendo relacionado con tiroiditis autoinmunes.²¹⁵⁻²¹⁷

3. ¿Cuándo, a quién y por qué es preciso realizar una nueva determinación de hormonas tiroideas en pacientes con miopatía inflamatoria?

El 70% de los pacientes con disfunción tiroidea de nuestra serie presentó una exacerbación de la miopatía (definida por debilidad proximal, valores de creatina quinasa elevados y hallazgos electromiográficos característicos) en el mismo

momento en que se diagnosticó la enfermedad tiroidea: en 2 casos coincidió con el debut de la miopatía inflamatoria y el resto presentó recaída de la miositis. No hubo respuesta a la terapia inmunodepresora habitual en 4 casos hasta que no se trató la enfermedad tiroidea.

Esta situación podría haber sido influenciada por la coexistencia de la miopatía tiroidea, que suele acompañar a la disfunción tiroidea en mayor o menor grado. Estas características en la evolución y la respuesta al tratamiento también fueron observadas por Araki¹⁴⁰ en un paciente que presentó enfermedad de Graves y PM. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la disfunción tiroidea contribuya a activar la miopatía inflamatoria, un hecho que justifica la investigación de la función tiroidea cuando existan recaídas de la miositis.

Sugerimos el siguiente enfoque clínico basado en los resultados: los pacientes deben ser evaluados para la enfermedad tiroidea no sólo en el inicio de la miopatía, como se hace en la práctica clínica habitual, sino también cuando hay una recaída de la enfermedad muscular o cuando los pacientes no responden a la terapia convencional.

4. ¿Existe alguna relación entre miopatía, enfermedad tiroidea autoinmune y cáncer?

La miopatía inflamatoria puede ser la manifestación paraneoplásica de una neoplasia de tiroides. Sólo han sido publicados 9 casos de miopatía inflamatoria y cáncer de tiroides: 7 fueron del tipo papilar,^{200,201,203-206} 1 carcinoma anaplásico de tiroides²⁰² y 1 caso de DM y plasmacitoma tiroideo primario.¹⁹⁹ No obstante, en la serie presentada no hubo pacientes con neoplasia de tiroides. Sólo se detectó a la palpación un nódulo solitario, siendo confirmado por ecografía, en un paciente con

enfermedad de Graves (paciente 1), lo que sugirió inicialmente la posibilidad de cáncer de tiroides. Sin embargo, la citología del material de aspiración con aguja fina diagnosticó un quiste coloide benigno.

Otro punto de interés derivado del estudio es la posible relación entre cáncer y enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con MII. Los estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre el cáncer y miositis;⁹⁸ por otro lado, se ha establecido una relación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y algunos tipos de cáncer, especialmente el cáncer de mama, aunque éste es un tema de debate,²¹⁸⁻²²⁰ pues los resultados son controvertidos. También se ha estudiado la relación entre la tiroiditis de Hashimoto y su asociación con el cáncer papilar y el linfoma de tiroides,²²¹⁻²²⁷ aunque también existe controversia en dicha asociación.

En esta serie encontramos que el cáncer fue significativamente más frecuente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune que en el resto de la serie, sugiriendo una asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune y cáncer en pacientes con miositis. Esta asociación se podría explicar por el mismo mecanismo inmunopatogénico que la asociación entre el cáncer y la miopatía inflamatoria, quizás debido a la presencia de mimetismo molecular entre antígenos tiroideos y musculares.²²⁸ Así, la inmunidad celular desencadenada contra antígenos en el contexto cáncer puede desencadenar una amplia respuesta autoinmune, lo que a su vez, sería responsable de la enfermedad autoinmune tiroidea y miositis, al compartir algunos antígenos, como se ha demostrado en la enfermedad de Graves con afectación del músculo orbitario.²²⁹

5. Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. Es parte de un estudio de seguimiento de MII, diseñado para analizar los factores de riesgo de mortalidad en esta cohorte. El análisis de las alteraciones tiroideas no era el objetivo principal. Sin embargo, este enfoque nos ha permitido determinar la prevalencia y densidad de incidencia de estos trastornos, y este es un aspecto reseñable del estudio. Además, el enfoque de seguimiento hizo que la relación temporal entre la aparición de la enfermedad tiroidea y la presencia y la actividad de MII fuera más evidente: había una secuencia temporal clara entre el diagnóstico de cada enfermedad. No tenemos conocimiento de otros estudios en pacientes con miopatía inflamatoria en que la presencia de la enfermedad tiroidea se investigara durante un período tan largo de tiempo, un requisito esencial para la detección de estas alteraciones tiroideas.¹⁹⁰

Otra limitación del estudio puede ser el sesgo de prevalencia. Toda la cohorte no fue seguida desde una fecha elegida para evaluar la prevalencia de los trastornos tiroideos; por lo tanto, las personas que murieron en las primeras etapas de la enfermedad pueden no haber tenido tiempo suficiente para desarrollar enfermedad tiroidea. Este sesgo puede subestimar la prevalencia real de la enfermedad. Un estudio de incidencia podría ayudar a controlar este sesgo, pero la gran cantidad de personas requeridas lo hace inviable.

Por último, dado el reducido tamaño de la muestra, no se puede descartar que estas asociaciones fueran espúreas y debidas al azar o a factores de confusión que no se han podido corregir. Sin embargo desde un punto de vista clínico, estos resultados sugieren plausibilidad y pueden ser de utilidad en la práctica diaria, por lo que los consideramos relevantes.

En esta segunda parte se discuten los resultados obtenidos tras el análisis de la infección oportunista en la cohorte de pacientes diagnosticados de miopatía inflamatoria idiopática.

1. Estudio de la prevalencia de la infección oportunista en una cohorte de pacientes diagnosticados de miopatía inflamatoria idiopática

En este estudio, la prevalencia de la infección oportunista fue de 6,4%, en el rango inferior del descrito en series previas, en las que se recoge una prevalencia de entre 6,3% y el 21,3%.^{90-92,171,172,230} La densidad de incidencia de la infección oportunista fue de 1,16 (0,69-1,84) episodios por 100 pacientes-año, algo inferior a la objetivada en un estudio previo de 2,04 por 100 pacientes-año.⁹²

En líneas generales, la prevalencia de infección, oportunista o no, en los pacientes con MII oscila entre el 27,6%⁹² y 37,3%⁹¹ en distintas series. Esta frecuencia es pues importante, dado que la infección es la primera causa de mortalidad en los pacientes hospitalizados con DM/PM, como se ha objetivado en un reciente estudio.²³¹ En éste se constató que la infección fue el predictor más fuerte de mortalidad hospitalaria, aumentado el riesgo más de 3 veces. Las infecciones bacterianas (compuestas principalmente por neumonía y bacteremia) y las fúngicas oportunistas (candidiasis diseminada, *cryptococcus*, aspergillosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis) se asociaron de forma independiente a la mortalidad hospitalaria.

2. Descripción de las infecciones oportunistas en una cohorte de pacientes con miopatía inflamatoria idiopática: etiología, localización y formas de presentación.

A diferencia de otras series en las que predominan las infecciones oportunistas fúngicas en un 39,4%⁹¹ o las de causa bacteriana en un 46,7% -en concreto por micobacterias-,⁹² en este estudio predominan las infecciones víricas en un 44,4%, seguidas de las bacterianas en un 22,2%.

Un hecho en común de las diferentes series donde se analizan infecciones oportunistas en pacientes con miopatía inflamatoria, es la gran variedad de microorganismos causales.^{91,92,171,172,230} Así pues, dentro de las bacterias, se han descrito infecciones por nocardia, salmonella y diferentes tipos de micobacterias (*M. tuberculosis*, *M. avium intracellulare*, *M. xenopi*, *M. peregrinum*, *M. marinum*). Respecto a los virus, se recogen casos de VVZ, VHS y CMV. En los casos producidos por hongos, se describe *P. jirovecii*, cándida, aspergilosis, *Cryptococcus neoformans* y *Geotrichum capitatum*. Ya por último, dentro de los parásitos ha sido descrito un caso de leishmania cutánea. Los agentes etiológicos presentados en nuestro estudio han sido ya descritos en las revisiones previas de infecciones oportunistas en pacientes con MII, a excepción de la etiología por toxoplasma que no había sido recogida.

Otro dato llamativo también presente en estudios previos, es el hecho que algunas de las infecciones se presentan en el momento del diagnóstico de la miopatía inflamatoria, sin que los pacientes hubieran recibido ningún tipo de terapia inmunodepresora. Con este diagnóstico concomitante a la miositis, Marie⁹⁰ recoge un caso de *P.jirovecii* y Viguiet¹⁷² describe 2 casos de cándida (esofágica y orofaríngea) y 1 caso de tuberculosis pulmonar. Además, este último autor constató en el mismo

estudio que, de forma significativa, los pacientes que a lo largo de la historia de DM presentan alguna infección oportunista, muestran linfocitopenia (mediana de linfocitos 700 células/ μ l) al diagnóstico de la MII, antes de recibir tratamiento alguno, respecto a los pacientes que nunca acabaron desarrollando infección oportunista. Estos hechos podrían reflejar la alteración subyacente de la inmunidad celular en los pacientes con MII y justifican la consideración como gérmenes oportunistas al debut de la miositis. En nuestro estudio, en dos de los casos se diagnosticó también la infección de forma concomitante al diagnóstico de la miopatía (un caso de tuberculosis y otro de VVZ). Por lo anteriormente expuesto y por la mayor prevalencia de estas infecciones en el paciente inmunodeprimido,^{232,233} han sido consideradas como oportunistas, si bien es cierto que son infecciones que se pueden presentar en la población general.

Como se desarrollará a lo largo de esta discusión, algunas infecciones oportunistas se han relacionado con el uso de fármacos anti-TNF. El factor TNF α endógeno es esencial para la activación de los macrófagos y fagosomas, la diferenciación de monocitos a macrófagos, el reclutamiento de éstos y la formación así como el mantenimiento de los granulomas, siendo la base del control de las enfermedades granulomatosas. Además, el TNF α endógeno es esencial para la eliminación de patógenos intracelulares. Por ello, los fármacos anti-TNF se asocian a un mayor riesgo de enfermedades granulomatosas y gérmenes intracelulares. Entre éstos se encuentran: *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, coccidioidomicosis, salmonella, listeria, legionella, toxoplasma, cándida, aspergillus, *Cryptococcus*, nocardia, brucela, bartonella, leishmania y *M. leprae*.²³⁴

En un metanálisis reciente²³⁵ se observó que el riesgo asociado a determinadas infecciones oportunistas en pacientes bajo tratamiento con fármacos anti-TNF, es menor en etanercept respecto a los anticuerpos monoclonales (infliximab y adalimumab), debido a diferencias en las características farmacocinéticas. Esta particularidad puede ser valorada por el clínico ante la necesidad de iniciar un tratamiento biológico, más aún cuando los resultados de eficacia con infliximab son desalentadores,¹²⁰ mientras que en un único ensayo clínico con etanercept en pacientes diagnosticados de DM, este fármaco muestra un cierto beneficio al permitir disminuir la dosis de glucocorticoides con más rapidez.¹¹⁴

Como se ha comentado previamente, la gran diversidad etiológica en la infección oportunista en el paciente con miopatía inflamatoria, así como la gran variedad de posibles combinaciones en el tratamiento inmunodepresor (ver tabla 16 – anexo-), implican una dificultad en poder generalizar pautas de profilaxis. En un intento de poder sugerir recomendaciones respecto a la profilaxis en la MII, se ha revisado para cada etiología los factores de riesgo descritos en la MII, así como en otras conectivopatías y las profilaxis establecidas en otras entidades en las que la inmunodepresión es el nexo común con la miopatía inflamatoria.

Infecciones víricas: Así pues, centrándonos en cada germen concreto, en el presente estudio, el virus más frecuente fue el VVZ (27,8%). Este hallazgo es congruente con un reciente estudio²³⁶ en el que se analizó la incidencia de herpes zóster en una cohorte de más de 2.000 pacientes con DM/PM respecto a una población de control. Los pacientes con miopatía inflamatoria tuvieron una incidencia significativamente mayor que la población de control (35,8 respecto a 7,01 por 1.000 personas-año respectivamente). Se objetivaron como factores de riesgo independientes añadidos, la

coexistencia de comorbilidades (diabetes, enfermedad renal, obesidad, neoplasia, AR, EMTC y vasculitis), la terapia con glucocorticoides, así como el resto de tratamiento inmunodepresor. Esta asociación entre miopatía inflamatoria y herpes virus (y en concreto con VVZ), ya había sido descrita también previamente por Fardet, con una incidencia similar de herpes zóster en pacientes con MII (33 episodios por 1.000 personas-año).²³⁷ Además, los factores de riesgo que resultaron significativos para desarrollar la infección por herpes durante el primer año tras el diagnóstico de la miopatía fueron: el uso de glucocorticoides, la linfocitopenia (<600 cél/μl) y valores de CPK superiores a 300 U/L, como marcador de actividad de la miositis. En la serie aquí presentada, de los 5 casos de VVZ, 4 fueron en pacientes con DM y 1 con MCIE. En 4 casos habían recibido glucocorticoides de forma previa a la infección, 3 de ellos en dosis altas (>1.200-1.800 mg/mes). En 2 casos se constató linfocitopenia (dato disponible en 3 casos) y 3 de ellos presentaban actividad de la miopatía en el momento de la infección.

Un estudio previo determinó que los pacientes más inmunodeprimidos (tratamiento inmunodepresor a dosis elevadas o más de 20 mg/día de prednisona entre otros) que presentaban un herpes zóster, tenían una mayor tasa de hospitalización, con un ingreso más prolongado y un mayor número de complicaciones cutáneas respecto a pacientes no inmunodeprimidos o con inmunodepresión más leve.²³⁸

Por último, la terapia con fármacos anti-TNF se ha asociado con un aumento del riesgo (en un 61%) de infección por herpes zóster respecto al uso de otros fármacos inmunodepresores. En estudios previos, se ha sugerido además que este riesgo es mayor con los anticuerpos monoclonales (especialmente infliximab) respecto a etanercept.²³⁹

Siguiendo con el grupo de los virus, se recogen 3 casos de CMV (16,7%). Este patógeno ya ha sido descrito en pacientes con miopatía inflamatoria.^{91,92,240-243} En uno de estos estudios, Takizawa²⁴³ revisa más de 7.000 pacientes con conectivopatías, 151 (2,0%) de los cuales fueron diagnosticados de infección por CMV. De entre ellos, el grupo de pacientes con DM (n=15) fue uno de los que presentó mayor mortalidad (46,7%). Los factores de riesgo y predictores de mortalidad fueron los siguientes: presencia de complicaciones infecciosas de forma simultánea (infección bacteriana, fúngica o por *P. jirovecii*), pacientes sintomáticos al diagnóstico de la enfermedad por CMV y linfocitopenia. Estas dos últimas condiciones se cumplieron respectivamente en 3 y 2 pacientes de los casos de CMV de nuestra serie. El diagnóstico en estos 151 pacientes, se realizó sólo en 4 de ellos de forma histopatológica y mediante antigenemia en el resto. No así en nuestro estudio, que aunque, si bien es cierto que la antigenemia resultó positiva en los 3 casos, el diagnóstico se realizó de forma invasiva, dada la atipicidad o gravedad en la forma de presentación clínica y para la confirmación del papel patógeno del CMV.

Infecciones bacterianas: Dentro del grupo de las bacterias, hay que destacar la presencia de micobacterias. En la cohorte presentada en esta tesis, la infección oportunista producida por algún tipo de micobacteria fue del 16,7%, respecto al 24,2%⁹¹ y 46,7%⁹² descritos en otras series.

En concreto, la coexistencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con miopatía inflamatoria, ha sido descrita incluso en países donde la tuberculosis no es endémica.²⁴⁴⁻²⁴⁸ Además, los pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes tratados con glucocorticoides a dosis moderadas/altas, presentan un riesgo relativo 5,1 veces mayor a la población general de desarrollar

tuberculosis.²⁴⁹ Los fármacos biológicos, en especial los anti-TNF, también aumentan este riesgo, sobre todo en los primeros meses tras su inicio. Además, pueden presentarse como formas extrapulmonares y diseminadas debido a la disolución de los granulomas con liberación de micobacterias viables.²⁵⁰⁻²⁵⁴ Finalmente, otros tratamientos inmunodepresores (como por ejemplo tacrolimus y ciclosporina), prescritos en pacientes con conectivopatías o que han recibido un trasplante de órgano, se han asociado con un aumento en el riesgo de infección por TBC.²⁵⁵⁻²⁵⁷

Por otro lado, y como se ha comentado previamente, se ha postulado que en sujetos predispuestos genéticamente, factores hormonales y ambientales podrían ocasionar la enfermedad autoinmune.³ Entre estos factores ambientales, diferentes agentes infecciosos virales, bacterianos o parasitarios podrían ser responsables de esta respuesta inmune aberrante a través de la interacción con proteínas propias, producción de anticuerpos o activación de células B.²⁵⁸ Así pues, las infecciones crónicas podrían activar las células B autorreactivas, diferenciándose en células memoria e iniciando la autoinmunidad en individuos susceptibles.²⁵⁹ Las bacterias intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*, a través de macrófagos y células T CD8+, generarían una alteración en la función apoptótica implicada en algunas enfermedades autoinmunes.^{260,261} Como ya se ha descrito, en nuestra serie, los 2 casos producidos por este germen se desarrollaron a la par que la miopatía inflamatoria, del mismo modo que un caso de tuberculosis presentado por Viguier.¹⁷²

El otro agente bacteriano fue una salmonella (5,6%), también descrita en otra serie de pacientes con MII como el agente causal en el 8,3% de las infecciones.⁹² En pacientes inmunodeprimidos es bien conocido su papel como causa de enfermedad invasiva e infecciones supurativas extraintestinales asociadas a una alta

mortalidad.^{262,263} En un estudio en que se recogieron casi 300 episodios de bacteremia por salmonella no tifoidea, 46 pacientes presentaban una conectivopatía de base, la mortalidad de los cuales fue del 8,7%.²⁶⁴ Los factores de riesgo significativos de mortalidad fueron los siguientes: edad superior a 58 años, shock, insuficiencia renal e infección focal extraintestinal. El caso presentado en nuestra serie, que finalmente resultó éxitus, cumplía con todos estos criterios.

Hay que destacar, además, que el uso de terapias bloqueadoras de citoquinas como los fármacos anti-TNF, se ha relacionado con un aumento en la incidencia de patógenos intracelulares como la salmonella,²⁶⁵ a la vez que presentan mayor número de complicaciones.²⁶⁶⁻²⁶⁸

Infecciones fúngicas: Dentro del grupo de los hongos, se describen 2 infecciones por *Candida*. En esta serie representa el 11,1% de las infecciones oportunistas, frecuencia similar a la descrita en otras, en las que representa el 14,3%⁹² y 26,7%⁹¹, siendo en este último caso, el patógeno más frecuente.

En esta repetida presencia como germen oportunista en pacientes con conectivopatías,^{90,164,269,270} puede influir la alta frecuencia de tratamiento glucocorticoideo que suelen realizar estos pacientes,²⁷¹ así como el mayor riesgo objetivado de candidiasis oral en pacientes con Sd. Sjögren primario y xerostomía.^{272,273} También este hongo se ha asociado al tratamiento con fármacos anti-TNF.^{274,275}

Así, dada su frecuente presentación, puede plantearse un tratamiento empírico ante casos con signos evidentes de infección por *Candida*, reservando el estudio endoscópico para aquellos pacientes en que existan dudas diagnósticas o en los que la evolución tras el tratamiento no sea la satisfactoria. En el estudio presentado fue

necesario para el diagnóstico la realización de fibrogastroscoopia en uno de los dos pacientes.

Siguiendo con el grupo de los hongos, *Pneumocystis jirovecii* representa el 5,6% de las infecciones oportunistas de esta serie. Se ha descrito con una frecuencia de entre el 2 y 10% en pacientes con DM/PM.^{171,172,176,276-280} La infección por *P. jirovecii* se presenta en forma de neumonía en pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor intensivo.²⁸¹ Godeau analizó la infección por *P. jirovecii* en un grupo de 34 pacientes con conectivopatías.²⁷⁷ En la mayoría de los casos (74%), la infección se presentó en los 8 primeros meses tras el debut de la enfermedad de base, como es el caso descrito en nuestra serie. Esta presentación inicial puede deberse al uso de elevadas dosis de glucocorticoides así como de otras terapias inmunodepresoras, tratamientos que suelen iniciarse al debut de las diferentes enfermedades autoinmunes.^{277,280}

Se han descrito como factores de riesgo para la enfermedad por *P. jirovecii* en pacientes con conectivopatías aquellos que reciben dosis elevadas de glucocorticoides, equivalentes a ≥ 20 mg/día de prednisona durante mínimo un mes, en combinación o no, con un segundo tratamiento inmunodepresor.^{277,279,282}

Entre estos tratamientos inmunodepresores que pueden ir asociados a glucocorticoides relacionados con la infección por *P. jirovecii*, se ha descrito la ciclofosfamida, presentando una asociación lineal entre sus dosis y la infección por *P. jirovecii* en pacientes con lupus.^{283,284} También existen casos descritos en la bibliografía médica en pacientes con artritis reumatoide y tratamiento con metrotexato^{285,286} y en pacientes con granulomatosis con poliangeitis (Wegener) y tratamiento con metrotexato.^{287,288} Finalmente, la introducción de los fármacos anti-

TNF se ha asociado a un aumento en la descripción de casos de infección por *P. jirovecii* en diferentes conectivopatías, especialmente en la AR.²⁸⁹⁻²⁹²

En el caso concreto de la miopatía inflamatoria, en los pacientes en tratamiento con glucocorticoides, la presencia de linfocitopenia y fibrosis pulmonar intersticial han sido descritos como posibles factores de riesgo para la infección por este germen,^{293,294} características que también cumple el caso descrito en nuestro estudio. Esta neumonía fúngica obliga al diagnóstico diferencial con otras situaciones clínicas como la neumonitis por metrotexato, la enfermedad intersticial pulmonar relacionada con los anticuerpos antisintetasa o con la forma recientemente descrita rápidamente progresiva asociada a los anticuerpos anti-MDA5. La certeza diagnóstica de una u otra entidad tiene relevancia desde el punto de vista terapéutico.

Respecto a los pacientes con VIH, la neumonía por *P. jirovecii* en los pacientes VIH negativos presenta un menor tiempo de clínica (5 frente a 28 días) y un curso más agresivo, con mayor tasa de insuficiencia respiratoria y muerte (20-50%).²⁹⁵⁻²⁹⁹ Esta diferencia es debida a la mayor reacción inflamatoria que presentan estos pacientes en el BAL, con mayor número de neutrófilos, a pesar de una menor carga del hongo, respecto a los pacientes VIH positivos.³⁰⁰

Infecciones parasitarias: Dentro del grupo de parásitos, se recogen dos casos de toxoplasmosis. La enfermedad por toxoplasma se debe, en la mayoría de los casos, a la reactivación de este patógeno, más que a una infección primaria.³⁰¹ En general, el diagnóstico serológico es útil para detectar los pacientes en riesgo de reactivación, pero el diagnóstico de confirmación se obtiene por PCR o exámen microscópico de fluidos y tejidos afectados, por lo que en ocasiones el diagnóstico es dificultoso.³⁰² La presentación clínica en el paciente inmunodeprimido, en concreto en pacientes VIH y

trasplantados, es diversa, en forma de encefalitis, miocarditis, neumonitis, coriorretinitis e incluso formas diseminadas.^{303,304}

En pacientes con MII, la toxoplasmosis ha sido comunicada en forma de casos puntuales.³⁰⁵⁻³⁰⁷ No obstante, en las revisiones previas de infecciones oportunistas en cohortes de pacientes con miopatía inflamatoria^{91,92,171,172,230} no se recoge ningún caso. En otras conectivopatías, se han comunicado casos de toxoplasma en relación al uso de fármacos anti-TNF.³⁰⁸⁻³¹²

Esta baja incidencia de toxoplasma recogida en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, contrasta con la descrita en pacientes trasplantados de órganos sólidos (TOS). En una revisión previa,³⁰² la toxoplasmosis en el TOS se diagnosticó hasta en un 56% entre los pacientes que no habían recibido profilaxis. En cambio, la incidencia de toxoplasmosis en trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es mucho menor. La prevalencia de enfermedad por toxoplasma en el TCMH alogénico se estima entre el 0,97% y el 7%, según la prevalencia en la población general de este parásito.³¹³⁻³¹⁷ En el TCMH autólogo la frecuencia de la enfermedad es extremadamente baja. En una serie con más de 6.000 pacientes, se describió una prevalencia en el 0,03% de los casos.³¹³ Para entender esta diferencia en la frecuencia de presentación de enfermedad toxoplasma entre estas entidades, en las que la inmunodepresión es el nexo común, hay que realizar algunas consideraciones.

En el caso de trasplante de órganos sólidos (TOS), la enfermedad por toxoplasma no sólo puede ser debida a la propia reactivación del parásito (siendo de hecho el mecanismo menos frecuente), sino que principalmente será causada por su transmisión directa desde un donante serológicamente positivo.^{302,318} Incluso en el

caso en que el receptor sea también positivo, se cree que estos sujetos pueden presentar una reinfección por genotipos diferentes de toxoplasma del donante.³¹⁹ Estos hechos explicarían, en parte, la mayor incidencia de toxoplasma en pacientes trasplantados de órganos sólidos respecto a la observada en pacientes con conectivopatías.

Por contra, en los TCMH, el riesgo de transmisión del parásito es inexistente en el caso de trasplantes autólogos y, aunque teóricamente posible en los alogénicos, no hay ningún caso descrito.³¹⁸ Así pues, en el TCMH sólo es posible el riesgo de reactivación de la infección latente por toxoplasma, como se estima que sucede en los pacientes con MII.

Dentro de los TCMH, este riesgo de reactivación del toxoplasma en los alogénicos es mucho mayor al descrito en los autólogos. Los TCMH alogénicos necesitan un nivel de inmunodepresión más intenso y prolongado. Esta inmunodepresión es similar a la descrita en los pacientes VIH que desarrollan la enfermedad por toxoplasma, en los que suele ocurrir con recuentos linfocitarios de CD4+ por debajo los 100 cél/ μ l.³¹⁸ Así pues, la mayor inmunodepresión que presentan los TCMH alogénicos y los pacientes VIH con dichos niveles de CD4+, justificarían esta mayor incidencia de toxoplasma observada respecto a los pacientes con MII.

Por lo descrito previamente, dentro de la entidad de pacientes trasplantados, las enfermedades autoinmunes sistémicas serían comparables con los TCMH autólogos, desde el punto de vista que el mecanismo de la enfermedad es a través de la reactivación de la infección latente y el grado de inmunodepresión requerida es similar (en comparación a los alogénicos). Tras estas consideraciones puede

explicarse que la infección por toxoplasma en los TCMH autólogos y en las enfermedades sistémicas, y en concreto la MII, sean infecciones muy poco frecuentes.

No obstante, como en el caso del TCMH, la enfermedad de toxoplasma en la miopatía inflamatoria podría estar subestimada. En el TCMH, la mitad de los casos descritos en la bibliografía médica se diagnosticaron en la necropsia,^{320,321} hecho que se atribuye a la dificultad en el diagnóstico. Lo mismo podría ocurrir en pacientes con conectivopatías. En este sentido, Arnold³⁰⁴ sugiere incluir el toxoplasma en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos que presentan sepsis con cultivos negativos, especialmente en casos en que exista además afectación neurológica, pulmonar o lesiones cutáneas de origen inexplicado. Además, en los pacientes con MII, y en otras entidades como el lupus, la infección aguda por toxoplasma puede simular una exacerbación de la propia enfermedad inflamatoria.^{305,322} Es posible que, el hecho que los dos pacientes de nuestra serie presentaran sintomatología visual, disminuya la posibilidad de confusión de esta clínica de presentación con una exacerbación de la miositis. Por último, la profilaxis con cotrimoxazol que se realiza para la infección por *P. jirovecii*, podría disminuir aún más esta poca representación del toxoplasma en la miopatía inflamatoria.

Centrándonos en los dos pacientes de nuestra serie en que se evidenció enfermedad por toxoplasma, ésta se presentó en forma de afectación retiniana. Los individuos inmunodeprimidos, presentan mayor riesgo de toxoplasmosis ocular y su curso puede ser fulminante.^{309,323,324} En los casos en que esta manifestación clínica se presenta de forma típica, como es el caso de los pacientes presentados, el examen oftalmológico suele ser suficiente para el diagnóstico. No obstante, para acabar de confirmar el diagnóstico en presentaciones atípicas, se puede utilizar la PCR de toxoplasma en fluido intraocular.³²⁴

Finalmente, existen diferentes hipótesis que relacionan la infección previa por toxoplasma en la patogénesis de la miopatía inflamatoria. Algunos autores han sugerido que el hallazgo de títulos elevados de Ig M para *Toxoplasma gondii* al diagnóstico de la miopatía, indicaría que la infección reciente por este microorganismo, podría haber precipitado el debut de la miopatía,³²⁵⁻³³⁰ evidenciándose incluso, actividad por toxoplasma en la biopsia muscular.^{329,331} Este mismo mecanismo ha sido sugerido también en la artritis reumatoide.³³²

Como último germen dentro de los parásitos, se describe un caso de leishmania sistémica en un paciente que se encontraba bajo tratamiento con glucocorticoides y azatioprina. En una revisión reciente por Fabiani,³³³ en que países europeos tenían amplia representación, la leishmania fue el parásito descrito más frecuentemente en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas bajo tratamiento inmunodepresor (principalmente en pacientes con artritis reumatoide). Sin embargo, en pacientes con miopatía inflamatoria no hay casos descritos de leishmania visceral, únicamente existe una publicación de leishmania con afectación cutánea.³³⁴

La leishmania visceral se produce por la infección por *L. donovani* y *L. Infantum*. Esta última especie es endémica en la cuenca mediterránea. Entre los factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad por leishmania tras la infección por el parásito en el individuo inmunodeprimido no VIH, se encuentran los individuos jóvenes, la neoplasia, el trasplante y los tratamientos inmunodepresores.^{335,336} En relación a estos últimos, se ha descrito un aumento en la frecuencia de leishmania asociada a los fármacos anti-TNF.³³⁷⁻³⁴¹

El diagnóstico tradicional de la leishmania se basa en tests serológicos y en la visión directa del parásito, principalmente en médula ósea. No obstante, los tests

serológicos presentan varias limitaciones: sensibilidad reducida en el paciente inmunodeprimido, falta de discriminación entre una infección activa o previa y finalmente, imposibilidad de monitorizar la respuesta al tratamiento. Por otro lado, la visión microscópica del parásito requiere de un diagnóstico invasivo. Por dichos motivos, se ha propuesto en el paciente inmunodeprimido (estudios realizados en VIH y trasplantados) la determinación de la PCR en sangre (en segundo término en médula ósea) para el diagnóstico de la enfermedad.³⁴²⁻³⁴⁴ Asimismo, la monitorización de la PCR en sangre es útil en la predicción del riesgo de recaídas en pacientes VIH.³⁴⁵

La paciente presentada en nuestra serie hubiera podido ser candidata a la monitorización de la PCR si hubiera estado disponible en el momento de la infección, evitando nuevas exploraciones invasivas ante una posible recaída.

Para finalizar con este apartado de la discusión, los órganos más afectados, como reflejo de la frecuencia de cada una de las infecciones oportunistas, fueron el pulmón así como piel/tejidos blandos en la misma proporción (27,8%). Dicha relación es similar a la hallada en otro estudio previo,⁹² donde el órgano diana principal fue el pulmón en un 39,5% de los casos, seguido de tejidos blandos en un 17,1%.

3. Análisis de los principales factores de riesgo: factores del huésped, estadíos clínicos y tratamiento de la miositis.

La presencia de fiebre al diagnóstico de la miopatía, la utilización de agentes biológicos y un mayor número de líneas de tratamiento fueron los factores significativamente asociados a la infección oportunista. La presencia de fiebre al inicio de la miopatía podría reflejar un mayor estado inflamatorio y aumento de pirógenos endógenos (p.e. IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral e inmunocomplejos).^{346,347} Por ello, es de esperar que estos pacientes requieran un

mayor grado de inmunodepresión para el control de la miopatía, aumentando así el riesgo de infección oportunista. El mayor uso de fármacos biológicos, podría traducir el fracaso de las líneas de tratamiento previas, aunque como se ha descrito, esta terapia se ha relacionado por sí sola con un riesgo aumentado de infección.^{348,349}

Otros estudios han analizado los posibles factores de riesgo de infección (oportunista o no) en pacientes con miopatía inflamatoria. El tratamiento con azatioprina, metrotexato o inmunoglobulinas, la edad superior a 45 años, presencia de artritis/artralgias o mialgias en el debut de la miopatía, enfermedad pulmonar intersticial, neoplasia, disfunción esofágica e insuficiencia respiratoria, fueron los principales factores encontrados.^{91,92} Cabe destacar que en ninguna de estas series se analizó como posible factor de riesgo, el sumatorio del número de líneas de tratamiento empleadas para el control de la MII, es decir, la cuantificación de un mayor grado de inmunodepresión, factor que ha resultado significativo en nuestra cohorte.

Por otro lado, es importante destacar que en nuestra serie, 5 de los 13 pacientes (38,5%) presentaron dos infecciones oportunistas. En la misma línea, en otro estudio,⁹² el 28,3% de los pacientes también sufrieron dos o más infecciones (oportunistas o no). Este dato es importante pues, una vez un paciente ha sido diagnosticado de una infección oportunista, lo que traduciría un mayor grado de inmunodepresión, se debe ser más estricto en su seguimiento, aumentando el índice de sospecha ante una posible nueva infección. Asimismo sería aconsejable revisar la pauta de inmunodepresión e indicación de tratamiento profiláctico si precisara, así como la frecuencia de controles clínicos y analíticos.

En el 55,6% de los casos, la infección oportunista se presentó durante el primer año, especialmente en los primeros meses. Esta particularidad se evidenció también en un estudio previo,⁹⁰ donde el 67% de los pacientes con infección oportunista, la presentaron durante el primer año de seguimiento tras el diagnóstico de la miopatía inflamatoria, con una mediana de 8 meses. Esta latencia en la presentación de la infección es similar a la observada en nuestra serie (11,5 meses), así como en la de otras publicaciones (15,7 meses).⁹² Además, en nuestro estudio, los pacientes que presentaron la infección oportunista durante este primer año, de forma significativa seguían glucocorticoides a dosis elevadas, hecho ya constatado en estudios previos.⁹¹

Estos hechos deben poner en alerta al clínico, aumentando el índice de sospecha ante posibles infecciones oportunistas, al inicio del diagnóstico de la miositis y en especial en los pacientes que precisen dosis elevadas de glucocorticoides.

Respecto a la actividad de la miopatía en el momento de la infección oportunista, la mayoría de los pacientes (72,2%) se encontraban con clínica activa. Una hipótesis que pudiera explicar este hecho, estaría en relación con lo comentado previamente respecto a la mayor necesidad de líneas de tratamiento, objetivada en los pacientes con infección oportunista, debido precisamente a este mayor grado de actividad de la miopatía inflamatoria, suponiendo, en consecuencia, mayor inmunodepresión y, por tanto, más riesgo de infección. O, tal y como se ha comentado previamente en esta discusión, que la mayor actividad de la miopatía inflamatoria, fuera la que condicionara de por sí, un mayor grado de inmunodepresión intrínseca, lo que justificaría la infección como oportunista en aquellos pacientes que la presentan junto al debut de la miositis, sin encontrarse bajo ningún tratamiento.

Este mayor índice de actividad objetivado en el momento de la infección, también podría estar en relación al hecho que algunas infecciones podrían ser el *trigger* de la miopatía, hipótesis planteada también en otras enfermedades inflamatorias como el Lupus.^{350,351} Del mismo modo, se podría pensar que la infección oportunista fuera la que precipitara la exacerbación de la miositis.

Respecto a las diferentes líneas de tratamiento y su relación con la aparición de infecciones oportunistas, al margen de la administración de glucocorticoides, que es un factor de riesgo bien establecido, aún no predominando ninguna de ellas, la utilización de un mayor número de líneas, debido al efecto sumatorio de la inmunodepresión a partir de diversos mecanismos, genera un mayor riesgo.

4. Descripción de la temporalidad y pronóstico de la infección oportunista

El retraso en la detección de la infección oportunista se acompañó de mayor utilización de procedimientos invasivos para llegar al diagnóstico. Sin embargo, llama la atención la demora en el diagnóstico de los siguientes casos: un caso de micobacteria atípica, un caso de CMV ileal y un caso de TBC pulmonar. Es probable que en este retraso hayan contribuido diferentes factores como una baja sospecha inicial (en el caso de micobacteria atípica), una presentación clínica abigarrada propia del paciente inmunodeprimido (en el caso de CMV ileal), así como la dificultad en la obtención de un diagnóstico sospechado (en el caso de TBC pulmonar).

No obstante, a pesar de un diagnóstico rápido y de la instauración de un tratamiento correcto, la infección oportunista puede presentar una mala evolución. El único éxito recogido en esta serie de infecciones oportunistas fue el caso del paciente

que presentó sepsis por salmonella. El tratamiento instaurado inicialmente fue el correcto y el diagnóstico definitivo se confirmó a los 2 días del inicio de la clínica mediante métodos no invasivos (hemocultivo positivo para salmonella).

Este caso ejemplifica el rápido deterioro que pueden presentar los individuos inmunodeprimidos ante la infección, en ocasiones sin presentar la clínica clásica,^{352,353} por lo que es fundamental un alto índice de sospecha así como agresividad en el proceso diagnóstico e instauración temprana del tratamiento.³⁵⁴⁻³⁵⁶

La mortalidad global (debida a cualquier causa) en los pacientes con infección oportunista fue del 38,5%, porcentaje algo superior al recogido en estudios previos (del 8,7% al 22,3%).^{90-92,171,230} Esta diferencia podría deberse al hecho que, al ser centro de referencia de miopatía inflamatoria, los pacientes seguidos en nuestro hospital son los que presenten mayor nivel de complejidad y más comorbilidad de base.

La mortalidad atribuible únicamente a la infección oportunista fue del 5,6%, inferior a la atribuida en otro estudio en la que fue del 22,2%.⁹⁰ Con respecto a la recogida en estudios previos donde se incluyeron también infecciones no oportunistas (del 3,6% al 10,1%), es similar.^{91,92,171,230}

Al comparar la mortalidad (global y por la infección oportunista) en la miopatía inflamatoria con otras conectivopatías, éstas resultan similares. En un metanálisis³⁵⁷ que incluyó más de 10.000 pacientes con enfermedades del tejido conectivo, se determinó que la mortalidad por infección fue del 5,2% y la mortalidad global fue del 20%. De forma desglosada, la mortalidad por infección fue la siguiente: del 1,2 al 36% en lupus; del 2,3% al 12,5% en artritis reumatoide y del 3,2 al 12% en la granulomatosis de Wegener. La infección fue también la mayor causa de mortalidad de estos pacientes.

Por último, la mortalidad de los pacientes que presentaron infección oportunista (3,69 por 100 pacientes-año) respecto al resto de la serie de pacientes con miopatía inflamatoria (3,42 por cada 100 pacientes-año) fue similar. Cuando se comparó además la probabilidad de supervivencia con otras series de pacientes con MII sin infección oportunista, los resultados se encontraron también en los rangos descritos: tras la infección oportunista en nuestra serie de pacientes la probabilidad de supervivencia al año y a los 5 años fue del 92%, y a los 10 años del 70%. En estudios previos en pacientes con MII la probabilidad de supervivencia fue de 72-95% al año, 52-95% a los 5 años y 53-89% a los 10 años.^{66,92,132,135,162,163,358-360}

5. Análisis del uso de la profilaxis de la infección oportunista en el paciente con miopatía inflamatoria

En una entidad como el VIH, en el que la inmunodepresión juega un papel fundamental en su etiopatogenia, el tratamiento profiláctico se encuentra estrictamente protocolizado.³⁶¹⁻³⁶⁴ En la misma línea, en entidades como el cáncer o en el trasplante, también existen guías al respecto.³⁶⁵⁻³⁷³ Por el contrario, en la miopatía inflamatoria no existen pautas bien establecidas respecto a la profilaxis de la infección oportunista. La bibliografía médica es escueta y limitada a descripción de casos.³⁷⁴⁻³⁷⁶ Así pues, para poder determinar las posibles indicaciones de tratamiento profiláctico en estos pacientes, deberemos extrapolar las recomendaciones establecidas en otras enfermedades sistémicas o en el paciente trasplantado, que reciban tratamientos similares a nuestros pacientes.^{282,373,377,378}

A continuación se desglosan diferentes propuestas de profilaxis en el paciente con MII basadas en la evidencia disponible.

Vacunación: Una de las estrategias más eficaces en la prevención de la infección es la vacunación. En general, los beneficios de las vacunas superan, con creces, los riesgos de la infección. Sin embargo, en pacientes con enfermedades autoinmunes, la alteración del sistema inmunológico, así como la terapia inmunodepresora, debe tenerse en cuenta, respecto a la eficacia y seguridad de las vacunas.³⁷⁹ Siempre y cuando sea posible, se recomienda la valoración del estado vacunal de cada paciente en el momento del diagnóstico de la enfermedad autoinmune y administrar las vacunas tan pronto sea posible. No obstante, el inicio del tratamiento inmunodepresor no debe retrasarse para hacer posible la vacunación, si la instauración de este tratamiento para la enfermedad de base es necesario.³⁸⁰ A pesar de que existe discusión al respecto, no se ha demostrado que las vacunas sean causa de autoinmunidad ni provoquen exacerbaciones de la enfermedad reumática, aunque se recomienda su administración en fases estables de la enfermedad.³⁸¹

Las vacunas inactivas (*haemophilus influenzae* b conjugada, VHA, VHB, difteria, tétanos, tos ferina, VPH, meningococo conjugada, polio parenteral, influenza inactivada, neumococo), pueden ser administradas según las indicaciones del calendario vacunal en todos los pacientes con MII, independientemente del uso de tratamiento inmunodepresor.^{380,382} No obstante, en los pacientes que estén bajo dicho tratamiento, la inmunogenicidad de la vacuna puede verse reducida (efecto más pronunciado con rituximab y abatacept), por lo que se recomienda la vacunación cuando las dosis de inmunodepresores sean más bajas.³⁷⁹

Las vacunas atenuadas merecen una consideración especial,

a) La vacuna triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis) puede ser administrada en

pacientes serológicamente negativos que no sigan tratamiento inmunodepresor; en el caso que esté planeado el inicio de tratamiento inmunodepresor, éste debe demorarse al menos 4 semanas. La misma consideración recibe la vacunación por rotavirus.³⁸⁰

b) La vacuna atenuada de la gripe está contraindicada en todos los pacientes con MII.³⁸⁰

c) Vacuna de **herpes zóster**: La reciente introducción de la vacuna para herpes zóster está generando mucha controversia sobre su seguridad y uso, dado que se trata de una vacuna atenuada. Existen varios estudios en pacientes con enfermedades inflamatorias, tratados con diferentes fármacos inmunodepresores, que abogan por su seguridad, dado su bajo riesgo de replicación.^{379,383-386}

Según la IDSA (Infectious Diseases Society of America), la vacunación para herpes zóster se recomienda en individuos mayores de 60 años previo al inicio de la terapia inmunodepresora o que ya se encuentren con dicho tratamiento en dosis bajas (se detallarán más adelante). Entre 50 y 59 años, además de cumplir las condiciones previas, se recomienda que la serología para VVZ sea positiva,^{379,380,382} con el fin de prevenir una infección primaria por varicela como efecto indeseado.^{387,388} No obstante, las recomendaciones para la vacunación para herpes zóster siguen siendo ambiguas según las guías revisadas,^{379,380,382,389} por lo que la decisión deberá individualizarse en cada paciente.

En esta toma de decisiones, pueden ayudar las siguientes consideraciones. Como ya se ha comentado previamente en esta discusión, los pacientes con DM/PM presentan mayor incidencia de herpes zóster respecto al resto de la población; los factores de riesgo para la enfermedad fueron la comorbilidad, los glucocorticoides, el

tratamiento inmunodepresor, especialmente el uso de fármacos anti-TNF, la linfocitopenia y la actividad de la miopatía. Hay que considerar, además, la posibilidad que posteriormente los pacientes puedan desarrollar neuralgia postherpética; esta complicación puede reducirse evidentemente, disminuyendo la incidencia de herpes zóster mediante la vacunación. Entre los factores de riesgo de la neuralgia postherpética que puedan influenciar en la decisión de vacunar o no, se encuentra un mayor riesgo a mayor edad, la inmunodepresión y la diabetes.³⁹⁰ Por otro lado, según una revisión reciente de Cochrane, no parece que el tratamiento corticoideo sea un factor de protección contra la neuralgia postherpética.³⁹¹ Así pues, considerando las contraindicaciones según el tratamiento inmunodepresor y el uso de glucocorticoides, parece aconsejable la indicación de la vacuna para zóster en aquellos pacientes de mayor edad que presenten comorbilidades.

Si la vacuna hubiera estado disponible en el mercado, siempre y cuando la terapia inmunodepresora lo hubiera permitido, en la serie presentada, de los 4 herpes zóster, se podría haber planteado la vacunación en 3 de ellos.

d) Vacuna de la **Varicela**: Cabe considerar que esta enfermedad, en el paciente inmunodeprimido, puede presentarse de forma atípica, así como generar una infección diseminada, asociándose pues a una mayor morbimortalidad.³⁹² Según la IDSA, esta vacuna debería administrarse en pacientes sin evidencia de inmunización para la varicela, al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor. En aquellos que ya estén en tratamiento, podría considerarse su uso, siempre y cuando el tratamiento inmunodepresor sea a dosis bajas.

Se consideran dosis bajas de tratamiento inmunodepresor para la administración de la vacuna para zóster o varicela, el tratamiento en *monoterapia* con los siguientes fármacos y dosis: prednisona (<20 mg/día), metotrexato (≤20 mg/semana), azatioprina (≤3 mg/kg/día), 6-mercaptopurina (≤ 1,5 mg/kg/día). Sin embargo, en los siguientes fármacos están contraindicadas: ciclosporina, ciclofosfamida, leflunomida, mofetil micofenolato, tacrolimus y fármacos biológicos.^{379,380} Estas limitaciones respecto al tratamiento inmunodepresor harán que, a efectos prácticos, el número de pacientes que se puedan beneficiar de una posible vacunación se vea muy reducido. Por ello sería importante valorar una posible vacunación al diagnóstico de la miopatía, a no ser que no pueda demorarse el inicio de tratamiento inmunodepresor.

En el supuesto de un paciente no inmunizado contra VVZ y en tratamiento inmunodepresor, que haya estado en contacto con un caso de varicela o herpes zóster diseminado, debe recibir inmunoglobulinas y seguir controles durante el mes posterior, iniciando tratamiento empírico al menor síntoma, sin esperar la confirmación serológica.³⁹³

CMV: Respecto a la infección por CMV en la MII, no existen pautas de tratamiento profiláctico establecidas. En general, la infección se produce de forma asintomática durante la infancia permaneciendo latente en adultos sanos; sin embargo, puede reactivarse en el contexto de una inmunodepresión celular, como consecuencia por ejemplo, del inicio de un tratamiento inmunodepresor.²⁴¹ Así pues, la positivización de la antigenemia para CMV (antígeno pp65) se asocia de forma significativa a una carga viral elevada.^{241,394} Este aumento en la carga viral, puede producir síntomas o alteraciones analíticas que pueden pasar desapercibidas (febrícula, leucopenia o

trombocitopenia) o clínica manifiesta en forma de neumonía intersticial, encefalitis, hepatitis, colitis, retinitis entre otros e incluso elevación de CPK en pacientes con MII, simulando una exacerbación de la miopatía.^{395,396}

En otras entidades, como en el trasplante, en las que el tratamiento de la infección por CMV está protocolizado, se utiliza la monitorización de la carga viral (PCR) ya que presenta mayor sensibilidad en la detección de la enfermedad que la determinación de la antigenemia.³⁹⁷⁻³⁹⁹ Así pues, cuando se detecta replicación viral en individuos asintomáticos, se inicia tratamiento (*pre-emptive therapy*) y se prosigue hasta que se negativiza la carga viral (al menos un mínimo de dos semanas).³⁹⁹

Dentro de las conectivopatías, algunos autores han monitorizado la antigenemia de CMV en pacientes asintomáticos, hallando una asociación posterior con enfermedad manifiesta y mayor mortalidad, sugiriendo pues, un estrecho control clínico en los pacientes con antigenemia positiva para CMV que vayan a ser sometidos a pautas más intensas de inmunodepresión.^{241,394,400} Incluso algún autor aboga por pautas similares al *pre-emptive therapy* de los pacientes trasplantados.⁴⁰¹

Como medida preventiva, se aconseja que en individuos con inmunodepresión intensa, la transfusión de hematíes o plaquetas sean filtradas para leucocitos, dado que no se realiza screening de CMV en estos productos transfusionales.⁴⁰¹

En nuestra opinión, es difícil recomendar una monitorización virológica sistemática para detectar la infección de CMV en los pacientes con MII, reservando su uso, a aquellos pacientes que hayan presentado enfermedad por CMV y deban seguir recibiendo pautas intensas de inmunodepresión. Por otro lado, es importante destacar que esta entidad debe ser sospechada ante un paciente inmunodeprimido con citopenia no explicada, fiebre persistente, colitis, retinitis o manifestaciones

atípicas,^{402,403} realizando las exploraciones invasivas necesarias para la confirmación diagnóstica.

Tuberculosis: Como se ha comentado previamente, los factores de riesgo para la infección tuberculosa en los pacientes con conectivopatías son el tratamiento con glucocorticoides y las terapias inmunodepresoras, especialmente los agentes anti-TNF.^{250,251} Por ello, previo al inicio de dicha inmunodepresión, se realiza, en pacientes seleccionados, el estudio de infección latente por tuberculosis (ILTB) en un intento de evitar la progresión hacia la enfermedad.

Los sujetos con ILTB son aquellos infectados por *M. Tuberculosis* que no presentan la enfermedad clínicamente activa. El diagnóstico de la ILTB se basa en dos pilares: el test de la tuberculina o PPD y la determinación de γ -interferón. El PPD puede verse afectado por una vacunación previa por el bacilo de Calmette-Guérin y por la inmunodepresión de los pacientes con conectivopatías, dado que es una prueba de hipersensibilidad celular tipo IV.⁴⁰⁴ La determinación de γ -interferón es, al menos, igual de sensible que el PPD⁴⁰⁵ y también puede verse afectada por la inmunodepresión de estos pacientes, pero en menor grado que en otras entidades como por ejemplo en el VIH;²³² además su resultado no se ve afectado en pacientes vacunados.^{252,406} Existe debate sobre la indicación de una u otra prueba en el diagnóstico de ILTB en individuos inmunodeprimidos, pudiéndose realizar de forma simultánea o secuencial.^{405,407,408} En esta decisión influirá la prevalencia de la tuberculosis, la vacunación previa, así como el nivel socio-económico de cada país.^{252,409}

En España, según el documento de consenso de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) y la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), se establece el algoritmo diagnóstico en base a la prueba de tuberculina (se considera positiva cuando es ≥ 5 mm, pero se acepta cualquier induración en pacientes bajo tratamiento con biológicos o glucocorticoides). Si resulta positiva y el paciente está vacunado, o en caso de resultar negativa en pacientes inmunodeprimidos, se realizará posteriormente la determinación de γ -interferón.⁴¹⁰

Las recomendaciones de realizar el estudio de infección latente en los individuos inmunodeprimidos son claras respecto a aquellos que van a recibir tratamiento con fármacos anti-TNF,^{406,410,411} aunque no existen pautas establecidas para un nuevo screening de ILTB o de una posible nueva infección por TBC, mientras el paciente se encuentra bajo dicho tratamiento biológico.⁴⁰⁶ En el caso del resto de tratamientos inmunodepresores y los glucocorticoides, las recomendaciones para el estudio de ILTB no están bien establecidas; en general, se aconseja realizarlo cuando las pautas de tratamiento inmunodepresor son más intensas (sin más concreción) y en pacientes que sigan tratamiento con prednisona (o equivalente) a dosis de ≥ 15 mg/día durante más de un mes.^{91,410,412-414}

El tratamiento de elección frente a la infección latente por tuberculosis sigue siendo la isoniazida, aunque existen otros regímenes alternativos.⁴¹⁵

Pneumocystis jirovecii: El principal factor de riesgo para la infección por este hongo en los pacientes con conectivopatías, es la deficiencia en la inmunidad celular, secundaria principalmente, a dosis altas de glucocorticoides (prednisona ≥ 20 mg/día por ≥ 2 -8 semanas -según autores-)^{279,280,402} y fármacos inmunodepresores,

especialmente las terapias biológicas. Además, en concreto en los pacientes con miopatía inflamatoria que siguen tratamiento con glucocorticoides, la enfermedad intersticial pulmonar y la linfocitopenia son factores de riesgo añadidos.

No existen guías respecto a la profilaxis en pacientes con conectivopatías. A pesar de la elevada mortalidad secundaria a la neumonía por *P. jirovecii* y el aumento en el número de casos relacionados con la introducción de los fármacos biológicos, la profilaxis tampoco puede generalizarse, pues no está exenta de riesgos.⁴¹⁶

A diferencia de los pacientes VIH, el recuento celular de linfocitos CD4+ parece ser menos útil, pues una disminución en éstos también puede ser reflejo de una infección viral o de una inmunodepresión exógena.^{417,418} No obstante, un estudio previo apuntó como este posible punto de corte en la cifra de 300 células/ μ l, tras comparar dicho recuento entre pacientes con *P. jirovecii* no VIH con los respectivos controles.⁴¹⁹ Otros autores han propuesto el inicio de profilaxis en individuos con linfocitopenia persistente.²⁸⁰

La replicación de *P. jirovecii* es lenta (7-10 días), por lo que en la profilaxis para la infección pueden utilizarse tratamientos de forma intermitente. De entre las opciones terapéuticas, cotrimoxazol presenta un amplio espectro, por lo que a su vez es útil en el paciente inmunodeprimido en la prevención de *Toxoplasma gondii*, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones urinarias y del tracto digestivo.^{280,420} Hay que considerar, no obstante, que en combinación con metotrexate o azatioprina puede aumentar el riesgo de neutropenia.⁴²¹ Existen otras terapias alternativas como la pentamidina inhalada mensual, dapsona o atovaquona entre otras,^{280,281,402} aunque algunas de ellas no son útiles en la prevención de otras infecciones oportunistas (p.e. toxoplasma).

Por lo anteriormente expuesto, en los pacientes con MII, nos parece razonable indicar profilaxis para *P. jirovecii* en pacientes en tratamiento con dosis altas de glucocorticoides (≥ 20 mg/día durante mínimo un mes) en combinación o no, con otros tratamientos inmunodepresores (especialmente fármacos biológicos). Otra posible indicación sería los pacientes con dosis altas de glucocorticoides que asocien linfocitopenia o enfermedad intersticial pulmonar.

Por otro lado, es importante destacar que, en la cohorte estudiada, ningún paciente en tratamiento con cotrimoxazol presentó infección por *P. jirovecii*. Es posible que si no se hubieran realizado dicha profilaxis, probablemente contaríamos con mayor prevalencia de esta infección.

Toxoplasma: Los pacientes VIH inician profilaxis primaria con cotrimoxazol u otros regímenes alternativos con $CD4+ \leq 100$ cél/ μ l.³⁶¹ En los trasplantes, realizarán profilaxis los receptores negativos con donante positivo en el caso de TOS, y los individuos positivos en el caso de TCMH alogénicos. En los TCMH autólogos, dado que el riesgo es extremadamente bajo, sólo seguirán profilaxis pacientes serológicamente positivos seleccionados.^{318,422,423}

En los pacientes con conectivopatías, dado el escaso número de casos descritos, es difícil establecer pautas de profilaxis. Como pautas generales, pueden recomendarse medidas higiénico-dietéticas. En una revisión de infecciones parasitarias en pacientes con enfermedades reumatológicas,³³³ a pesar de que no se recogía ningún caso, se recomienda control serológico periódico en aquellos pacientes con serología inicial negativa.

Como conclusión, se puede decir que el toxoplasma debería estar presente en el diagnóstico diferencial en aquellas exacerbaciones de la miopatía inflamatoria que no respondan al tratamiento convencional, así como en las manifestaciones clínicas en las que las exploraciones complementarias realizadas no conlleven a un diagnóstico concluyente.

Leishmania: En los individuos inmunocomprometidos, la enfermedad por leishmania se produce por reactivación de la infección latente.³⁴³ Algunos autores han propuesto un estudio previo de infección por leishmania en áreas endémicas antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor,⁴²⁴ aunque no existen pautas establecidas en enfermedades sistémicas.

Aunque este germen presenta hasta el momento una baja prevalencia en pacientes con miopatía inflamatoria, habrá que valorar si el creciente uso de los fármacos anti-TNF pudiera variar esta situación. No obstante, dado que nos encontramos en un área endémica, hay que considerar la leishmania en el diagnóstico diferencial de los pacientes con miopatía inflamatoria.

6. Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene como limitación principal el escaso número absoluto de infecciones oportunistas que han presentado los pacientes de nuestra cohorte. No obstante, el tamaño muestral de la población con miopatía inflamatoria idiopática nos parece representativa, dada la baja incidencia de esta enfermedad en la población general.

El hecho que este hospital sea centro de referencia de miopatía inflamatoria puede implicar que algunos de los pacientes que conforman nuestra cohorte sean

aquellos de manejo más complejo o refractarios, implicando mayor uso de tratamiento inmunodepresor y por ende, mayor riesgo de infección oportunista. Pero este efecto se ve compensado probablemente por el número total de pacientes con MII que se derivan para control.

En el análisis de la infección oportunista según la evolución de los pacientes, se incluyeron en la categoría de mala evolución secuelas muy dispares desde el punto de vista de su gravedad clínica (p.e. neuralgia postherpética vs. disnea de mínimos esfuerzos). El motivo de reagrupar de este modo a los pacientes que presentaron mala evolución fue el escaso número de infecciones oportunistas con el que se contaba. Así, es posible, que los verdaderos factores de riesgo hayan podido quedar enmascarados al incluir en el mismo grupo pacientes con secuelas poco significativas desde el punto de vista vital.

Existen, además, muchos factores de confusión; los datos del estudio han sido recogidos de forma retrospectiva, por lo que es posible que se hayan perdido detalles en el seguimiento. Además, este trabajo parte de un estudio de seguimiento de MII, diseñado para analizar los factores de riesgo de mortalidad en esta cohorte y no los factores de riesgo de la infección oportunista.

Es posible que algunas infecciones oportunistas no hayan sido recogidas; por ejemplo, pacientes que hubieran muerto por causa desconocida y que en realidad fuera debido a una infección oportunista. Otra posibilidad que explicaría que la prevalencia de infecciones oportunistas haya sido subestimada podría deberse a que los síntomas de la infección se atribuyeran a una posible exacerbación de la miopatía de base, situación también descrita en otras entidades autoinmunes.⁴²⁵⁻⁴²⁷ Es posible también que el paciente pudiera consultar a otro centro en el momento de la infección

oportunista implicando una pérdida de casos, aunque por otro lado parece poco probable, pues los pacientes acostumbran a ser derivados para ingreso al hospital donde son controlados de sus patologías.

Los pacientes con MII, siguen pautas de tratamiento inmunodepresor con múltiples combinaciones posibles, a menudo en un esquema secuencial aditivo. Por ello, es difícil determinar la causalidad directa de cada fármaco en la infección, pues es posible que los efectos puedan ser sumatorios y prolongados en el tiempo. En un intento de poder plasmar esta realidad, se recogieron los tratamientos realizados de forma acumulada hasta la infección, así como en el mes previo.

Por último, es posible que a pesar que por parte del clínico se pautara una profilaxis adecuada, y fuera recogido así en la historia clínica, el paciente no la hubiera seguido de forma correcta, ya que no se realizó medición específica de la adherencia al tratamiento. Esta situación reflejaría pues, un falso fracaso en la profilaxis de la infección oportunista. No obstante, no se ha observado ninguna infección de brecha; ningún paciente ha presentado una infección oportunista para la que ya estuviera realizando profilaxis.

VI: CONCLUSIONES

1. La prevalencia de enfermedad tiroidea en esta cohorte de pacientes diagnosticados de miopatía inflamatoria fue del 5%, con una densidad de incidencia de 6,7 casos nuevos por 1.000 personas-año. Esta frecuencia es mayor a la estimada en la población general europea, aunque menor a la descrita en otras conectivopatías.
2. La disfunción tiroidea ocurrió en el 70% de los casos coincidiendo con una exacerbación de la miopatía inflamatoria. De entre éstos, el 57,1% no respondió al tratamiento para la miopatía inflamatoria hasta que la enfermedad tiroidea fue diagnosticada y tratada. Ello obliga al clínico a la evaluación de la función tiroidea no sólo al diagnóstico de la miopatía inflamatoria, sino también ante cualquier recaída o falta de respuesta al tratamiento de la miositis.
3. Parece existir una asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune y cáncer. La enfermedad neoplásica se detectó en el 66,7% de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, frecuencia significativamente mayor a la observada en los restantes pacientes de la cohorte con miopatía inflamatoria.
4. La prevalencia de la infección oportunista en nuestra cohorte de pacientes con miopatía inflamatoria fue del 6,4%, siendo la densidad de incidencia de 1,16 episodios por 100 pacientes-año. Estos resultados están en consonancia con los aportados en series previas.
5. Se ha hallado gran variedad de microorganismos causantes de la infección oportunista (VVZ, CMV, salmonella, *M. tuberculosis*, *M. chelonae*, cándida, *P. jirovecii*, toxoplasma y leishmania). Los órganos afectados en mayor frecuencia fueron pulmón y piel/tejidos blandos en la misma proporción (27,8%). El 55,6% de las infecciones oportunistas se presentaron durante el primer año tras el diagnóstico de la miopatía inflamatoria.

6. La presencia de fiebre al diagnóstico de la miopatía, la utilización de agentes biológicos y un mayor número de líneas de tratamiento para el control de la miopatía inflamatoria, fueron los factores significativamente asociados a la infección oportunista. La utilización de dosis más altas de glucocorticoides se asoció a la infección oportunista durante el primer año.

7. El retraso en la detección de la infección oportunista se acompañó de mayor utilización de procedimientos invasivos para la obtención del diagnóstico. La mortalidad para la infección oportunista fue de 3,69 por 100 pacientes-año, inferior a la descrita en series previas y similar a la mortalidad del resto de nuestra serie de pacientes con miopatía inflamatoria (3,42 por cada 100 pacientes-año).

8. Un 55,6% de los pacientes que presentaron infección oportunista, no habían recibido profilaxis de forma previa. Ninguno de los pacientes que siguió profilaxis adecuada con cotrimoxazol presentó infección por toxoplasma o *P. jirovecii*.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *The New England journal of medicine* 1975;292:344-7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *The New England journal of medicine* 1975;292:403-7.
3. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
4. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2002;28:723-41.
5. Vargas-Leguas H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Martí M, et al. [Polymyositis-dermatomyositis: incidence in Spain (1997-2004)]. *Medicina clinica* 2007;129:721-4.
6. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW, International Myositis Collaborative Study G. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:2285-93.
7. Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study. *The British journal of dermatology* 2011;165:1273-9.
8. Miro O, Laguno M, Alonso JR, et al. [Clinical course of idiopathic inflammatory myopathies: complications, survival and prognostic factors]. *Medicina clinica* 1999;112:521-6.
9. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *The New England journal of medicine* 1991;325:1487-98.
10. 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* 1991;70:360-74.
11. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarres M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis and rheumatism* 2006;55:791-8.
12. Hengstman GJ, van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BG. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Annals of the rheumatic diseases* 2000;59:141-2.

13. Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. *Lancet* 2000;356:2155-6.
14. Selva-O'Callaghan A, Boeckh-Behrens TM, Balada-Prades E, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarres M. Fetal microchimerism and inflammatory myopathies. *Lancet* 2001;357:887.
15. Hengstman GJ, Brouwer R, Egberts WT, et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of neurology* 2002;249:69-75.
16. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:1635-8.
17. Gunawardena H, Wedderburn LR, North J, et al. Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2008;47:324-8.
18. Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y, Nakashima R, Mimori T. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology* 2010;49:1726-33.
19. Hengstman GJ, Ter Laak HJ, van Engelen BG, van Venrooij BG. Anti-Jo-1 positive inclusion body myositis with a marked and sustained clinical improvement after oral prednisone. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2001;70:706.
20. Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Labrador-Horrillos M, Solans-Laqué R, Ma Grau-Junyent J, Vilardell-Tarres M. Anti-PM-Scl antibodies in a patient with inclusion body myositis. *Rheumatology* 2003;42:1016-8.
21. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine* 2005;84:231-49.
22. Yazici Y, Kagen LJ. Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2002;28:823-32.
23. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;54:597-613.
24. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Current opinion in rheumatology* 2010;22:627-32.

25. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology* 2009;48:676-9.
26. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis--diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nature clinical practice Neurology* 2006;2:437-47.
27. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Martinez MA, et al. Inflammatory myopathy: diagnosis and clinical course, specific clinical scenarios and new complementary tools. *Expert review of clinical immunology* 2015;11:737-47.
28. Madariaga MG. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2002;12:331-6.
29. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Current opinion in rheumatology* 2007;19:523-9.
30. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism* 2005;52:1571-6.
31. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:3682-9.
32. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66:1345-9.
33. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Annals of internal medicine* 1989;111:143-57.
34. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2002;28:779-98, vi.
35. Curiel RV, Jones R, Brindle K. Magnetic resonance imaging of the idiopathic inflammatory myopathies: structural and clinical aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1154:101-14.
36. Degardin A, Morillon D, Lacour A, Cotten A, Vermersch P, Stojkovic T. Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Skeletal radiology* 2010;39:1219-27.
37. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-21.

38. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Annals of neurology* 1995;38:705-13.
39. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguas E. [Inflammatory myopathies. Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis]. *Reumatologia clinica* 2008;4:197-206.
40. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism* 2002;47:614-22.
41. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2003;32:273-84.
42. Grau JM, Miro O, Pedrol E, et al. Interstitial lung disease related to dermatomyositis. Comparative study with patients without lung involvement. *The Journal of rheumatology* 1996;23:1921-6.
43. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Munoz-Gall X, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus* 2005;14:534-42.
44. Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Current opinion in rheumatology* 2000;12:501-8.
45. Takizawa H, Shiga J, Moroi Y, Miyachi S, Nishiwaki M, Miyamoto T. Interstitial lung disease in dermatomyositis: clinicopathological study. *The Journal of rheumatology* 1987;14:102-7.
46. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *The Journal of rheumatology* 1998;25:1336-43.
47. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164:1182-5.
48. Lee CS, Chen TL, Tzen CY, et al. Idiopathic inflammatory myopathy with diffuse alveolar damage. *Clinical rheumatology* 2002;21:391-6.
49. Korkmaz C, Ozkan R, Akay M, Hakan T. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema associated with dermatomyositis. *Rheumatology* 2001;40:476-8.
50. Yamanishi Y, Maeda H, Konishi F, et al. Dermatomyositis associated with rapidly progressive fatal interstitial pneumonitis and pneumomediastinum. *Scandinavian journal of rheumatology* 1999;28:58-61.
51. Teruya A, Kawamura K, Ichikado K, Sato S, Yasuda Y, Yoshioka M. Successful polymyxin B hemoperfusion treatment associated with serial reduction of serum anti-CADM-

140/MDA5 antibody levels in rapidly progressive interstitial lung disease with amyopathic dermatomyositis. *Chest* 2013;144:1934-6.

52. Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with polymyositis and dermatomyositis: serial high-resolution CT findings and functional correlation. *Chest* 2003;123:1096-103.

53. Fathi M, Barbasso Helmers S, Lundberg IE. KL-6: a serological biomarker for interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Journal of internal medicine* 2012;271:589-97.

54. Gono T, Kawaguchi Y, Sugiura T, et al. Interleukin-18 is a key mediator in dermatomyositis: potential contribution to development of interstitial lung disease. *Rheumatology* 2010;49:1878-81.

55. Selva-O'Callaghan A, Sanchez-Sitjes L, Munoz-Gall X, et al. Respiratory failure due to muscle weakness in inflammatory myopathies: maintenance therapy with home mechanical ventilation. *Rheumatology* 2000;39:914-6.

56. Selva-O'Callaghan A, Sampol G, Romero O, Lloberes P, Trallero-Araguas E, Vilardell-Tarres M. Obstructive sleep apnea in patients with inflammatory myopathies. *Muscle & nerve* 2009;39:144-9.

57. Joly F, Amiot A, Coffin B, Lavergne-Slove A, Messing B, Bouhnik Y. [Chronic intestinal pseudo-obstruction]. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2006;30:975-85.

58. Selva-O'Callaghan A, Martinez-Costa X, Solans-Laque R, Mauri M, Capdevila JA, Vilardell-Tarres M. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cystoides intestinalis treated with infliximab. *Rheumatology* 2004;43:1196-7.

59. Schullinger JN, Jacobs JC, Berdon WE. Diagnosis and management of gastrointestinal perforations in childhood dermatomyositis with particular reference to perforations of the duodenum. *Journal of pediatric surgery* 1985;20:521-4.

60. Selva-O'Callaghan A, Casellas F, de Torres I, Palou E, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarres M. Celiac disease and antibodies associated with celiac disease in patients with inflammatory myopathy. *Muscle & nerve* 2007;35:49-54.

61. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grunewald RA, et al. Myopathy associated with gluten sensitivity. *Muscle & nerve* 2007;35:443-50.

62. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PloS one* 2012;7:e33442.

63. Eimer MJ, Brickman WJ, Seshadri R, et al. Clinical status and cardiovascular risk profile of adults with a history of juvenile dermatomyositis. *The Journal of pediatrics* 2011;159:795-801.

64. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2006;45 Suppl 4:iv18-21.
65. Taylor AJ, Wortham DC, Burge JR, Rogan KM. The heart in polymyositis: a prospective evaluation of 26 patients. *Clinical cardiology* 1993;16:802-8.
66. Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegei G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine* 2004;83:35-42.
67. Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody ELISA validation and clinical associations. *Rheumatology* 2015;54:1194-9.
68. Casado E, Gratacos J, Tolosa C, et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:385-90.
69. Sewry CA. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis. *Acta neuropathologica* 2010;120:343-58.
70. Kirschner J, Schessl J, Schara U, et al. Treatment of Duchenne muscular dystrophy with ciclosporin A: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *The Lancet Neurology* 2010;9:1053-9.
71. Gamez J, Armstrong J, Shatunov A, et al. Generalized muscle pseudo-hypertrophy and stiffness associated with the myotilin Ser55Phe mutation: a novel myotilinopathy phenotype? *Journal of the neurological sciences* 2009;277:167-71.
72. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Gallardo E, Herruzo A, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarres M. Muscle inflammation, autoimmune Addison's disease and sarcoidosis in a patient with dysferlin deficiency. *Neuromuscular disorders : NMD* 2006;16:208-9.
73. Lo HP, Cooper ST, Evesson FJ, et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and clues to pathogenesis. *Neuromuscular disorders : NMD* 2008;18:34-44.
74. Gallardo E, Rojas-Garcia R, de Luna N, Pou A, Brown RH, Jr., Illa I. Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients. *Neurology* 2001;57:2136-8.
75. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Current neurology and neuroscience reports* 2010;10:118-26.
76. Sanjurjo E, Laguno M, Bedini JL, Miro O, Grau JM. [Forearm ischemic exercise test. Standardization and diagnostic value in the identification of McArdle disease]. *Medicina clinica* 2004;122:761-6.
77. Alsheklee A, Kaminski HJ, Ruff RL. Neuromuscular manifestations of endocrine disorders. *Neurologic clinics* 2002;20:35-58, v-vi.

78. McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2005;11:18-22.
79. Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. *Nature reviews Rheumatology* 2010;6:518-27.
80. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2008;22:191-205.
81. Shore EM, Kaplan FS. Insights from a rare genetic disorder of extra-skeletal bone formation, fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone* 2008;43:427-33.
82. 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 and rheumatism* 2011;63:713-21.
83. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009;80:1060-8.
84. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathology and applied neurobiology* 2011;37:226-42.
85. Baer AN. Differential diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Current rheumatology reports* 2006;8:178-87.
86. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, Dimachkie MM, Reveille JD. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis and rheumatism* 2003;49:172-8.
87. Jubany LI, Selva-O'Callaghan A, Perez-Vega C, Grau-Junyent JM, Hernandez-Losa J, Vilardell-Tarres M. The patient has the diagnosis. *Lancet* 2010;376:1436.
88. Cuturic M, Hayat GR, Vogler CA, Velasques A. Toxoplasmic polymyositis revisited: case report and review of literature. *Neuromuscular disorders : NMD* 1997;7:390-6.
89. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
90. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis and rheumatism* 2005;53:155-65.
91. Marie I, Menard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011;41:48-60.
92. Chen IJ, Tsai WP, Wu YJ, et al. Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases. *Rheumatology* 2010;49:2429-37.

93. Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, et al. Polymyositis-dermatomyositis and infections. *Autoimmunity* 2006;39:191-6.
94. Takajo I, Yamamoto I, Umeki K, Okayama A. [Usefulness of serum procalcitonin measurement in the diagnosis of bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases]. *Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology* 2012;60:294-9.
95. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *The Journal of rheumatology* 2008;35:114-9.
96. Selva-O'Callaghan A, Palacios A, Solans-Laque R, Labirua A, Salcedo-Allende T, Vilardell-Tarres M. Epstein-Barr virus-associated lymphoma in patients with dermatomyositis. Be aware of double immunosuppression. *Rheumatology* 2009;48:1462-3.
97. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Annals of internal medicine* 2001;134:1087-95.
98. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
99. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *The New England journal of medicine* 1992;326:363-7.
100. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2011;18:19-e3.
101. 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 and rheumatism* 2012;64:523-32.
102. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology* 2007;46:25-8.
103. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD003643.
104. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Annals of internal medicine* 1980;92:365-9.
105. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19:2293-301.

106. Booth RA, Ansari MT, Loit E, et al. Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Annals of internal medicine* 2011;154:814-23, W-295-8.
107. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis and rheumatism* 1998;41:392-9.
108. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2000;29:95-102.
109. Cherin P, Herson S, Wechsler B, et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *The American journal of medicine* 1991;91:162-8.
110. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *The New England journal of medicine* 1993;329:1993-2000.
111. Rowin J, Amato AA, Deisher N, Cursio J, Meriggioli MN. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology* 2006;66:1245-7.
112. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis and rheumatism* 2005;52:601-7.
113. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *The Journal of rheumatology* 2006;33:1021-6.
114. Muscle Study G. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Annals of neurology* 2011;70:427-36.
115. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-3.
116. Cagnoli M, Marchesoni A, Tosi S. Combined steroid, methotrexate and chlorambucil therapy for steroid-resistant dermatomyositis. *Clinical and experimental rheumatology* 1991;9:658-9.
117. Grau JM, Herrero C, Casademont J, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *The Journal of rheumatology* 1994;21:381-2.
118. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis and rheumatism* 1998;41:1215-20.

119. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-6.
120. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67:1670-7.
121. Unger L, Kampf S, Luthke K, Aringer M. Rituximab therapy in patients with refractory dermatomyositis or polymyositis: differential effects in a real-life population. *Rheumatology* 2014;53:1630-8.
122. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment. *Current rheumatology reports* 2012;14:264-74.
123. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis care & research* 2010;62:1496-501.
124. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clinical rheumatology* 2011;30:1021-8.
125. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis and rheumatism* 2011;63:3439-47.
126. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *British journal of rheumatology* 1998;37:196-200.
127. Varju C, Petho E, Kutas R, Czirjak L. The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermato/polymyositis. *Clinical rehabilitation* 2003;17:83-7.
128. Alexanderson H, Stenstrom CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2000;29:295-301.
129. Alexanderson H. Exercise effects in patients with adult idiopathic inflammatory myopathies. *Current opinion in rheumatology* 2009;21:158-63.
130. Liu LW, Tarnopolsky M, Armstrong D. Injection of botulinum toxin A to the upper esophageal sphincter for oropharyngeal dysphagia in two patients with inclusion body myositis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2004;18:397-9.
131. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Bassford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clinic proceedings* 2007;82:441-7.

132. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *The Journal of rheumatology* 2001;28:2230-7.
133. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65:1456-61.
134. Limaye V, Hakendorf P, Woodman RJ, Blumbergs P, Roberts-Thomson P. Mortality and its predominant causes in a large cohort of patients with biopsy-determined inflammatory myositis. *Internal medicine journal* 2012;42:191-8.
135. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clinical rheumatology* 2006;25:234-9.
136. Jacobs-Kosmin D, DeHoratius RJ. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Current opinion in rheumatology* 2005;17:64-9.
137. Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clinical rheumatology* 2006;25:240-5.
138. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:353-4.
139. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, et al. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Advances in experimental medicine and biology* 1999;455:55-60.
140. Araki K, Minami Y, Ueda Y, Kashima K. A case of polymyositis associated with chronic thyroiditis presenting as hyperthyroidism. *Japanese journal of medicine* 1990;29:46-51.
141. Behan WM, Behan PO, Doyle D. Association of myasthenia gravis and polymyositis with neoplasia, infection and autoimmune disorders. *Acta neuropathologica* 1982;57:221-9.
142. Chamberlain MJ, Whittaker SR. Hashimoto's disease, dermatomyositis, and ovarian carcinoma. *Lancet* 1963;1:1398-9.
143. Charalabopoulos K, Mittari E, Peschos D, et al. Rare association of chronic lymphocytic thyroiditis with dermatomyositis. *Archives of medical research* 2006;37:563-5.
144. Faure Nogueras E. [Association of Hashimoto's thyroiditis and adult-type polymyositis]. *Medicina clinica* 1985;84:291.
145. Fernandez-Monras F, Pujadas R, Gago MJ, Jane J. [Autoimmune atrophic thyroiditis associated with polymyositis and pulmonary fibrosis]. *Medicina clinica* 1985;84:630.
146. Gamsky TE, Chan MK. Coexistent dermatomyositis and autoimmune thyroiditis. *The Western journal of medicine* 1988;148:213-4.

147. Go T, Mitsuyoshi I. Juvenile dermatomyositis associated with subclinical hypothyroidism due to auto-immune thyroiditis. *European journal of pediatrics* 2002;161:358-9.
148. Harati Y, Patten BM. Prednisone use in concurrent autoimmune diseases. *Archives of neurology* 1979;36:103-6.
149. Kato H, Uyeki Y, Kitajima Y, Yaoita H. A case of dermatomyositis and Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of dermatology* 1988;15:273-5.
150. Kobayashi T, Asakawa H, Komoike Y, Nakano Y, Tamaki Y, Monden M. A patient with Graves' disease, myasthenia gravis, and polymyositis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 1997;7:631-2.
151. Sakata S, Fuwa Y, Goshima E, et al. A case of Graves' disease associated with polymyositis. *Journal of endocrinological investigation* 1989;12:837-40.
152. Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Solans-Laqué R, Molins-Vara T, Olive G, Vilardell-Tarres M. Dermatomyositis and Graves' disease. *Clinical and experimental rheumatology* 2001;19:595-6.
153. Stevanato F, Boscaro M, Manno M, Busnardo B. [Association of polymyositis and autoimmune thyroiditis with hyperthyroidism]. *Presse medicale* 1985;14:231.
154. Stevanato F, Martinello F, Pesce R, Terribile IV, Saia A, Trevisan CP. [A case of polymyositis in autoimmune thyroiditis with hyperthyroidism]. *Rivista di neurologia* 1991;61:17-9.
155. Zingrillo M, Errico M, Simone P, Bosman C, Fusilli S. A case of dermatomyositis associated with hypothyroidism and hypoparathyroidism after surgery for Graves' disease. *Journal of endocrinological investigation* 1990;13:949-50.
156. Sung SJ, Hwang SJ, Kim JM, et al. A case of polymyositis associated with Hashimoto's thyroiditis. *The Korean journal of internal medicine* 2013;28:380-2.
157. Wang H, Tao L, Li H, Deng J. Dermatomyositis related to autoimmune thyroiditis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2011;25:1085-93.
158. Selva-O'Callaghan A, Redondo-Benito A, Trallero-Araguas E, Martinez-Gomez X, Palou E, Vilardell-Tarres M. Clinical significance of thyroid disease in patients with inflammatory myopathy. *Medicine* 2007;86:293-8.
159. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, et al. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies: I. Physician, parent, and patient global assessments. *Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Arthritis and rheumatism* 1997;40:1976-83.
160. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-7.

161. Chen JJ, Jan Wu YJ, Lin CW, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clinical rheumatology* 2009;28:639-46.
162. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology* 2002;41:22-6.
163. Torres C, Belmonte R, Carmona L, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006;39:205-15.
164. Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infectious disease clinics of North America* 2006;20:849-75.
165. Agusti C, Rano A, Filella X, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest* 2003;123:488-98.
166. Koler RA, Montemarano A. Dermatomyositis. *American family physician* 2001;64:1565-72.
167. Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *The Journal of rheumatology* 1999;26:2706-9.
168. Schwarz MI. The lung in polymyositis. *Clinics in chest medicine* 1998;19:701-12, viii.
169. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *The British journal of dermatology* 2010;162:337-44.
170. Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine* 1999;78:139-47.
171. Tani K, Tomioka R, Sato K, et al. Comparison of clinical course of polymyositis and dermatomyositis: a follow-up study in Tokushima University Hospital. *The journal of medical investigation : JMI* 2007;54:295-302.
172. Viguier M, Fouere S, de la Salmoniere P, et al. Peripheral blood lymphocyte subset counts in patients with dermatomyositis: clinical correlations and changes following therapy. *Medicine* 2003;82:82-6.
173. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheumatic diseases clinics of North America* 1997;23:955-67.
174. Juarez M, Mischia R, Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2003;29:163-84.

175. Bachelez H, Schremmer B, Cadranet J, et al. Fulminant *Pneumocystis carinii* pneumonia in 4 patients with dermatomyositis. *Archives of internal medicine* 1997;157:1501-3.
176. Ward MM, Donald F. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis and rheumatism* 1999;42:780-9.
177. Cohen J, Pinching AJ, Rees AJ, Peters DK. Infection and immunosuppression. A study of the infective complications of 75 patients with immunologically-mediated disease. *The Quarterly journal of medicine* 1982;51:1-15.
178. von Graevenitz A. The role of opportunistic bacteria in human disease. *Annual review of microbiology* 1977;31:447-71.
179. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99:923-31.
180. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international* 2012;32:73-8.
181. Mader R, Mishail S, Adawi M, Lavi I, Luboshitzky R. Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): relation to disease activity. *Clinical rheumatology* 2007;26:1891-4.
182. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian journal of immunology / Egyptian Association of Immunologists* 2004;11:81-90.
183. Park DJ, Cho CS, Lee SH, Park SH, Kim HY. Thyroid disorders in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of rheumatology* 1995;24:13-7.
184. Marasini B, Ferrari PA, Solaro N, Selmi C. Thyroid dysfunction in women with systemic sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007;1108:305-11.
185. Besancon MF, Guzman L, Grisanti M, et al. [Thyroid disease in progressive systemic sclerosis]. *Revista medica de Chile* 1990;118:388-91.
186. De Keyser L, Narhi DC, Furst DE, et al. Thyroid dysfunction in a prospectively followed series of patients with progressive systemic sclerosis. *Journal of endocrinological investigation* 1990;13:161-9.
187. Kahl LE, Medsger TA, Jr., Klein I. Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *The Journal of rheumatology* 1986;13:103-7.

188. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, et al. Incidence of thyroid disorders in systemic sclerosis: results from a longitudinal follow-up. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:E1198-202.
189. Yao HH, Li YH, Zhang XW, Li ZG. [Clinical analysis and immunological characteristics of patients with dermatomyositis and thyroid dysfunction]. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences* 2011;43:209-12.
190. Wang H, Li H, Kai C, Deng J. Polymyositis associated with hypothyroidism or hyperthyroidism: two cases and review of the literature. *Clinical rheumatology* 2011;30:449-58.
191. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clinical endocrinology* 2003;59:162-7.
192. Cabili S, Pines A, Kaplinsky N, Frankl O. Hypothyroidism masquerading as polymyositis. *Postgraduate medical journal* 1982;58:545-7.
193. Ciompi ML, Zuccotti M, Bazzichi L, Puccetti L. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: report of two cases. *Thyroidology / APRIM* 1994;6:33-6.
194. Hochberg MC, Koppes GM, Edwards CQ, Barnes HV, Arnett FC, Jr. Hypothyroidism presenting as a polymyositis-like syndrome. Report of two cases. *Arthritis and rheumatism* 1976;19:1363-6.
195. Salvarani C, Marcello N, Macchioni P, et al. Hypothyroidism simulating polymyositis. Report of two cases. *Scandinavian journal of rheumatology* 1988;17:147-9.
196. Sbrocchi AM, Chedeville G, Scuccimarri R, Duffy CM, Krishnamoorthy P. Pediatric hypothyroidism presenting with a polymyositis-like syndrome and increased creatinine: report of three cases. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2008;21:89-92.
197. Kim JM, Song EJ, Seo JS, Nam EJ, Kang YM. Polymyositis-like syndrome caused by hypothyroidism, presenting as camptocormia. *Rheumatology international* 2009;29:339-42.
198. Matayoshi T, Omi T, Mayumi N, Kawana S. Hashimoto's thyroiditis with clinical manifestations resembling dermatomyositis: a case report. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi* 2014;81:106-9.
199. Caron P, Lassoued S, Thibaut I, Fournie B, Fournie A. Thyroid plasmacytoma with dermatomyositis and palmar fasciitis. *The Journal of rheumatology* 1989;16:997-9.
200. Klink DD, Wachs H. Polymyositis associated with thyroid carcinoma. Report of a case. *Neurology* 1963;13:160-5.
201. Lee JH, Kim SI. A case of dermatomyositis associated with papillary cancer of the thyroid gland. *Clinical rheumatology* 2005;24:437-8.

202. Smith CJ, Staniland JR. A difficult case of inflammatory myositis. *Age and ageing* 2003;32:351-2.
203. Fujita M, Hatachi S, Yagita M. Dermatomyositis associated with thyroid cancer. *Rheumatology international* 2008;29:203-5.
204. Ikeda T, Kimura E, Hirano T, Uchino M. The association between dermatomyositis and papillary thyroid cancer: a case report. *Rheumatology international* 2012;32:959-61.
205. Shah M, Shah NB, Moder KG, Dean D. Three cases of dermatomyositis associated with papillary thyroid cancer. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2013;19:e154-7.
206. Kalliabakos D, Pappas A, Lagoudianakis E, et al. A case of polymyositis associated with papillary thyroid cancer: a case report. *Cases journal* 2008;1:289.
207. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2002;12:977-88.
208. Paul S, Li L, Kalaga R, et al. Characterization of thyroglobulin-directed and polyreactive catalytic antibodies in autoimmune disease. *Journal of immunology* 1997;159:1530-6.
209. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Fernandez-Lamelo F, Paz-Carreira JM, Lavilla E, Gonzalez-Lopez MA. Simultaneous development of SLE-like syndrome and autoimmune thyroiditis following alpha-interferon treatment. *Clinical and experimental rheumatology* 1998;16:107-8.
210. Pittau E, Bogliolo A, Tinti A, et al. Development of arthritis and hypothyroidism during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Clinical and experimental rheumatology* 1997;15:415-9.
211. Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *The New England journal of medicine* 1991;325:278-9.
212. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:517-20.
213. Duntas LH. Does celiac disease trigger autoimmune thyroiditis? *Nature reviews Endocrinology* 2009;5:190-1.
214. Naiyer AJ, Shah J, Hernandez L, et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2008;18:1171-8.
215. Yamato E, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis. *The American journal of the medical sciences* 1997;313:64-6.

216. Zantut-Wittmann DE, Persoli L, Tambascia MA, et al. HLA-DRB1*04 and HLA-DQB1*03 association with the atrophic but not with the goitrous form of chronic autoimmune thyroiditis in a Brazilian population. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2004;36:492-500.
217. Petrone A, Giorgi G, Mesturino CA, et al. Association of DRB1*04-DQB1*0301 haplotype and lack of association of two polymorphic sites at CTLA-4 gene with Hashimoto's thyroiditis in an Italian population. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2001;11:171-5.
218. Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2006;154:645-9.
219. Grani G, Dicorato P, Dainelli M, et al. Thyroid diseases in women with breast cancer. *La Clinica terapeutica* 2012;163:e401-4.
220. Michalaki V, Kondi-Pafiti A, Gennatas S, Antoniou A, Primetis H, Gennatas C. Breast cancer in association with thyroid disorders. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology* 2009;14:425-8.
221. Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Current opinion in oncology* 2015;27:21-5.
222. Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2014;25:656-64.
223. Ahmed T, Kayani N, Ahmad Z, Haque MN. Non-Hodgkin's thyroid lymphoma associated with Hashimoto's thyroiditis. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* 2014;64:342-4.
224. Zhang Y, Dai J, Wu T, Yang N, Yin Z. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2014;140:1021-6.
225. Liu CL, Cheng SP, Lin HW, Lai YL. Risk of thyroid cancer in patients with thyroiditis: a population-based cohort study. *Annals of surgical oncology* 2014;21:843-9.
226. Chen CC, Chen WC, Peng SL, Huang SM. Diffuse sclerosing variant of thyroid papillary carcinoma: diagnostic challenges occur with Hashimoto's thyroiditis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2013;112:358-62.
227. Giagourta I, Evangelopoulou C, Papaioannou G, et al. Autoimmune thyroiditis in benign and malignant thyroid nodules: 16-year results. *Head & neck* 2014;36:531-5.
228. Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Current opinion in rheumatology* 2006;18:620-4.

229. Tani J, Wall JR. Autoimmunity against eye-muscle antigens may explain thyroid-associated ophthalmopathy. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2006;175:239.
230. Ng KP, Ramos F, Sultan SM, Isenberg DA. Concomitant diseases in a cohort of patients with idiopathic myositis during long-term follow-up. *Clinical rheumatology* 2009;28:947-53.
231. Murray SG, Schmajak G, Trupin L, et al. Infection is the leading cause of hospital mortality in patients with dermatomyositis/polymyositis: Data from a population-based study. *Arthritis care & research* 2014.
232. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;190:1168-76.
233. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *Bmj* 2014;348:g2911.
234. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;38:1261-5.
235. Jain A, Singh JA. Harms of TNF inhibitors in rheumatic diseases: a focused review of the literature. *Immunotherapy* 2013;5:265-99.
236. Tsai SY, Lin CL, Wong YC, et al. Increased Risk of Herpes Zoster Following Dermatomyositis and Polymyositis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine* 2015;94:e1138.
237. Fardet L, Rybojad M, Gain M, et al. Incidence, risk factors, and severity of herpesvirus infections in a cohort of 121 patients with primary dermatomyositis and dermatomyositis associated with a malignant neoplasm. *Archives of dermatology* 2009;145:889-93.
238. Choi WS, Kwon SS, Lee J, et al. Immunity and the burden of herpes zoster. *Journal of medical virology* 2014;86:525-30.
239. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2014;81:215-21.
240. Nishi K, Myoh S, Bando T, et al. [An autopsy case of dermatomyositis associated with interstitial pneumonia probably due to cytomegalovirus infection]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai zasshi* 1992;30:1975-80.

241. Yoda Y, Hanaoka R, Ide H, et al. Clinical evaluation of patients with inflammatory connective tissue diseases complicated by cytomegalovirus antigenemia. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2006;16:137-42.
242. Kasifoglu T, Korkmaz C, Ozkan R. Cytomegalovirus-induced interstitial pneumonitis in a patient with dermatomyositis. *Clinical rheumatology* 2006;25:731-3.
243. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology* 2008;47:1373-8.
244. Hernandez-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon Rosales S, Ponce-de-Leon Garduno A, Diaz-Jouanen E. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case-series. *Clinical and experimental rheumatology* 1999;17:289-96.
245. Mukhopadhyay C, Garg A, Ayyagari A. First documented cure of a suggestive exogenous reinfection in polymyositis with same but multidrug resistant M. tuberculosis. *BMC infectious diseases* 2004;4:63.
246. Haq I, Isenberg DA. Myositis and swollen knees: disease or treatment complication? *Annals of the rheumatic diseases* 2002;61:544-6.
247. Ravn P, Munk ME, Andersen AB, et al. Reactivation of tuberculosis during immunosuppressive treatment in a patient with a positive QuantiFERON-RD1 test. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2004;36:499-501.
248. Airio A, Kauppi M, Kautiainen H, Hakala M, Kinnula V. High association of mycobacterial infections with polymyositis in a non-endemic country for tuberculosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66:1404-5.
249. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clinical and experimental rheumatology* 1998;16:9-13.
250. Hugel T, Daikeler T, Tyndall A. [Biologics and infections in rheumatic diseases]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique* 2014;71:45-53.
251. He D, Bai F, Zhang S, et al. High incidence of tuberculosis infection in rheumatic diseases and impact for chemoprophylactic prevention of tuberculosis activation during biologics therapy. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2013;20:842-7.
252. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England journal of medicine* 2001;345:1098-104.
253. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *Journal of immunology* 2002;168:4620-7.

254. Chakravarty SD, Zhu G, Tsai MC, et al. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Infection and immunity* 2008;76:916-26.
255. Ha YE, Joo EJ, Park SY, et al. Tacrolimus as a risk factor for tuberculosis and outcome of treatment with rifampicin in solid organ transplant recipients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2012;14:626-34.
256. Chen CH, Wu MJ, Lin CH, et al. Comparison of tuberculosis infection rates in a national database of renal transplant patients with data from a single center in Taiwan. *Transplantation proceedings* 2014;46:588-91.
257. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2006;43:717-22.
258. Kim B, Deshpande Kaistha S, Rouse BT. Viruses and autoimmunity. *Autoimmunity* 2005;38:559-65.
259. Soulas P, Woods A, Jaulhac B, et al. Autoantigen, innate immunity, and T cells cooperate to break B cell tolerance during bacterial infection. *The Journal of clinical investigation* 2005;115:2257-67.
260. Winau F, Kaufmann SH, Schaible UE. Apoptosis paves the detour path for CD8 T cell activation against intracellular bacteria. *Cellular microbiology* 2004;6:599-607.
261. Mahoney JA, Rosen A. Apoptosis and autoimmunity. *Current opinion in immunology* 2005;17:583-8.
262. Gordon MA. Salmonella infections in immunocompromised adults. *The Journal of infection* 2008;56:413-22.
263. Dhanoa A, Fatt QK. Non-typhoidal Salmonella bacteraemia: epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2009;8:15.
264. Huang CF, Chen PL, Liu MF, et al. Nontyphoidal Salmonella bacteremia in patients with connective tissue diseases. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2012;45:350-5.
265. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine* 2005;84:291-302.
266. Pena-Sagredo JL, Farinas MC, Perez-Zafrilla B, et al. Non-typhi Salmonella infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy. *Clinical and experimental rheumatology* 2009;27:920-5.

267. Rijkeboer A, Voskuyl A, Van Agtmael M. Fatal Salmonella enteritidis septicaemia in a rheumatoid arthritis patient treated with a TNF-alpha antagonist. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2007;39:80-3.
268. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ. Salmonella septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis and rheumatism* 2003;48:1853-7.
269. Henseler T. [Mucocutaneous candidiasis in patients with skin diseases]. *Mycoses* 1995;38 Suppl 1:7-13.
270. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjogren's syndrome. *The Journal of otolaryngology* 1997;26:300-5.
271. Cornistein W, Mora A, Orellana N, Capparelli FJ, del Castillo M. [Candida: epidemiology and risk factors for non-albicans species]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2013;31:380-4.
272. Yan Z, Young AL, Hua H, Xu Y. Multiple oral *Candida* infections in patients with Sjogren's syndrome -- prevalence and clinical and drug susceptibility profiles. *The Journal of rheumatology* 2011;38:2428-31.
273. Shinozaki S, Moriyama M, Hayashida JN, et al. Close association between oral *Candida* species and oral mucosal disorders in patients with xerostomia. *Oral diseases* 2012;18:667-72.
274. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clinic proceedings* 2008;83:181-94.
275. Aikawa NE, Rosa DT, Del Negro GM, et al. [Systemic and localized infection by *Candida* species in patients with rheumatic diseases receiving anti-TNF therapy]. *Revista brasileira de reumatologia* 2015.
276. Godeau B, Boudjadja A, Dhainaut JF, et al. Outcome of patients with systemic rheumatic disease admitted to medical intensive care units. *Annals of the rheumatic diseases* 1992;51:627-31.
277. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *The Journal of rheumatology* 1994;21:246-51.
278. Li J, Huang XM, Fang WG, Zeng XJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2006;12:114-7.

279. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clinic proceedings* 1996;71:5-13.
280. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clinical microbiology reviews* 2004;17:770-82, table of contents.
281. Enberg GM, Kahn Ch M, Goity FC, Villalon SM, Zamorano RJ, Figueroa EF. [Infections in patients with Systemic Lupus Erythematosus]. *Revista medica de Chile* 2009;137:1367-74.
282. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2002;34:1098-107.
283. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Current opinion in rheumatology* 2003;15:528-34.
284. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine* 1999;78:167-75.
285. Okuda Y, Oyama T, Oyama H, Miyamoto T, Takasugi K. [Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for malignant rheumatoid arthritis]. *Ryumachi [Rheumatism]* 1995;35:699-704.
286. Roux N, Flipo RM, Cortet B, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. A report of two cases. *Revue du rhumatisme* 1996;63:453-6.
287. Suryaprasad A, Stone JH. When is it safe to stop *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis? Insights from three cases complicating autoimmune diseases. *Arthritis and rheumatism* 2008;59:1034-9.
288. Festic E, Gajic O, Limper AH, Aksamit TR. Acute respiratory failure due to pneumocystis pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: outcome and associated features. *Chest* 2005;128:573-9.
289. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jiroveci* (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Digestive diseases and sciences* 2007;52:1481-4.
290. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAFETY Assessment of Biologic ThERapy (SABER) study. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:1942-8.
291. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:2368-76.

292. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:616-23.
293. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, Kondo H. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology* 1996;23:1186-8.
294. Cano S, Capote F, Pereira A, Calderon E, Castillo J. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without predisposing illnesses. Acute episode and follow-up of five cases. *Chest* 1993;104:376-81.
295. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Annals of internal medicine* 1984;100:663-71.
296. Lertnawapan R, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, Janwityanujit S. Risk factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international* 2009;29:491-6.
297. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:795-9.
298. Arend SM, Kroon FP, van't Wout JW. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS, 1980 through 1993. An analysis of 78 cases. *Archives of internal medicine* 1995;155:2436-41.
299. Sepkowitz KA, Brown AE, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. *Archives of internal medicine* 1995;155:1125-8.
300. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ, 2nd. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *The American review of respiratory disease* 1989;140:1204-9.
301. Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *The New England journal of medicine* 1992;327:1643-8.
302. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clinical microbiology reviews* 2012;25:264-96.
303. Contini C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. *Parassitologia* 2008;50:45-50.
304. Arnold SJ, Kinney MC, McCormick MS, Dummer S, Scott MA. Disseminated toxoplasmosis. Unusual presentations in the immunocompromised host. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1997;121:869-73.

305. Wilfert H, Tappeiner G. [Toxoplasma infection in dermatomyositis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1988;39:671-4.
306. Kawakami Y, Hayashi J, Fujisaki T, Tani Y, Kashiwagi S, Yamaga S. [A case of toxoplasmosis with dermatomyositis]. *Kansenshogaku zasshi The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases* 1995;69:1312-5.
307. da Silva BS, Pereira RM, de Carvalho JF. [Juvenile dermatomyositis and toxoplasmosis: a rare association]. *Acta reumatologica portuguesa* 2009;34:546-50.
308. Nardone R, Zuccoli G, Brigo F, Trinkka E, Golaszewski S. Cerebral toxoplasmosis following adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2014;53:284.
309. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, Billey T. Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2007;36:262-3.
310. Radwan A, Baheti U, Arcinue CA, Hinkle DM. Acute unilateral toxoplasma retinochoroiditis associated with adalimumab, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *Retinal cases & brief reports* 2013;7:152-4.
311. Rodrigues KF, Faria e Arantes TE, Muccioli C, Neto JL, Pinheiro MM. Incidence of Toxoplasma retinochoroiditis in patients with ankylosing spondylitis after using TNF-alpha blockers. *Parasitology international* 2013;62:272-5.
312. Medina Rodriguez F. [Biologic therapy and infections]. *Reumatologia clinica* 2006;2:302-12.
313. Martino R, Maertens J, Bretagne S, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000;31:1188-95.
314. Ringden O, Remberger M, Runde V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation. *Blood* 1999;94:455-64.
315. Locatelli F, Rocha V, Chastang C, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. *Blood* 1999;93:3662-71.
316. Small TN, Papadopoulos EB, Boulad F, et al. Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood* 1999;93:467-80.
317. Sumi M, Aosai F, Norose K, et al. Acute exacerbation of Toxoplasma gondii infection after hematopoietic stem cell transplantation: five case reports among 279 recipients. *International journal of hematology* 2013;98:214-22.

318. Derouin F, Pelloux H, Parasitology ESGoC. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008;14:1089-101.
319. Robert-Gangneux F, Amrein C, Lavarde V, Botterel F, Dupouy-Camet J. Neosynthesized IgG detected by Western blotting in *Toxoplasma*-seropositive heart or lung transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2000;13:448-52.
320. Derouin F, Devergie A, Auber P, et al. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1992;15:267-70.
321. Sing A, Leitritz L, Roggenkamp A, et al. Pulmonary toxoplasmosis in bone marrow transplant recipients: report of two cases and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999;29:429-33.
322. Pollock JL. Toxoplasmosis appearing to be dermatomyositis. *Archives of dermatology* 1979;115:736-7.
323. Nicholson DH, Wolchok EB. Ocular toxoplasmosis in an adult receiving long-term corticosteroid therapy. *Archives of ophthalmology* 1976;94:248-54.
324. Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, Smith JR. Ocular toxoplasmosis II: clinical features, pathology and management. *Clinical & experimental ophthalmology* 2013;41:95-108.
325. Phillips PE, Kassan SS, Kagen LJ. Increased toxoplasma antibodies in idiopathic inflammatory muscle disease. A case-controlled study. *Arthritis and rheumatism* 1979;22:209-14.
326. Magid SK, Kagen LJ. Serologic evidence for acute toxoplasmosis in polymyositis-dermatomyositis. Increased frequency of specific anti-toxoplasma IgM antibodies. *The American journal of medicine* 1983;75:313-20.
327. Saberlin A, Lutgen C, Humbel RL, Hentges F. Dermatomyositis-like syndrome following acute toxoplasmosis. *Bulletin de la Societe des sciences medicales du Grand-Duche de Luxembourg* 2004:109-19.
328. Roig Quilis M, Damjanov I. Dermatomyositis as an immunologic complication of toxoplasmosis. *Acta neuropathologica* 1982;58:183-6.
329. Behan WM, Behan PO, Draper IT, Williams H. Does *Toxoplasma* cause polymyositis? Report of a case of polymyositis associated with toxoplasmosis and a critical review of the literature. *Acta neuropathologica* 1983;61:246-52.
330. Shapira Y, Agmon-Levin N, Selmi C, et al. Prevalence of anti-*Toxoplasma* antibodies in patients with autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity* 2012;39:112-6.

331. Hendrickx GF, Verhage J, Jennekens FG, van Knapen F. Dermatomyositis and toxoplasmosis. *Annals of neurology* 1979;5:393-5.
332. Fischer S, Agmon-Levin N, Shapira Y, et al. *Toxoplasma gondii*: bystander or cofactor in rheumatoid arthritis. *Immunologic research* 2013;56:287-92.
333. Fabiani S, Bruschi F. Rheumatological patients undergoing immunosuppressive treatments and parasitic diseases: a review of the literature of clinical cases and perspectives to screen and follow-up active and latent chronic infections. *Clinical and experimental rheumatology* 2014;32:587-96.
334. Marie I, Fevre C, Favennec L, Courville P, Bernet J, Levesque H. [Cutaneous leishmaniasis in polymyositis]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2006;27:566-8.
335. Pittalis S, Nicastrì E, Spinazzola F, et al. *Leishmania infantum* leishmaniasis in corticosteroid-treated patients. *BMC infectious diseases* 2006;6:177.
336. Weisser M, Khanlari B, Terracciano L, et al. Visceral leishmaniasis: a threat to immunocompromised patients in non-endemic areas? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2007;13:751-3.
337. Xynos ID, Tektonidou MG, Pikazis D, Sipsas NV. Leishmaniasis, autoimmune rheumatic disease, and anti-tumor necrosis factor therapy, Europe. *Emerging infectious diseases* 2009;15:956-9.
338. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Dereure J, Jorgensen C, Sany J. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Clinical and experimental rheumatology* 2005;23:891-2.
339. Bassetti M, Pizzorni C, Gradoni L, Del Bono V, Cutolo M, Viscoli C. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Rheumatology* 2006;45:1446-8.
340. Bagalas V, Kioumis I, Argyropoulou P, Patakas D. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clinical rheumatology* 2007;26:1344-5.
341. Zanger P, Kotter I, Kremsner PG, Gabrysch S. Tumor necrosis factor alpha antagonist drugs and leishmaniasis in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012;18:670-6.
342. Antinori S, Calattini S, Longhi E, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44:1602-10.

343. Saporito L, Giammanco GM, De Grazia S, Colomba C. Visceral leishmaniasis: host-parasite interactions and clinical presentation in the immunocompetent and in the immunocompromised host. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2013;17:e572-6.
344. Elmahallawy EK, Sampedro Martinez A, Rodriguez-Granger J, et al. Diagnosis of leishmaniasis. *Journal of infection in developing countries* 2014;8:961-72.
345. Molina I, Fisa R, Riera C, et al. Ultrasensitive real-time PCR for the clinical management of visceral leishmaniasis in HIV-Infected patients. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2013;89:105-10.
346. Galloway J, Cope AP. The ying and yang of fever in rheumatic disease. *Clinical medicine* 2015;15:288-91.
347. Fioravanti A, Montemerani M, Scola C, et al. [Fever of unknown origin in rheumatology]. *Recenti progressi in medicina* 1998;89:30-6.
348. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:258-65.
349. Wang X, Zhou F, Zhao J, et al. Elevated risk of opportunistic viral infection in patients with Crohn's disease during biological therapies: a meta analysis of randomized controlled trials. *European journal of clinical pharmacology* 2013;69:1891-9.
350. Getts MT, Miller SD. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: triggering of autoimmune diseases by infections. *Clinical and experimental immunology* 2010;160:15-21.
351. Doria A, Canova M, Tonon M, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews* 2008;8:24-8.
352. Salar O, Baker B, Kurien T, Taylor A, Moran C. Septic arthritis in the era of immunosuppressive treatments. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2014;96:e11-2.
353. Dhaliwal S, LeBel ME. Rapidly progressing polyarticular septic arthritis in a patient with rheumatoid arthritis. *American journal of orthopedics* 2012;41:E100-1.
354. Moiseev SV, Novikov PI, Semenkova EN, et al. [Severe adverse events from treatment with genetically engineered biological agents in patients with rheumatic diseases]. *Terapevticheskii arkhiv* 2013;85:37-43.
355. Tarner IH. [Interdisciplinary emergencies in rheumatic diseases]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2010;135:683-94; quiz 95-8.
356. Mok MY, Wong SY, Chan TM, Tang WM, Wong WS, Lau CS. Necrotizing fasciitis in rheumatic diseases. *Lupus* 2006;15:380-3.

357. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clinical rheumatology* 2007;26:663-70.
358. Medsger TA, Jr., Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis and rheumatism* 1971;14:249-58.
359. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis and rheumatism* 1985;28:249-55.
360. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clinical and experimental rheumatology* 1996;14:263-74.
361. Masur H, Brooks JT, Benson CA, et al. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Updated Guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;58:1308-11.
362. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal* 2013;32 Suppl 2:i-KK4.
363. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, et al. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/OAG) (AWMF 055/066). *Infection* 2013;41 Suppl 2:S91-115.
364. Panel de expertos de Grupo de Estudio del S, Plan Nacional sobre el S. [2008 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines. Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica* 2008;26:437-64.
365. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet Oncology* 2014;15:e327-40.
366. Tacke D, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Annals of hematology* 2014;93:1449-56.
367. Center for International B, Marrow Transplant R, National Marrow Donor P, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone marrow transplantation* 2009;44:453-558.

368. Perez JL, Ayats J, Fortun J, de Ona M, Pumarola T. [Microbiology of transplants]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2011;29:683-90.
369. Gavaldà J, Vidal E, Lumbreras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2012;30 Suppl 2:27-33.
370. Torre-Cisneros J, Fortun J, Aguado JM, et al. [Consensus document from GESITRA-SEIMC on the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in transplanted patients]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2005;23:424-37.
371. Groll AH, Ritter J, Muller FM. [Prevention of fungal infections in children and adolescents with cancer]. *Klinische Padiatrie* 2001;213 Suppl 1:A50-68.
372. Groll AH, Ritter J, Muller FM. [Guidelines for Prevention of Pneumocystis carinii Pneumonitis in Children and Adolescents with Cancer]. *Klinische Padiatrie* 2001;213 Suppl 1:A38-49.
373. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA study group. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007;7:964-71.
374. Lehman JS, Kalaaji AN. Role of primary prophylaxis for pneumocystis pneumonia in patients treated with systemic corticosteroids or other immunosuppressive agents for immune-mediated dermatologic conditions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010;63:815-23.
375. Adler D, Chenivresse C, Similowski T, Soccac PM. [Pneumocystis pneumonia in patients with immunosuppression other than HIV infection]. *Revue medicale suisse* 2008;4:2525-6, 8-30.
376. Davis JS, Currie BJ, Fisher DA, et al. Prevention of opportunistic infections in immunosuppressed patients in the tropical top end of the Northern Territory. *Communicable diseases intelligence quarterly report* 2003;27:526-32.
377. Mill J, Lawrance IC. Preventing infective complications in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology* 2014;20:9691-8.
378. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013;22:1286-94.
379. Buhler S, Eperon G, Ribic C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss medical weekly* 2015;145:w14159.
380. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;58:e44-100.

381. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003;362:1659-66.
382. Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nature reviews Rheumatology* 2015;11:135-45.
383. Pileggi GS, de Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis care & research* 2010;62:1034-9.
384. Barbosa CM, Terreri MT, Rosario PO, de Moraes-Pinto MI, Silva CA, Hilario MO. Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clinical and experimental rheumatology* 2012;30:791-8.
385. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *Jama* 2012;308:43-9.
386. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *The Journal of rheumatology* 2013;40:1875-80.
387. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:414-22.
388. Levitsky J, Te HS, Faust TW, Cohen SM. Varicella infection following varicella vaccination in a liver transplant recipient. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2002;2:880-2.
389. van Assen S, Bijl M. Immunization of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (the EULAR recommendations). *Lupus* 2012;21:162-7.
390. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, et al. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain* 2015.
391. Han Y, Zhang J, Chen N, He L, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;3:CD005582.
392. Hackett CB, Wall D, Fitzgerald SF, Rogers S, Kirby B. Varicella-zoster virus immunity in dermatological patients on systemic immunosuppressant treatment. *The British journal of dermatology* 2011;164:1387-9.
393. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 2007;56:1-40.

394. Fujimoto D, Matsushima A, Nagao M, Takakura S, Ichiyama S. Risk factors associated with elevated blood cytomegalovirus pp65 antigen levels in patients with autoimmune diseases. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2013;23:345-50.
395. Yoshihara S, Fukuma N, Masago R. [Cytomegalovirus infection associated with immunosuppressive therapy in collagen vascular diseases]. *Ryumachi [Rheumatism]* 1999;39:740-8.
396. Yamashita M, Ishii T, Iwama N, Takahashi H. Incidence and clinical features of cytomegalovirus infection diagnosed by cytomegalovirus pp65 antigenemia assay during high dose corticosteroid therapy for collagen vascular diseases. *Clinical and experimental rheumatology* 2006;24:649-55.
397. Hardie DR, Korsman SN, Hsiao NY. Cytomegalovirus load in whole blood is more reliable for predicting and assessing CMV disease than pp65 antigenaemia. *Journal of virological methods* 2013;193:166-8.
398. Breda G, Almeida B, Carstensen S, et al. Human cytomegalovirus detection by real-time PCR and pp65-antigen test in hematopoietic stem cell transplant recipients: a challenge in low and middle-income countries. *Pathogens and global health* 2013;107:312-9.
399. de la Torre-Cisneros J, Farinas MC, Caston JJ, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2011;29:735-58.
400. Tsai WP, Chen MH, Lee MH, Yu KH, Wu MW, Liou LB. Cytomegalovirus infection causes morbidity and mortality in patients with autoimmune diseases, particularly systemic lupus: in a Chinese population in Taiwan. *Rheumatology international* 2012;32:2901-8.
401. Yoon KH, Fong KY, Tambyah PA. Fatal cytomegalovirus infection in two patients with systemic lupus erythematosus undergoing intensive immunosuppressive therapy: role for cytomegalovirus vigilance and prophylaxis? *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2002;8:217-22.
402. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Current opinion in rheumatology* 2011;23:358-65.
403. Kanetaka Y, Kano Y, Hirahara K, Kurata M, Shiohara T. Relationship between cytomegalovirus reactivation and dermatomyositis. *European journal of dermatology : EJD* 2011;21:248-53.
404. Mehta B, Zapantis E, Petryna O, Efthimiou P. Screening Optimization of Latent Tuberculosis Infection in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis* 2015;2015:569620.
405. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN-gamma release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;188:422-31.

406. Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *The Journal of rheumatology Supplement* 2014;91:41-6.
407. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals of internal medicine* 2007;146:340-54.
408. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:618-27.
409. Lee JH, Sohn HS, Chun JH, et al. Poor agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients and healthy controls. *The Korean journal of internal medicine* 2014;29:76-84.
410. Gonzalez-Martin J, Garcia-Garcia JM, Anibarro L, et al. [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2010;28:297 e1-20.
411. W.H.O. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. World Health Organization 2015.
412. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:S221-47.
413. Falagas ME, Voidonikola PT, Angelousi AG. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. *International journal of antimicrobial agents* 2007;30:477-86.
414. Hernandez-Cruz B, Ponce-de-Leon-Rosales S, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon-Garduno A, Diaz-Jouanen E. Tuberculosis prophylaxis in patients with steroid treatment and systemic rheumatic diseases. A case-control study. *Clinical and experimental rheumatology* 1999;17:81-7.
415. Bocchino M, Matarese A, Sanduzzi A. Current treatment options for latent tuberculosis infection. *The Journal of rheumatology Supplement* 2014;91:71-7.
416. Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2015;29:306-18.
417. Gluck T, Geerdes-Fenge HF, Straub RH, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia as a complication of immunosuppressive therapy. *Infection* 2000;28:227-30.

418. Roblot F, Godet C, Le Moal G, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2002;21:523-31.
419. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, Garland R, Koziel H. Peripheral blood CD4 + T-lymphocyte counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest* 2000;118:712-20.
420. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2001;33:1397-405.
421. Chevrel G, Brantus JF, Sainte-Laudy J, Miossec P. Allergic pancytopenia to trimethoprim-sulphamethoxazole for *Pneumocystis carinii* pneumonia following methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:475-6.
422. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation* : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2009;15:1143-238.
423. Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. *Toxoplasma* prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Current opinion in infectious diseases* 2015;28:283-92.
424. Scatena P, Messina F, Gori S, et al. Visceral leishmaniasis in a patient treated for polyarteritis nodosa. *Clinical and experimental rheumatology* 2003;21:S121-3.
425. Louthrenoo W. Treatment considerations in patients with concomitant viral infection and autoimmune rheumatic diseases. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2015;29:319-42.
426. Prinz JC. Autoimmune-like syndromes during TNF blockade: does infection have a role? *Nature reviews Rheumatology* 2011;7:429-34.
427. Touma Z, Haddad A, Gladman DD, Uleryk EM, Urowitz MB. Skin nontuberculous mycobacterial infection in systemic lupus erythematosus: an unusual skin infection mimicking lupus vasculitis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2013;42:498-506.

ANEXO

Tabla 16: Líneas de tratamiento y dosis respectiva en los pacientes con infección oportunista a lo largo de la miopatía inflamatoria, hasta la infección oportunista y en el mes previo a la misma.

Líneas de tratamiento (*)		A lo largo de la miopatía (**)		Hasta el diagnóstico de la IO (**)		En el mes previo al dx de la IO (**)	
Líneas totales de tratamiento (mediana)		4 (2-6)		2 (1-4)		2 (1-3)	
PD	B: 150-600	100% (18)	83,33% (15)	% 88,9(16)	27,78% (5)	100% (16)	38,89%(7)
	M: 600-1200		11,11% (2)		27,78% (5)		22,22%(4)
	A: 1200-1800		5,56% (1)		37,50% (6)		31,20%(5)
PGCs		38,89% (7)		33,33% (6)		16,70% (3)	
AZA	B: 750-2250	77,78%(14)	28,57% (4)	61,11% (11)	36,36% (4)	33,33% (6)	50,00% (3)
	M: 2250- 4500		57,14% (8)		45,45% (5)		50,00% (3)
	A: 4500- 6000		14,29% (2)		18,18% (2)		0,00% (0)
MM	B: 15000- 30.000	33,33% (6)	33,33% (2)	22,22% (4)	0,00% (0)	11,11% (2)	50,00% (1)
	M:30.000– 60.000		66,67% (4)		100% (4)		50,00% (1)
	A: 60.000 -90.000		0,00% (0)		0,00% (0)		0,00% (0)
CyA	B: 750 -3000	27,78% (5)	0,00% (0)	11,11% (2)	0,00% (0)	11,11% (2)	0,00% (0)
	M: 3000-6000		80,00% (4)		50,00% (1)		100,00% (2)
	A: 6000-9000		20,00% (1)		50,00% (1)		0,00% (0)
FK	B: 15 – 180	38,89% (7)	100,0% (7)	16,67% (3)	100,0% (3)	16,67% (3)	100,0% (3)
	M: 180- 360		0,00% (0)		0,00% (0)		0,00% (0)
	A: 360 – 540		0,00% (0)		0,00% (0)		0,00% (0)
Cys	B: 0-900	27,78% (5)	60,00% (3)	22,22% (4)	50,00% (2)	5,56% (1)	100,0% (1)
	M: 900-1350		40,00% (2)		50,00% (2)		0,00% (0)
	A: 1350 – 1800		0,00% (0)		0,00% (0)		0,00% (0)

Líneas de tratamiento (*)		A lo largo de la miopatía (**)		Hasta el diagnóstico de la IO (**)		En el mes previo al dx de la IO (**)	
HCQ	B: 0-3000	27,78% (5)	0,00% (0)	22,22% (4)	0,00% (0)	5,56% (1)	0,00% (0)
	M: 3000- 6000		80,00% (4)		75,00% (3)		0,00% (0)
	A: 6000-9000		20,00% (1)		25,00% (1)		100,00% (1)
IGIV		72,22% (13)		38,89% (7)		22,22% (4)	
MTX	B: 0- 30	44,44% (8)	37,50% (3)	38,89% (7)	57,14% (4)	11,11% (2)	100,00% (2)
	M: 30- 60		50,00% (4)		28,57% (2)		0,00% (0)
	A: 60- 100		12,50% (1)		14,29% (1)		0,00% (0)
LF	B: 0-150	5,56% (1)	0,00% (0)	5,56% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)
	M: 150-300		0,00% (0)		0,00% (0)		0,00% (0)
	A: 300-600		100% (1)		100% (1)		0,00% (0)
IF		27,78% (5)		22,22% (4)		5,56% (1)	
AD		11,11% (2)		5,56% (1)		5,56% (1)	
ET		16,67% (3)		11,11% (2)		0,00% (0)	
RT		16,67% (3)		11,11% (2)		0,00% (0)	
BIO		38,89% (7)		22,22% (4)		11,11% (2)	
INHPU		83,33% (15)		66,67% (12)		44,44% (8)	
INHCA		61,11% (11)		27,78% (5)		27,78% (5)	
TX		33,33% (6)		16,67% (3)		5,56% (1)	
ARTIC		44,44% (8)		38,89% (7)		11,11% (2)	
TNF		33,33% (6)		22,22% (4)		11,11% (2)	

IO: Infección oportunista. PD: Prednisona. Dosis bajas: 5-20 mg/día (150-600 mg/mes); dosis medias: 20-40 mg/día (600-1.200 mg/mes); dosis altas: 40-60 mg/día (1.200-1.800 mg/mes); PGCs: Pulsos de glucocorticoides. AZA: Azatioprina. Dosis bajas: 25-75 mg/día (750-2250 mg/mes); dosis medias: 75-150 mg/día (2250- 4500 mg/mes); dosis altas: 150-200 mg/día (4500- 6000 mg/mes). MM: Micofenolato Mofetilo. Dosis bajas: 500-1000 mg/día (15000-30.000 mg/mes); dosis medias: 1000-2000 mg/día (30.000 -60.000 mg/mes); dosis altas: 2000-3000 mg/día (60.000-90.000 mg/mes). CyA: Ciclosporina. Dosis bajas: 25-100 mg/día (750 -3000 mg/mes); dosis medias: 100-

200 mg/día (3000-6000 mg/mes); dosis altas: 200-300 mg/día (6000-9000 mg/mes). FK: Tacrolimus. Dosis bajas: 0,5-6 mg/día (15-180 mg/mes); dosis medias: 6-12 mg/día (180- 360 mg/mes); dosis altas: 12-18 mg/día (360-540 mg/mes). Cys: Pulsos ciclofosfamida. Dosis bajas: <900 mg/mes; dosis medias: >900-1350 mg/mes; dosis altas: >1350-1800 mg/mes. HCQ: Hidroxicloroquina. Dosis bajas: <100 mg/día (<3000 mg/mes); dosis medias: >100-200 mg/día (>3000-6000 mg/mes); dosis altas: >200-300 mg/día (>6000-9000 mg/mes). IGIV: Inmunoglobulinas Intravenosas. MTX: Metotexato. Dosis bajas: <7,5 mg/setmana (<30mg/mes); dosis medias: >7,5- 15 mg/día (>30-60 mg/mes); dosis altas: >15- 25 mg/día (>60- 100 mg/mes). LF: Leflunomida. Dosis bajas: <5 mg/día (<150 mg/mes); dosis medias: >5-10 mg/día (>150-300 mg/mes); dosis altas: >10-20 mg/día (>300-600 mg/mes). IF: Infliximab. AD: Adalimumab. ET: Etanercept. RT: Rituximab. BIO: Biológicos. INHPU: Inhibidores de las Purinas. INHCA: Inhibidores de la Calcineurina. TX: tratamiento estándar trasplantes (INHPU+INHCA). ARTIC: tratamiento estándar clínica articular (MTX+ leflunomida). TNF: antiTNF (infliximab, adalimumab, etanercept). (*) División de dosis: B: Bajas; M: Medianas; A: Altas. Todas las dosis están expresadas en mg/mes. (**). Los resultados se expresan en porcentajes y número de pacientes (entre paréntesis) que recibieron cada uno de los tratamientos, de forma global y según las dosis a las que los recibieron. Líneas de tratamiento durante la miopatía inflamatoria, hasta el diagnóstico de IO y en el mes previo.

TESIS DOCTORAL
ADA REDONDO BENITO
2015