



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ**

Διευθυντής ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Π. ΜΠΟΓΔΑΝΟΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΜΥΟΠΑΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ»**

Υπό

Βασιλική Σύρμου

Ιατρό

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2025

© 2025 ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΣΥΡΜΟΥ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ**

Διευθυντής ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Π. ΜΠΟΓΔΑΝΟΣ

**«ASSESSMENT OF THE ROLE OF AUTOANTIGENS AND AUTOIMMUNITY
MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY
MYOPATHIES AND PSORIATIC ARTHRITIS»**

By

Vasiliki Symou

Medical Doctor

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

1^{ος} Εξεταστής Δημήτριος Πέτρου Μπόγδανος (Επιβλέπων)

Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής Χριστίνα Γεωργίου Κατσιάρη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Ρευματολογίας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής Ευτέρπη Ζαφειρίου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής Ευθύμιος Δαρδιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής Παναγιώτης Λιάκος

Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής Θεοδώρα Σιμοπούλου

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας – Ρευματολογίας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής Βασίλειος Σιώκας

Επίκουρος καθηγητής Νευρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ευχαριστίες

Στο τέλος αυτής μου της διαδρομής θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους που στάθηκαν κοντά μου και με βοήθησαν να προχωρήσω...

Θα ήθελα να ευχαριστήσω για την καθοδήγησή τους, την υπομονή και το χρόνο τους τον επιμελητή-Διευθυντή κ. Αλεξίου Ιωάννη, τις καθηγήτριες μου κ. Κατσιάρη Χριστίνα και κ. Σιμοπούλου Θεοδώρα αλλά και τον Ομότιμο καθηγητή κ. Σακκά Λάζαρο.

Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ, οφείλω στον κ. Λιάσκο Χρήστο για όσα με δίδαξε, για το χρόνο που διέθεσε και για τη συμβολή του στο πειραματικό σκέλος της διατριβής.

Τέλος, ευχαριστώ τον καθηγητή μου κ. Μπόγδανο Δημήτριο, που πίστεψε σε μένα και μου έδωσε την ευκαιρία να πραγματοποιήσω αυτό μου το όνειρο.

Για την οικογένειά μου...αισθάνομαι απέραντη ευγνωμοσύνη...τίποτα δεν θα είχε γίνει χωρίς εκείνους, τους χρωστάω τα πάντα!

Σας ευχαριστώ όλους!

Βασιλική Σύρμου

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΜΥΟΠΑΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ»**

ΣΥΡΜΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Δημήτριος Πέτρου Μπόγδανος (Επιβλέπων)

Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών
Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2. Χριστίνα Γεωργίου Κατσιάρη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Ρευματολογίας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή
Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3. Ευτέρπη Ζαφειρίου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Όνομα	Βασιλική Σύρμου
Ημερομηνία Γέννησης	
Τόπος Γέννησης	
Εθνικότητα	Ελληνική
Οικ.Κατάσταση	
Διεύθυνση	Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων (Υπηρεσία Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)
Τηλ.	
Email	

Εκπαίδευση

3/2022 έως τώρα	Υποψήφια διδάκτωρ Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2021-2024	4 ^ο Διαπανεπιστημιακό Πρόγραμμα εκπαίδευσης στη Ρευματολογία Βαθμός 78,73
2019-2021	Μεταπτυχιακό δίπλωμα (MSc) στο Διαβήτη, South Wales University
7/2019	Membership of the Royal College of Physicians Exams Part 2 UK
1/2019	Membership of the Royal College of Physicians Exams Part 1 UK
2008-2014	Πτυχίο Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Βαθμός «Λίαν Καλώς» (8,35/10)
2013-2014	Συμμετοχή στο Ευρωπαϊκό πρόγραμμα Erasmus -Κλινική άσκηση στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Κολωνίας (Γερμανία), Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Κολωνίας
2005-2008	Απολυτήριο Λυκείου Βαθμός 19,7/20

Επαγγελματική και κλινική εμπειρία

4/2021 έως σήμερα	Ειδικευόμενη Ρευματολογίας, Πανεπιστημιακή Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας Π.Γ.Ν.Α.
8/2019- 2/2021	Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας (North Eastern Deanery) στο Ηνωμένο Βασίλειο (James Cook University Hospital, Darlington Memorial Hospital)
12/2018- 8/2019	Ειδικευόμενη Εντατικής Θεραπείας στο James Cook University Hospital, Middlesbrough
6/2018-12/2021	Ειδικευόμενη Εντατικής Θεραπείας στο Royal Free Hospital, London
11/2017-5/2018	Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Δομοκού (Π.Ι. Ομβριακής)
5/2015-8/2017	Ειδικευόμενη Εσωτερικής Παθολογίας, Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Π.Γ.Ν.Α.
11/2014-5/2015	Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου στο Κέντρο Υγείας Δομοκού
7/2014-11/2014	Clinical attachment στη Πανεπιστημιακή Μονάδα εντατικής θεραπείας στο Π.Γ.Ν.Η.
7/ 2011- 8/2011	Rotation programme in Biochemistry, Laboratory of Prof. Farmer, Boston University Medical School, USA
9/2010- 2/2010	Συμμετοχή στη διδασκαλία του Εργαστηρίου Ανατομίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης (Καθ. κος Τζανακάκης και Καθ. κος Τσιαούσης)
7/ 2010	Εργαστηριακή συμμετοχή στην ερευνητική ομάδα της Κυστικής Ίνωσης Prof. Mycek, Motol University Hospital, Medical Faculty Charles University of Prague, Czech Republic.
7/2008	Εκπαίδευση στις βασικές εργαστηριακές τεχνικές στα πλαίσια προετοιμασίας της εθνικής ομάδας Βιολογίας για τη

συμμετοχή στην παγκόσμια μαθητική Ολυμπιάδα ,ΕΚΠΑ
Αναπληρώτρια Καθ. κα Κόλια

Συμμετοχή σε επαγγελματικά Σωματεία

7/2014 έως σήμερα	Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Λάρισας και Πανελλήνιου Ιατρικού Συλλόγου
4/2018-2/2021	Μέλος του General Medical Council UK (full registration with licence to practice)
8/2019- σήμερα	Επικουρικό Μέλος του Royal College of Physicians UK
2021- σήμερα	Μέλος της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας
10/2024 -σήμερα	Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Ανοσολογίας

Διακρίσεις

2008	1η θέση στον Πανελλήνιο Μαθητικό Διαγωνισμό Βιολογίας και συμμετοχή στην 19η Διεθνή Μαθητική Ολυμπιάδα Βιολογίας (Βομβάη Ινδία)
2007	5η θέση στον Πανελλήνιο Μαθητικό Διαγωνισμό Χημείας

Εκπαιδευτικά Σεμινάρια

- 5th Online Course on Imaging in RMDs
- 13th EULAR Course on Capillaroscopy and Microcirculation in RMDs 2024 June 2024
- 1st EULAR Online Course on Capillaroscopy and Microcirculation May 2024
- 9th International Musculoskeletal Ultrasound Course- Intermediate Level (EULAR endorsed) December 2023
- 8th International Musculoskeletal Ultrasound Course -Basic Level (EULAR endorsed) December 2022
- 10th EULAR Online Introductory Ultrasound Course June 2022
- 5TH Thoracic Ultrasound in the assessment of the acutely unwell patient
- 15th Ultrasound for Intensive Care Course, London 2018

- Advanced Life Support, European Resuscitation Council, Larissa 2019
- Advanced Life Support, European Resuscitation Council, Heraklion 2014
- Stroke and TIA Assessment Training course, Middlesbrough 2019
- Procedural Skills for Medical Trainees, Glasgow 2019
- Teach the Teacher online distance-learning course, Oxford Medical 2019
- CT/ST Medical interview course, London 2019
- HDU Course, Edinburgh 2019
- Σεμινάριο Λιπιδολογίας 2017-2018(1 έτος) από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης
- Educational Seminars on Strokes 2016 – 2017 Hellenic (Greek) Stroke Associatio

Διδακτικό έργο

2023-2024	Εκπαιδεύτρια στο κλινικό Φροντιστήριο του μαθήματος της Προπαιδευτικής Παθολογίας (5 ^ο εξάμηνο Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας) Καθηγήτρια κα Ρηγοπούλου
2023-2024	Εκπαιδεύτρια στο κλινικό Φροντιστήριο του μαθήματος της Παθολογίας Ι (6 ^ο εξάμηνο Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας) Καθηγητής κος Μακαρίτης
2014-2015	Εθελοντική εργασία ως διδάσκουσα Ανατομίας στο παράρτημα του Ερυθρού Σταυρού Λάρισας
2011	Συμμετοχή στη διδασκαλία του Εργαστηρίου Ανατομίας, Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης (Καθ. κ. Τζανακάκης και Καθ. κ. Τσιαούσης)

Συγγραφή Κεφαλαίου Βιβλίου

Basic Physiology for surgical cases – Shock. In the Coursebook of the course
“Essential Skills in the management of Surgical cases.” Athens 2014

EPEYNHTIKO EPTO

1. Pardali EC, Kontouli KM, Gkouvi A, Tsakmaki IA, Patrikiou E, Karapli M, Liaskos C, Liapis NM, Syrmou V, Alexiou I, Simopoulou T, Papadopoulou SK, Katsiari CG, Zafiriou E, Goulis DG, Bogdanos DP, Grammatikopoulou MG Screening and diagnosis of sarcopenia in rheumatic and musculoskeletal diseases: findings from a cross-sectional study *Rheumatol Int.* 2025 Feb 28;45(3):67. doi: 10.1007/s00296-025-05821-7.
2. Ntavari N, Mavrovounis G, Gravani A, Syrmou V, Roussaki AV, Zafiriou E, Pantazopoulos I. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Hyaluronic Acid Knee Injection: A Case Report *J Emerg Nurs.* 2025 Jan;51(1):20-26. doi: 10.1016/j.jen.2024.08.005.
3. Syrmou V., Liaskos C., Ntavari N., Mitsimponas K., Simopoulou T., Alexiou I., Vlychou M., Katsiari C.G., Bogdanos D.P. (2023) COVID-19 vaccine-associated myositis: a comprehensive review of the literature driven by a case report *Immunol Res* 71(4):537-546. doi: 10.1007/s12026-023-09368-2. Epub 2023 Mar 16.
4. Syrmou V., Grammatikopoulou M.G., Bogdanos D.P., Mitsimponas K.T. (2023) Temporomandibular joint disorders in seronegative spondyloarthritis: what a rheumatologist needs to know? *Rheumatologia* 61(5):375-388. doi: 10.5114/reum/173078. Epub 2023 Oct 31
5. Grammatikopoulou M.G., Gkiouras K., Syrmou V., Vassilakou T., Simopoulou T., Katsiari C.G., Goulis D.G., Bogdanos D.P. (2023) Nutritional Aspects of Juvenile Idiopathic Arthritis: An A to Z for Dietitians *Children (Basel)* 10(2):203. doi: 10.3390/children10020203.
6. Grammatikopoulou M.G., Syrmou V., Lioliopoulou M.L., Gkiouras K., Simopoulou T., Katsiari C.G., Vassilakou T., Bogdanos D.P. (2023) Anorexia Nervosa in Juvenile

Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Causality Dilemma (2023) Children (Basel)7;10(4):697. doi: 10.3390/children10040697.

7. Ntavari N, Syrmou V, Turlakopoulos K, Malli F, Gerogianni I, Roussaki AV, Zafiriou E, Ioannou M, Tziastoudi E, Gourgoulialis KI, Pantazopoulos I. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis: Case Report and Review of the Literature Medicina (Kaunas) 2023 Oct 2;59(10):1758. doi: 10.3390/medicina59101758.
8. Syrmou V, Simopoulou T, Bogdanos DP, Alexiou I. Saddle Nose with Recurrent Sinusitis and Arthralgias: a Not-to-lose Diagnosis Mediterr J Rheumatol2022 Mar 31;33(1):91.doi: 10.31138/mjr.33.1.91. eCollection 2022 Mar.
9. Syrmou V, Koutalos AA, Karapli M, Alexiou I, Bogdanos DP, Katsiari CG, Simopoulou T. Giant Hip Synovial Cyst Causing Deep Vein Thrombosis and Femoral Head Osteonecrosis in a Rheumatoid Arthritis Patient Mediterr J Rheumatol2022 Sep 30;33(3):328-332. doi: 10.31138/mjr.33.3.328. eCollection 2022 Sep
10. Syrmou V., Liaskos C., Patrikiou E., Alexiou I., Simopoulou T., Katsiari CG., Bogdanos D.P., Clinical Profile and Outcomes in Anti-TIF1γ Positive Idiopathic Inflammatory Myositis Patients: A Greek Cohort Study Mediterranean Journal of Rheumatology <https://doi.org/10.31138/mjr.300525.iao>

Έχουν γίνει δεκτά προς δημοσίευση τα κάτωθι:

Sakkas L.I., Katsiari CG., Syrmou V., Chikanza I.C. CAR-T cells in systemic sclerosis, Clinical Rheumatology

Αναρτημένες Ανακοινώσεις

Syrmou V., Simopoulou T., Liaskos C., Rali S., Vlychou M., Bogdanos D.P. Inflammatory Myositis after COVID-19 mRNA vaccination: a case report and review of the literature (Poster 038) 13th International Congress on Autoimmunity (AUTO 2022), Athens, Greece, 10-13 June 2022

Syrmou V., Liaskos C., Kourkouni E., Patrikiou E., Liapis N.M., Karapli M., Simopoulou T., Alexiou I., Katsiari C., Bogdanos D.P. Cancer associated myositis and its association with myositis related autoantibodies in patients with

idiopathic inflammatory myositis: a single centre experience (Poster 173) 13th International Congress on Autoimmunity (AUTO 2022), Athens, Greece, 10-13 June 2022

Syrmou V., Simopoulou T., Patrikiou E., Liaskos C., Ntavari N., Alexiou I., Katsiari C., Bogdanos D.P. Idiopathic Inflammatory Myositis associated to malignancy: a single centre experience (the Larissa experience) 4th Plythematic Panhellenic Congress of Autoimmune Diseases, Rheumatology and Clinical Immunology Lefkada Greece, 9-11 September 2022

Syrmou V. Simopoulou T., Liaskos C., Alexiou I., Patrikiou E., Ntavari N., Kourkouni E., Katsiari C., Sakkas L., Bogdanos D. Retrospective study in patients with idiopathic inflammatory myositis and malignancies POS AA107 28th Hellenic Rheumatology Congress by Hellenic Rheumatology Association Greece December 2022

Syrmou V. Simopoulou T., Liaskos C., Alexiou I., Patrikiou E., Ntavari N., Kourkouni E., Katsiari C., Sakkas L., Bogdanos D. Retrospective study in patients with idiopathic inflammatory myositis and malignancies POS AA107 28th Hellenic Rheumatology Congress by Hellenic Rheumatology Association Greece December 2022

POS1345 Syrmou V., Simopoulou T., Alexiou I., Gkouvi A., Karapli M., Liapis N.M., Karasavvidou F., Katsiari C., Bogdanos D. Overlap of systemic sclerosis and ANCA associated glomerulonephritis EULAR 2024 June Vienna, Austria

AAO4 Ntavari N., Syrmou V., Zafeiriou E., Bogdanos D. Dermatomyositis as paraneoplastic manifestation in a patient with lung adenocarcinoma Poster AAO4 in 2nd International Congress in Dermatology and Venereology Greece October 2024

POS 426 Syrmou V., Liaskos C., Simopoulou T., Katsiari C., Bogdanos D. Anti-Transcriptional Intermediary Factor 1 γ (TIF-1 γ) Antibody positive cases of inflammatory Myositis (IIM): A single centre experience accepted for e-Poster Viewing in the 8th international congress on controversies in rheumatology and autoimmunity CORA 2025 Italy March 2025

POS 165 Syrmou V., Bogdanos D., Woman with concurrent Violaceous Ulcerated nasal skin lesion and Raynaud phenomenon: Where TH1 and TH2 response coexist accepted for e-poster viewing in the 8th international congress on controversies in rheumatology and autoimmunity CORA 2025 Italy March 2025

Poster 2-154 Syrmou V., Sakkas L.I., Bogdanos D.P., Katsiari CG., An Unusual Case of Lymphocytic Enterocolitis and vasculitis as the initial manifestation of SLE 16th

International Congress on Systemic Lupus Erythematosus LUPUS 2025 Toronto
May 2025

ABS0384 Syrmou V., Syrmos G., Tsiamalou P., Simopoulou T., Katsiari CG.,
Bogdanos D.P. Infection Risk in Rheumatology patients receiving
Immunosuppressive treatment: a single center one-year observational study
EULAR 2025 , June Spain Barcelona

Συμμετοχή ενεργά ως μέλος της ερευνητικής ομάδας στα εξής ερευνητικά προγράμματα/
κλινικές μελέτες της κλινικής Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας ΠΓΝ Λάρισας

1. «Μελέτη για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια ερευνητικού φαρμάκου στη θεραπεία του μέτριας βαρύτητας έως βαρέως ενεργού συστηματικού ερυθηματώδους λύκου».
2. Μελέτη για την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και ανεκτικότητας του daxdilimab σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη
3. Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 2/3, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του belimumab χορηγούμενου υποδόρια σε ενήλικες με διάμεση πνευμονοπάθεια που σχετίζεται με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)
4. Μια μελέτη φάσης IIa, τυχαιοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του enpatoran σε συμμετέχοντες με δερματομυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα που λαμβάνουν την καθιερωμένη φροντίδα

Ξένες Γλώσσες

- Αγγλικά :University of Michigan Certificate of Proficiency in English, IELTS score 7,5/9
- Γερμανικά : Zentrale Mittelstufenprüfung

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	21
Abstract	24
Συνομεύσεις	27
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ	29
Ταξινόμηση και Ιστορική Αναδρομή	29
Κριτήρια EULAR/ACR 2017 στην Ταξινόμηση IIM	35
Είσοδος των αυτοαντισωμάτων στην διαγνωστική και κλινική πρακτική	38
Αυτοαντισώματα στη μυοσίτιδα	40
Αυτοαντισώματα ειδικά της μυοσίτιδας (Myositis specific autoantibodies)	41
Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 autoantibodies(anti-MDA5)	41
Anti-transcriptional intermediary factor 1 autoantibodies	43
Anti-Nuclear Matrix Protein 2 autoantibodies	44
Αυτοαντισώματα έναντι του Mi-2 (Anti-Mi-2)	45
Anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme autoantibodies(anti-SAE)	46
Αντισώματα για την Immune Mediated Necrotizing Myopathy (IMNM)	46
Αυτοαντισώματα έναντι του σωματιδίου αναγνώρισης σήματος (Anti-SRP)	47
Αντισώματα έναντι συνθετασών	48
Αντισώματα σχετιζόμενα με τη μυοσίτιδα	50
Αυτοαντισώματα έναντι PM/Scl (Anti-PM/Scl)	50
Αυτοαντισώματα έναντι της U1-ριβονουκλεοπρωτεΐνης (Anti-U1RNP)	51
Anti-SSA (Ro60, Ro52) και Anti-SSB (La) αντισώματα	52

Anti-Ku αυτοαντισώματα	53
Δερματομυοσίτιδα	53
Δερματική προσβολή	53
Βιοψία δέρματος	55
Βιοψία μυός	55
Πολυμυοσίτιδα	56
Μυοσίτιδα εξ εγκλείστων (IBM)	56
Ανοσοεπαγόμενη Νεκρωτική Μυοπάθεια (Immune Mediated Necrotizing Myopathy)	58
Μυοσίτιδα στα πλαίσια συνδρόμου επικάλυψης	60
Σύνδρομο Αντισυνθετάσης (Antisynthtase Syndrome-ASS)	61
Συμμετοχή του αναπνευστικού	63
Κλινική Εικόνα	63
Απεικονιστικά Ευρήματα	68
Παράγοντες κινδύνου για ILD -σχετιζόμενη με IIM	70
Συμμετοχή της Καρδιάς στις IIM	71
Μυοκαρδίτιδα	73
Διαταραχές αγωγιμότητας	74
Περικαρδίτιδα	75
Πνευμονική Υπέρταση	75
Παράγοντες κινδύνου για καρδιακή συμμετοχή	76
Συμμετοχή του Γαστρεντερικού	76
Επιδημιολογία	77
Θνητότητα	79

Παθοφυσιολογία / παθογένεια	80
Ο ρόλος των Ιντερφερονών	80
Γενετικοί παράγοντες	82
Περιοχή του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (HLA)	82
Μη-HLA Γενετικοί Παράγοντες	82
Αλληλεπίδραση Γενετικών και Περιβαλλοντικών Παραγόντων	83
Συσχέτιση Γενετικών Παραγόντων με Αυτοαντισώματα	83
Μελέτες Συσχέτισης Γονιδιώματος (GWAS)	83
Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου	84
Υπεριώδης Ακτινοβολία	84
Ηλιακό έγκαυμα	86
Περιβαλλοντική μόλυνση	87
Έλλειψη βιταμίνης D	88
Κάπνισμα	89
Στατίνες	90
Εποχικότητα και Λοιμώξεις	93
COVID-19	97
Εμβόλια	101
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	 103
ΣΚΟΠΟΣ	103
ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	104
Υλικά-Εξοπλισμός	104
Πλαστικά και αναλώσιμα	104
Μηχανήματα και εργαλεία	104
Εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες (kit)	105
Βιολογικό Υλικό	106
Μέθοδοι	107
Γραμμική Ανοσοαποτύπωση (Line blotting)-Πρωτόκολλο EUROIMMUN	107
Προσδιορισμός ANA με την μέθοδο έμμεσου ανοσοφθορισμού (indirect immunofluorescence, IIF)	108
Στατιστική ανάλυση	109

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3°

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΟΡΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΝΟΣΟ ΜΕ ΤΑ ΝΟΣΟΕΙΔΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΙΣ IIM	111
--	-----

Μέθοδος	111
---------	-----

Αποτελέσματα	112
--------------	-----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4°

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΜΥΟΣΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ SARS-COV-2	113
---	-----

Εισαγωγή	113
----------	-----

Παρουσίαση Περιστατικού	114
-------------------------	-----

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	118
------------------------------	-----

Μέθοδοι	118
---------	-----

Αποτελέσματα	119
Συμπεράσματα	127
Εξέλιξη περιστατικού	127
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο	
IIM ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ	129
Εισαγωγή	129
Υλικά και μέθοδοι	130
Στατιστική Ανάλυση	132
Αποτελέσματα	133
Ηλικία και φύλο	133
Υπότυποι νόσου	133
Αυτοαντισώματα	135
Δερματική συμμετοχή	137
Πνευμονική συμμετοχή	138
Μυϊκή συμμετοχή	139
Δυσκολία στην κατάποση και αλλοιώσεις φωνής	139
Καρδιακή συμμετοχή, αρθρίτιδα και αρθραλγίες	140
Συνοδά νοσήματα	140
Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων	141
Τύποι κακοήθειας	141
Χρονισμός διάγνωσης μυοσίτιδας και κακοήθειας	142
Θεραπεία	143
Συζήτηση	146

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΑΝΤΙ-TIF1Γ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑ -ΟΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΗΝ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΙΙΜ- Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ. 151

Εισαγωγή 151

Στατιστική Ανάλυση 155

Αποτελέσματα 156

Ηλικία και φύλο 156

Κακοήθεια 156

Υπότυπος Μυοσίτιδας 157

Δερματική συμμετοχή 158

Μυϊκή Συμμετοχή 158

Πνευμονική Συμμετοχή 158

Δυσφαγία και Διαταραχές Φωνής 158

Συννοσηρότητες 158

Εργαστηριακές Παράμετροι 159

Επιβίωση 159

Αντιμετώπιση 159

Συζήτηση 159

ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 167

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 170

Περίληψη

Η παρούσα εργασία εξετάζει το ρόλο των νοσοειδικών αυτοαντιγόνων και αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Μυοσιτίδες στην παθογένεια της ψωριασικής αρθρίτιδας και των ΙΙΜ σε ελληνικό πληθυσμό.

Στο Γενικό μέρος διενεργήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση εκτενής σχετικά με τα νοσοειδικά αυτοαντιγόνα και αυτοαντισώματα και τον πιθανό ρόλο τους στην παθογένεια των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων καθώς και τη συσχέτιση τους με συγκεκριμένα κλινικά σύνδρομα και προσβολή οργάνων στόχων. Τα ανωτέρω αντισώματα φαίνεται να αποκτούν μεγαλύτερο ρόλο στη διαγνωστική των Ιδιοπαθών φλεγμονωδών Μυοσιτίδων. Στον ορό ασθενών με ψωριασική νόσο ανιχνεύονται αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) σε ικανό ποσοστό. Ωστόσο, ο στόχος των αντιπυρηνικών αντισωμάτων παραμένει σε μεγάλο ποσοστό άγνωστος. Για το λόγο αυτό, διερευνήθηκε αν τα νοσοειδικά αυτοαντιγόνα και αυτοαντισώματα των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Μυοσιτίδων αποτελούν το στόχο των ANA.

Πειραματικό μέρος

Στον ορό ασθενών με ψωριασική νόσο ανιχνεύονται ANA σε υψηλά ποσοστά. Ωστόσο, τα αυτοαντισώματα που σχετίζονται με ΙΙΜ δεν ανιχνεύονται σε αυτούς τους ασθενείς, και επομένως δεν προσφέρουν διαγνωστική αξία όσον αφορά την ερμηνεία των ANA στην ψωριασική νόσο. Η συχνότητα των ANA αγγίζει το 40,6% ωστόσο δεν διεπιστώθη αντιδραστικότητα για κανένα από τα νοσοειδικά αντιγόνα και αντισώματα των ΙΦΜ. Για το λόγο αυτό το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάστηκε στη διερεύνηση του ρόλου των ανωτέρων αντισωμάτων στην παθογένεια και τους μηχανισμούς αυτοανοσίας των ΙΙΜ.

Σε δεύτερη φάση, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση περιστατικών φλεγμονώδους μυοσίτιδας μετά από εμβολιασμό για COVID-19 με αφορμή περιστατικό που νοσηλεύτηκε στην κλινική μας. Σε 49 περιπτώσεις που εντοπίστηκαν (μέση ηλικία 56,5 ετών, 59% γυναίκες), το 70% είχε λάβει mRNA εμβόλιο. Η μυϊκή προσβολή ήταν η συχνότερη εκδήλωση (79,5%), ενώ δερματικές αλλοιώσεις και διάμεση πνευμονοπάθεια παρατηρήθηκαν στο 53% και 34,6% αντίστοιχα, κυρίως σε λήπτες mRNA εμβολίων. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλάμβανε κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες και ανοσοκατασταλτικά. Παρότι η αιτιολογική συσχέτιση με τον εμβολιασμό παραμένει αμφιλεγόμενη μεταξύ των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών συγκαταλέγονται η διασταυρούμενη αντίδραση επιτόπων του ιού με μόρια του ξενιστή, ο μοριακός μιμητισμός και το bystander effect . Η συνολική αξιολόγηση των περιστατικών αναδεικνύει την ανάγκη για συστηματική παρακολούθηση και επιδημιολογική επαγρύπνηση για τις νέες περιπτώσεις μυοσίτιδας στην εποχή μετά την πανδημία COVID-19. Τέλος το ενδεχόμενο παρανεοπλασματικής εκδήλωσης θα πρέπει να εκτιμάται ακόμα και σε ασθενείς όπου η εκδήλωση της ΙΦΜ βρίσκεται σε χρονική εγγύτητα προς τον εμβολιασμό έναντι του SARS-COV2.

Στο δείγμα 113 ασθενών ελληνικού πληθυσμού με ΙΙΜ (2001–2024) που παρακολουθείται στο νοσοκομείο μας, αναζητήθηκαν, κατεγράφησαν και μελετήθηκαν οι περιπτώσεις CAM που υπολογίστηκαν στο 22,1% των περιπτώσεων. Η μεγαλύτερη ηλικία και η παρουσία δερματομυοσίτιδας σχετίστηκαν με CAM. Ισχυρός παράγοντας κινδύνου ήταν η παρουσία anti-TIF1γ αντισωμάτων (OR: 6,9, $p < 0.001$), ενώ τα anti-Jo1 προσέφεραν προστασία (OR: 0.13). Οι βλατίδες Gottron , το σημείο του ηλιοτροπίου και το Holster sign σχετίζονταν θετικά με CAM, ενώ η παρουσία Raynaud, ILD και NSIP εμφάνιζαν

προστατευτικό ρόλο. Οι συχνότερες κακοήθειες ήταν του μαστού, των ωοθηκών και των πνευμόνων. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία συστηματικού ογκολογικού ελέγχου στους ασθενείς με IIM.

Ειδική ανάλυση της υποομάδας των anti-TIF1γ θετικών ασθενών ανέδειξε έντονη συσχέτιση με δερματομυοσίτιδα (95%) και σοβαρότερη δερματική συμμετοχή (μέσο CDASI 27,35 έναντι 14 στους αρνητικούς, $p=0.0015$). Η συχνότητα κακοηθειών ήταν σημαντικά αυξημένη (60% έναντι 20,4%, $p=0.001$), ενώ η επιβίωση ήταν μειωμένη (55,7% έναντι 82,6%, $p<0.001$). Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα δυσφαγίας, ενώ η ILD ήταν λιγότερο συχνή. Τα αποτελέσματα αυτά καθιστούν τα anti-TIF1γ αντισώματα δείκτη ενός ιδιαίτερου φαινοτύπου IIM με αυξημένο ογκολογικό κίνδυνο και κακή πρόγνωση.

Συνολικά, η μελέτη αναδεικνύει τη διαγνωστική και προγνωστική αξία συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων και αυτοαντιγόνων και υπογραμμίζει τη σημασία του έγκαιρου και εξατομικευμένου ελέγχου για κακοήθεια στους ασθενείς με IIM.

TITLE

“ASSESSMENT OF THE ROLE OF AUTOANTIGENS AND AUTOIMMUNITY MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES AND PSORIATIC ARTHRITIS.”

Abstract

This study examines the role of myositis-specific autoantigens and autoantibodies associated with Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIM) in the pathogenesis of psoriatic arthritis and IIM in a Greek population.

General Section

An extensive literature review was conducted on myositis-specific autoantigens and autoantibodies and their potential role in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases, as well as their association with specific clinical syndromes and target organ involvement. These antibodies appear to play an increasingly important role in the diagnosis of Idiopathic Inflammatory Myopathies. Antinuclear antibodies (ANA) are detected in a significant proportion of patients with psoriatic disease. However, the specific targets of ANA remain largely unknown. For this reason, it was investigated whether the myositis-specific autoantigens and autoantibodies of IIM could represent ANA targets.

Experimental Section

ANA are detected at high rates in the serum of patients with psoriatic disease. However, autoantibodies associated with IIM are not detected in these patients and thus do not offer diagnostic value regarding the interpretation of ANA in psoriatic disease. ANA frequency reached 40.6%, yet no reactivity was observed against any of the myositis-

specific antigens and antibodies. Therefore, researchers focused on the role of these antibodies in the pathogenesis and autoimmune mechanisms of IIM.

In a second phase, a literature review was conducted on cases of inflammatory myositis following COVID-19 vaccination, prompted by a case hospitalized in our clinic. In 49 identified cases (mean age 56.5 years, 59% female), 70% had received an mRNA vaccine. Muscle involvement was the most frequent manifestation (79.5%), while skin lesions and interstitial lung disease (ILD) were observed in 53% and 34.6% of cases, respectively—mostly in mRNA vaccine recipients. Treatment approaches included corticosteroids, immunoglobulins, and immunosuppressants. Although the causal relationship with vaccination remains controversial, potential pathogenic mechanisms include cross-reactivity between viral and host epitopes, molecular mimicry, and the bystander effect. The overall evaluation of cases highlights the need for systematic monitoring and epidemiological vigilance regarding new cases of myositis in the post-COVID-19 pandemic era. Lastly, the possibility of a paraneoplastic manifestation should be considered even in patients where IIM onset closely follows SARS-CoV-2 vaccination.

Cohort Analysis

In a cohort of 113 Greek patients with IIM (2001–2024) monitored in our hospital, cancer-associated myositis (CAM) cases were identified, recorded, and studied, accounting for 22.1% of cases. Older age and the presence of dermatomyositis were associated with CAM. A strong risk factor was the presence of anti-TIF1 γ antibodies (OR: 6.9, $p < 0.001$), while anti-Jo1 antibodies appeared protective (OR: 0.13). Gottron's papules, heliotrope rash, and Holster sign were positively associated with CAM, whereas Raynaud's

phenomenon, ILD, and NSIP had a protective role. The most frequent malignancies were breast, ovarian, and lung cancers. The findings underscore the importance of systematic oncological screening in IIM patients.

Subgroup Analysis

A focused analysis of the anti-TIF1 γ -positive subgroup revealed a strong association with dermatomyositis (95%) and more severe skin involvement (mean CDASI score 27.35 vs 14 in negatives, $p=0.0015$). Malignancy frequency was significantly higher (60% vs 20.4%, $p=0.001$), and survival was lower (55.7% vs 82.6%, $p<0.001$). Additionally, dysphagia was more frequent, whereas ILD was less common. These results establish anti-TIF1 γ antibodies as markers of a distinct IIM phenotype with increased cancer risk and poor prognosis.

Conclusion

Overall, the study highlights the diagnostic and prognostic value of specific autoantibodies and autoantigens and emphasizes the importance of timely and individualized cancer screening in patients with IIM.

Συντομογραφίες

IIM	Idiopathic Inflammatory myopathies- Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες
ILD	Interstitial Lung Disease -Διάμεση Πνευμονοπάθεια
DM	Dermatomyositis-Δερματομυοσίτιδα
PM	Polymyositis- Πολυμυοσίτιδα
IBM	Inclusion Bodies Myositis- Μυοσίτιδα εξ εγκλείστων
IMNM	Immune-Mediated Necrotizing Myopathy- Ανοσοεπαγόμενη Νεκροτική Μυοπάθεια
ARS	Anti-synthetase syndrome- σύνδρομο αντοσυνθετάσης
OM	Overlap Myositis- Μυοσίτιδα στα πλαίσια συνδρόμου επικάλυψης
MSA	Myositis Specific Autoantibodies- Αντισώματα ειδικά Μυοσίτιδας
MAA	Myositis Associated Autoantibodies- Αντισώματα σχετιζόμενα με μυοσίτιδα
CAM	Cancer Associated Myositis- Μυοσίτιδα σχετιζόμενη με κακοήθεια
TIF1	Transcription Intermediary factor1
TGFβ	Tumour Growth Factor β
CDASI	Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index
MRI	Magnetic Reasoning Imaging – Μαγνητική Τομογραφία
EMG	Electromyogram- Ηλεκτρομυογράφημα
MMT-8	Manual Muscle Test-8
CPK	Creatine Phosphokinase – κρεατινική φωσφοκινάση
FVC	Forced Vital Capacity- βίαιη ζωτική χωρητικότητα
NSIP	Non-specific Interstitial Pneumonia-Μη ειδική διάμεση Πνευμονία

UIP	Usual Interstitial Pneumonia- Συνήθης Διάμεση Πνευμονία
HTN	Hypertension- Υπέρταση
CKD	Chronic Kidney Disease- Χρόνια Νεφρική Νόσος
SD	Standard Deviation- Τυπική απόκλιση
PAD	Peripheral Arterial Disease- Περιφερική Αρτηριακή Νόσος
CAD	Coronary Artery Disease- Στεφανιαία Νόσος
LDH	Lactate Dehydrogenase- Γαλακτική Αφυδρογονάση
WBC	White Blood Cells - Λευκά αιμοσφαίρια
Hb	Haemoglobin- Αιμοσφαιρίνη
CRP	C-Reactive Protein- C αντιδρώσα πρωτεΐνη
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate- Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

Εισαγωγή στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες

Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες (Idiopathic Inflammatory Myopathies -IIM), επίσης γνωστές ως μυοσίτιδες, αποτελούν μια ετερογενή ομάδα αυτοάνοσων διαταραχών που συνήθως χαρακτηρίζονται από χρόνια φλεγμονή των μυών με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, κυμαινόμενη απόκριση στη θεραπεία και ποικίλη πρόγνωση. Η μυϊκή αδυναμία, η μειωμένη αντοχή στην κόπωση και οι μυαλγίες είναι συχνά και κοινά συμπτώματα, αλλά οι εξωμυϊκές εκδηλώσεις, όπως το δερματικό εξάνθημα, η αρθρίτιδα, η διάμεση πνευμονοπάθεια (Interstitial Lung Disease -ILD) , η δυσκαταποσία και η καρδιακή συμμετοχή, επίσης μπορούν να παρατηρηθούν στα πλαίσια της νόσου, υπογραμμίζοντας τη συστηματική φλεγμονώδη φύση αυτών των διαταραχών . ¹

Ο όρος «ιδιοπαθής» χρησιμοποιείται επειδή η ακριβής αιτιολογία των νοσημάτων αυτών δεν είναι πλήρως κατανοητή έως και σήμερα οπότε και δεν μπορεί να αποδοθεί σε κάποιο αίτιο. Παρά την άγνωστη αιτιολογία, είναι ευρέως αποδεκτό πως αυτοάνοσοι μηχανισμοί διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. ² Το ανοσοποιητικό σύστημα με τους μηχανισμούς τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας ενεργοποιείται υπό ορισμένες συνθήκες στοχεύοντας τους μύες ή /και άλλα όργανα στόχους οδηγώντας στη χρόνια εκφύλιση τους.²⁻⁵

Σε ορισμένους ασθενείς, οι εξωμυϊκές εκδηλώσεις κυριαρχούν στην κλινική εικόνα και η μυϊκή αδυναμία μπορεί να απουσιάζει, καθιστώντας τη διάγνωση ιδιαίτερα απαιτητική.

Αυτές οι εξωμυϊκές εκδηλώσεις μπορεί συχνά να καθορίσουν την πρόγνωση, αλλά και τη συνολική θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς.

Ταξινόμηση

Ιστορικά, η πολυμυοσίτιδα (polymyositis-PM) ήταν η γενική ονομασία για αυτές τις διαταραχές. Το 1863, εντοπίστηκε μια υποομάδα της νόσου με δερματικό εξάνθημα, η οποία ονομάστηκε δερματομυοσίτιδα (dermatomyositis-DM). ¹ Ο κλινικός ορισμός της PM και της DM προτάθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1950. ⁶ Το πρώτο σύνολο σύγχρονων κριτηρίων για τις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες (IIM) αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1970 από τους Medsger et al. ⁷ και DeVere και Bradley ⁸ ωστόσο το 1975, οι Bohan και Peter ^{9,10} διαχώρισαν τις IIM σε πολυμυοσίτιδα (PM) και δερματομυοσίτιδα (DM) και πρότειναν κριτήρια για τον ορισμό τους, τα οποία περιλαμβάνουν:

A Εγγύς και συμμετρική μυϊκή αδυναμία της πυελικής και ωμικής ζώνης, των πρόσθιων καμπτήρων του αυχένα, εξελισσόμενη σε διάστημα εβδομάδων έως μηνών, με ή χωρίς δυσφαγία ή προσβολή των αναπνευστικών μυών.

B Αυξημένα επίπεδα μυϊκών ενζύμων στον ορό: κρεατινική κινάση (CPK), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) και αλδολάση.

Γ. Μυοπαθητικό πρότυπο στο Ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) χαρακτηριστικό για μυοπάθεια (βραχείς και μικροί κινητικοί μονάδες, ινιδισμοί, θετικά αιχμηρά κύματα, ευερεθιστότητα κατά την εισαγωγή της βελόνας και επαναλαμβανόμενη εκφόρτιση υψηλής συχνότητας).

Δ Βιοψία μυός που εμφανίζει νέκρωση, φαγοκυττάρωση, αναγέννηση, περιφασική ατροφία, περιαγγειακό φλεγμονώδες εξίδρωμα.

Ε Τυπικές δερματικές αλλοιώσεις:

(1) Εξάνθημα τύπου ηλιοτρόπιου με περιοβολικό οίδημα και ιώδες ερύθημα.

(2) Σημείο Gotttron: αγγειίτιδα στον αγκώνα, τις μετακαρποφαλαγγικές και τις εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις.

Διαγνωστικά κριτήρια για Πολυμυοσίτιδα PM:

Βέβαιη διάγνωση – όλα τα Α–Δ.

Πιθανή διάγνωση – οποιαδήποτε τρία από Α–Δ.

Δυνατή διάγνωση – οποιαδήποτε δύο από Α–Δ.

Διαγνωστικά κριτήρια για DM:

Βέβαιη διάγνωση – το Ε συν τρία από Α–Δ.

Πιθανή διάγνωση – το Ε συν δύο από Α–Δ.

Δυνατή διάγνωση – το Ε συν ένα από Α–Δ.

Οι ερευνητές περιέγραψαν 153 ασθενείς, οι οποίοι, κατά την άποψή τους, εντάσσονταν στο φάσμα της πολυμυοσίτιδας και της δερματομυοσίτιδας. Αξιοσημείωτο ήταν ότι η διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) δεν συμπεριλήφθηκε στις βασικές εκδηλώσεις της νόσου.¹¹

Τα κριτήρια των Bohan και Peter χρησιμοποιήθηκαν ευρέως για περισσότερα από 40 χρόνια και καθοδήγησαν την ιατρική σκέψη και τη διαγνωστική ενώ προτάθηκαν τόσο ως διαγνωστικά όσο και ως κριτήρια ταξινόμησης και αναπτύχθηκαν με βάση τη γνώμη ειδικών και με δεδομένα από ένα μόνο ινστιτούτο.^{3,12–14} Οι Bohan και Peter πρότειναν διάφορες υποομάδες: πολυμυοσίτιδα, δερματομυοσίτιδα, νεανική δερματομυοσίτιδα, μυοσίτιδα που συνυπάρχει στο πλαίσιο συνδρόμου επικάλυψης με άλλα ρευματολογικά νοσήματα (η οποία ορίστηκε ως η παρουσία μυοσίτιδας και μιας άλλης ξεχωριστής ρευματολογικής διάγνωσης) και μυοσίτιδα που σχετίζεται με καρκίνο. Ωστόσο, υπήρχαν κάποιοι περιορισμοί καθώς τα ανωτέρω κριτήρια δεν ελάμβαναν υπόψη τους 1)παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τα ιστολογικά ευρήματα , 2)η DM μπορούσε να

διαφοροποιηθεί από την PM μόνο με βάση την παρουσία του εξανθήματος, 3)πολλές μη αυτοάνοσης αρχής φλεγμονώδεις μυοπάθειες όπως η μυϊκή δυστροφία δεν αποκλείονταν μειώνοντας την ευαισθησία των κριτηρίων ενώ περιγράφηκαν και άλλοι ιστολογικοί τύποι όπως η μυοσίτιδα εξ εγκλείστων.¹²⁻¹⁴

Η μυοσίτιδα εξ εγκλείστων (Inclusion Bodies myositis-IBM) αν και είχε περιγραφεί ήδη από τους Carpenter και συνεργάτες από το 1978¹⁵έως και το 1991 δεν είχε ενταχθεί στις IIM οπότε ο Dalakas πρότεινε την ένταξη στις IIM.^{16,17} Ωστόσο διαγνωστικά κριτήρια για την IBM προτάθηκαν από τους Griggs και συνεργάτες το 1995¹⁸περιγράφοντας τη νόσο να προσβάλει συνήθως άτομα > 50 έτη με προοδευτική μυϊκή αδυναμία και ατροφία κυρίως στους περιφερικούς μύες των άκρων (καμπτήρες των δακτύλων) και τους εγγύς μύες (τετρακέφαλο μυ). Η ασύμμετρη μυϊκή αδυναμία και η δυσφαγία αποτελούν συχνά χαρακτηριστικά ενώ τα παθογνωμονικά στοιχεία της νόσου αποτελούν 1) η ανεύρεση των χαρακτηριστικών περιγεγραμμένων σωματίων στο σαρκείλημα με συσσώρευση παθολογικών πρωτεϊνών, όπως TDP-43 και το αμυλοειδές και 2) η διάχυτη διήθηση του μυός από φλεγμονώδη κύτταρα.

Εντός της δεκαετίας 1990 (1991) περιεγράφηκαν σταδιακά από τον Love και τους συνεργάτες του στον ορό ασθενών με IIM αυτοαντισώματα έναντι των transfer-RNA συνθετασών που η παρουσία τους στον ορό ασθενών με IIM σχετίζονταν στενά με την εκδήλωση αρθρίτιδας, πυρετού και διάμεσης πνευμονοπάθειας.¹⁹ Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίστηκε ως σύνδρομο αντισυνθετάσης . Ανάλογα ευρήματα και περιγραφές έγιναν από την ομάδα του Targoff και των συνεργατών του που περιέγραψαν και άλλα αυτοαντισώματα στον ορό ασθενών με IIM.²⁰⁻²²

Το 1995, οι Tanimoto και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν κριτήρια ταξινόμησης για την πολυμυοσίτιδα και τη δερματομυοσίτιδα, τα οποία, όπως και τα κριτήρια των Bohan και

Peter, ήταν σαφώς προσανατολισμένα στις μυϊκές εκδηλώσεις. Τα κριτήρια Tanimoto περιελάμβαναν τα πέντε στοιχεία των κριτηρίων Bohan και Peter, αλλά πρόσθεσαν και ως νέα στοιχεία τα εξής: 1) τη μυαλγία, 2) τη μη διαβρωτική αρθρίτιδα, 3) τον πυρετό και, για πρώτη φορά, έναν από τους ειδικούς δείκτες μυοσίτιδας, 4) το αυτοαντίσωμα anti-histidyl-transfer-RNA synthetase Jo-1.^{13,23}

Το 1997 ο Targoff και οι συνεργάτες του βασιζόμενοι στα κριτήρια των Bohan και Peter, πρότειναν ως προσθήκη στα διαγνωστικά κριτήρια την ένταξη δεικτών ειδικών για τη νόσο που είχαν περιγραφεί και ήταν αυτοαντισώματα συναντόμενα ειδικά σε αυτήν την ομάδα των ασθενών. Τα αντισώματα αυτά χαρακτηρίστηκαν ως ειδικά για τη μυοσίτιδα (MSA) και έως τότε ήταν αντισώματα που αναγνωρίζουν 1) τις aminoacyl-transferRNA συνθετάσες, 2) το σωματίδιο αναγνώρισης σήματος (Signal Recognition Particle-SRP) ή 3) τα αυτοαντιγόνα Mi2. Επιπλέον, εισηγήθηκαν την εισαγωγή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στα κριτήρια ώστε η φλεγμονή των σκελετικών μυών που ανιχνεύεται μέσω MRI να μπορεί να υποκαταστήσει την κεντρομελική μυϊκή αδυναμία ή την αύξηση των μυϊκών ενζύμων στον ορό.^{20,21}

Ένα εκ των αυτό-αντισωμάτων ήταν αυτό που στόχευε το Σωματίδιο Αναγνώρισης Σήματος (Signal Recognition Particle- SRP) μια πρωτεΐνη 54 kDa στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Targoff et al 1990).^{20,24} Το αντίσωμα αυτό ανευρέθη στον ορό σε μια μικρή ομάδα 12 ασθενών με «πολυμυοσίτιδα». Το 2002 ωστόσο έγινε από τον Miller και τους συνεργάτες του η πρώτη περιγραφή των ιστολογικών ευρημάτων σε μεγαλύτερη σειρά ασθενών με πολυμυοσίτιδα θετική για anti-SRP όπου ανεδείχθη ότι κυρίαρχο εύρημα ήταν οι νέκρωση μυϊκών ινών ενώ η διήθηση μονοπύρηνων φλεγμονωδών κυττάρων ήταν ασυνήθης (Miller et al 2002). Έναν χρόνο αργότερα (2003), η οντότητα αυτή αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστή υποομάδα των IIMs με βάση τα ιστολογικά κριτήρια που τη

διαφοροποιούσαν από άλλες φλεγμονώδεις μυοπάθειες (βασικά από την πολυμυοσίτιδα) ως νεκρωτική μυοπάθεια ανοσομεσολαβούμενη (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy-IMNM) από τη 119^η διεθνή ομάδα εργασίας του Ευρωπαϊκού Κέντρου Νευρομυικών νόσων.²⁵⁻²⁹

Οι Dalakas και Hohfeld το 2003 πρότειναν νέα κριτήρια ταξινόμησης προκειμένου να καλύψουν τους περιορισμούς των κριτηρίων Bohan και Peter ενσωματώνοντας την μυοσίτιδα εξ εγκλείστων (IBM) και εστιάζοντας στην ανοσοπαθογένεση της IIM.

Διάκριση των υποτύπων των IIM:

- Πολυμυοσίτιδα (PM): Βλάβη των μυϊκών ινών που προκαλείται από CD8+ T κύτταρα
- Δερματομυοσίτιδα (DM): Βλάβη των τριχοειδών αγγείων μέσω του συμπληρώματος και περιαγγειακή φλεγμονή
- Μυοσίτιδα εξ εγκλείστων σωματίων (IBM): Παρουσία περιχαρακομένων κενотоπίων (rimmed vacuoles) και αμυλοειδούς στις μυϊκές ίνες.¹⁷

Το 2005, οι Troganov και συνεργάτες πρότειναν ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης βασισμένο σε κλινικές και ορολογικές κατηγορίες, στο οποίο εισήχθη μια νέα κλινική υποομάδα, η οποία ονομάστηκε μυοσίτιδα συνδρόμου επικάλυψης (Overlap syndrome myositis). Αυτή η υποομάδα ορίστηκε από τη διάγνωση μυοσίτιδας και τουλάχιστον ενός κλινικού χαρακτηριστικού επικαλυπτόμενης νόσου και/ή ενός αυτοαντισώματος επικαλυπτόμενης νόσου, συμπεριλαμβανομένων των αυτοαντισωμάτων αντι-ARS (που συνήθως αναφέρονται ως αντισώματα αντισυνθετάσης), των αντι-SRP αντισωμάτων, των αντισωμάτων που σχετίζονται με τη συστηματική σκλήρυνση (συμπεριλαμβανομένων των αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων, των αντισωμάτων έναντι της τοποϊσομεράσης I, έναντι των αυτοαντιγόνων Th/To, έναντι της RNA πολυμεράσης I ή III, έναντι των

Pm/Scl, της U1 ριβονουκλεοπρωτεΐνης ή της πρωτεΐνης Ku), καθώς και έναντι αντισωμάτων κατά των νουκλεοπορινών. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης είχε ευρύτερη κάλυψη σε σύγκριση με τα προηγούμενα κριτήρια, αλλά εξακολουθούσε να απαιτεί την ύπαρξη σημείων φλεγμονώδους μυοπάθειας για την ταξινόμηση ενός ασθενούς ως πάσχοντα από Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Μυοπάθεια (IIM).³⁰

Όπως είναι εμφανές οι ετερογενείς αυτές υποομάδες έπρεπε να ενοποιηθούν και να ταξινομηθούν κάτω από νέους ορισμούς ώστε να είναι εφικτή η σωστή αναγνώριση των συνδρόμων και η ένταξη των ασθενών σε κλινικές μελέτες. Για το σκοπό αυτό η Ευρωπαϊκή Εταιρεία κατά των Ρευματισμών αλλά και το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας πρότειναν το 2017 τα νεότερα κριτήρια ταξινόμησης (European League Against Rheumatism /American College of Rheumatology EULAR/ACR) που αποτελούν τα πιο πρόσφατα και ευρέως αποδεκτά κριτήρια ταξινόμησης για τις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες (IIMs).^{12,13,31,32} Τα κριτήρια αξιολογούν έναν συνδυασμό κλινικών εκδηλώσεων, εργαστηριακών ευρημάτων και βιοψίας μυών. Κάθε μεταβλητή λαμβάνει ένα συγκεκριμένο βάρος με βάση τη διαγνωστική της σημασία. Υπολογίζεται μια συνολική βαθμολογία, η οποία συσχετίζεται με την πιθανότητα ύπαρξης IIM με και χωρίς δεδομένα από βιοψία μυός: Βαθμολογία $\geq 5.5 \rightarrow$ Πιθανή IIM, Βαθμολογία $\geq 7.5 \rightarrow$ Βέβαιη IIM

Με δεδομένα από βιοψία μυός: Βαθμολογία $\geq 6.7 \rightarrow$ Πιθανή IIM, Βαθμολογία $\geq 8.7 \rightarrow$ Βέβαιη
Υποταξινόμηση των IIM:

Οι ασθενείς με διαγνωστική πιθανότητα άνω του 55% μπορούν να ταξινομηθούν σε συγκεκριμένους υποτύπους IIM, όπως: DM, PM, IBM, Νεανική Δερματομυοσίτιδα (Juvenile Dermatomyositis -JDM).^{3,12-14,31-34}

Απόδοση των Κριτηρίων EULAR/ACR 2017 στην Ταξινόμηση IIM

Τα κριτήρια ταξινόμησης EULAR/ACR 2017 έδειξαν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια σε σύγκριση με τα κριτήρια Bohan και Peter του 1975 στην ταξινόμηση των IIM. Τα Κριτήρια EULAR/ACR 2017 είχαν Ευαισθησία: 93%, Ειδικότητα : 88%,(Oldroyd and Chinoy 2018) με τη διενέργεια βιοψίας ενώ χωρίς βιοψία είχαν 87% και 82% αντίστοιχα. ³⁵ Θετική Προγνωστική Αξία (PPV) είχαν 90,1%, Αρνητική Προγνωστική Αξία (NPV): 90,4%, και συνολική ακρίβεια ταξινόμησης: 90,2% (Zhang et al 2019) ενώ τα κριτήρια Bohan και Peter 1975 είχαν Ευαισθησία: 84,0%, Ειδικότητα : 52,2%, PPV: 61,8%, NPV: 77,9%, Συνολική ακρίβεια ταξινόμησης: 67,4% (Zhang et al 2019 AB0697B BMJ https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/1809.3)^{12,32,35}

Διαθεσιμότητα βιοψίας μυός

Πιθανή ΙΦΜ:

Με βιοψία: συνολικό σκορ ≥ 6.7 και < 8.7 (πιθανότητα $\geq 55\%$ και $< 90\%$)

Χωρίς βιοψία: συνολικό σκορ ≥ 5.5 και < 7.5 (πιθανότητα $\geq 55\%$ και $< 90\%$)

Βέβαιη ΙΦΜ:

Με βιοψία: σκορ ≥ 8.7 (πιθανότητα $\geq 90\%$)

Χωρίς βιοψία: σκορ ≥ 7 (πιθανότητα $\geq 90\%$)

Μεταβλητή	Σκορ χωρίς βιοψία	Σκορ με βιοψία
Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων 18–39 ετών	1.3	1.5
Ηλικία έναρξης συμπτωμάτων ≥ 40 ετών	2.1	2.2

Μυϊκή αδυναμία

Συμμετρική αδυναμία εγγύς άνω άκρων	0.7	0.7
Συμμετρική αδυναμία εγγύς κάτω άκρων	0.8	0.5

Καμπτήρες αυχένα ασθενέστεροι

από εκτείνοντες	1.9	1.6
Εγγύς μύες κάτω άκρων ασθενέστεροι από άπω	0.9	1.2
Δερματικές εκδηλώσεις		
Εξάνθημα τύπου ηλιοτροπίου	3.1	3.2
Βλατίδες Gottron	2.1	2.7
Σημείο Gottron	3.3	3.7
Άλλες κλινικές εκδηλώσεις		
Δυσφαγία ή διαταραχή οισοφαγικής		
κινητικότητας	0.7	0.6
Εργαστηριακές εξετάσεις		
Παρουσία αντισώματος αντι-Jo1	3.9	3.8
Αυξημένα ένζυμα (CK, LDH, AST ή ALT)*	1.3	1.4
* Επίπεδα άνω του φυσιολογικού ορίου.		
Ευρήματα στη βιοψία μυός		
Ενδομυϊκή διήθηση από μονοπύρρηνα κύτταρα		
χωρίς εισβολή	–	1.7
Περιμυϊκή/περικυστική διήθηση		
μονοπύρηνων κυττάρων	–	1.2
Περιαγγειακή ατροφία	–	1.9
Rimmed vacuoles (κενοτοπιώδεις εγκλείσεις)	–	3.1

(From: Lundberg et al ¹⁴)

Τα τελευταία 10 χρόνια, το φάσμα της νόσου των IIM έχει εξελιχθεί από μια κατάσταση που χαρακτηριζόταν κυρίως από μυϊκή αδυναμία και εν μέρει από δερματικά εξανθήματα, σε μια πιο περίπλοκη και, μερικές φορές, θανατηφόρα νόσο με πολυσυστηματική συμμετοχή. Μία ξεχωριστή ομάδα ασθενών που έχει γίνει πιο εμφανής τα τελευταία χρόνια είναι εκείνοι που εμφανίζουν διάμεση πνευμονική νόσο (ILD), η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και ακόμη και θανατηφόρα. Η αναγνώριση αυτών των υποομάδων μέσα στο φάσμα της νόσου IIM κατέστη δυνατή χάρη στην ανακάλυψη των MSAs. Τα MSAs δεν σχετίζονται μόνο με συγκεκριμένους κλινικούς φαινοτύπους, αλλά και με διαφορετικά αλληλόμορφα HLA-DR, καθώς και με διαφορετικές ιστοπαθολογικές εικόνες.

Το 2018 μια μελέτη από κέντρα της Γαλλίας εισήγαγε τη χρήση των αυτοαντισωμάτων στην ταξινόμηση των ασθενών με IIM. Αναδρομικά εξετάστηκε ο ορός ασθενών με IIM μαζί με κλινικά (μυϊκή αδυναμία, εξάνθημα, πνευμονική και καρδιακή νόσο) και εργαστηριακά δεδομένα καθώς και με στοιχεία βιοψίας μυός προκειμένου να γίνει ομαδοποίηση ασθενών με βάση τα κοινά γνωρίσματα κλινικά και ορολογικά χαρακτηριστικά. Στον ορό έγινε έλεγχος για . Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν σε τέσσερις υποομάδες: δερματομυοσίτιδα (εξάνθημα και anti-Mi2, anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5), or anti-transcription Intermediary factor-1γ (TIF1γ) αυτοαντισώματα) που αντιστοιχούσε στους ασθενείς που είχαν λάβει τη διάγνωση της DM, μυοσίτιδα εξ' εγκελίστων (προφίλ μυϊκής περιφερικοί μύες άνω άκρων και τετρακέφαλοι, βιοψία με έγκλειστα στις μυϊκές ίνες και απουσία αντισωμάτων στον ορό), IMNM (μυϊκή αδυναμία, νέκρωση χωρίς φλεγμονή στη βιοψία και παρουσία anti-SRP ή anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) αυτοαντισωμάτων) και

σύνδρομο αντισυνθετάσης (οι ασθενείς που είχαν anti-Jo1 ή anti-PL7 αντισώματα στον ορό). Το σύστημα αυτό της ταξινόμησης που βασίστηκε κυρίως στην ανίχνευση αυτοαντισωμάτων συνέπιπτε καλά με την προηγούμενη ταξινόμηση με βάση τα κλινικά και βιοπτικά ευρήματα και ουσιαστικά εισήγαγε τα αυτοαντισώματα ως ένα δυνητικό κριτήριο ταξινόμησης. Αυτή η δημοσίευση υποδηλώνει ότι μια στοχευμένη κλινικο-ορολογική προσέγγιση για την αναγνώριση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών μυοπαθειών μπορεί να είναι ορθή και πλήρης.²⁷

Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι έως σήμερα έχουν περιγραφεί πολλά αυτοαντισώματα σε ασθενείς με IIM. Όπως αναφέρθηκε εκείνα που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με κλινικά γνωρίσματα μόνο IIM αποτελούν τα ειδικά για τη μυοσίτιδα αυτοαντισώματα (MSA) ενώ αυτά που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με κλινικά στοιχεία και άλλης νόσου του συνδετικού ιστού αποτελούν τα αντισώματα σχετιζόμενα με τη μυοσίτιδα (MAA).

Τα αυτοαντισώματα και οι υποομάδες των IIM θα συζητηθούν εκτενώς σε επόμενα κεφάλαια. Η ανωτέρω αναφορά στην ταξινόμηση είχε ως στόχο να περιγράψει την ετερογενή μορφή των IIM . Οι αλλαγές στα κριτήρια ταξινόμησης αν και απαραίτητες ώστε να συμβαδίσουν με τα ερευνητικά ευρήματα είχαν ως αποτέλεσμα να είναι δυσχερής η καταγραφή και σύγκριση των επιδημιολογικών /δημογραφικών και κλινικών δεδομένων. Από την άλλη η διάγνωση διευκολύνθηκε και η εισαγωγή των αυτοαντισωμάτων συνέβαλε στην αναγνώριση και κατανόηση περισσότερων και λιγότερο τυπικών μορφών αλλά και στην πρόβλεψη των εκδηλώσεων όπως θα αναπτυχθεί στη συνέχεια.

Αυτοαντισώματα στη μυοσίτιδα

Τα αυτοαντισώματα ανιχνεύονται στο 50–70% των ενηλίκων και παιδιών με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες (IIMs),³⁶ και η αναγνώρισή τους έχει συμβάλει στη συνολική κατανόηση των IIMs, την πιο έγκαιρη αναγνώριση και ταξινόμηση. Τα αυτοαντισώματα στοχεύουν διάφορα κυτταρικά συστατικά, που εντοπίζονται στον πυρήνα ή το κυτταρόπλασμα και παραδοσιακά ταξινομούνται σε δύο ομάδες: τα αυτοαντισώματα σχετιζόμενα με μυοσίτιδα-συσχετιζόμενα (myositis-associated autoantibodies – MAAs) και τα ειδικά για τη μυοσίτιδα (myositis-specific autoantibodies – MSAs). Τα MAAs μπορούν να εμφανίζονται μαζί με άλλα αυτοαντισώματα και σχετίζονται με διάφορες ρευματικές αυτοάνοσες νόσους, όχι αποκλειστικά με υποτύπους των IIMs. Αντίθετα, τα MSAs απαντώνται αποκλειστικά σε ασθενείς με IIM, με μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών να εμφανίζει πολλαπλά MSAs^{36–38} και σπάνια να υπάρχει επικάλυψη μεταξύ διαφορετικών MSAs και MAAs.³⁹ Παρότι τα MAAs δεν είναι ειδικά για τις IIMs, η θετικότητα σε αυτά μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση IIM και των εκδηλώσεών τους. Η ταξινόμηση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών μυοπαθειών (IIMs) έχει εξελιχθεί από τότε που δημοσιεύτηκαν τα αρχικά κριτήρια το 1975.^{10,40} Τα αυτοαντισώματα έχουν πλέον καταστεί ουσιώδη για τη διάγνωση και την ταξινόμηση των IIMs, επιτρέποντας μια πιο ακριβή κατηγοριοποίηση των ασθενών σε συγκεκριμένους υποτύπους. Η πολυμυοσίτιδα αναγνωρίζεται πλέον ως μέρος ενός ευρύτερου φάσματος νοσημάτων IIM, το οποίο περιλαμβάνει: δερματική μυοσίτιδα, νεκρωτική μυοπάθεια μέσω ανοσολογικού μηχανισμού (IMNM), σύνδρομο αντισυνθετασών (ASyS), μυοσίτιδα με έγκλειστα σωμάτια, και μυοσίτιδα στα πλαίσια συνδρόμου επικάλυψης.

Παρότι έχουν σημειωθεί πρόοδοι στον καθορισμό αυτών των υποομάδων των IIMs, όπως ορίζονται από τα σύγχρονα ταξινομητικά κριτήρια που δημοσιεύθηκαν από την EULAR και το ACR το 2017, η ετερογένεια εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση. Το πεδίο των IIMs συνεχίζει να εξελίσσεται, με συνεχιζόμενη έρευνα στους τομείς της μεταγραφικής, της πρωτεωμικής και της μηχανικής μάθησης, οι οποίες προσφέρουν βαθύτερη κατανόηση της νόσου.³¹

Αυτοαντισώματα ειδικά της μυοσίτιδας (Myositis specific autoantibodies)

Η δερματομυοσίτιδα χαρακτηρίζεται από τυπικές δερματικές εκδηλώσεις και συχνά συνοδεύεται από φλεγμονή των μυών.

Το μεγάλο ποσοστό ασθενών με DM φέρουν τουλάχιστον ένα MSA που είναι τα εξής: anti-Mi2, anti-MDA5, anti-TIF1, anti-NXP2, ή anti-SAE. Στο μητρώο EuroMyositis, MSAs ανιχνεύθηκαν στο 42,9%.

Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 autoantibodies (anti-MDA5)

Η DM με αυτοαντισώματα anti-MDA5 (MDA5-DM) αποτελεί έναν διακριτό υπότυπο των IIM. Τα αυτοαντισώματα αυτά δεσμεύονται στις περιοχές με δράση ελίκας της πρωτεΐνης MDA5.⁴¹ Η MDA5 ενεργοποιείται κατά τη δέσμευση με διπλή έλικα RNA και επάγει τη μεταγραφή των ιντερφερονών τύπου I.⁴² Η MDA5-DM αντιπροσωπεύει λιγότερο από 2% των IIM σε ενήλικες στην Ευρώπη, ενώ στην Ασία η επίπτωση κυμαίνεται από 7% έως 60%.⁴³ Στη JDM η διαφορά δεν είναι τόσο μεγάλη, ωστόσο και πάλι η επίπτωση είναι 6–13% στις μελέτες από τη Βόρεια Αμερική⁴⁴ και 28% στις μελέτες της Ιαπωνίας.⁴⁵ Αν και η MDA5-DM παρουσιάζει τα τυπικά δερματικά ευρήματα της δερματομυοσίτιδας, διακρίνεται από τις χαρακτηριστικές παλαμιαίες βλατίδες και δερματικά έλκη (ιδίως στα δάχτυλα και την περιοχή των μετακαρποφαλαγγικών

αρθρώσεων). ⁴³ Αυτές οι εκδηλώσεις υποδηλώνουν διαταραχή της μικροκυκλοφορίας που σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης τύπου I και δεν απαντώνται τόσο συχνά στις άλλες υποκατηγορίες DM. Τα δερματικά έλκη, ιδίως στη MDA5-DM, αποτελούν ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση ILD. ⁴⁶ Η μυϊκή προσβολή μπορεί να είναι ήπια ή ακόμα και απύσχα (αμυοπαθητική) σε παιδιά και ενήλικες με MDA5-DM.

Μία από τις συχνότερες και σημαντικές κλινικές εκδηλώσεις είναι η ILD (Lu et al 2024, Yamasaki et al 2021) , Η ILD μπορεί συχνά να είναι ταχέως εξελισσόμενη ILD (RP-ILD) οπότε και σχετίζεται με υψηλή θνητότητα. ^{47,48} Η επίπτωση της ILD στην Ιαπωνία είναι 82–100% σε MDA5-DM και 39–100% των ασθενών έχουν RP-ILD. ⁴³ Στη Βραζιλία, τη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, η συχνότητα είναι χαμηλότερη: 38–73% παρουσιάζουν ILD και 20–57% RP-ILD (Nombel et al 2024).⁴³ Τα ακτινολογικά πρότυπα ILD στη MDA5-DM περιλαμβάνουν οργανούμενη πνευμονία OP, ⁴⁹ μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP) και συνήθη διάμεση πνευμονία (UIP), με την OP να είναι το επικρατέστερο. ⁵⁰

Η RP-ILD φέρει υψηλή θνητότητα (~50%) και οι περισσότεροι θάνατοι καταγράφονται πολύ νωρίς μετά τη διάγνωση, ^{2,51} αν και ορισμένες μελέτες δείχνουν σταθεροποίηση 6 μήνες μετά την έναρξη και σπάνιες υποτροπές. ⁵² Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν αναφορές υποτροπής είτε με τη μορφή δερματικής είτε σοβαρής αναπνευστικής εμπλοκής, ακόμη και έπειτα από χρόνια ύφεσης (Ishikawa et al 2020). ^{2,53} Αξιοσημείωτο είναι ότι τα αντισώματα anti-Ro52 ανευρίσκονται σε έως και 75% των ασθενών με MDA5-DM και η παρουσία τους συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση RP-ILD και θνητότητα. ^{2,54,55}

Η ετερογένεια στις κλινικές εκδηλώσεις οδήγησε στην ταξινόμηση της MDA5-DM σε τρεις κύριους τύπους με βάση τις κυρίαρχες εκδηλώσεις: 1) RP-ILD με “χέρια μηχανικού” — με τη χειρότερη πρόγνωση, 2) αποκλειστικά δερματο-αρθριτικό πρότυπο με δερματικές εκδηλώσεις και φλεγμονώδη αρθρίτιδα ή αρθραλγίες — με καλύτερη πρόγνωση, 3)

αγγειοιδική δερματομυοσίτιδα με δακτυλικά νεκρωτικά έλκη, ασβεστοποίηση και φαινόμενο Raynaud, καθώς και αυξημένη μυϊκή φλεγμονή — με ενδιάμεση πρόγνωση.

29,43

Από τον εργαστηριακό έλεγχο χαρακτηριστικά στην MDA5-DM ανευρίσκονται αυξημένα επίπεδα φερριτίνης (ανάλογα με τη βαρύτητα, ιδιαίτερα της ILD),^{49,56} και διαταραχή ηπατικών ενζύμων χωρίς παράλληλη αύξηση μυϊκών ενζύμων. Δείκτες όπως ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα, ο αριθμός περιφερικών λεμφοκυττάρων και η συγκέντρωση KL-6 είναι προγνωστικοί δείκτες στη MDA5-DM, με τον υψηλό λόγο και τα χαμηλά λεμφοκύτταρα να συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση ενώ η αυξημένη KL-6 με σοβαρή ILD και υψηλή θνητότητα.^{57–60} Νέοι βιοδείκτες, όπως η κερατίνη 19 στο πλάσμα (KRT19),⁶¹ η ιντερφερόνη βήτα IFNβ και η EIF2AK2 (κινάση του eIF2α)(Liu et al 2018), δείχνουν υποσχόμενα αποτελέσματα για τη διάγνωση και πρόγνωση της ILD που σχετίζεται με MDA5-DM.^{62,63}

Anti-transcriptional intermediary factor 1 autoantibodies (anti-TIF1γ)

Τα αυτοαντισώματα έναντι του TIF1 (επίσης γνωστά ως anti-155/140 ή anti-p155) αναγνωρίζουν μια πυρηνική πρωτεΐνη 155 kDa, μερικές φορές σε συνδυασμό με μια πρωτεΐνη 140 kDa.²⁰ Αρχικά εντοπίστηκαν τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες με DM, ενώ στη συνέχεια χαρακτηρίστηκαν περαιτέρω ως αυτοαντισώματα που στοχεύουν τις πρωτεΐνες TIF1γ (p155), TIF1α (p140) και TIF1γ/α (p155/140) (Fujimoto et al 2012).^{64,65} Τα αυτοαντισώματα έναντι του TIF1 είναι τα συχνότερα MSA στη JDM, σε ποσοστό 17% - 35%^{37,66} και παρατηρούνται συχνότερα σε παιδιά λευκής φυλής και σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται σε μικρότερη ηλικία (μέση ηλικία ~6–7 ετών).⁶⁷

Ασθενείς με anti-TIF1 παρουσιάζουν συχνά ήπια μυϊκή αδυναμία, ⁶⁸αν και η δυσφαγία μπορεί να είναι συχνή και σοβαρή. ⁶⁹ Επιπλέον, οι ασθενείς εμφανίζουν εκτεταμένη δερματική προσβολή, περιλαμβανομένου αυξημένου κινδύνου για εξέλκωση, ασβεστοποίηση και λιποδυστροφία — εκδηλώσεις που είναι ιδιαίτερα έντονες στα παιδιά – ⁷⁰ καθώς και μη κλασικά χαρακτηριστικά, όπως υπερκερατωσικές βλατίδες και ψωριασιόμορφες βλάβες. ⁷¹Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στους ενήλικες, τα αυτοαντισώματα έναντι του TIF1 φαίνεται να παρέχουν προστασία έναντι της ασβεστοποίησης και αυτοί οι ασθενείς σπάνια εμφανίζουν διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD). ⁷²

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των αυτοαντισωμάτων έναντι του TIF1 είναι η ισχυρή τους συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου σε ενήλικες ασθενείς, ιδίως του υποτύπου IgG2 έναντι του TIF1γ (Kuji et al 2007). ⁷³ Περίπου 50–84% των ενηλίκων με δερματομυοσίτιδα και θετικότητα για τα συγκεκριμένα αυτοαντισώματα αναπτύσσουν και κακοήθεια (Cordel et al 2023). Η σχέση του αυτοαντισώματος με την μυοσίτιδα σχετιζόμενη με κακοήθεια θα αναλυθεί παρακάτω. ⁷⁴

Anti-Nuclear Matrix Protein 2 autoantibodies (anti-NXP2)

Τα αυτοαντισώματα αυτά (παλαιότερα γνωστά ως anti-MJ αντισώματα) αναγνωρίζουν μια πυρηνική πρωτεΐνη γνωστή ως NXP2 (επίσης γνωστή ως MORC3), η οποία συμμετέχει στον έλεγχο της μεταγραφής, τη σύνδεση RNA, τη διατήρηση της κυτταρικής αρχιτεκτονικής, την καταστολή όγκων μέσω ενεργοποίησης του p53 και επαγωγής της κυτταρικής γήρανσης. ^{75–77} Τα αντισώματα αυτά περιεγραφήκαν αρχικά σε υποομάδα ασθενών με IIM παιδικής έναρξης και συσχετίστηκαν με σοβαρή, ανθεκτική στη θεραπεία DM, με κλινικές εκδηλώσεις όπως πολυαρθρίτιδα, σύγκامψη αρθρώσεων, σοβαρή

δερματική ασβεστοποίηση και αγγειίτιδα των σπλάχνων.⁷⁸ Οι anti-NXP2 (+) ασθενείς με IIM εμφανίζουν συχνά σοβαρή μυϊκή αδυναμία, σοβαρή δυσφαγία και δυσφωνία, ενώ οι δερματικές εκδηλώσεις είναι συνήθως λιγότερο έντονες και σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απουσιάζει το τυπικό εξάνθημα.⁵⁶ Οι ενήλικες με anti-NXP2-DM εμφανίζουν συχνά ασβεστοποίηση και υποδόριο οίδημα.^{76,79} Σε μια κινεζική μελέτη, τα γαστρεντερικά συμπτώματα — όπως κοιλιακό άλγος και μέλαινα — εμφανίστηκαν κατά μέσο όρο περίπου 10 μήνες μετά τη διάγνωση, ενώ η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σημειώθηκε στο 80% των περιπτώσεων εντός 2 εβδομάδων έως 3 μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων.⁸⁰ Συνήθη ιστοπαθολογικά ευρήματα στη δερματομυοσίτιδα με anti-NXP2 αντισώματα περιλαμβάνουν αγγειίτιδα, νέκρωση του λείου μυϊκού ιστού του εντέρου και ασβεστοποίηση του ορογόνου χιτώνα· αυτές οι σοβαρές γαστρεντερικές εκδηλώσεις υποδηλώνουν υποκείμενο ρόλο της σηματοδότησης μέσω ιντερφερόνης τύπου I.⁸⁰ Οι ενήλικες με θετικά anti-NXP2 αντισώματα έχουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και απαιτούν έλεγχο για παρουσία νεοπλασίας.⁸¹

Αυτοαντισώματα έναντι του Mi-2 (Anti-Mi-2)

Τα αυτοαντισώματα έναντι του Mi-2 στοχεύουν μια πυρηνική ελικάση, η οποία αποτελεί μέρος του συμπλόκου αναδιαμόρφωσης των νουκλεοσωμάτων και της αποακετυλίωσης έχοντας σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής.^{82,83} Ασθενείς με DM έχουν anti-Mi-2 σε ποσοστό 2–38% στην μορφή των ενηλίκων και 4–10% στην JDM και εμφανίζουν συνήθως την τυπική δερματική προσβολή καθώς και αρθραλγία, αρθρίτιδα και φαινόμενο Raynaud.^{82,84,85} Η μυϊκή προσβολή είναι πολύ συχνή και χαρακτηρίζεται από σοβαρή μυϊκή αδυναμία και αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης (CPK). Σε

βιοψίες μυών αναδεικνύεται εκτεταμένη νέκρωση και εναπόθεση συμπληρώματος κατά μήκος της μυϊκής μεμβράνης.^{85,86}

Αντίθετα, δεν παρατηρείται ασβεστοποίηση, ILD και κακοήθεια σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αυτά τα αντισώματα. Οι ασθενείς γενικά ανταποκρίνονται καλά στην κλασική θεραπεία, έχοντας ευνοϊκότερη πρόγνωση.⁸⁷ Τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων αυτών συσχετίζονται με τα επίπεδα της CPK και τη μυϊκή ισχύ, αντανakλώντας τη βαρύτητα της νόσου.²

Anti- small ubiquitin-like modifier activating enzyme autoantibodies (anti-SAE)

Τα αυτοαντισώματα αυτά απαντώνται σπάνια τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, με επίπτωση <1% έως 8%.^{64,65,88} Δυσφαγία και ILD⁸⁹ συνοδεύουν το εξάνθημα και τη μυϊκή αδυναμία που είναι συχνές εκδηλώσεις.⁹⁰ Η μυϊκή αδυναμία συνήθως είναι ήπια,⁹¹ ωστόσο η δυσφαγία μπορεί να είναι σοβαρή.⁹²

Σε Ασιάτες, ILD είναι πιο συχνή συγκριτικά με τη Λευκή φυλή και συχνά εμφανίζεται με έχει το πρότυπο της οργανούμενης πνευμονίας.^{89,91,93} ωστόσο, η ανάπτυξη ILD δεν φαίνεται να επιδεινώνει την συνολική πρόγνωση της δερματομυοσίτιδας με anti-SAE αντισώματα.^{90,92} Η συγκεκριμένη μορφή δερματομυοσίτιδας έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας και ως εκ τούτου ταξινομείται ως ενδιάμεσος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο μεταξύ των IIM.^{81,92} Η πρόγνωση της δερματομυοσίτιδας που σχετίζεται με anti-SAE αυτοαντισώματα παραμένει ασαφής, ιδίως καθώς η δερματική νόσος μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά.

Αντισώματα για την Ανοσοεπαγόμενη Νεκρωτική Μυοπάθεια Immune Mediated Necrotizing Myopathy (IMNM)

Η HMGCR είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που καταλύει τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, ένα κρίσιμο βήμα στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Τα αντισώματα έναντι του HMGCR στοχεύουν ειδικά την ενδοκυττάρια C-τελική περιοχή του ενζύμου.⁹⁴ Η χρήση στατινών (οι οποίες αναστέλλουν τη HMGCR) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση IIM που σχετίζεται με anti-HMGCR αντισώματα.^{95,96} Έχει αποδειχθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του απλοτύπου HLA DRB1-11:01 και της IMNM που σχετίζεται με τα anti-HMGCR.⁹⁷ Η anti-HMGCR θετική IMNM είναι λιγότερο συχνή στα παιδιά, αλλά έχει παρόμοιο φαινότυπο με την ενήλικη μορφή της νόσου.^{98,99} Οι ενήλικες ≤ 53 ετών χωρίς προηγούμενη ή με χαμηλή έκθεση σε στατίνες παρουσιάζουν κλινική πορεία με δυσμενέστερη πρόγνωση σε σχέση με ασθενείς ≥ 61 ετών με έκθεση σε στατίνες.¹⁰⁰ Στους ενήλικες δεν παρατηρούνται εξωμυϊκές εκδηλώσεις ενώ στα παιδιά μπορεί να παρατηρηθεί εξάνθημα τύπου DM.⁹⁸

Αυτοαντισώματα έναντι του σωματιδίου αναγνώρισης σήματος (Anti-SRP)

Τα αυτοαντισώματα έναντι του SRP στοχεύουν μια κυτταροπλασματική ριβονουκλεοπρωτεΐνη, η οποία μεταφέρει νεοσυντιθέμενες πρωτεΐνες στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Τα anti-SRP συναντώνται συχνότερα σε Ασιάτες απ ότι σε Ευρωπαίους.^{101,102} Εξωμυϊκές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν το δέρμα, τους πνεύμονες και την καρδιά μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με SRP- IMNM.¹⁰³⁻¹⁰⁶

Αν και τα anti-SRP αντισώματα είναι σπάνια στην IIM με παιδική έναρξη (1,6–4%), η κλινική εικόνα των θετικών ατόμων μοιάζει με αυτή των ενηλίκων, με ταχεία έναρξη και σοβαρή μυϊκή αδυναμία.^{107,108} Οι ασθενείς με anti-SRP αυτοαντισώματα εμφανίζουν πιο σοβαρή νόσο σε σχέση με όσους έχουν αντισώματα έναντι του HMGCR. Σημαντικό είναι ότι η νεότερη ηλικία έναρξης σχετίζεται με εντονότερη αδυναμία στους anti-SRP θετικούς

ασθενείς σε σύγκριση με τους anti-HMGCR θετικούς.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Η παρουσία anti-SRP αυτοαντισωμάτων έχει συσχετιστεί με καρδιακή συμμετοχή, περιλαμβανομένων διαταραχών ρυθμού ή αγωγής, καθώς και καρδιακή ανεπάρκεια,¹⁰⁶ και συνοδεύεται από εντονότερη μυϊκή φλεγμονή σε σχέση με τη νόσο που σχετίζεται με anti-HMGCR αντισώματα.¹¹¹

Αντισώματα έναντι συνθετασών

Τα αντισώματα που στοχεύουν τις συνθετάσες αμινοακυλο-tRNA (ARS) ανήκουν στα MSA³⁷ σχετίζονται με έναν διακριτό κλινικό σύνδρομο γνωστό ως σύνδρομο αντισυνθετάσης (ASS), το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός εκ των anti-ARS αυτοαντισωμάτων και ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα κλινικά χαρακτηριστικά: διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), μυϊκή φλεγμονή, φλεγμονώδης αρθρίτιδα, φαινόμενο Raynaud, εμμένουσα χαμηλή πυρετική κίνηση ή "χέρια μηχανικού" (mechanic's hands).

¹¹²

Τα αυτοαντισώματα κατά των ARS περιλαμβάνουν: τα Anti-Jo1 (αντι-ιστιδυλο-tRNA συνθετάση), anti-PL7 (αντι-θρεονυλο-tRNA συνθετάση), anti-PL12 (αντι-αλανυλο-tRNA συνθετάση), anti-EJ (αντι-γλυκυλο-tRNA συνθετάση), anti-OJ (αντι-ισολευκυλο-tRNA συνθετάση), anti-KS (αντι-ασπαραγινυλο-tRNA συνθετάση), anti-Zo (αντι-φαινυλαλανυλο-tRNA συνθετάση), anti-Ha/Yrs (αντι-τυροσυλο-tRNA συνθετάση).

Πρόσφατα δεδομένα έχουν αναδείξει νέα αυτοαντισώματα που στοχεύουν άλλες συνθετάσες, περιλαμβανομένων της κυστεΐνυλο-tRNA συνθετάσης, anti-Ly και βαλυλο-tRNA συνθετάσης,^{113,114} αν και η κλινική σημασία αυτών των αντισωμάτων παραμένει ασαφής προς το παρόν. Το ASS είναι σπάνιο στα παιδιά.⁶⁷

Τα anti-Jo1 αντισώματα είναι τα συχνότερα anti-ARS αντισώματα. Το φαινόμενο Raynaud αποτελεί πρώιμο χαρακτηριστικό του anti-Jo1 θετικού ASyS και μπορεί να προηγείται της μυϊκής φλεγμονής.⁷¹ Κυρίως τα anti-PL7 και anti-PL12, σχετίζονται με πρώιμη έναρξη και σοβαρότερη ILD, με χειρότερη πρόγνωση από ό,τι οι ασθενείς με anti-Jo1 θετικότητα.^{115,116} Σε μελέτη που συνέκρινε 75 ασθενείς με anti-Jo1 θετικότητα με 20 ασθενείς με θετικά PL7 και/ή PL12 αντισώματα, διαπιστώθηκε ότι η δεύτερη ομάδα παρουσίαζε λιγότερο σοβαρή μυϊκή προσβολή και χαμηλότερα ποσοστά υποτροπών.^{117,118} Επιπλέον, πλην του anti-Jo-1, οι ασθενείς με αντισώματα ARS τείνουν να παρουσιάζουν ILD χωρίς ταυτόχρονη μυοπάθεια.¹¹⁵

Έρευνα των τελευταίων 5 ετών έχει προσφέρει ενδιαφέροντα στοιχεία σχετικά με το γιατί τα μη-anti-Jo1 αυτοαντισώματα είναι πιο σπάνια, με έμφαση στα anti-OJ αντισώματα. Σε αντίθεση με άλλους τύπους που στοχεύουν μεμονωμένα αντιγόνα, τα anti-OJ αντισώματα στοχεύουν ένα πολυενζυμικό σύμπλοκο συνθετασών, γεγονός που ενδεχομένως εξηγεί τη σπάνια ανίχνευσή τους σε εμπορικά ανοσοαντιδραστήρια.¹¹⁹ Σε κοόρτες όπου έχουν ανιχνευθεί, σχετίζονται με ASS και εμφανίζονται συχνά με την ILD ως κύρια εκδήλωση.¹²⁰ Ορισμένες αναφορές υποδεικνύουν ότι η τα anti-OJ μπορεί επίσης να σχετίζονται με σοβαρή μυϊκή προσβολή.¹²¹

Σε μια ενδιαφέρουσα προσπάθεια για τη βελτίωση της ταξινόμησης των ασθενών με ASS, Έγινε ανάλυση μη εποπτευόμενης ομαδοποίησης (unsupervised clustering) βασισμένη σε εκτενή κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακούς δείκτες όπου ανεδείχθησαν τρεις υπότυποι :ομάδα με ταχέως εξελισσόμενη ILD (RP-ILD), ομάδα τύπου DM και ομάδα με κυρίαρχη αρθρίτιδα.¹²² Οι υποομάδες αυτές εμφάνισαν διαφοροποιήσεις τόσο στα κλινικά αποτελέσματα όσο και στα μεταγραφικά τους γονιδιακά προφίλ.

Αντισώματα σχετιζόμενα με τη μυοσίτιδα (Myositis specific autoantibodies)

Απαντώνται περίπου στο 20% των ασθενών με IIM και μπορεί οι ασθενείς να έχουν άλλη συνυπάρχουσα πάθηση του συνδετικού ιστού ή χαρακτηριστικά της.¹²³

Αυτοαντισώματα έναντι PM/Scl (Anti-PM/Scl)

Τα αντισώματα anti-PM/Scl στοχεύουν τις υπομονάδες των 75 και 100 kDa του πυρηνικού εξωσωμικού συμπλέγματος και αποτελούν από τα συχνότερα MAAs. Παρατηρούνται στο 4–12% των ενηλίκων με IIM¹²⁴ και λιγότερο συχνά σε ασιατικούς πληθυσμούς (0–2%)¹²⁵ και παιδιά (~4%).¹²⁶ Τα επίπεδα των anti-PM/Scl-100 συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου και τα επίπεδα κρεατινικής κινάσης σε ασθενείς με φαινότυπο DM, καθώς και με τη σοβαρότητα της δυσφαγίας σε φαινότυπο ΠΜ. Τέλος τα επίπεδα των αντισωμάτων αυτών παρατηρήθηκε ότι συσχετίζονταν με το HAQ score.¹²⁷ Αν και αρχικά τα anti-PM/Scl θεωρήθηκαν δείκτες καλής πρόγνωσης, μελέτη σε ασθενείς με μακροχρόνια παρακολούθηση έδειξε ότι μόνο το 10% πέτυχε ύφεση και το 20% παρουσίασε επιδείνωση.¹¹⁸

Τα αντισώματα anti-PM/Scl-75 και anti-PM/Scl-100 συνδέονται με μία ιδιαίτερα ποικιλόμορφη ομάδα κλινικών εκδηλώσεων, που περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά τόσο της συστηματικής σκλήρυνσης (SSc) όσο και της IIM. Εκτός από τη μυϊκή συμμετοχή, συχνά παρατηρούνται φλεγμονώδης αρθρίτιδα, φαινόμενο Raynaud, δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), οιδηματώδη χέρια, σκληροδακτυλία, και δερματικές αλλοιώσεις χαρακτηριστικές τόσο της SSc όσο και της IIM, όπως: τελαγγειεκτασίες, ασβεστοποίηση, ερύθημα τύπου ηλιοτρόπιου (heliotrope rash), «χέρια μηχανικού» (mechanic's hands), και βλατίδες Gottron.¹²⁸

Η νεφρική συμμετοχή είναι δυνατή με τη μορφή της σκληροδερματικής νεφρικής κρίσης αλλά παρατηρείται σε λιγότερο από το 25% των περιπτώσεων και ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων σειρών περιστατικών.¹²⁹ Τα αντισώματα anti-PM/Scl έχουν επίσης συσχετιστεί με συμπτώματα τύπου ξηροφθαλμίας και ξηροστομίας (sicca), γεγονός που υποδηλώνει πιθανή σύνδεση με το σύνδρομο Sjögren.^{130,131} Δεν φαίνεται να διακρίνονται φαινοτυπικά άτομα θετικά μόνο για ένα από τα δύο αντισώματα PM/Scl ή σε εκείνα με διπλή θετικότητα (anti-PM/Scl-75 και anti-PM/Scl-100).¹²⁸ Σε παιδιά και ενήλικες, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση αυτών των αντισωμάτων με μυοσίτιδα συνδρόμου επικάλυψης.

Αυτοαντισώματα έναντι της U1-ριβονουκλεοπρωτεΐνης (Anti-U1RNP)

Οι small nuclear ribonucleic πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην επεξεργασία του mRNA και συνολικά αποτελούνται από 11 πεπτίδια και 5 μικρά πυρηνικά ριβονουκλεϊκά μόρια αποτελούν το στόχο αυτών των αυτοαντισωμάτων.¹²³ Ανιχνεύονται σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, και είχαν αρχικά θεωρηθεί βασικός διαγνωστικός δείκτης για τη μικτή νόσο του συνδετικού ιστού (MCTD).¹³²

Ωστόσο, η θετικότητα των anti-U1RNP δεν περιορίζεται στη MCTD και μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού, γεγονός που περιπλέκει τη χρήση τους ως αποκλειστικό διαγνωστικό δείκτη.

Παρά τις διαγνωστικές δυσκολίες, οι ασθενείς με anti-U1RNP αντισώματα χαρακτηρίζονται από έντονες εξωμυϊκές εκδηλώσεις. Η θετικότητα για anti-U1RNP συσχετίζεται ισχυρά με διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), καθώς έως και 60% των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια (IIM) που είναι θετικοί για αυτό το αντίσωμα παρουσιάζουν συμπτώματα ILD, η οποία είναι συνήθως ήπιας βαρύτητας.^{133,134} Έχουν επίσης αναφερθεί συσχετίσεις των anti-U1RNP αντισωμάτων με φλεγμονώδη αρθρίτιδα,

δυσφαγία, φαινόμενο Raynaud, δερματικές εκδηλώσεις τύπου δερματομυοσίτιδας, νεκρωτική μυοπάθεια, πνευμονική υπέρταση, σπειραματονεφρίτιδα, περικαρδίτιδα, σκληροδακτυλία, ασβεστοποίηση, υποδόριο οίδημα, και πυρετό.^{135,136}

Anti-SSA (Ro60, Ro52) και Anti-SSB (La) αντισώματα

Τα αντισώματα έναντι του Ro ανιχνεύονται σε πληθώρα αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων, όπως το σύνδρομο Sjögren, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE), η συστηματική σκλήρυνση (SSc) και οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες (IIM). Τα αντισώματα anti-Ro52 απαντώνται σχεδόν στο 1/3 των ατόμων με IIM και παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με το σύνδρομο αντισυνθετάσης (ASS) (σε ποσοστά 40–60%),^{137,138} την διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) και τη δυσφαγία.¹³⁹ Στην IIM παιδικής έναρξης, τα anti-Ro52 εντοπίζονται στο 6–14% των περιπτώσεων.⁶⁷ Στο ASyS, τα anti-Ro52 παρουσιάζονται συχνά μεμονωμένα, χωρίς ταυτόχρονη θετικότητα για anti-Ro60, σε αντίθεση με άλλες CTDs όπου συνυπάρχουν. Τα anti-Ro52 παρατηρούνται συχνά μαζί με αντισώματα κατά συνθετασών (anti-ARS): κυρίως με anti-Jo-1¹⁴⁰ και με anti-PL7, PL12 και EJ.^{141,142} Τα anti-Ro52 έχει συσχετιστεί με ILD και πιο επιθετική πορεία της νόσου, τόσο λόγω συμπτωματικής πνευμονικής προσβολής όσο και σοβαρότερης μυϊκής φλεγμονής, συγκριτικά με ασθενείς με ASS χωρίς anti-Ro52 αντισώματα.¹⁴³ Σε προοπτική μελέτη, ασθενείς με αποκλειστική παρουσία anti-Ro52 και μη ταχέως εξελισσόμενη ILD (non-RP-ILD) εμφάνισαν πρότυπο μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας (NSIP) στην απεικόνιση. Αντίθετα, όσοι ανέπτυξαν ταχέως εξελισσόμενη ILD (RP-ILD) παρουσίασαν συχνότερα πρότυπο οργανούμενης πνευμονίας (OP).¹⁴⁴

Anti-Ku αυτοαντισώματα

Τα αυτοαντισώματα κατά του Ku ανιχνεύονται στο 9–19% των συνδρόμων επικάλυψης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που συνδυάζουν ιδιοπαθή φλεγμονώδη μυοπάθεια (IIM) και συστηματική σκλήρυνση (SSc). Συχνά συμπτώματα αποτελούν η μυαλγία, η μυϊκή αδυναμία, η ILD και το φαινόμενο Raynaud. Περιγράφονται δύο φαινότυποι: 1) χαρακτηριστικά ομοιάζοντα με SSc και 2) με χαρακτηριστικά ομοιάζοντα με SLE. Στα παιδιά, η παρουσία anti-Ku είναι σπάνια, με συχνότερες δερματικές και αρθρικές εκδηλώσεις και λιγότερη ILD.²

Δερματομυοσίτιδα

Δερματική προσβολή

Η DM εμφανίζεται τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, με τα πρώιμα συμπτώματα να περιλαμβάνουν χαρακτηριστικές δερματικές εκδηλώσεις που συνοδεύουν ή προηγούνται της μυϊκής αδυναμίας. Οι δερματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν: 1) Περιοφθαλμικό εξάνθημα ηλιοτροπίου (κυανέρυθρο) με οίδημα, 2) ερυθρηματώδες εξάνθημα στο πρόσωπο, τα γόνατα, τους αγκώνες, τα σφυρά, τον αυχένα, το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα (σχηματίζοντας το "V-sign") και την ράχη και τους ώμους (σχηματίζοντας το σημείο της σάλπας "shawl sign") και την έξω επιφάνεια των μηρών (σχηματίζοντας το σημείο της οπλοθήκης -Holster sign) 3) Ιώδεις επηρμένες πλάκες (εξάνθημα του Gottron) στις αρθρώσεις των δακτύλων (κυρίως μετακαρπιοφαλαγγικές, και εγγύς μεσοφαλαγγικές των άκρων χειρών), των αγκώνων, των καρπών και των γονάτων το οποίο μπορεί να εξελιχθεί σε αποχρωματισμό με λέπια και κατά τόπους ουλοποίηση.^{17,145–148} Οι βλάβες αυτές είναι φωτοευαίσθητες και μπορεί να επιδεινωθούν από την υπεριώδη ακτινοβολία (Rider et al 2011). Χαρακτηριστικά της DM είναι επίσης: τα διευρυσμένα τριχοειδή (τηλεαγγειεκτατικά) στις περιονύχιες περιοχές, το πεπαχυσμένο

και ακανόνιστο παρωνύχιο και επωνύχιο, οι υπερκερατωσικές παλάμες και ράγες δακτύλων (γνωστά ως χέρια μηχανικού - "mechanic's hands").^{145,146} Τέλος μπορεί να παρατηρηθούν υποδόριες ασβεστώσεις, οι οποίες μερικές φορές διαπερνούν την επιφάνεια του δέρματος, προκαλώντας έλκη και λοιμώξεις. Αυτές είναι ιδιαίτερα συχνές στα παιδιά .

Αν η μυϊκή ισχύς είναι φυσιολογική και δεν προκύπτουν από τον λοιπό έλεγχο των μυών στοιχεία φλεγμονής, η DM μπορεί να περιορίζεται στο δέρμα (αμυοπαθητική DM)¹⁴⁸, αν και η υποκλινική μυϊκή εμπλοκή είναι συχνή.¹⁴⁶ Τα συμπτώματα της DM μπορεί να επικαλύπτονται με εκείνα της συστηματικής σκλήρυνσης και της μικτής νόσου του συνδετικού ιστού· σε τέτοιες περιπτώσεις, το χαρακτηριστικό δερματικό εξάνθημα είναι παροδικό ή αχνό.¹⁴⁷

Στους ενήλικες, ο κίνδυνος καρκίνου είναι αυξημένος κατά τα πρώτα 3 έως 5 έτη μετά την έναρξη της DM,¹⁴⁹ με αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης από 9% έως 32%.¹⁵⁰

Το εξάνθημα αποτελεί μια προφανή και χαρακτηριστική εκδήλωση της DM και γι' αυτό το λόγο προέκυψε η ανάγκη ποσοτικοποίησης της προσβολής και άρα της δραστηριότητας της νόσου για τόσο για κλινικούς σκοπούς αλλά και ερευνητικές μελέτες. Ο Δείκτης Κατανομής και Βαρύτητας της Δερματικής Προσβολής στη Δερματομυοσίτιδα (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index -CDASI) είναι ένα εργαλείο που μετρά 2 βασικά χαρακτηριστικά της νόσου: 1) την ενεργότητα καταγράφοντας ερύθημα, εφελκιδοποίηση, διάβρωση και/ή εξελκώσεις, καθώς και τη λαγγειεκτασίες στις κοίτες των ονύχων) και 2) την εγκατεστημένη χρόνια βλάβη καταγράφοντας (ποικιλοδερμία, ασβέστωση και ουλοποίηση). Το CDASI έχει εξαιρετική αξιοπιστία μεταξύ διαφορετικών αξιολογητών, αλλά και στον ίδιο αξιολογητή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, καθώς και υψηλή ανταπόκριση στις μεταβολές της νόσου.^{13,151-153}

Βιοψία δέρματος

Η βιοψία του δέρματος μπορεί να είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της DM, ωστόσο δεν είναι απαραίτητη. Σε μια συμβατή βιοψία, συνήθως παρατηρείται διάμεσης φάσης δερματίτιδα (interface dermatitis), συχνά με συσώρευση βλεννίνης και περιαγγειακή φλεγμονή, ευρήματα που είναι πανομοιότυπα με αυτά που μπορεί να παρατηρηθούν και στον δερματικό ερυθρηματώδη λύκο. Η βιοψία δέρματος έχει θέση για τον αποκλεισμό καταστάσεων που μιμούνται τη DM, όπως η ψωρίαση, το έκζεμα και η πολυκεντρική δικτυοϊστιοκυττάρωση (MRH) εφόσον υπάρχει κλινική αβεβαιότητα. Επιπλέον, σε δείγματα βιοψίας μυός ασθενών με δερματομυοσίτιδα, μπορούν να παρατηρηθούν εναποθέσεις του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (C5b–C9) στα τοιχώματα των αγγείων.¹³

Βιοψία μυός

Μελέτες ανοσοϊστοχημείας έδειξαν ότι τα δείγματα μυϊκού ιστού από ασθενείς με δερματομυοσίτιδα περιείχαν εναποθέσεις του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (C5b–C9) κυρίως στο μικροαγγειακό σύστημα των σκελετικών μυών.¹⁵⁴ Η φλεγμονή εντοπίζεται κυρίως περιαγγειακά και στα μεταξύ των δεσμίδων διαφράγματα. Χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα αποτελούν: 1) Η υπερπλασία του ενδοθηλίου των ενδομυϊκών αγγείων, 2) η απόφραξη των τριχοειδών, που οδηγεί σε ισχαιμία, 3) η νέκρωση μυϊκών ινών σε σφηνοειδή διάταξη ή στην περιφέρεια της δεσμίδας, 4) Διάταση του αυλού των υπολειπόμενων τριχοειδών ως αντιρροπιστικός μηχανισμός στην ισχαιμία. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η περιδεσμιδική ατροφία, η οποία είναι διαγνωστική για τη δερματομυοσίτιδα, ακόμη και αν δεν υπάρχει έντονη φλεγμονή.

¹⁵⁵ Η περιδεσμιδική ατροφία δεν εμφανίζεται σε καμία άλλη νόσο.

Πολυμυοσίτιδα

Η πολυμυοσίτιδα (PM) μπορεί να οριστεί ως μια υποομάδα μυοσίτιδας με χρόνια μυϊκή αδυναμία, χωρίς δερματική εμπλοκή, και κυρίως μεσολαβούμενη από κυτταροτοξικούς T-κυτταρικούς μηχανισμούς.¹⁵⁶ Τα τελευταία είκοσι χρόνια έχει γίνει σαφές ότι η PM είχε συχνά υπερδιαγνωστεί και ότι οι περισσότεροι ασθενείς που παλαιότερα διαγιγνώσκονταν με PM μπορούν πλέον να ταξινομηθούν ως πάσχοντες από IBM, IMNM ή σύνδρομο αντισυνθετάσης ή ακόμα και γενετικές μυοπάθειες. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με IIM δεν πληρούν τα κριτήρια για DM, ASyS, IBM, IMNM ή για αυτοαντισώματα που σχετίζονται με μυοσίτιδα, αλλά παρουσιάζουν τα κλασικά κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα της PM. Αυτοί οι ασθενείς, αν και πλέον αποτελούν μια μικρή υποομάδα των IIM, ταξινομούνται σωστά ως PM σύμφωνα με τα σύγχρονα διαγνωστικά κριτήρια. Ιστολογικό εύρημα αποτελούν οι ενδομυϊκές διηθήσεις CD4+ και CD8+ T-κυττάρων στα δείγματα μυών.¹⁴

Μυοσίτιδα εξ εγκλείστων (Inclusion Bodies Myositis-IBM)

Για τη διάγνωση προτάθηκε αργότερα ένα σχετικά απλό και κλινικά χρήσιμο σετ κριτηρίων για την IBM με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 96%. Αυτά τα κριτήρια περιλαμβάνουν: 1) Παρουσία αδυναμίας κάμψης των δακτύλων ή του τετρακεφάλου, 2) φλεγμονή στο ενδομύϊο, και είτε διήθηση CD8+ T-κυττάρων σε μη νεκρωτικές μυϊκές ίνες, είτε παρουσία περιχαρακωμένων κενотоπίων (rimmed vacuoles).

Επομένως, εάν η ιστολογική εικόνα κυριαρχείται από ενδομυϊκή φλεγμονή, απαιτείται αναζήτηση πρόσθετων ιστολογικών χαρακτηριστικών (όπως μιτοχονδριακές αλλοιώσεις και υποτυπώδεις εναποθέσεις p62) και κλινικών χαρακτηριστικά που υποδεικνύουν διάγνωση μυοσίτιδας με έγκλειστα σωμάτια (IBM), όπως η ασύμμετρη αδυναμία των

περιφερικών μυών, π.χ. των εν τω βάθει καμπτήρων των δακτύλων ή των προσθίων κνημιαίων μυών.

Αποδείξεις ότι η IBM είναι αυτοάνοσο νόσημα αποτελούν: 1)η παρουσία προδιαθεσικών ανοσογενετικών παραγόντων κινδύνου, ¹⁵⁷ 2) η άφθονη παρουσία πλασματοκυττάρων που εκκρίνουν αντισώματα εντός του μυϊκού ιστού σε ασθενείς με IBM (Greenberg et al 2005) 3)η συχνή ανίχνευση αυτοαντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης NT5C1A στο αίμα των ασθενών με IBM ^{158,159} 4) η παρατήρηση ότι κυτταροτοξικά CD8+ T-κύτταρα περιβάλλουν και εισβάλλουν στις μυϊκές ίνες σε ιστολογικά παρασκευάσματα IBM αποτέλεσε πρώιμη ένδειξη ότι η μυϊκή βλάβη μπορεί να προκαλείται από T-λεμφοκύτταρα ¹⁶⁰ 5) τα CD8+ T-κύτταρα εμφανίζουν κλωνική επέκταση στον μυϊκό ιστό και ότι οι ίδιοι κλώνοι ανιχνεύονται τόσο στο αίμα όσο και σε πολλαπλές μυϊκές ομάδες από τον ίδιο ασθενή, όπου παραμένουν επί χρόνια. Αν και οι στόχοι των T-κυττάρων παραμένουν άγνωστοι, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η διέγερση των T-κυττάρων από σχετικό αυτοαντιγόνο επιμένει για μακρό χρονικό διάστημα στους ασθενείς με IBM. ¹⁶¹

Αξιοσημείωτο είναι ότι ορισμένοι κλώνοι T-κυττάρων είναι κοινοί μεταξύ διαφορετικών ασθενών με IBM, γεγονός που υποδεικνύει την πιθανή ύπαρξη κοινού, αλλά ακόμη μη προσδιορισμένου, στόχου-αυτοαντιγόνου. Σημαντικό επίσης είναι ότι μελέτες έδειξαν τη συμμετοχή τόσο CD4+ όσο και CD8+ T-κυττάρων στην παθογένεση της IBM. ¹⁶² Τα CD4+ όσο και τα CD8+ T-κύτταρα σε ασθενείς με IBM παρουσιάζουν ασυνήθιστα χαρακτηριστικά, όπως ατυπίες στην έκφραση επιφανειακών δεικτών, με απώλεια της έκφρασης των CD28 ή CD5 και εμφάνιση των CD16, CD94 και CD57, χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τελικώς διαφοροποιημένα T-κύτταρα (Pandya et al 2010). Φαινοτυπικά, τα T-κύτταρα που διηθούν τους μύες στην IBM μοιάζουν με τα παθολογικά λεμφοκύτταρα που παρατηρούνται στη λευχαιμία μεγαλοκοκκωδών T-κυττάρων, και

αναμένεται να έχουν αυξημένη κυτταροτοξική ικανότητα, και αντοχή στην απόπτωση. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να εξηγούν γιατί η IBM είναι ανθεκτική στα γλυκοκορτικοειδή και σε άλλες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες.¹⁶³

Εκτός από την εισβολή των μυϊκών ινών από CD8+CD57+ T-κύτταρα, τα ιστολογικά δείγματα από ασθενείς με IBM χαρακτηρίζονται από την παρουσία εγκυστωμένων κενотоπίων, και πρωτεϊνικών εγκλείστων εντός των μυϊκών ινών. Σε μία μελέτη, βρέθηκαν συσσωρεύσεις των πρωτεϊνών p62 και TDP-43 στο 12% των μυϊκών ινών σε IBM, ενώ αυτές ήταν σπάνιες ή απύσες σε άλλους τύπους IIM.¹⁶⁴ Αν και ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι η συσσώρευση της p62 μπορεί να είναι μη ειδικό εύρημα στις IIM (Girolamo et al 2017),¹⁶⁵ η θετικότητα για TDP-43 αναγνωρίζεται ως ιδιαίτερα ειδική για την IBM (Hiniker et al 2013). Επομένως, φαίνεται ότι η IBM ενδέχεται να έχει σημαντικό εκφυλιστικό υπόβαθρο. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί εάν η συσσώρευση αυτών των πρωτεϊνών οδηγεί σε εκφύλιση των μυϊκών κυττάρων.

Immune Mediated Necrotizing Myopathy

Η IMNM εμφανίζεται με οξεία ή υποξεία εγκατάσταση εγγύς, μυϊκής αδυναμίας συμμετρικά, κυρίως στα κάτω άκρα. Συχνά η αδυναμία συνοδεύεται από μυαλγίες.¹⁶⁶

Δυσφαγία παρατηρείται συχνά και στους ασθενείς με anti-SRP, η δυσφαγία εμφανίζεται έως και στο 70%. Τα επίπεδα μυϊκών ενζύμων και συγκεκριμένα η CPK είναι πολύ υψηλά (4.000–8.000 IU/L, περισσότερο απ' ό,τι στους άλλους υποτύπους ενώ η αύξησή τους είναι ανάλογη της ενεργότητας της νόσου και της ιστικής νέκρωσης. Σε ό,τι αφορά το ανοσολογικό προφίλ συναντώνται τα anti-HMGCR αυτοαντισώματα που συχνά σχετίζονται με τη λήψη στατινών, κυρίως σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών. Το ένζυμο HMGCR υπερεκφράζεται στους μύες και σε άλλους ιστούς ως απόκριση στη λήψη

στατινών και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η αυξημένη έκφραση και/ή οι δομικές μεταβολές της πρωτεΐνης αυτής προκαλούνται από τις στατίνες και ενδέχεται να συμβάλλουν στη διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, οδηγώντας τελικά στην ανάπτυξη νεκρωτικής μυοπάθειας.¹⁶⁷

Ένα άλλο αυτοαντίσωμα που απαντάται στην IMNM και για το οποίο έγινε αναφορά προηγουμένως είναι το anti-SRP που σχετίζεται με πιο σοβαρή αδυναμία, δυσκαταποσία και αυξημένο κίνδυνο προσβολής του μυοκαρδίου. Τέλος υπάρχει και η οροαρνητική IMNM η οποία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια.

Το αλληλίο HLA τάξης II DRB1*11:01 απαντάται σε ποσοστό άνω του 70% των ασθενών με IMNM που φέρουν αντισώματα κατά του HMGCR, ενώ στον γενικό πληθυσμό το ποσοστό είναι κάτω του 20%. Κατά συνέπεια, το DRB1*11:01 αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους γνωστούς ανοσογενετικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος.¹⁶⁸

Σε ό,τι αφορά τις εξωμυϊκές εκδηλώσεις φαίνεται ότι η υποομάδα που είναι anti-SRP θετική παρουσιάζει συχνότερα προσβολή του μυοκαρδίου και διάμεση πνευμονοπάθεια(20-40%).^{45,169,170} Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν συχνά θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών και σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας με αλλοιώσεις στο διαθωρακικό echo και MRI καρδιάς σε ποσοστό έως 40%.¹⁷⁰⁻¹⁷² Για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει με τη διάγνωση να υποβάλλονται σε καρδιολογικό έλεγχο. Στην ομάδα όπου τα το anti-HMGCR είναι θετικά οι εξωμυϊκές εκδηλώσεις είναι εξαιρετικά σπάνιες (Allenbach et al 2020).

Σε ό,τι αφορά τη βιοψία μυός παρατηρούνται διάσπαρτες νεκρωτικές και αναγεννώμενες μυϊκές ίνες με αραιά φλεγμονώδη διηθήματα, κυρίως από μακροφάγα. Δεν παρατηρούνται έγκλειστα, ούτε περιφασική ατροφία. Μπορεί να παρατηρηθούν

εναποθέσεις του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (C5b-9) στη σαρκείλημα, καθώς και έκφραση MHC τάξης I σε μη νεκρωτικές ίνες αλλά και λεπτή ομοιογενής κατανομή του p62 στο σαρκοπλασματικό δίκτυο (δείκτης αυτοφαγίας). Από την ανοσοιστοχημεία παρατηρείται διήθηση από CD8+ T-κυττάρων (μερικές φορές), απουσία MHC τάξης II και σπάνια παρουσία B κυττάρων ή κυττάρων πλάσματος (Allenbach et al 2017).

Η IMNM είναι σπάνια αλλά πιθανόν υποδιαγνωσμένη καθώς έως πρόσφατα ταξινομούταν λανθασμένα ως πολυμυοσίτιδα. Υπολογίζεται ότι η anti-SRP+ υποκατηγορία αποτελεί το 5–15% των IIM (Roennelid et al 2009, Watanabe et al 2016), , ενώ η anti-HMGCR το 6–10% (Allenbach et al 2014, Mammen et al 2011). Η IMNM είναι πιο συχνή στις γυναίκες και μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία (και σε παιδιά), αλλά κυρίως σε άτομα άνω των 40 ετών.¹⁶⁶

Μυοσίτιδα στα πλαίσια συνδρόμου επικάλυψης

Η μυοσίτιδα μπορεί να συνυπάρχει με άλλες νόσους του συνδετικού ιστού, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (SLE), η συστηματική σκλήρυνση, το σύνδρομο Sjögren ή η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Schmidt et al 2018, Troyanov 2004, Aguila et al 2014).^{30,173,174} Η υποομάδα αυτή των IIM (overlap myositis) αποτελεί μια ετερογενή υποομάδα, καθώς τα κλινικά και ιστολογικά ευρήματα διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών και οι εκδηλώσεις μπορεί να βρίσκονται οπουδήποτε στο φάσμα των νόσων του συνδετικού ιστού. Τα ανιχνευόμενα αντισώματα ονομάζονται αντισώματα σχετιζόμενα με μυοσίτιδα και είναι τα anti-U1RNP, anti-Ku, anti-PM-Scl, anti-RuvBL1 και anti-RuvBL2, anti-Ro/SS-A και anti-La/SS-B. Για τους ασθενείς που εμφανίζουν χαρακτηριστικά τόσο σκληροδέρματος όσο και μυοσίτιδας έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος σκληρομυοσίτιδα

(scleromyositis) και σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι συχνά τα εξής: πτώση της κεφαλής (head drop), περιφερική μυϊκή αδυναμία, αυξημένα ποσοστά εξωμυϊκών εκδηλώσεων (ILD, δυσφαγία,) και σκληροδακτυλία. Συχνά οι ασθενείς με τα αυτοαντισώματα anti-PM/Scl φέρουν μικτά χαρακτηριστικά σκληροδέρματος και IIM.¹⁷⁵ Οι ασθενείς με anti-U1RNP έχουν τη διάγνωση της μικτής νόσου του συνδετικού ιστού. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι μεταβλητά και μπορεί να περιλαμβάνουν ακόμη και νεκρωτική μυοπάθεια (Leclair et al 2021).

Σύνδρομο Αντισυνθετάσης (Antisynthtase Syndrome-ASS)

Το Σύνδρομο Αντισυνθετάσης (ASS) ορίστηκε ως διακριτή κλινική οντότητα για πρώτη φορά το 1990 από τους Marguerie και συν.,^{172,176} ως η συνύπαρξη IIM ,ILD και άλλων κλινικών εκδηλώσεων, όπως η αρθρίτιδα, το φαινόμενο Raynaud, η ξηροφθαλμία, κερατοεπιπεφυκίτιδα sicca και οι υποδόριες ασβεστώσεις σε ασθενείς με αντισώματα κατά των συνθετασών του αμινοακυλο-tRNA (anti-ARS). Από τότε, το ASS θεωρείται υπότυπος των IIM και σε κάποιες περιπτώσεις λόγω των χαρακτηριστικών κλινικών σημείων που συναντώνται σε άλλες νόσους του συνδετικού ιστού η κατάταξη έγινε στα σύνδρομα επικάλυψης και σε κάποιες περιπτώσεις αναλόγως της παρουσίας εξανθήματος η κατάταξη των ασθενών γινόταν κάτω από τη διάγνωση της πολυμυοσίτιδας ή της δερματομυοσίτιδας.

Τα πρώτα διαγνωστικά κριτήρια για το ASS, βασισμένα σε ομάδες εργασίας, προτάθηκαν το 2010 από τους Connors και συνεργάτες και στη συνέχεια ακολούθησαν νέοι ορισμοί. το 2011 από τους Solomon και συνεργάτες και το 2015 από τους Lega και συνεργάτες. Βασικό στοιχείο των ορισμών ήταν η παρουσία αντι-ARS αυτοαντισωμάτων για τη διάγνωση ASS.^{112,177-179}

Τα τελευταία χρόνια, διάφορες μελέτες έχουν αναλύσει τη κλινική και προγνωστική ετερογένεια μεταξύ ασθενών με διαφορετικά anti-ARS αντισώματα, με ιδιαίτερα μεταβλητά αποτελέσματα. Το ASS είναι ένα πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα, που χαρακτηρίζεται συνήθως από την τριάδα: 1) Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD) – η συχνότερη και πιο σοβαρή εκδήλωση 2) Μυοσίτιδα – συνήθως υποξεία, συμμετρική, με εγγύς μυϊκή αδυναμία· που μπορεί να απουσιάζει στην αρχή 3) Αρθρίτιδα – μπορεί να μιμείται τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, συχνά συμμετρική ή/και διαβρωτική. Άλλα συχνά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποτελούν : τα “χέρια μηχανικού(mechanic’s hands)” ή “πόδια ορειβάτη (Hiker’s feet)” (υπερκερατωσικές αλλοιώσεις στα δάχτυλα κυρίως αντίχειρας και δείκτης), σύνδρομο Raynaud και η χαμηλή πυρετική κίνηση. Μόνο το 20% των ασθενών εμφανίζουν την πλήρη τριάδα κατά τη διάγνωση. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν το τυπικό εξάνθημα της δερματομυοσίτιδας. Ωστόσο το σύνδρομο καθορίζεται από την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι των συνθετασών του αμινοακυλο-tRNA (anti-ARS). Αυτά περιλαμβάνουν τα εξής αυτοαντισώματα: anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL1–2, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo, anti-YRS/HA.¹⁸⁰

Η μυϊκή βιοψία στο ASS εμφανίζει χαρακτηριστικά την περιδεσμιδική νέκρωση, την υπερέκφραση MHC τάξης I και II στις μυϊκές ίνες και εναπόθεση του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (MAC), κυρίως περιδεσμιδικά. Τα ευρήματα αυτά μπορεί να μοιάζουν με δερματομυοσίτιδα, αλλά σε αντίθεση με αυτή δεν παρουσιάζει περιφασική ατροφία, και υπάρχει περισσότερη νέκρωση παρά φλεγμονή. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προσομοιάζει με IMNM.

Η επιδημιολογία του συνδρόμου αντισυνθετάσης (ASyS) παραμένει ασαφής. Από τις IIM φαίνεται το ASS να αποτελεί το 28% , να προσβάλει συχνότερα τις γυναίκες με μέση ηλικία έναρξης που κυμαίνεται μεταξύ 43 και 60 ετών 13. Ορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι

ασθενείς της μαύρης φυλής ενδέχεται να εμφανίζουν συχνότερη και σοβαρότερη ILD. Ωστόσο, κατά τα λοιπά, η επιδημιολογία του ASS δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την εθνικότητα. Ωστόσο η επιδημιολογία του συνδρόμου είναι αρκετά μεταβλητή αντικατοπτρίζοντας την έλλειψη κριτηρίων ταξινόμησης αλλά και το ετερογενές προφίλ του συνδρόμου.^{172,180,181}).

Συμμετοχή του αναπνευστικού

Η ILD αποτελεί την συχνή εκδήλωση των IIM, με αναφερόμενη επίπτωση που φτάνει το 42,6%, ανάλογα με τη μελέτη και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται,^{172,182-186} αν και αυτό το ποσοστό μπορεί να διπλασιαστεί παρουσία ορισμένων αντισωμάτων (ιδίως αντισυνθετάσης).^{124,187} Παρότι μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου, η ILD συχνά προηγείται των εκδηλώσεων της μυοσίτιδας,^{117,183,184,188-192} και μπορεί η εξέλιξη να είναι ήπια αλλά και καλπάζουσα.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Αν και πολλοί ασθενείς ανταποκρίνονται ευνοϊκά στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ο κίνδυνος υποτροπής και μακροχρόνιας επιδείνωσης παραμένει σημαντικός, και αφορά περίπου το ένα τρίτο των ασθενών.¹⁹⁶ Επιπλέον, η ILD αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου και νοσηλείας σε ασθενείς με IIM.¹⁹⁷ Όπως προαναφέρθηκε παρά την κλινική βαρύτητα της ILD στους ασθενείς με μυοσίτιδα, οι Bohan και Peter δεν τη συμπεριέλαβαν ως καθοριστικό κλινικό χαρακτηριστικό στα προτεινόμενα διαγνωστικά τους κριτήρια για πολυμυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα το 1975. Ακόμη και μετά από αρκετές μεταγενέστερες τροποποιήσεις, η ILD παραμένει εκτός των πρώτων επικυρωμένων ταξινομητικών κριτηρίων που εγκρίθηκαν από το American College of Rheumatology (ACR) και την European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) το 2017.³³

Ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων στη διάγνωση της μυοσίτιδας και η σημασία τους για ασθενείς με ταυτόχρονη διάμεση πνευμονοπάθεια ILD έχει εξελιχθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Η ILD που σχετίζεται με μυοσίτιδα παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την παρουσία MSAs. Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 257 ασθενείς με IIM, παρατηρήθηκε ότι το 93% των ασθενών που είχαν ILD ήταν θετικοί για MSA.¹⁸⁵ Προσφάτως, η εμπορική διάθεση εκτεταμένων πάνελ αντισωμάτων μυοσίτιδας και η επέκταση της γνώσης γύρω από το ρόλο των αυτοαντισωμάτων στη διάγνωση της ILD έχουν οδηγήσει όλο και πιο συχνά στην ανίχνευση θετικότητας για ένα ή περισσότερα MSAs ή MAAs κατά τον αρχικό έλεγχο ασθενών με ILD, ακόμη και όταν δεν υπάρχει εμφανής μυϊκή προσβολή.¹⁷²

Για παράδειγμα, οι Fidler και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 165 ασθενείς με ιδιοπαθή ILD χωρίς επιβεβαιωμένη ή ύποπτη νόσο του συνδετικού ιστού, και βρήκαν ότι 26,7% των ασθενών είχαν MAA ή MSA (Fidler et al 2019).¹⁹⁸ Τα αντισώματα αντισυνθετάσης σχετίζονται συχνά με πνευμονική-κυρίαρχη νόσο ή με ILD που προηγείται της μυοσίτιδας κατά μήνες ή και χρόνια.^{111,120,199} Οι Aggarwal και συνεργάτες έδειξαν ότι μεταξύ των ασθενών με αντισώματα αντισυνθετάσης εκτός του Jo-1, το 40% δεν εμφάνισε ποτέ μυϊκή συμμετοχή.²⁰⁰ Σε άλλη μελέτη, η οποία περιλάμβανε 40 ασθενείς θετικούς για MSA, τα ποσοστά για ILD, μυϊκή και δερματική νόσο ήταν 86%, 39% και 28%, αντίστοιχα.²⁰¹ Στη μελέτη τους, η ILD ήταν το κυρίαρχο κλινικό χαρακτηριστικό στους ασθενείς με θετικό MSA. Επιπλέον, οι μισοί από τους MSA-θετικούς ασθενείς είχαν μεμονωμένα διάγνωση ILD και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ACR/EULAR για IIM.²⁰¹

Παρά το γεγονός ότι ονομάζονται "ειδικά αντισώματα μυοσίτιδας" (MSAs), συχνά απαντώνται απουσία εμφανών μυϊκών εκδηλώσεων, γεγονός που προκαλεί σύγχυση

στην ονοματολογία και στον ρόλο τους στη διάγνωση της μυοσίτιδας-σχετιζόμενης ILD. Μάλιστα, μία από τις πιο σοβαρές και ταχέως εξελισσόμενες μορφές ILD, που σχετίζεται με αντισώματα anti-MDA5 (MSA), παρατηρείται συχνά σε αμυοπαθητική μυοσίτιδα (Ye et al 2006). Ακόμη και όταν οι ασθενείς με ILD παρουσιάζουν εξωπνευμονικά συμπτώματα που υποδηλώνουν υποκείμενη αυτοάνοση διεργασία, ενδέχεται να μην πληρούν τα κριτήρια ACR για ορισμένη νόσο του συνδετικού ιστού (CTD). Ιστορικά, οι ασθενείς αυτοί έχουν χαρακτηριστεί με διάφορους όρους όπως: Lung-dominant CTD,²⁰² Undifferentiated CTD-associated ILD,²⁰³ Autoimmune-featured ILD²⁰⁴ ή πιο πρόσφατα, Idiopathic Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF)- (Ιδιοπαθής Πνευμονία με αυτοάνοσα χαρακτηριστικά).²⁰⁵ Αν και ο όρος IPAF προοριζόταν αρχικά για ερευνητική χρήση, έχει υιοθετηθεί στην κλινική ορολογία.

Η ένταξη αντισωμάτων χωρίς άμεση συσχέτιση σε μία ετερογενή ομάδα (IPAF) φαίνεται να δημιουργεί προβλήματα. Είναι πιθανό οι ασθενείς με IPAF να μην αποτελούν ομοιογενή ομάδα, καθώς τα MSAs ενδέχεται να σχετίζονται με διαφορετική πρόγνωση από ό,τι τα λιγότερο ειδικά αντισώματα (π.χ. ρευματοειδής παράγοντας, αντιπυρηνικά αντισώματα) που περιλαμβάνονται στα κριτήρια IPAF.

Για παράδειγμα, οι Takato et al. δεν διαπίστωσαν διαφορές στην απεικονιστική εικόνα (CT), στα αποτελέσματα των δοκιμασιών πνευμονικής λειτουργίας (PFTs) ή στην ανταπόκριση στη θεραπεία μεταξύ 36 ασθενών με ILD και θετικά αντισώματα αντισυνθετάσης, είτε είχαν είτε δεν είχαν χαρακτηριστικά φλεγμονώδους μυοσίτιδας.²⁰⁶

Επιπλέον, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι ασθενείς με IPAF και θετικά MSA είχαν καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με IPAF ασθενείς χωρίς MSA, ενώ η πρόγνωσή

τους ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών με εμφανή ILD σχετιζόμενη με μυοσίτιδα (Graham et al 2020). Ανάλογα με το ιατρικό περιβάλλον, ασθενείς μόνο με πνευμονική νόσο, ήπια ή καθυστερημένη εξωπνευμονική συμπτωματολογία είναι πιθανότερο να καθυστερήσουν να διαγνωστούν, με αποτέλεσμα ανεπαρκή ή καθυστερημένη θεραπεία και αυξημένη θνησιμότητα.^{200,201}

Η επικρατούσα ονοματολογία δεν αποτυπώνει επαρκώς τη σχέση μεταξύ θετικότητας MSAs και της κλινικής εικόνας πολλών ασθενών με ILD. Το ταξινομητικό σύστημα της IIM εξακολουθεί να αγνοεί τη συμμετοχή των πνευμόνων ως βασικό χαρακτηριστικό αυτών των διαταραχών. Ο γενικός όρος IPAF λειτουργεί ως "καλάθι" για ετερογενείς ασθενείς, γεγονός που αποκρύπτει τα χαρακτηριστικά ασθενών με αναδυόμενη MSA-σχετιζόμενη ILD, οι οποίοι φέρουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιδείνωσης ή εξάρσεων της νόσου.

Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα της ILD σε IIM κυμαίνεται από ασυμπτωματικές, τυχαία ανιχνευόμενες πνευμονικές ανωμαλίες έως ταχέως εξελισσόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια που μιμείται σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν προοδευτικό βήχα ή δύσπνοια, που αρχικά παρερμηνεύεται ως ιογενής λοίμωξη ή πνευμονία. Όταν τελικά ζητούν ιατρική βοήθεια λίγες εβδομάδες αργότερα, συχνά παρουσιάζουν σημαντική υποξυγοναιμία, η οποία απαιτεί νοσηλεία.

Δεδομένου του υψηλού επιπολασμού της ILD στους ασθενείς με IIM, συστήνεται η διενέργεια πλήρους ελέγχου πνευμονικής λειτουργίας (PFTs) κατά τη διάγνωση της μυοσίτιδας και ετησίως, ακόμη και χωρίς εμφανή αναπνευστικά συμπτώματα. Ωστόσο,

οι PFTs παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία για την ανίχνευση ILD σε ασθενείς με υποκείμενη νόσο του συνδετικού ιστού (CTD) (Bernstein et al 2020). Οποιαδήποτε μεταβολή στα συμπτώματα ή μετρήσιμη πτώση στην FVC ή στη διαχυτική ικανότητα για μονοξείδιο του άνθρακα (DLCO) κατά 5% ή 10% αντίστοιχα (Raghu et al 2022) θα πρέπει να οδηγεί σε αξονική τομογραφία θώρακα (CT).

Η δύσπνοια σε ασθενείς με σοβαρή μυοσίτιδα σπανίως μπορεί να οφείλεται σε αναπνευστική μυϊκή αδυναμία, και η ερμηνεία των σπιρομετρικών τιμών πρέπει να γίνεται σε συνάρτηση με τη μυοπάθεια. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι μέγιστες εισπνευστικές και εκπνευστικές πιέσεις (MIP/MEP) μπορεί να προσφέρουν ενδείξεις για υποκείμενη αδυναμία του διαφράγματος. Η πνευμονική υπέρταση είναι μια γνωστή επιπλοκή σε ασθενείς με μυοσίτιδα και αντισώματα αντισυνθετάσης (ARS-Abs) και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.^{207,208}

Η ηχοκαρδιογραφία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου στις εξής περιπτώσεις: 1) Μεταβολή στα αναπνευστικά συμπτώματα που δεν εξηγείται επαρκώς από τις αλλοιώσεις στην αξονική τομογραφία, 2) Δύσπνοια δυσανάλογη της έκτασης της ILD, 3) Διάταση της πνευμονικής αρτηρίας στην CT, 4) Πτώση του DLCO δυσανάλογη προς την πτώση της FVC, 5) Αρχική τιμή DLCO < 40% του προβλεπόμενου, 6) Φυσικά σημεία που υποδηλώνουν πνευμονική υπέρταση όπως: Περιφερικά οιδήματα, Διάταση σφαγίτιδας, Έντονος δεύτερος καρδιακός ήχος.

^{209,210}

Απεικονιστικά Ευρήματα

Οι παρεγχυματικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ΙΙΜ τείνουν να έχουν υποϋπεζωκοτική και βασική κατανομή, αν και μπορεί να παρατηρηθεί και διάσπαρτη ή διάχυτη νόσος.^{189,211} Αν και τα συχνότερα παρατηρούμενα πρότυπα περιλαμβάνουν: 1) τη μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP) 2) την οργανούμενη πνευμονία (OP) 3) ή συνδυασμό των δύο ενώ ενδέχεται να εμφανιστούν και άλλα πρότυπα, όπως η συνήθης διάμεση πνευμονία (UIP).

^{117,190,192,194,211,212} Ασθενείς με πιο χρόνια (αργή) πορεία της νόσου συχνά παρουσιάζουν: δικτυοζώδες πρότυπο, βρογχεκτασίες εξ έλξεως και αλλοιώσεις μελικυρήθρας.

Σε οξεία επεισόδια ή εξάρσεις προϋπάρχουσας νόσου, μπορεί να παρατηρηθούν επιπροσθέτως διηθήματα δίκην θαμβής υάλου (ground-glass opacities) ή πυκνωτικές περιοχές.^{193,213–215} Αν και οι προγνωστικές επιπτώσεις των συμπυκνώσεων δεν είναι πλήρως κατανοητές, η παρουσία ground-glass βλαβών φαίνεται να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση.^{214,215}

Το πνευμομεσοθωράκιο είναι μια σπάνια επιπλοκή σε ασθενείς με ΙΙΔ σχετιζόμενη με μυοσίτιδα, με επίπτωση 2,2% έως 8,6%, και οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σε ασθενείς με DM ή αμυοπαθητική δερματομυοσίτιδα (CADM).^{216–219} Σε μία μελέτη 70 ασθενών με ΙΙΔ σχετιζόμενη με DM ή PM, πνευμομεσοθωράκιο εμφανίστηκε αυτόματα σε 4 ασθενείς, ενώ σχετιζόταν με μηχανικό αερισμό σε δύο· όλοι οι ασθενείς κατέληξαν (Ye et al 2006). Άλλες σειρές περιπτώσεων έδειξαν θνητότητα από 25% έως 75% όταν υπήρχε αυτή η επιπλοκή, (γεγονός που υποδηλώνει δυσμενή πρόγνωση σε τέτοιες περιπτώσεις).^{217–219}

Οι βιοψίες πνεύμονα εκτελούνται σπάνια σε ασθενείς με γνωστή ΙΙΜ ή θετικά αντισώματα αντισυνθετάσης, κυρίως λόγω υψηλού κινδύνου να προκληθεί έξαρση νόσου απ' την

παρέμβαση^{196,197} και επειδή η ανάγκη για ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι δεδομένη, η ιστολογική επιβεβαίωση θεωρείται περιττή. Παρ' όλα αυτά, όταν λαμβάνεται δείγμα πνευμονικής βιοψίας σε αυτούς τους ασθενείς, δεν είναι ασυνήθιστο τα ιστοπαθολογικά ευρήματα να μην συμφωνούν με την ερμηνεία της αξονικής τομογραφίας (CT).¹⁷² Η μη ειδική διάμεση πνευμονία (NSIP) είναι το συχνότερο ιστολογικό πρότυπο σε ασθενείς με ILD σχετιζόμενη με μυοσίτιδα^{188,189} με συχνότητα 41% σε ανασκόπηση που περιλάμβανε 310 ασθενείς με θετικά αντισώματα αντισυνθετάσης.

Άλλα πρότυπα περιλάμβαναν την UIP σε ποσοστό 24%, την OP σε ποσοστό 19% και την διάχυτη κυψελιδική βλάβη (DAD) στο 14,5%. Λιγότερο συχνά (<6%) ευρήματα ήταν η αποφολιδωτική διάμεση πνευμονία (DIP), η βρογχιολίτιδα αναπνευστικού τύπου, και η Λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία (LIP). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η συχνότητα κάθε ιστολογικού προτύπου ενδέχεται να επηρεάζεται από το είδος του αντισώματος.²²⁰

Ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα υποκείμενα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά μπορεί να σχετίζονται με την έκβαση της νόσου σε ασθενείς με ILD σχετιζόμενη με μυοσίτιδα και γνωστά αντισώματα αντισυνθετάσης²²¹

Με βάση τα δεδομένα των Flashner και συνεργατών, μελλοντικές μελέτες που επιχειρούν να συσχετίσουν την έκβαση με την παρουσία συγκεκριμένων MSAs θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το γεγονός ότι τα αντισώματα αυτά ενδέχεται να σχετίζονται με συγκεκριμένες ιστοπαθολογικές τάσεις.²²⁰

Παράγοντες κινδύνου για ILD -σχετιζόμενη με IIM

Οι Zhang και συνεργάτες σε μετα-ανάλυση πρότειναν ότι παράγοντες κινδύνου για ILD αποτελούν :

- 1) Κλινικοί δείκτες: α) η μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση (standardised mean difference, SMD, 0.35; 95% CI, 0.18-0.52, $P < 0.0001$), β) η αρθρίτιδα/αρθραλγία

(OR=3.17 95% CI, 1.99-5.04, $P < 0.00001$), γ) ο πυρετός (OR=2.31, 95% CI, 1.42-3.76; $p= 0.0007$), δ) η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ESR; SMD, = 0.48; 95% CI= 0.32-0.64, $P < 0.00001$) και ε) η αυξημένη τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP OR =3.50; 95% CI, 1.48-8.28 , $p=0.004$). Αντίθετα αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της ILD και της μυοσίτιδας σχετιζόμενης με κακοήθεια (OR= 0.36, 95% CI= 0.18-0.72 , $p= 0.004$).

2) Ορολογικοί δείκτες: α) αντισώματα αντισυνθετάσης β) anti-MDA5 αντίσωμα γ) anti-PM/Scl αντισώματα.²²²

Παράγοντες σχετιζόμενοι με αυξημένη θνητότητα στην ILD- σχετιζόμενη με μυοσίτιδα.

A) ηλικία έναρξης >60 έτη (hazard ratio (HR) 4.3, 95% CI: 2.4-7.5]

B) CRP > 10 mg/l (HR 2.6, 95% CI: 1.5-4.8),

Γ) κορεσμός οξυγόνου σε παλμικό οξύμετρο <95% (HR 2.0, 95% CI: 1.2e3.4) and MDA5 antibody (HR 7.5, 95% CI: 2.8e20.2) (Sato et al 2018).²²³

Συμμετοχή της Καρδιάς στις IIM

Η καρδιακή συμμετοχή στις IIM αναφέρθηκε για πρώτη φορά στα τέλη του δέκατου ένατου αιώνα από τον Oppenheim,²²⁴ αλλά μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1970 θεωρούνταν σπάνια εκδήλωση της νόσου. Ωστόσο, με την εισαγωγή ευαίσθητων, μη επεμβατικών τεχνικών για την αξιολόγηση της καρδιακής συμμετοχής, αναγνωρίζεται πλέον ως κλινική εκδήλωση των IIM.^{11,225}

Σε παλαιότερες αναφορές, οι καρδιακές εκδηλώσεις στις IIM περιγράφονταν κυρίως ως λανθάνουσες ή υποκλινικές, με κύρια εκδήλωση τις διαταραχές της αγωγιμότητας.²²⁶ Ωστόσο, με τη συσσώρευση δεδομένων από διάφορες μη επεμβατικές εξετάσεις, έχει καταστεί σαφές ότι το μυοκάρδιο προσβάλλεται συχνά σε ασθενείς με IIM, και ακόμη πιο σημαντικό, τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας.^{227–229}

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες για την καρδιακή συμμετοχή στις IIM και, επομένως, η ακριβής συχνότητα καρδιακής προσβολής παραμένει άγνωστη. Σε μικρότερες μελέτες κοόρτης, η αναφερόμενη επίπτωση της καρδιακής συμμετοχής κυμαίνεται μεταξύ 6% και 72%, ανάλογα με την επιλογή των ασθενών, τον ορισμό της καρδιακής συμμετοχής και τις διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο.^{230,231} Κλινικά διακριτές καρδιακές εκδηλώσεις αναφέρονται στο 3–10% των ασθενών, από τις οποίες οι συμπτωματικές αρρυθμίες και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν σημαντικό ποσοστό.³⁹

Το πιο συχνά αναφερόμενο πρόβλημα είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που παρατηρείται σε 5–12% των ασθενών.^{11,232,233} Συμπτώματα όπως δύσπνοια, ορθόπνοια και αίσθημα παλμών αναφέρονται στο 5–20% των ασθενών με IIM^{232,234} αλλά είναι δύσκολο να διαφοροποιηθεί αν οφείλονται σε πρωτοπαθή καρδιακή αιτία ή σε συνοδό αδυναμία των αναπνευστικών μυών λόγω μυϊκής προσβολής.²³⁵

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια είναι σημαντική στις IIM και η στηθάγχη έχει καταγραφεί στο 4–18% των ασθενών.²³² Σε νεκροτομικές μελέτες διαπιστώθηκε πολύ συχνότερη στεφανιαία νόσος απ' ό,τι αναφέρεται κλινικά ως στηθάγχη, με αθηροσκλήρωση των

στεφανιαίων αγγείων, περιλαμβανομένης υπερπλασίας του έσω χιτώνα, σκλήρυνσης του μέσου, στένωσης του αυλού και ενδείξεων παλαιότερων εμφραγμάτων έως και στο 44% των ασθενών.^{226,233} Σε προοπτικές μελέτες IIM, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίστηκε σε ποσοστά 4.6–6.8%, ποσοστά συγκρίσιμα με τον γενικό πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας στις ΗΠΑ.²³⁶ Ωστόσο, πρόσφατη μεγάλη μελέτη στον канаδικό πληθυσμό έδειξε σημαντικά υψηλότερη επίπτωση OEM στους ασθενείς με IIM σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (22,5 έναντι 5,5 επεισόδια ανά 1000 ανθρωπο-έτη), με τους σχετικούς κινδύνους (hazard ratios) να είναι υψηλότεροι εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση της IIM.²³⁷ Η στηθάγχη από αγγειόσπασμο έχει επίσης συσχετιστεί με σημεία γενικευμένης αγγειοπάθειας, όπως το φαινόμενο Raynaud.²³⁸

Συμπτώματα αρρυθμιών και διαταραχών αγωγιμότητας, όπως αίσθημα παλμών, ζάλη και συγκοπή, έχουν επίσης αναφερθεί έως και σε 13,8% των ασθενών σε προοπτικές μελέτες.²³⁶ Τέτοια σημεία μπορεί να υποδηλώνουν ίνωση στο ερεθισματοαγωγό σύστημα. Αν και οι ήπιες διαταραχές ρυθμού σπάνια έχουν κλινική σημασία, υπάρχουν αρκετές αναφορές ασθενών που χρειάστηκαν τοποθέτηση μόνιμου βηματοδότη ή που υπέστησαν κακοήθεις αρρυθμίες.^{232,233}

Μυοκαρδίτιδα

Φλεγμονή παρόμοια με αυτή του σκελετικού μυός μπορεί επίσης να παρουσιαστεί και στο μυοκάρδιο. Δεδομένα από νεκροτομικές βιοψίες καρδιακού μυός σε ασθενείς με IIM σε σειρές περιστατικών από το 1979 και το 1982, έδειξαν μυοκαρδίτιδα σε 6 από 20 (30%) και 4 από 16 (25%) ασθενείς με DM και PM αντίστοιχα.^{239,240} Παρατηρήθηκε διήθηση από μονοπύρηνια στο ενδομύιο και τις περιαγγειακές περιοχές του καρδιακού μυός, με ή χωρίς

νόσο των μικρών αγγείων και υποκατάσταση από ινώδη ιστό· στοιχεία που προσομοιάζουν στη φλεγμονή στους σκελετικούς μύες. Διηθήματα από μονοπυρρηνα εντοπίστηκαν επίσης στο σύστημα αγωγιμότητας.²⁴⁰

Η καρδιακή μαγνητική τομογραφία (CMR) παρέχει τη δυνατότητα μη επεμβατικής διερεύνησης της φλεγμονής του μυοκαρδίου. Απεικόνιση ασθενών με ΙΙΜ έδειξε υψηλό ποσοστό (62–75%) παθολογικής ενίσχυσης του μυοκαρδίου δηλωτική φλεγμονής και ίνωσης ενώ μπορεί να καταγραφεί και οίδημα μυοκαρδίου.^{241,242} Η καρδιακή μαγνητική τομογραφία (CMR) παρέχει όχι μόνο ανατομική απεικόνιση αλλά και τη δυνατότητα ανίχνευσης χαρακτηριστικών του μυοκαρδιακού ιστού, όπως φλεγμονώδες οίδημα, μη αναστρέψιμη νέκρωση ή ουλοποίηση, καθώς και διαταραχή της συσταλτικότητας.²⁴³

Η τεχνική ενισχυμένης με σκιαγραφικό MRI με χρήση γαδολινίου (Gd-DTPA) μπορεί να διαχωρίσει το έμφραγμα του μυοκαρδίου από τη φλεγμονώδη προσβολή λόγω μυοκαρδίτιδας. Πρώιμη ενίσχυση με υψηλές εντάσεις σήματος στα πρώτα λεπτά μετά την έγχυση είναι ενδεικτικά υπεραιμίας του μυοκαρδίου· ωστόσο, η όψιμη ενίσχυση με γαδολίνιο (Late Gadolinium Enhancement – LGE)²⁴⁴ είναι εξαιρετικά ευαίσθητη για την ανάδειξη μη αναστρέψιμης βλάβης, που αντιστοιχεί σε περιοχές με υψηλή ένταση σήματος στη φάση ισορροπίας (>10 λεπτά μετά την έγχυση).²⁴⁵ Το πρότυπο και η κατανομή της LGE συμβάλλουν στον προσδιορισμό της αιτιολογίας της μυοκαρδιακής νόσου, ενώ η έκταση ή η σοβαρότητα της LGE σχετίζεται με συσχετίζεται με την πρόγνωση. Η φλεγμονώδης μυοκαρδίτιδα μπορεί να έχει διάσπαρτη κατανομή και να εντοπίζεται υποεπιπεκαρδιακά, διατηρώντας ανέπαφο το υποενδοκάρδιο – κάτι που τη

διαχωρίζει από τις ισχαιμικές βλάβες, οι οποίες πάντα περιλαμβάνουν το υποενδοκάρδιο.

246

Καθώς οι ασθενείς με IIM έχουν αυξημένο κίνδυνο τόσο για φλεγμονώδη μυοκαρδίτιδα όσο και για ισχαιμία, η CMR μπορεί να αξιοποιηθεί για τη διαφοροδιάγνωση.²⁴¹

Το σπινθηρογράφημα με πυροφωσφορικό τεχνητίο-99m π (99mTc-PYP) μπορεί επίσης να ανιχνεύσει συμμετοχή του καρδιακού μυός, καθώς αυξημένη πρόσληψη του PYP από το μυοκάρδιο (ένδειξη φλεγμονής) παρατηρήθηκε στο 57% των ασθενών με PM/DM.²⁴⁷

Βιοψία μετά θάνατον καρδιακού μυός σε IIM ασθενείς με αυξημένη πρόσληψη PYP έδειξε φλεγμονή, εκφύλιση και ίνωση του μυοκαρδίου. Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων φάνηκε αναλογική σχέση πρόσληψης PYP και διαστολικής δυσλειτουργίας.²⁴⁸ Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά ήταν υποκλινικά, και απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες.

Διαταραχές αγωγιμότητας

Οι διαταραχές αγωγιμότητας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αποτελούν το συχνότερο εύρημα καρδιακής συμμετοχής που αναφέρεται στις IIM. Μη ειδικές αλλοιώσεις ST-T, διαταραχές αγωγιμότητας ή πρώιμες κοιλιακές συστολές, περιγράφηκαν σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων στο 32–52% των IIM που ήταν όμως ασυμπτωματικοί.^{234,249} Σε βιοψίες μετά θάνατον 13 από τους 18 ασθενείς (72%) είχαν αλλοιώσεις στο ΗΚΓ που εκτιμήθηκαν αναδρομικά.²³⁹ Ασθενείς με PM/DM παρουσίασαν μεγαλύτερα διαστήματα QTc σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, παρότι η συχνότητα παθολογικού QTc ήταν παρόμοια.²⁴⁸

Ασθενείς με JDM, με μέση διάρκεια νόσου 17 έτη, έφεραν πιο συχνά αλλοιώσεις στο ΗΚΓ (23 από 59, δηλαδή 39%) συγκριτικά με με αντιστοιχισμένους μάρτυρες ως προς ηλικία και φύλο.²⁵⁰ Ακόμη, η διακύμανση του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability - HRV) ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τους μάρτυρες, όπως φάνηκε μέσω 24ωρου Holter ΗΚΓ υποδεικνύοντας υποβόσκουσα δυσавтоνομία και αυξημένο κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων και θανάτου.²⁵¹

Περικαρδίτιδα

Η περικαρδίτιδα στις ΙΙΜ είναι συνήθως ασυμπτωματική χωρίς αιμοδυναμική σημασία. Υπολογίζεται ότι 4–25% των ασθενών με ΙΙΜ^{231,249} και 12–15% των ασθενών με JDM^{250,252} θα εμφανίσουν περικαρδιακή συλλογή στη διάρκεια της ζωής τους. Το ποσοστό υπολογίζεται να είναι λίγο υψηλότερο στο ASS. Σε μια ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη, 9 από τους 18 ασθενείς με αντίσωμα anti-PL-7 (50%) παρουσίασαν περικαρδιακή συλλογή.²⁵³

Πνευμονική Υπέρταση

Στις ΙΙΜ, η πνευμονική υπέρταση (PH) αναμένεται κυρίως όταν υπάρχει ILD ή αυτοαντισωμάτων αντισυνθετάσης ή στα πλαίσια συνδρόμου επικάλυψης αλλά δεν έχει περιγραφεί συστηματικά και τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται κυρίως από αναφορές περιστατικών ή μικρές σειρές ασθενών. Η PH έχει επιβεβαιωθεί σε ποσοστό 8–9% των ασθενών με ASS σε δύο αναδρομικές σειρές, κυρίως ως δευτεροπαθής σε ILD.^{207,254} Η παρουσία PH συνοδεύτηκε από βαρύτερη πρόγνωση, με 3ετή επιβίωση μόλις 58%.²⁰⁷

Παράγοντες κινδύνου για καρδιακή συμμετοχή

Σε μια πολυκεντρική μελέτη IIM ασθενών στην Πορτογαλία μελετήθηκε η καρδιακή συμμετοχή και φάνηκε ότι 5.7% των ασθενών είχαν κλινικά σημαντική καρδιακή συμμετοχή. Η ομάδα αυτών των ασθενών είχε μεγαλύτερη μυϊκή αδυναμία, υψηλότερα ποσοστά πνευμονικής νόσου και δυσκαταποσίας. Η ανίχνευση των anti-SRP αυτοαντισωμάτων ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (για φύλο, ηλικία και ILD) για καρδιακή συμμετοχή.¹⁰⁶

Συμμετοχή του Γαστρεντερικού

Η δυσκολία στην κατάποση ή δυσφαγία όπως έχει επικρατήσει στην ξενόγλωσση βιβλιογραφία αποτελεί εκδήλωση των IIM και συμπεριλαμβάνεται στα κριτήρια ταξινόμησης EULAR/ACR των IIM. Μπορεί να είναι παρούσα στην αρχική εκδήλωση της νόσου ή να εκδηλωθεί ως υποτροπή ή ακόμη και να αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση της νόσου.²⁵⁵ Η κατάποση είναι μια πολύπλοκη νευρομυϊκή διαδικασία που απαιτεί ακριβή κινητικό συντονισμό του στοματοφάρυγγα, του λάρυγγα και του οισοφάγου.²⁵⁶ Ενώ οι λείοι μύες εντοπίζονται στο κατώτερο και μέσο τμήμα του οισοφάγου, το ανώτερο τμήμα και ο στοματοφάρυγγας αποτελούνται από γραμμωτό σκελετικό μυϊκό ιστό,²⁵⁷ ο οποίος πλήττεται τυπικά από τη φλεγμονή στις IIM με συνέπεια τη δυσχέρεια στην κατάποση. Οι ενδοσκοπικές εξετάσεις, όπως η εύκαμπτη ενδοσκοπική αξιολόγηση της κατάποσης (FEES) ή η βιντεοφθοροσκοπική εξέταση (VFSS) θεωρούνται το διαγνωστικό gold standard.^{258,259} Γενικά, μπορούν να διακριθούν τέσσερα πρότυπα διαταραχής της κατάποσης, ανάλογα με τις μυϊκές ομάδες που επηρεάζονται: 1) Μειωμένη φάρυγγική συσταλτικότητα 2) Δυσλειτουργία του κρικοφάρυγγικού μυός 3) Μειωμένη ανύψωση του λάρυγγα 4) Υποκινητικότητα του οισοφάγου. Σε περιπτώσεις αδιευκρίνιστης δυσφαγίας, η γνώση αυτών των μηχανισμών και των αντίστοιχων ευρημάτων στις εργαστηριακές

εξετάσεις για δυσφαγία (όπως η FEES ή VFSS) μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη διαφορική διάγνωση.²⁵⁵

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τη δυσφαγία στις ΙΙΜ είναι αρκετά ετερογενή. Η επίπτωση κυμαίνεται από 0%²⁶⁰ έως και 100%.²⁶¹ Σε μετα-ανάλυση από τους Labeit και συνεργάτες φάνηκε ότι η μικτή επίπτωση της δυσφαγίας είναι 36% στις ΙΙΜ, ενώ μπορεί να φτάσει και στο 56% για την ΙΒΜ. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση φάνηκε για το αντίσωμα anti-NXP-2 και λιγότερο για την διάγνωση κακοήθειας.²⁵⁵ Έχει περιγραφεί υποσυσπαστικότητα και υπερσυσπαστικότητα των μυών σε όλα τα προαναφερθέντα επίπεδα με αδυναμία καλής περισταλτικής κίνησης. Στην περίπτωση προσβολής των μυών της λαρυγγικής ανύψωσης παρατηρείται και αλλοίωση στη φώνηση.²⁵⁵

Η δυσφαγία προκαλεί σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ εισρόφηση και πνευμονία έχει περιγραφεί στο 36% (4 φορές υψηλότερος κίνδυνος συγκριτικά με ΙΙΜ ασθενείς χωρίς δυσφαγία). Έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα, αυξημένο κίνδυνο για πρόοδο νόσου και βαρύτερη νόσο.²⁵⁵

Επιδημιολογία

Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ένα ευρύ φάσμα διακύμανσης της επίπτωσης και του επιπολασμού, καθώς και των παραγόντων κινδύνου της νόσου. Σε παγκόσμιο επίπεδο, αν και η πλειονότητα των μελετών προέρχεται από την Ασία, την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, οι εκτιμήσεις για την επίπτωση κυμαίνονται από 11 έως 660 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΙΙΜ ανά 1.000.000 ανθρωπο-έτη^{78,262,263} και μεταξύ 2,9 και 34 ατόμων ανά 100.000 πληθυσμού εκτιμάται ότι πάσχουν από τη νόσο.^{104,264,265}

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που να υποδηλώνουν διαφορές στην επίπτωση και τον επιπολασμό μεταξύ διαφορετικών περιοχών ή εθνοτήτων, αλλά έχει προταθεί ένα γεωγραφικό πρότυπο από τον βορρά προς τον νότο τόσο στην Ευρώπη όσο και στη Βόρεια Αμερική, με υψηλότερη επικράτηση του υποτύπου δερματομυοσίτιδας (DM) πλησιέστερα στον ισημερινό.^{266,267} Μέχρι στιγμής υπάρχει συμφωνία μελετών από όλο τον κόσμο ότι η πολυμυοσίτιδα (PM), η δερματομυοσίτιδα (DM) και η ανοσομεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (IMNM) είναι πιο συχνές στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, ενώ η μυοσίτιδα με έγκλειστα σωματίδια (IBM) είναι πιο συχνή στους άνδρες.^{102,103,264,268,269} Η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία, με τη μέγιστη εμφάνιση της νόσου να καταγράφεται περίπου στα 50 έτη τόσο στην Ευρώπη όσο και στη Βόρεια Αμερική.^{102,262}

Η μελέτη της κατανομής και των ρυθμιστικών παραγόντων των IIM είναι δύσκολη, εν μέρει λόγω της δυσκολίας στην αναγνώριση σχετικών νοσολογικών οντοτήτων που είναι αντιπροσωπευτικές των φλεγμονωδών μυοπαθειών σε δεδομένα πληθυσμιακής βάσης. Μελέτες που βασίζονται σε κλινικές κοόρτες από πανεπιστημιακά νοσοκομεία, όπου συνήθως παρακολουθούνται σοβαρές περιπτώσεις IIM, ή μελέτες που βασίζονται σε βιοψίες για την επαλήθευση της IIM, ενδέχεται να υποεκτιμούν την πραγματική επίπτωση και επικράτηση της νόσου. Αντίθετα, μελέτες που βασίζονται σε μητρώα και περιλαμβάνουν όλους τους τύπους υγειονομικής περίθαλψης ενδέχεται να υπερεκτιμούν την πραγματική επίπτωση και επικράτηση, καθώς αυξάνεται η πιθανότητα λανθασμένης ταξινόμησης μεταξύ ιατρών που δεν είναι εξειδικευμένοι στις IIM. Ένας περιορισμός των επιδημιολογικών μελετών που βασίζονται σε μητρώα μέχρι σήμερα είναι η έλλειψη συγκεκριμένων κωδικών της Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD) και τα

μεταβαλλόμενα συστήματα ταξινόμησης για τις νέες υποομάδες των IIM. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ASyS και IMNM συχνά καταχωρούνται με κωδικούς ICD που αντιστοιχούν στην PM.

Θνητότητα

Τα δεδομένα για τη θνητότητα παρουσιάζουν επίσης μεγάλη διακύμανση. Η δεκαετής επιβίωσης φαίνεται να κυμαίνεται μεταξύ 20% και 90% σε μελέτες από την Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Ιαπωνία, ανάλογα με τον σχεδιασμό της μελέτης και την επιλογή των ασθενών.^{103,104,197,270,271} Σε μια μεγάλη μελέτη στο γενικό πληθυσμό στις περιοχές της νότιας Νορβηγίας, όπου συγκρίθηκε η θνητότητα σε 326 ασθενείς με IIM που διαγνώστηκαν μεταξύ 2003 και 2012 με τη θνητότητα στον γενικό πληθυσμό, το ηλικίο θνητότητας ήταν 2,4, 2,6 και 1,7 για την πολυμυοσίτιδα (PM), τη δερματομυοσίτιδα (DM) και τη μυοσίτιδα με έγκλειστα σωματίδια (IBM) αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.^{103,104} Λίγα χρόνια αργότερα οι Dobloug και οι συνεργάτες δημοσίευσαν ότι η συνολική θνητότητα στις IIM είναι υψηλότερη τον πρώτο χρόνο μετά τη διάγνωση και στη συνέχεια μειώνεται, ενώ η θνητότητα στον γενικό πληθυσμό αυξανόταν κατά την περίοδο παρακολούθησης άνω των 10 ετών.²⁷² Το φαινόμενο αυτό δεν έχει αποσαφηνιστεί, ωστόσο, φαίνεται να σχετίζεται με τις κακοήθειες που αποτελούν και τη βασική αιτία θανάτου ακολουθούμενες από την καρδιαγγειακή νόσο και τη διάμεση πνευμονοπάθεια.

Παθοφυσιολογία / παθογένεια

Όπως και σε άλλα μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων, οι εκδηλώσεις των IIM θεωρείται ότι αποτελούν τη συνισταμένη 1) γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων ευπάθειας αλλά και της σχετικής απουσία προστατευτικών αυτορρυθμιστικών

παραγόντων.²⁷³ Παρά τη μεγάλη έρευνα και τις εξελίξεις στον τομέα των ΙΙΜ τις τελευταίες δεκαετίες, ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Ωστόσο τόσο οι μηχανισμοί της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας αλλά και μη ανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται σε διαφορετικό βαθμό στους διάφορους τύπους ΙΙΜ.¹⁶³

Ο ρόλος των Ιντερφερονών

Οι πρώτες μεταγραφικές μελέτες σε ιστούς ασθενών με μυοσίτιδα αποκάλυψαν ισχυρή ενεργοποίηση του μονοπατιού της ιντερφερόνης Ι (IFN-I), ιδιαίτερα στην DM.^{274,275} Το εύρημα αυτό έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες και η σύνδεση έχει παρατηρηθεί με πολλά είδη σχετιζόμενων αυτοαντισωμάτων.^{42,276} στους μύες, στο περιφερικό αίμα, το δέρμα. Επιπλέον, σημαντική ενεργοποίηση του μονοπατιού της ιντερφερόνης τύπου 2 εντοπίστηκε στο ASS, στην IBM, καθώς και στη DM.^{277,278} Η ΙΜΝΜ δεν παρουσιάζει χαρακτηριστική υπογραφή ούτε τύπου Ι ούτε τύπου ΙΙ ιντερφερόνης.²⁷⁶

Μελέτες ανοσοφθορισμού σε δείγματα από ασθενείς με ASS και IBM έδειξαν έκφραση MHC-2 και του γονιδίου CIITA στα μυϊκά κύτταρα, επιβεβαιώνοντας την ενεργοποίηση του μονοπατιού της IFN γ . Επιπλέον, μυϊκές ίνες θετικές για MHC-2 παρατηρήθηκαν σε στενή γειτνίαση με CD8⁺ T λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγουν υψηλά επίπεδα IFN γ . Τα ανωτέρω ευρήματα υποδεικνύουν ότι οι διακριτές υπογραφές ιντερφερόνης επιτρέπουν πιο σαφή διαχωρισμό των ΙΙΜ, ενώ η έκφραση του MHC-2 από τις μυϊκές ίνες αποτελεί αξιόπιστο βιοδείκτη της υπογραφής της ιντερφερόνης τύπου ΙΙ.²⁷⁶

Η εσωτερικοποίηση αυτοαντισωμάτων έχει προταθεί ως παθογενετικός μηχανισμός σε μελέτες στις οποίες ανεδείχθη ταυτόχρονα ότι η ιντερφερόνη-β1 (IFN β 1) είναι ο βασικός παράγοντας ενεργοποίησης του μονοπατιού της ιντερφερόνης τύπου 1 στον μυϊκό ιστό

(Pinal-Fernandez et al 2024). Τα anti-MDA5 αυτοαντισώματα μπορούν να ενεργοποιήσουν απευθείας το μονοπάτι της ιντερφερόνης μέσω εισόδου στις μυϊκές ίνες και σύνδεσης με το αντίστοιχο αυτοαντιγόνο.⁴² Για άλλα αυτοαντισώματα που σχετίζονται με τη DM, ο μηχανισμός ενεργοποίησης της ιντερφερόνης τύπου 1 παραμένει λιγότερο σαφής. Πρόσφατες έρευνες έχουν αναγνωρίσει τις πρωτεΐνες NXP2²⁷⁹ και TIF1γ^{279,280} ως ισχυρούς αναστολείς της έκφρασης του γονιδίου IFNβ1. Πρώιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα αυτοαντισώματα ενδέχεται να παγιδεύουν τα αντίστοιχα αντιγόνα στο κυτταρόπλασμα, εμποδίζοντας τα έτσι από το να καταστείλουν την έκφραση της IFN-β1.

42

Τέλος, η συσσώρευση μη αποικοδομημένου RNA σε ασθενείς με αντι-PM/Scl αυτοαντισώματα ενδέχεται να πυροδοτεί την ενεργοποίηση του μονοπατιού της ιντερφερόνης μέσω διέγερσης ενδοκυττάρων αντιικών μηχανισμών, όπως οι RIG-I και MDA5.²⁸¹

Συνολικά, τα δεδομένα αυτά εδραιώνουν την κεντρική σημασία του μονοπατιού της ιντερφερόνης τύπου I στη δερματομυοσίτιδα και έχουν ήδη μεταφραστεί σε θεραπευτικές στρατηγικές που στοχεύουν την IFN ή τον υποδοχέα της.

Γενετικοί παράγοντες

Περιοχή του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (HLA)

Η ισχυρότερη γενετική συσχέτιση στις IIM εντοπίζεται στην περιοχή του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (HLA). Συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο HLA-

DRB103:01 έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πολυμυοσίτιδας και δερματομυοσίτιδας. Επιπλέον, ο απλότυπος 8.1 (AH8.1), που περιλαμβάνει τα HLA-A01, HLA-B08, HLA-DRB103:01 και HLA-DQA1*05:01, έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την ευαισθησία στις ΙΙΜ.²⁸² Αυτές οι συσχετίσεις υποδηλώνουν ότι συγκεκριμένα HLA αλληλόμορφα μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεση των ΙΙΜ μέσω της παρουσίασης αυτοαντιγόνων και της επακόλουθης ενεργοποίησης αυτοανόσων αποκρίσεων.²⁸³

Μη-HLA Γενετικοί Παράγοντες

Πέραν των HLA γονιδίων, έχουν εντοπιστεί και άλλοι γενετικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην προδιάθεση για ΙΦΜ. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο PTPN22, το οποίο κωδικοποιεί μια φωσφατάση που ρυθμίζει τη δραστηριότητα των T-λεμφοκυττάρων, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των ΙΙΜ. Επιπλέον, πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν κυτοκίνες, όπως η IL-1 και ο TNF-α, έχουν συνδεθεί με την παθογένεση των ΙΙΜ, υποδηλώνοντας ότι οι γενετικές διαφοροποιήσεις στις φλεγμονώδεις οδούς μπορεί να επηρεάζουν την ευαισθησία στη νόσο.²⁸²

Αλληλεπίδραση Γενετικών και Περιβαλλοντικών Παραγόντων

Η ανάπτυξη των ΙΦΜ θεωρείται αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών εκλυτικών παραγόντων. Παράγοντες όπως οι ιογενείς λοιμώξεις, η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία και η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Αυτή

η αλληλεπίδραση υποδηλώνει ότι, ενώ τα γενετικά χαρακτηριστικά μπορεί να προδιαθέτουν ένα άτομο στην ανάπτυξη ΙΙΜ, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να πυροδοτήσουν την εκδήλωση της νόσου.²⁸⁴

Συσχέτιση Γενετικών Παραγόντων με Αυτοαντισώματα

Στις ΙΙΜ, η παρουσία συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων έχει διαγνωστική και προγνωστική σημασία. Για παράδειγμα, η παρουσία αντι-Jo-1 αντισωμάτων έχει συνδεθεί με συγκεκριμένα HLA αλληλόμορφα, όπως το HLA-DRB1*03:01, υποδηλώνοντας μια γενετική βάση για την παραγωγή αυτών των αυτοαντισωμάτων.²⁸⁵ Επιπλέον, τα αντι-SRP αντισώματα έχουν συσχετιστεί με μια πιο σοβαρή μορφή μυοπάθειας με ταχεία εξέλιξη και ανθεκτικότητα στη θεραπεία.

Μελέτες Συσχέτισης Γονιδιώματος (GWAS)

Οι μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) έχουν προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου για τις ΙΦΜ. Αυτές οι μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη σημασία των HLA γονιδίων και έχουν εντοπίσει νέες γενετικές περιοχές που μπορεί να συμβάλλουν στην ευαισθησία στη νόσο. Για παράδειγμα, πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με την ανοσολογική απόκριση και τη φλεγμονή έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για τις ΙΙΜ. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν την πολυπαραγοντική φύση της γενετικής προδιάθεσης στις ΙΦΜ και την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα για την κατανόηση των πολύπλοκων γενετικών.²⁸⁶

Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με τις ΙΙΜ, αρκετοί από τους οποίους είναι λοιμώδεις παράγοντες, σύμφωνα με δεδομένα από ζωικά μοντέλα και κλινικές παρατηρήσεις. Έχει περιγραφεί η συνύπαρξη λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε περιπτώσεις πολυμυοσίτιδας ΡΜ, ²⁸⁷καθώς και λοιμώξεις από τον ιό HIV ή τον ανθρώπινο ιό λευχαιμίας Τ-κυττάρων τύπου 1 (HTLV-1), που έχουν προταθεί ως πυροδοτικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΡΜ της DM και ΙΒΜ. ^{288–290}

Σε μικρές μελέτες παρατήρησης φαίνεται ότι η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C έχει συσχετιστεί με ΙΒΜ. ²⁹¹ Ακόμη προκύπτει ότι λοιμώξεις του γαστρεντερικού αλλά και του κατώτερου αναπνευστικού αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ΙΙΜ (κυρίως ΡΜ ή DM). Αντίθετα ενώ οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο νόσου. ^{292,293}

Υπεριώδης Ακτινοβολία

Η έκθεση στην υπεριώδη (UV) ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο για ΙΙΜ και ιδιαίτερα για τη DM. Η φωτοευαισθησία, αποτελεί συχνή δερματική εκδήλωση στη DM, ²⁹⁴ και η ένταση της UV ακτινοβολίας φαίνεται να αυξάνει την επίπτωση της DM. ^{267,295} Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα της DM είναι μεγαλύτερη γύρω από τον ισημερινό και σχετίζεται αρνητικά με το γεωγραφικό πλάτος. ^{266,296}

Η σύνδεση μεταξύ UV ακτινοβολίας και ανάπτυξης της DM ενισχύεται από δεδομένα μελέτης που χρησιμοποίησε στοιχεία από το μητρώο MYOVISION. Βασιζόμενη σε αυτοαναφερόμενα στοιχεία έκθεσης στον ήλιο από 1.350 ασθενείς, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με DM ήταν πιο πιθανό να έχουν υποστεί ηλιακό έγκαυμα (2 φορές ή περισσότερες) και να έχουν υψηλή/μέτρια επαγγελματική έκθεση στον ήλιο κατά τους 12

μήνες πριν τη διάγνωση της νόσου, σε σύγκριση με ασθενείς με PM ή IBM (Parks et al 2020). Επιπλέον, η έκθεση στον ήλιο μπορεί να σχετίζεται όχι μόνο με την ανάπτυξη της DM αλλά και με έξαρση της νόσου.²⁹⁷

Η έκθεση στη UV ακτινοβολία έχει συνδεθεί και με την παρουσία ορισμένων MSAs και MAAs. Συγκεκριμένα, οι ομάδες των Okada και συνεργατών²⁹⁵ και των Love και συνεργατών²⁶⁷ έχουν παρουσιάσει θετική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στην UV ακτινοβολία και την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων anti-Mi2, που είναι ειδικά για τη DM. Μια συστηματική ανασκόπηση που ανέλυσε δεδομένα από 92 μελέτες σε 22 χώρες έδειξε σημαντική τάση αύξησης της συχνότητας των anti-Mi2 αυτοαντισωμάτων με τη μείωση του γεωγραφικού πλάτους.²⁹⁸ Ωστόσο, η αντίστοιχη τάση με βάση τον παγκόσμιο δείκτη UV (UVI) δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επειδή ο UVI εκτιμήθηκε με βάση δεδομένα του 2010, ενώ τα στοιχεία των μελετών κάλυπταν διάστημα έως και 10 ετών, και επειδή ο UVI σχετίζεται με το γεωγραφικό πλάτος, προτάθηκε ότι οι γεωγραφικές αναλύσεις μπορεί να παρέχουν πιο ακριβή αποτελέσματα.²⁹⁸ Θετική συσχέτιση του UVI ανεδείχθη με τα αυτοαντισώματα anti-Ro52, anti-PM-Scl και anti-Ku, ενώ παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση με τα αυτοαντισώματα anti-threonyl-tRNA synthetase, γεγονός που υποδηλώνει ότι η UV ακτινοβολία μπορεί να επηρεάζει την ανάπτυξη και άλλων φαινοτύπων IIM πέρα από τη DM.²⁹⁸

Έχει επίσης προταθεί ότι οι συσχετίσεις μεταξύ UV ακτινοβολίας, DM και αυτοαντισωμάτων anti-Mi2 διαφέρουν με το φύλο και την εθνικότητα.²⁹⁹ Ο κίνδυνος εμφάνισης DM και anti-Mi2 αυτοαντισωμάτων λόγω UV ακτινοβολίας και ηλιακού εγκαύματος ήταν σημαντικός μόνο στις γυναίκες, ενώ η συσχέτιση μεταξύ επαγγελματικής έκθεσης στον ήλιο και DM ήταν πιο εμφανής στους άνδρες^{267,300} Επιπλέον,

η UV ακτινοβολία φαίνεται να αποτελεί πιο ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την DM και τα anti-Mi2 σε Καυκάσιους σε σχέση με μη-Καυκάσιους πληθυσμούς.²⁶⁷ Η απουσία συσχετίσεων στους άνδρες και τους μη-Καυκάσιους μπορεί να οφείλεται στο μικρό μέγεθος δείγματος, καθώς η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες και Καυκάσιοι.

Παραμένει ανεξήγητο ωστόσο, πώς η UV ακτινοβολία μπορεί να πυροδοτήσει την έναρξη της DM. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης Mi2 (αλλά όχι των άλλων υπομονάδων του συμπλέγματος αναδιαμόρφωσης και αποακετυλίωσης του νουκλεοσώματος) στα κερατινοκύτταρα μετά από μόλις 30 λεπτά έκθεσης στην UV ακτινοβολία.³⁰¹ Παρόμοια αύξηση στην έκφραση της Mi2 έχει παρατηρηθεί και σε διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων μετά από έκθεση στην UV ακτινοβολία, όπως και μετά από ιονίζουσα ακτινοβολία που προκαλεί βλάβη στο DNA.³⁰¹ Τα ευρήματα αυτά συνολικά υποδηλώνουν ότι η UV ακτινοβολία μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της DM μέσω πρόκλησης βλάβης στο DNA και ενίσχυσης της παρουσίας αντιγόνων στα προσβεβλημένα κύτταρα.

Ηλιακό έγκαυμα

Σύμφωνα με δεδομένα από το εθνικό μητρώο μυοσίτιδας των ΗΠΑ, το ηλιακό έγκαυμα θα μπορούσε να θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου για DM, ιδιαίτερα στις γυναίκες. Επεισόδια ηλιακών εγκαυμάτων μέσα στο έτος πριν από τη διάγνωση καταγράφηκαν στο 42% των ασθενών με DM, σε σύγκριση με μόλις 28% των ασθενών με PM ή IBM. Επιπλέον, η πλειονότητα των ασθενών με DM ανέφερε έκθεση στον ήλιο κατά τον ελεύθερο χρόνο, η οποία επίσης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στον παιδιατρικό πληθυσμό.³⁰⁰ Η

πλειονότητα των παιδιών με IIM, συμπεριλαμβανομένων και των 4 ασθενών με αντισώματα αντισυνθετάσης, ανέφερε ηλιακό έγκαυμα εντός του έτους πριν από τη διάγνωση, σε μελέτη που βασίστηκε σε ερωτηματολόγιο.³⁰²

Περιβαλλοντική μόλυνση

Ένας μεγάλος αριθμός περιβαλλοντικών ρυπαντών έχει περιγραφεί ότι ενδέχεται να συμμετέχουν στην παθογένεια των IIM. Σε σειρές περιστατικών φαίνεται ότι ορισμένοι ασθενείς με DM είχαν μακροχρόνια επαγγελματική έκθεση σε πυρίτιο ή οργανικούς διαλύτες πριν από την έναρξη της νόσου.^{303,304} Η συσχέτιση μεταξύ πυριτίου και DM διερευνήθηκε περαιτέρω σε σουηδική μελέτη, η οποία περιλάμβανε 241.077 άνδρες εργαζόμενους στη βιομηχανία ανοικοδόμησης. Η μελέτη αυτή έδειξε η έκθεση σε σκόνη πυριτίου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου (αυξάνοντας τον σχετικό κίνδυνο δύο φορές) για ανάπτυξη συστηματικού ερυθματώδους λύκου, συστηματικής σκλήρυνσης (SSc) και DM σε σύγκριση με εργαζόμενους γραφείου σταθμίζοντας ακόμη για την ηλικία και το κάπνισμα.³⁰⁵

Μια πρόσφατη μελέτη σε 438.068 απόστρατους βετεράνους των ΗΠΑ έδειξε ότι η πιθανότητα εμφάνισης SSc, αγγειίτιδας ή IIM ήταν αυξημένη κατά 23% σε όσους είχαν εκτεθεί σε ανόργανη σκόνη κατά την υπηρεσία τους σε Αφγανιστάν ή Ιράκ, συγκριτικά με όσους δεν είχαν εκτεθεί, αφού ελήφθησαν υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή και το κάπνισμα. Η συσχέτιση αυτή ενισχύθηκε όσο αυξανόταν η διάρκεια της στρατιωτικής υπηρεσίας.³⁰⁶

Και στο σύνδρομο της ASS φαίνεται να υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η επαγγελματική έκθεση σε παράγοντες ρύπανσης αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ILD. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στη

μακροχρόνια επαγγελματική έκθεση σε σκόνη, αέρια ή αναθυμιάσεις σε 32 ασθενείς με ASS (n = 25) ή ILD (n = 7) σε σύγκριση με 32 ασθενείς με IIM χωρίς ASS (50% έναντι 22%).³⁰⁷ Επιπλέον, οι ασθενείς με ASS που είχαν υψηλή επαγγελματική έκθεση παρουσίαζαν ILD σε ποσοστό 94% σε σύγκριση με αυτούς με χαμηλή ή καθόλου έκθεση (75%).³⁰⁸ Επιπλέον, σειρές ασθενών που μελέτησαν την έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους και τον κίνδυνο ανάπτυξης αυτοανοσίας κατέγραψαν αυξημένη πιθανότητα ανίχνευσης anti-Jo1 σε συνθήκες μεγάλης έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ρύπους.^{309,310} Τέλος έχει περιγραφεί ανάπτυξη συνδρόμου ASS με θετικά anti-Jo1 σε ασθενείς με προηγηθείσα πνευμονία εξ υπερευαισθησίας κατόπιν έκθεσης σε μούχλα, πουλιά, μαξιλάρια/παπλώματα με φτερά.³¹¹ Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι περιβαλλοντικοί ρυπαντές, πιθανόν μέσω των πνευμόνων, ενδέχεται να πυροδοτούν τους μηχανισμούς της αυτοανοσίας, η οποία στη συνέχεια μπορεί να προσβάλει και άλλα όργανα του σώματος.

Έλλειψη βιταμίνης D

Η έλλειψη βιταμίνης D φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση IIM στους ενήλικες. Σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση IIM πριν την έναρξη θεραπείας παρατηρείται συχνότερα έλλειψη βιταμίνης D η οποία επίσης σχετίζεται με πιο αυξημένα μυϊκά ένζυμα, αυξημένο αριθμό προφλεγμονωδών κυττάρων, καθώς και με την ανίχνευση αυτοαντισωμάτων anti-Jo1 και anti-Mi2.^{312,313} Ο Yu και οι συνεργάτες έδειξαν επιπλέον ότι τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης συσχετίζονται με εξανθήματα "ηλιοτροπίου", καθώς και δυσφαγία και διαταραχή ηπατικής βιοχημείας σε ασθενείς με IIM στη διάγνωση.³¹³ Δεδομένου ότι τα επίπεδα βιταμίνης D αξιολογήθηκαν μόνο σε μία χρονική στιγμή, και ότι τα χαμηλά επίπεδα κατά τη διάγνωση μπορεί να οφείλονται σε

περιορισμένη έκθεση στον ήλιο λόγω μυϊκής αδυναμίας, παραμένει ασαφές αν η έλλειψη βιταμίνης D σχετίζεται αιτιολογικά με την εμφάνιση των IIM.²⁹⁹

Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτοαντισωμάτων anti-Jo1, ιδίως σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα με IIM. Οι ασθενείς με θετικά anti-Jo1 ήταν πιο πιθανό να έχουν ιστορικό καπνίσματος σε σύγκριση με όσους ήταν αρνητικοί.^{314,315} Καπνιστές με IIM που έφεραν το αλληλόμορφο HLA-DRB1*03 του MHC τάξης II είχαν τον μεγαλύτερο κίνδυνο ανίχνευσης anti-Jo1 στον ορό σε σύγκριση με άλλους συνδυασμούς καπνίσματος και αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με IIM.³¹⁴ Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και όταν η ανάλυση έγινε ανά φύλο, με τις γυναίκες να παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση από τους άνδρες.³¹⁴ Σε επόμενη μελέτη, με ανάλυση γονοτύπου, παρατηρήθηκε ακόμη ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και θετικότητας anti-Jo1 σε ασθενείς με HLA-DRB1*03:01.²⁹⁹ Όταν μελετήθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ **HLA-DRB1*03/03:01 και καπνίσματος ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης anti-Jo1, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση αν και οι μελέτες είχαν μικρό αριθμό ασθενών. Έχει επίσης προταθεί ότι η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και anti-Jo1 αυτοαντισωμάτων μπορεί να είναι ανεξάρτητη από την παρουσία του HLA-DRB1*03:01.²⁹⁹ Συνολικά, τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι το κάπνισμα ίσως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη anti-Jo1 αυτοαντισωμάτων και προσθέτει επιπλέον κίνδυνο σε ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο HLA-DRB1*03:01.

Σε μελέτη που έγινε προσπάθεια ποσοτικοποίησης της έκθεσης στο κάπνισμα και μετρήθηκε το κάπνισμα σε πακέτο-έτη (pack-year), παρατηρήθηκε ότι η πιθανότητα

εμφάνισης PM και IIM-σχετιζόμενης ILD αυξανόταν κατά 2% για κάθε 1 επιπλέον (πακέτο-έτος). Η πιθανότητα για anti-Jo1 αντισώματα αν και δεν ήταν στατιστική σημαντική αυξανόταν κατά 1%, ενώ η πιθανότητα για anti-TIF1α/γ αντισώματα μειωνόταν κατά 7% ανά pack-year.³¹⁶ Η μελέτη αυτή αποκάλυψε ότι το κάπνισμα παρουσίαζε τις ισχυρότερες θετικές συσχετίσεις με την PM, ILD καθώς και την ισχυρότερη αρνητική συσχέτιση με τα anti-TIF1α/γ αυτοαντισώματα, σε ασθενείς που έφεραν το HLA-DRB1*03:01.³¹⁶ Συμπερασματικά αναφορικά με το ρόλο του καπνίσματος, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης ως προς την σχέση μεταξύ καπνίσματος και IIM, τα δεδομένα από μικρές αναδρομικές μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν ότι το κάπνισμα πιθανόν παίζει ρόλο στην παθογένεση της anti-Jo1(+) IIM, σε γενετικά ευπαθή άτομα που φέρουν το HLA-DRB1*03:01.

Στατίνες

Οι στατίνες είναι φάρμακα ευρέως χρησιμοποιούμενα για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, δρώντας μέσω αναστολής της αναγωγάσης του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλο-συνενζύμου Α (HMGCR), ενζύμου απαραίτητου στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Η διακοπή τους λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω ηπατοτοξικότητας ή μυϊκής τοξικότητας, είναι συχνή.³¹⁷ Αν και η μυοπάθεια από στατίνες συνήθως υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου, σε περιπτώσεις όπου τα συμπτώματα επιμένουν μπορεί να έχει αναπτυχθεί IIM που να απαιτεί τη χορήγηση ανοσοτροποποιητικής αγωγής.^{299,318-320}

Η IMNM έχει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με τις στατίνες και συγκεκριμένα η ανίχνευση anti-HMGCR αυτοαντισωμάτων παρουσιάζει ισχυρότατη συσχέτιση με την έκθεση σε στατίνες. Ασθενείς από τη Βόρεια Αμερική με IMNM προ της εκδήλωσης της νόσου είχαν

λάβει στατίνες σε ποσοστό έως και 67%.^{318,321} Επιπλέον, μεταξύ των IMNM ασθενών αυτοί με anti-HMGCR αντισώματα συγκριτικά με αυτούς με anti-SRP, ήταν 33 φορές πιο πιθανό να έχουν ιστορικό χρήσης στατίνης.⁹⁸ Αντιθέτως, σε μελέτες από χώρες της Ασίας ασθενείς με IMNM anti-HMGCR θετικοί είχαν πολύ μικρότερα ποσοστά έκθεσης σε στατίνες προ της νόσου (15-38%).^{322,323} Δεδομένου ότι αναστολείς της HMGCR εντοπίζονται φυσικά σε τρόφιμα που καταναλώνονται ευρέως σε ασιατικές κουζίνες (π.χ. μανιτάρια shiitake, κόκκινο ρύζι)^{299,324} μπορεί να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ φυσικών αναστολέων της HMGCR και της anti-HMGCR θετικής IMNM και χωρίς τη λήψη στατίνης. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται από αναφορές δύο περιστατικών anti-HMGCR θετικών ασθενών χωρίς προηγούμενη λήψη στατίνης, με κατανάλωση shiitake ή κόκκινου ρυζιού (Yoshida et al 2019, Barbacki et al 2018)^{299,325}

Οι στατίνες έχουν επίσης συσχετιστεί με άλλους φαινότυπους IIM, αν και η σχέση είναι ασθενέστερη σε σύγκριση με την IMNM. Σε μελέτη με ασθενείς με DM ή PM (εξαιρουμένης της IMNM), η πιθανότητα χρήσης στατίνης τους 6 μήνες πριν από την έναρξη της νόσου ήταν 6 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με μάρτυρες (Sailler et al 2008). Σε συμφωνία με αυτό ήταν και τα ευρήματα των Caughey et al (2018) σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που συνέκρινε ασθενείς με επιβεβαιωμένη IIM (εκτός IMNM) σε βιοψία μυός με ηλικιακά και φυλετικά ταυτισμένους μάρτυρες.³²⁶ Άλλη μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με DM ή PM ήταν 2 φορές πιο πιθανό να έχουν λάβει στατίνες τον προηγούμενο χρόνο πριν από τη διάγνωση, συγκριτικά με ασθενείς με IBM, μετά από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, φυλή και έτος διάγνωσης.³²⁷ Ένας πιθανός παθογενετικός μηχανισμός που έχει προταθεί είναι η επαγωγή της έκφρασης του ενζύμου HMGCR στα αναγεννώμενα μυϊκά κύτταρα από τις στατίνες. στην παθογένεση της IIM με αύξηση της

έκφρασης της HMGCR σε αναγεννώμενα μυϊκά κύτταρα.¹⁶⁷ Σε έδαφος γενετικής προδιάθεσης όπως η παρουσία του αλληλομόρφου HLA-DR11(ισχυρή συσχέτιση με IMNM anti-HMGCR (+) μπορεί να παρατηρηθεί διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής και να ευοδωθεί η παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι HMGCR και κατά συνέπεια η μυϊκή καταστροφή.³²⁸ Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την εμπλοκή της επίκτητης ανοσίας. Τέλος οι στατίνες έχουν συσχετιστεί με αυξημένη έκφραση HLA τάξης I σε μυϊκές ίνες, συμβάλλοντας ενδεχομένως στην παθογένεια των IIM.³²⁹

Από τη βιβλιογραφία οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης IIM επαγόμενης από στατίνη είναι η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η χρόνια έκθεση σε στατίνες, ο σακχαρώσης διαβήτη τύπου II και η δυσλιπιδαιμία.²⁹⁹ Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι ασθενείς που είχαν λάβει σιμβαστατίνη ή πραβαστατίνη παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της DM και PM σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη ή φλουβαστατίνη, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα.³³⁰ Σημαντική στατιστική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ στατινών και αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs) όταν εκτιμήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης DM ή PM.³³⁰ Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ στατινών και IMNM έχει εγείρει ανησυχίες για τη χρήση στατινών σε ασθενείς με IIM στο πλαίσιο προληπτικής καρδιαγγειακής φροντίδας. Παρότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα, σε μία μικρή μελέτη, 22 από 23 ασθενείς με IIM χωρίς anti-HMGCR ανέχθηκαν καλά τις στατίνες.

Εποχικότητα και Λοιμώξεις

Σε αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά για τη σύνδεση μεταξύ IIM και περιοδικότητας στη εποχή γέννησης υποδηλώνοντας ότι η εμφάνιση της νόσου

επηρεάζεται (πυροδοτείται) από περιβαλλοντικούς παράγοντες με εποχικό πρότυπο, όπως οι λοιμώδεις παράγοντες.³³¹⁻³³⁴ Για το αυτοαντίσωμα anti-MDA5 περιγράφεται σχετική άθροιση στην διάγνωση κατά τους χειμερινούς μήνες σε άμεση χρονική εγγύτητα με την περίοδο του ιού της γρίπης.^{332,334,335}

Τα νέα περιστατικά IIM δεν εμφανίζονται ομοιόμορφα καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Έχουν παρατηρηθεί εποχιακές διακυμάνσεις στην έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων, στη διάγνωση και στις νοσηλείες λόγω IIM.³³⁶ Η Mania και συνεργάτες ανέλυσαν τον χρόνο εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων, καθώς και τον χρόνο της πρώτης νοσηλείας, και διαπίστωσαν ότι και τα δύο ήταν στατιστικά πιο συχνά κατά την άνοιξη. Τα πρώτα συμπτώματα της IIM εμφανίστηκαν τους μήνες Μάρτιο, Απρίλιο και Μάιο σε ποσοστό έως και 45% των ασθενών, οδηγώντας στο υψηλότερο ποσοστό πρωτογενών νοσηλειών κατά την ίδια περίοδο.³³⁶

Στην πρώτη μελέτη που εξέτασε την επίπτωση της νεανικής δερματομυοσίτιδας (JDM) στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ιρλανδία το 1992, οι Symmons και συνεργάτες δημοσίευσαν ότι 35% των νέων διαγνώσεων IIM σημειώθηκε μεταξύ Απριλίου και Μαΐου.³³⁷ Ομοίως, λεπτομερής ανάλυση των νοσηλειών έδειξε ότι οι πρωτογενείς νοσηλείες DM ήταν πιο συχνές εκτός του χειμώνα, και ιδιαίτερα κατά τους θερινούς μήνες για τη νεανική DM και την εαρινή-θερινή περίοδο για τη DM των ενηλίκων.^{338,339}

Αξιοσημείωτο είναι ότι σε αρκετές μελέτες η εποχιακή κατανομή της έναρξης των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε μόνο σε ορισμένες υποομάδες με διακριτά ορολογικά προφίλ. Σύμφωνα με μία αναδρομική μελέτη σε 503 ασθενείς με DM και PM, δεν παρατηρήθηκε κάποια συγκεκριμένη αιχμή στην εμφάνιση των IIM (οριζόμενη ως η

ημερομηνία έναρξης της μυϊκής αδυναμίας) όταν εξετάστηκε το σύνολο των ασθενών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη επίπτωση τον Μάρτιο–Απρίλιο στην υποομάδα των μη-μαύρων ασθενών με αντισώματα αντισυνθετάσης, με εντονότερους συσχετισμούς στους άνδρες και στους ασθενείς με PM. Σε ασθενείς χωρίς MSA/MAA, το υψηλότερο ποσοστό πρώτων συμπτωμάτων καταγράφηκε τον Ιούνιο–Ιούλιο, με τον συσχετισμό να είναι ισχυρότερος σε γυναίκες με DM.³⁴⁰ Παρομοίως, στη μελέτη των Leff et al., η έναρξη της μυϊκής αδυναμίας παρατηρήθηκε συνήθως μεταξύ Φεβρουαρίου και Ιουλίου, με αιχμή τον Απρίλιο για ασθενείς με αντισώματα anti-Jo-1, ενώ για ασθενείς με αντισώματα anti-SRP, η έναρξη σημειώθηκε μεταξύ Σεπτεμβρίου και Φεβρουαρίου, με αιχμή τον Νοέμβριο.³⁴¹ Αντιθέτως, οι Nishina et al. δεν εντόπισαν εποχιακή κατανομή στην έναρξη της IIM (οριζόμενη ως οποιοδήποτε αρχικό κλινικό σύμπτωμα IIM) στην υποομάδα των ασθενών με αντισώματα αντισυνθετάσης αλλά παρατήρησαν στατιστικά σημαντική αιχμή στην επίπτωση της anti-MDA5-θετικής ILD τον Ιανουάριο, με συσσώρευση περιστατικών από τον Οκτώβριο έως τον Μάρτιο (Nishina et al 2020). Και στις δύο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε εποχιακή κατανομή στους οροαρνητικούς ασθενείς.^{332,341} Η εποχικότητα των υποτροπών της νόσου έχει επίσης περιγραφεί. Μυϊκές και δερματικές υποτροπές της DM βρέθηκαν να είναι στατιστικά συχνότερες κατά τους θερινούς μήνες. Οι εξάρσεις της PM παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά το καλοκαίρι, χωρίς όμως να εντοπίζεται στατιστικά σημαντική εποχιακή κατανομή.³⁴² Ο μήνας και η εποχή έναρξης της IIM δεν συσχετίστηκαν με την πορεία της νόσου.³⁴³

Οι παρατηρούμενες εποχικές αιχμές στην επίπτωση υποστηρίζουν την υπόθεση πιθανών περιβαλλοντικών παραγόντων πυροδότησης. Λαμβάνοντας υπόψη την τάση για υψηλότερη επίπτωση πρώτων συμπτωμάτων την άνοιξη και το καλοκαίρι, η υπεριώδης

ακτινοβολία, εποχιακοί παθογόνοι οργανισμοί ή αλλεργιογόνα αναδύονται ως πιθανοί εκλυτικοί ή επιδεινωτικοί παράγοντες της νόσου. Ωστόσο, τα παρουσιαζόμενα δεδομένα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Οι διαθέσιμες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικές μεθοδολογίες και, ανάλογα με τη μελέτη, είτε ο χρόνος των πρώτων συμπτωμάτων, είτε ο χρόνος της διάγνωσης, είτε ο χρόνος της νοσηλείας ελήφθησαν υπόψη. Σε ορισμένους ασθενείς, η έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων συμπίπτει με τη διάγνωση και την πρώτη νοσηλεία.³³⁶ Παρ' όλα αυτά, η IIM συχνά διαγιγνώσκεται με σημαντική καθυστέρηση, οπότε ο χρόνος διάγνωσης δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα τον πραγματικό χρόνο έναρξης της νόσου.

Σε ασθενείς με IIM με έναρξη στην παιδική ηλικία και με έναρξη στην ενήλικη ζωή πραγματοποιήθηκε ανάλυση της εποχικότητας των γεννήσεων σε ασθενείς με έναρξη ωστόσο συγκεκριμένα πρότυπα παρατηρήθηκαν μόνο σε ορισμένες υποομάδες. Οι περισσότεροι ασθενείς με παιδική έναρξη IIM είχαν γεννηθεί στις αρχές Μαΐου, ενώ η μέση ημερομηνία γέννησης των ασθενών με ενήλικη έναρξη IIM ήταν στις αρχές Σεπτεμβρίου. Η κατανομή των γεννήσεων δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων IIM και των αντίστοιχων ομάδων υγιών μαρτύρων παιδικής και ενήλικης ηλικίας. Ωστόσο, στους ασθενείς Ισπανικής (λατινικής) καταγωγής (Hispanics) με παιδική έναρξη IIM, με μέση ημερομηνία γέννησης τη 16η Οκτωβρίου, η οποία διέφερε τόσο από τους υγιείς Λατίνους μάρτυρες όσο και από τους μη-Λατίνους ασθενείς με παιδική έναρξη IIM. Επιπλέον, η κατανομή των γεννήσεων σε ασθενείς με JDM και παρουσία αντισωμάτων anti-p155 φάνηκε να μετατοπίζεται προς τα τέλη του χειμώνα, αν και η παρατήρηση αυτή δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα. Δεν εντοπίστηκε εποχικότητα στα πρότυπα γεννήσεων για ασθενείς άλλων εθνικοτήτων ή ορολογικών προφίλ.³⁴⁴

Αντίστοιχα, η Βάση Δεδομένων Μυοσίτιδας της Νότιας Αυστραλίας αναλύθηκε για εποχικότητα γεννήσεων. Αν και δεν διαπιστώθηκαν συσχετίσεις στο σύνολο του πληθυσμού, παρατηρήθηκε εποχικότητα στις γεννήσεις για μη-Καυκάσιους ασθενείς με IIM, με αιχμή στην επίπτωση των γεννήσεων στο τρίτο τρίμηνο του έτους, συμπεριλαμβανομένων των αιχμών τον Ιούλιο για τους Αβορίγινες ασθενείς και τον Αύγουστο για τους Ασιατικής καταγωγής ασθενείς.³³³

Επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με προηγούμενες λοιμώξεις ενισχύουν την υπόθεση ότι οι λοιμώξεις κατέχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των IIM. Σε μια εθνική μελέτη από τη Δανία διεπιστώθη ότι ο κίνδυνος εμφάνισης DM/PM σε άτομα με ιστορικό νοσηλείας λόγω ιογενών, βακτηριακών ή άλλων λοιμώξεων ήταν σημαντικά αυξημένος και σχεδόν διπλάσιος, σε σύγκριση με άτομα χωρίς ανάλογο ιστορικό, ακόμη και μετά από προσαρμογή για το έτος διάγνωσης, το φύλο, την ηλικία και τις συννοσηρότητες.³⁴⁵ Επιπλέον, η συσχέτιση αυτή ενισχυόταν όσο αυξανόταν ο αριθμός των νοσηλείων και όσο μικρότερο ήταν το χρονικό διάστημα μεταξύ της λοίμωξης και της διάγνωσης της DM/PM. Οι λοιμώξεις που φαίνεται να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη συσχέτιση με τις IIM ήταν κυρίως του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος.^{293,327} Την άποψη ότι η εκδήλωση IIM μπορεί να σχετίζεται με λοιμώξεις και ιδιαίτερα ιογενείς υποστηρίζουν ορολογικά δεδομένα όπου φαίνεται ότι οι ασθενείς με IIM έχουν υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων έναντι HCV, EBV, CMV, γρίπης A και B, ιού της παραινφλουένζας και Cocksackie συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.^{291,346,347} Οι Megremis και συνεργάτες σε μελέτη ασθενών- μαρτύρων περιέγραψαν εντονότερη παρουσία αντισωμάτων έναντι των ιών

Coronaviridae, Geminiviridae, Herpesviridae, Orthomyxoviridae και Poxviridae σε ασθενείς με anti-TIF1γ αντισώματα, ενώ αντίθετα στους υγιείς μάρτυρες ανευρέθησαν υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων έναντι των ιών Picornaviridae, Caliciviridae, Orthomyxoviridae, Coronaviridae και Retroviridae.³⁴⁸ Ασθενείς με PM είχαν υψηλότερα επίπεδα IgM και IgG έναντι του EBV και IgM έναντι του CMV σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.³⁴⁷ Ακόμη σε βιοψίες μυός ασθενών με DM παρατηρήθηκαν διηθήσεις CD4⁺ CD28^{null} T-λεμφοκυττάρων μόνο σε ασθενείς που είχαν με αντισώματα IgG έναντι του ιού CMV.³⁴⁹

COVID-19

Ο ιός SARS-CoV-2 έχει επίσης προταθεί ως πιθανός πυροδοτικός παράγοντας IIM. Έχουν αναφερθεί πολλά περιστατικά νέας εμφάνισης IIM που εκδηλώθηκαν σε χρονική εγκύτητα με τη λοίμωξη SARS-CoV-2, περιλαμβάνοντας μεταξύ άλλων: περιστατικά DM με αντισώματα anti-NXP-2,³⁵⁰ anti-Mi-2,³⁵¹ anti-MDA-5 (συχνά με βαριά κλινική πορεία, όπως το παράδειγμα anti-MDA-5-θετικής DM με ταχέως εξελισσόμενη αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτούσε μεταμόσχευση πνεύμονα (Anderle et al 2022) ή anti-MDA-5 μυοσίτιδας επιπλεγμένης με σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων,³⁵² περιστατικό οροαρνητικής DM (Ho et al 2021), νεανικής DM (Rodero et al 2022) , anti-PL-7-θετικού συνδρόμου αντισυνθετάσης³⁵³ ή επιβεβαιωμένης σε βιοψία IBM.³⁵⁴ Έχει περιγραφεί εκτενώς η παρουσία αντισωμάτων anti-MDA5 και anti-NXP2 σε ασθενείς με COVID-19 (De Santis et al 2021), καθώς και αξιοσημείωτες ομοιότητες στην παθοφυσιολογία μεταξύ του αυτοάνοσου συνδρόμου anti-MDA5 και της COVID-19 (Giannini et al 2020)³⁵⁵ και έναρξης DM σε ασθενείς με anti-MDA5 αντίσωμα.³⁵⁶ Σε αρκετά κέντρα παγκοσμίως έχει

παρατηρηθεί αύξηση των διαγνώσεων IIM από την αρχή της πανδημίας SARS-CoV-2. ³⁵⁶⁻

358

Αξιοσημείωτο είναι ότι έχουν παρατηρηθεί πολλές ομοιότητες μεταξύ σοβαρής COVID-19 και της anti-MDA-5 θετικής DM. Ο MDA5 είναι ένας κυτταροπλασματικός υποδοχέας αναγνώρισης προτύπων, ικανός να ανιχνεύει ιικό RNA. Η ενεργοποίησή του οδηγεί στην ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας και την παραγωγή ιντερφερονών. ³⁵⁹Και στις δύο νόσους παρατηρούνται υπερφλεγμονώδεις αντιδράσεις με καταρράκτη κυτταροκινών και υπερφερριτιναιμία. Η anti-MDA-5-θετική μυοσίτιδα και η σοβαρή COVID-19 μοιράζονται παρόμοιο φάσμα κλινικών συμπτωμάτων, όπως μυαλγία, δερματικές αλλοιώσεις, ILD και συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός και κόπωση. Ωστόσο, αυτές οι ομοιότητες δεν είναι ειδικές για τον SARS-CoV-2, αλλά σχετίζονται γενικότερα με την οξεία φάση της ιογενούς λοίμωξης. Τόσο στην anti-MDA-5-θετική DM όσο και στη σοβαρή COVID-19, η οργανική βλάβη σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της θρομβωτικής αγγειοπάθειας. Ακόμη και η ακτινολογική εικόνα της πνευμονίας COVID-19 μοιάζει με τη διάμεση πνευμονοπάθεια της anti-MDA-5(+) DM αφού σε αξονική τομογραφία θώρακα παρατηρούνται άμφω διηθήματα δίκην θαμβής υάλου και περιβρογχικές πυκνώσεις. Σε αμφότερες τις καταστάσεις μπορεί να εμφανιστεί αυτόματο πνευμομεσοθωράκιο. ^{360,361} Σε μελέτη από την Κίνα σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, αντισώματα anti-MDA5 IgG ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 48,2% (μέσω ELISA και με επιβεβαίωση με Western blot) . Τα άτομα αυτά νοσούσαν πιο συχνά βαρύτερα. ³⁶² Σε άλλη μελέτη, 8,1% (6/74) των ασθενών με COVID-19 ήταν θετικοί για MSA/MAA, περιλαμβάνοντας αντισώματα έναντι των MDA5, TIF-1γ, PM-Scl 75, Jo-1 και SRP IgG μέσω line blot. ³⁶³ Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι η

λοίμωξη SARS-CoV-2 σε ασθενείς με IIM σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νόσου και υποτροπών.^{356,364,365} Αν και μόνο η παρουσία αυτοαντισωμάτων δεν συνεπάγεται διάγνωση της νόσου, ωστόσο αποδεικνύει ότι ο ιός SARS-CoV-2 έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει αυτοανοσία. Μελέτες παρακολούθησης με επανεκτίμηση της παρουσίας αντισωμάτων με την πάροδο του χρόνου θα ήταν πολύτιμες για την εκτίμηση της κλινικής σημασίας αυτής της αυτοανοσίας.

- Άμεση Είσοδος του Ιού στους Μύες μέσω Υποδοχέων ACE-2

Όπως και σε άλλα σημεία του σώματος που είναι επιρρεπή στη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, έτσι και ο μυϊκός ιστός εκφράζει υποδοχείς ACE-2.³⁶⁶ Οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της COVID-19 θεωρείται ότι προκύπτουν μέσω της εισόδου του ιού στον οργανισμό διαμέσου των υποδοχέων ACE-2, οι οποίοι υπάρχουν στο ενδοθήλιο μικρών αγγείων, σε όργανα όπως το έντερο, στους αρθρικούς ιστούς, καθώς και στους λείους και γραμμωτούς μύες.³⁶⁷ Αυτός ο μηχανισμός ενδέχεται να εξηγεί τη συστηματική προσβολή πολλών οργάνων από την COVID-19. Υποστηρίζεται ότι η μυοσίτιδα που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 μπορεί επίσης να προκύπτει μέσω άμεσης διείσδυσης του ιού στους μύς μέσω αυτών των υποδοχέων στα μυϊκά κύτταρα (Saud et al 2021). Πιο συγκεκριμένα, η σύνδεση της πρωτεΐνης-ακίδας (spike protein) του ιού με τον υποδοχέα ACE-2 μπορεί να επιτρέψει τη σύζευξη του ιικού περιβλήματος του SARS-CoV-2 με την κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή, διευκολύνοντας τη μεταφορά του γενετικού υλικού στο εσωτερικό του κυττάρου. Αξιοσημείωτο είναι ότι έχει προταθεί πως ο SARS-CoV-2 ίσως είναι ο πρώτος ιός που έχει την ικανότητα να μολύνει απευθείας τις μυϊκές ίνες.³⁶⁸

- Ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας από τον Ιό / Αυτοφλεγμονή

Οι περισσότερες περιπτώσεις μυϊκής φλεγμονής που σχετίζονται με ιούς αποδίδονται στην κλωνική επέκταση Τ-λεμφοκυττάρων και στην παραγωγή προφλεγμονωδών

κυτταροκινών, οι οποίες προκαλούν βλάβη στον μυϊκό ιστό.^{369,370} Πιο συγκεκριμένα, ο SARS-CoV-2 μπορεί να συνδεθεί και να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα TLR4, οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση του ACE2, διευκολύνοντας έτσι την είσοδο του ιού στα κύτταρα και προκαλώντας υπερφλεγμονώδη αντίδραση, όπως έχει παρατηρηθεί και σε άλλους ιστούς που φλεγμαίνουν.³⁷¹

- Ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσίας από τον Ιό

Πρόσφατα, η ταυτοποίηση τριών διαφορετικών επιτόπων του υποδοχέα T-κυττάρων, οι οποίοι είναι «υψηλής ειδικότητας» για τον SARS-CoV-2 (O-ribose μεθυλτρανσφεράση, RNA-εξαρτώμενη RNA-πολυμεράση και εξονουκλεάση 3'-προς-5'), σε ασθενείς με δερματομυοσίτιδα, υποδηλώνει ότι ο ιός ενδέχεται να λειτουργεί ως εναρκτήριο λάκτισμα υπερδραστηριοποίησης των CD8+ T-λεμφοκυττάρων, οδηγώντας σε IIM.³⁷²

- Άλλοι Προτεινόμενοι Μηχανισμοί

Ένας μηχανισμός πρόκλησης μυοσίτιδας στην παθογένεια της COVID-19 μπορεί να περιλαμβάνει την επαγωγή υπερφλεγμονώδους κατάστασης με αύξηση των TNF-α, ιντερφερόνης-α, ιντερλευκίνης-1 και ιντερλευκίνης-6, μεταξύ άλλων κυτταροκινών.³⁷³ Η εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων αποτελεί έναν ακόμα από τους προτεινόμενους μηχανισμούς.^{356,374} Ένας επιπλέον προτεινόμενος μηχανισμός είναι η άμεση πρόσληψη ιϊκού αντιγόνου από τα μυοκύτταρα, οδηγώντας σε δομική παραμόρφωση του κυττάρου.

³⁷⁵ Ο μοριακός μιμητισμός ενδέχεται να αποτελεί μηχανισμό πυροδότησης αυτοανοσίας, καθώς έχουν βρεθεί κοινές αλληλουχίες επιτόπων μεταξύ του ιού της ευλογιάς (variola virus) και της πρωτεΐνης TRIM3, η οποία παρουσιάζει υψηλή ομοιότητα με την TIF1γ,³⁴⁸ καθώς και μεταξύ τριών ανοσογονικών γραμμικών επιτόπων που προέρχονται από ασθενείς με DM και πρωτεϊνών του SARS-CoV-2.³⁷²

Δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητό πώς οι μικροοργανισμοί μπορεί να πυροδοτήσουν την IIM, αλλά τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν πιθανότερα τη συμμετοχή του πνεύμονα ως σημείο πυροδότησης ^{327,355,376} Δύο μελέτες ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ASS και ILD σε ασθενείς με IIM που είχαν ιστορικό πνευμονίας, φυματίωσης ή σαρκοείδωσης, υποστηρίζοντας περαιτέρω αυτή την υπόθεση. ³²⁷

Εμβόλια

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει σαφής συσχέτιση IIM και εμβολίων. Ωστόσο, κατόπιν αναζήτησης έχουν περιγραφεί περιστατικά νεανικής δερματομυοσίτιδας κατόπιν εμβολιασμού έναντι του ιού HBV. ³⁷⁷ Οι Ramirez-Rivera και συνεργάτες περιέγραψαν την περίπτωση ενός 17χρονου αγοριού που μετά την 1^η δόση του ίδιου εμβολίου παρουσίασε έντονη μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων και μετά τη 2^η παρουσίασε τυπική εικόνα DM. Ακόμη, ανευρέθη η περίπτωση 6χρονου κοριτσιού που 3 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση του εμβολίου για τον ιό HBV παρουσίασε αρθρίτιδα αδύναμια και βλατίδες Gotttron's . ³⁷⁸

IIM έχει περιγραφεί κατόπιν εμβολιασμού έναντι της γρίπης σε ανθρώπους ηλικίας >60 ετών. ^{379,380} Τα 2 περιστατικά είχαν προεξάρχουσα εικόνα ILD, πυρετού και κεντρομελικής αδυναμίας και το ένα εξ αυτών έφερε αντίσωμα anti-Jo1, εικόνα που με τα σύγχρονα δεδομένα θα περιγραφόταν ως ASS ενώ στο αρχικό άρθρο είχαν δημοσιευθεί ως PM. Ακόμη, 1 περιστατικό DM έχει περιγραφεί σε μία γυναίκα 71 ετών, 7 ημέρες κατόπιν εμβολιασμού έναντι του H1N1 με αδυναμία, εξάνθημα, και δυσφαγία. Όλα τα ανωτέρω περιστατικά είχαν θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα και αντιμετωπίστηκαν με ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Κατόπιν του εμβολίου BCG (bacillus Calmette–Guerin) έχουν περιγραφεί 2 περιστατικά JDM ³⁸¹ ενώ αναφέρονται περιστατικά JDM κατόπιν εμβολιασμού DTP(diphtheria-Tetanus

-Pertusis) αλλά και κατόπιν εμβολιασμού μεμονωμένα για διφθερίτιδα, για πολιομυελίτιδα, για DTP- πολιομυΐτιδα και διφθερίτιδα-στρεπτόκοκκο. Τέλος και κατόπιν εμβολιασμού έναντι του τετάνου σε έναν άνδρα 59 ετών περιγράφεται DM, ενώ σε ένα παιδί παρατηρήθηκε JDM κατόπιν εμβολιασμού για την ιλαρά.³⁸²

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν 1) το μοριακό μιμητισμό λόγω αναγνώρισης ομοιοζουσών δομών μεταξύ του επιτόπου και πρωτεϊνών του ξενιστή 2) επέκταση του αντιγονικού επιτόπου (epitope spreading), δηλαδή η εμφάνιση νέου αυτοαντισώματος ή απόκρισης Τ-λεμφοκυττάρων έναντι διαφορετικών επιτόπων του ίδιου ή άλλου αντιγόνου 3)η εκ παραδρομής ενεργοποίηση από το αντιγόνο και άλλων αυτοαντιδραστικών Τ κυττάρων πλην των προσδοκώμενων να αποκριθούν ούτως ή άλλως.³⁸³

Αν και έως το 2020 τα περιστατικά επαγωγής IIM μετά από εμβολιασμό ήταν λίγα μετά την έναρξη εμβολιασμού έναντι του SARS-COV2 παρατηρήθηκαν αρκετά περιστατικά IIM σε χρονική εγγύτητα προς τον εμβολιασμό έναντι του ιού. Με αφορμή ένα τέτοιο περιστατικό που διαχειριστήκαμε στην Κλινική το 2022 διενεργήθηκε εκτενής ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας και τα αποτελέσματα σας τα παραθέτουμε.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Να διερευνηθεί η κλινικοεργαστηριακή σημασία χυμικής ανοσιακής απόκρισης σε αυτοαντιγόνα που σχετίζονται με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα χρησιμοποιώντας ως νοσήματα αναφοράς τις IIM και την ψωριασική αρθρίτιδα. Στις IIM, αυτοαντισώματα ειδικά για την νόσο ή σχετιζόμενα με την νόσο έχουν περιγραφεί, ενώ στην ψωριασική νόσο δεδομένα που να αποδεικνύουν την κλινική σημασία τέτοιων αυτοαντισωμάτων στην παρούσα είναι ανεπαρκή.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ

- 1)Αναλυτική περιγραφή των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων ασθενών με IIM του κέντρου.
- 2)Αναλυτική και διεξοδική περιγραφή βιοδεικτών όπως ο anti-TIF1γ στην εμφάνιση ρίσκου CAM.
- 3)Με αφορμή τα ευρήματα της ανωτέρω ανάλυσης συγκεκριμένα των anti-TIF1γ και του ρίσκου της CAM, περιγραφή της εικοσιτετραετούς εμπειρίας του κέντρου των περιστατικών με CAM.
- 4) Περιγραφή περιστατικού με IIM σχετιζόμενη με το εμβόλιο έναντι του SARS-COV-2 και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.
- 5) Διερεύνηση αντιγονοειδικής απόκρισης σε IIM ειδικά ή σχετιζόμενα αυτοαντιγόνα και αυτοαντισώματα σε ασθενείς με θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα και ψωριασική αρθρίτιδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

Υλικά και Μέθοδοι

Υλικά-Εξοπλισμός

Πλαστικά και αναλώσιμα

Υλικό	Εταιρία
Ακρορύγχια πιπετών	Gilson Inc., Γουινσκόνσιν, ΗΠΑ
Απορροφητικό χαρτί τύπου Whatman	Bio-Rad Laboratories Inc., Καλιφόρνια, ΗΠΑ
Πιπέτες τύπου Pasteur 3 ml	Greiner Bio-One GmbH, Γερμανία
Φορέας επώασης ταινιών δοκιμασίας ανοσοαποτύπωσης 30 καναλιών	Euroimmun AG, Γερμανία
Σύριγγα 20 ml με βελόνα 21 gauge	Webest Medical Product Co., Ltd., Κίνα
Σωληνάρια τύπου Errendorf 1.5 ml	FL medical, Ιταλία
Σωληνάρια τύπου Falcon 15 ml	Corning Inc., Νέα Υόρκη, ΗΠΑ
Σωληνάρια τύπου Falcon 50 ml	Corning Inc., Νέα Υόρκη, ΗΠΑ

Μηχανήματα και εργαλεία

Μηχάνημα/εργαλείο	Εταιρεία
-------------------	----------

Αναδευτήρας τύπου Rocker	Heidolph Instruments, Γερμανία
Αναδευτήρας τύπου Vortex	Velp Scientifica, Ιταλία
Επιτραπέζια φυγόκεντρος Z400 (με ρότορες για σωληνάρια τύπου Falcon 15 ml και 50 ml)	HERMLE Labortechnik GmbH, Γερμανία
Εργαστηριακός απαγωγός αερίων	Daihan Labtech Co. Ltd, Νότια Κορέα
Θερμαινόμενος μαγνητικός αναδευτήρας	Velp Scientifica, Ιταλία
Καταψύκτης -20° C	Whirlpool, Μίσιγκαν, ΗΠΑ
Μικροσκόπιο Ανοσοφθορισμού	Euroimmun AG, Λιούμπεκ, Γερμανία
Ψυγείο 4° C	Whirlpool, Μίσιγκαν, ΗΠΑ

Εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες (kit)

Δοκιμασία	Εταιρεία
EUROLINE 1530-1601-3 G Myositis Profile 3) Autoimmune Inflammatory Myopathies profile Parameters Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP,PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52)	Euroimmun AG

IIF HEp20-10	Euroimmun AG
Antinuclear Antibody Test (ANA 23 Profile)	Euroimmun AG

Η ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση της μεμβράνης έγινε με το λογισμικό πυκνομετρικής σάρωσης EUROLinScan της κατασκευάστριας εταιρείας.

Βιολογικό Υλικό

Περιφερικό αίμα από ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοσίτιδες που παρακολουθούνταν στην Πανεπιστημιακή Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας και στην Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή.

Το επακριβές βιολογικό υλικό (οροί των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν περιγράφεται αναλυτικά (και με πίνακες) στα επιμέρους κεφάλαια.

Ελήφθη γραπτή συγκατάθεση κατόπιν πλήρους ενημέρωσης από όλους τους ασθενείς. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την τροποποιημένη δήλωση του Ελσίνκι. Ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη μετά από έγκριση του ερευνητικού πρωτοκόλλου από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (αποφ. 9/17^{ης} /09-11-21 και αρ.πρωτ. 43057 και 2/20^{ης} /28-11-24 αρ.πρωτ.48685) της Ιατρική Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας .

Μέθοδοι

Γραμμική Ανοσοαποτύπωση (Line blotting)-Πρωτόκολλο EUROIMMUN

Εμπορικό κιτ της εταιρείας EUROIMMUN για γραμμική ανοσοαποτύπωση για τη διάγνωση των φλεγμονωδών μυοπαθειών (EUROLINE 1530-1601-3 G) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό αντιδραστικότητας ορού ασθενών με τα αντίστοιχα αυτοαντιγόνα των IIM (Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ha, Ro-52). Πρόκειται για ξεχωριστές λωρίδες (strips) περιλαμβάνουσες μεμβράνες με καθηλωμένα τα ανωτέρω αντιγόνα-στόχους σε σειρά. Τα προς χρήση διαλύματα καθώς και οι δοκιμαστικές λωρίδες είναι σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί επαρκής ανάδευση των διαλυμάτων προς χρήση. Η δοκιμαστική λωρίδα με τις μεμβράνες αντιγόνων τοποθετείται σε φρεάτιο ειδικού πλαστικού πλακιδίου (βάρκα) που παρέχεται από τη EUROIMMUN. Ακολουθεί εξισορρόπηση με 1,5 ml «Sample Buffer».

Στη συνέχεια, τα δείγματα ορού αραιώνονται σε συγκέντρωση 1:101 με Sample Buffer. Για κάθε δείγμα, χρησιμοποιούνται 1,5 ml Sample Buffer και 15 µl ορού. Η μεμβράνη επωάζεται με το αραιωμένο δείγμα σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά, υπό ήπια ανάδευση.

Αραιώνουμε το διάλυμα πλύσης προσθέτοντας 9 ml απιονισμένου νερού και 1 ml συμπυκνωμένου Wash Buffer. Εν συνεχεία, η μεμβράνη επωάζεται διαδοχικά σε 3 πλύσεις με 1,5 ml αραιωμένου Wash Buffer, για 5 λεπτά ανά πλύση, υπό ανάδευση και κατόπιν το υπερκείμενο απομακρύνεται.

Στη συνέχεια ακολουθεί επώαση της μεμβράνης με 1,5 ml αραιωμένου αντισώματος συζευγμένου με ένζυμο (IgG Enzyme Conjugate) για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, επίσης υπό ανάδευση. Το διάλυμα του αραιωμένου IgG Enzyme Conjugate έχει παρασκευστεί προηγουμένως αναμειγνύοντας 1,35 ml Sample Buffer και 0,15 ml Enzyme Conjugate για κάθε δείγμα.

Στο επόμενο στάδιο, ακολουθούν 3 πλύσεις με Sample Buffer (1,5 ml ανά πλύση για 5 λεπτά), και απομακρύνεται το υπερκείμενο και κατόπιν επώαση της μεμβράνης σε 1,5 ml Substrate Solution (NBT/BCIP) για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, υπό συνεχή ανάδευση.

Τέλος, η αντίδραση της χρώσης ολοκληρώνεται με την απομάκρυνση του υποστρώματος και την επώαση της μεμβράνης τρεις φορές με απιονισμένο νερό για 1 λεπτό σε θερμοκρασία δωματίου.

Η δοκιμαστική μεμβράνη αξιολογείται τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά από το λογισμικό EUROLinScan, που παρέχεται από την κατασκευάστρια εταιρεία.

Σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή:

- Ζώνες με ένταση ≥ 6 χαρακτηρίζονται θετικές (positive)
- Ζώνες με ένταση < 6 θεωρούνται αρνητικές (negative)

Προσδιορισμός ANA με την μέθοδο έμμεσου ανοσοφθορισμού (indirect immunofluorescence, IIF)

Η διαδικασία ξεκινά με την επώαση του αραιωμένου ορού του ασθενούς πάνω σε αντικειμενοφόρο πλάκα, η οποία φέρει σταθεροποιημένα καρκινικά κύτταρα λάρυγγα (αθανатоποιημένα κύτταρα HEp-2). Εάν υπάρχουν ειδικά αυτοαντισώματα στο προς εξέταση δείγμα, θα προσδεθούν στα αντίστοιχα αντιγόνα του υποστρώματος (πυρηνικά ή κυτταροπλασματικά). Στη συνέχεια, η πλάκα θα ξεπλυθεί για να απομακρυνθούν τα μη ειδικά συνδεδεμένα αντισώματα και η πλάκα θα ξεπλυθεί και κατόπιν θα επωασθεί με επωασθεί με δευτερογενές φθορίζον αντίσωμα (συνήθως αντι-ανθρώπινο IgG συνδεδεμένο με φθοριοχρώμα, όπως το FITC-Fluorescein

Isothiocyanate). Το φθορίζον αντίσωμα θα προσδεθεί στα καθηλωμένα πρωτογενή αυτοαντισώματα, επιτρέποντας την ανίχνευσή τους μέσω παρατήρησης στο μικροσκόπιο φθορισμού. Στην τελική φάση προστίθεται μικρή ποσότητα γλυκερόλης στην αντικειμενοφόρο πλάκα και τοποθετείται καλυπτρίδα (coverslip). Τα πλακίδια εξετάζονται σε μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού και, όπου κρίνεται αναγκαίο θα ακολουθήσουν διαδοχικές υποδιπλάσιες αραιώσεις για προσδιορισμό του τίτλου των αντιπυρηνικών αντισωμάτων. Η τελική ανάλυση περιλαμβάνει και την παρατήρηση του προτύπου φθορισμού (π.χ. ομοιογενές, στικτό, περιφερικό) και την εκτίμηση του τίτλου με διαδοχικές αραιώσεις. Όριο θετικότητας ορίζεται η συγκέντρωση 1/80 και άνω

Στατιστική ανάλυση

Οι ονομαστικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως απόλυτος αριθμός περιπτώσεων και ταυτόχρονα ως ποσοστό επί τοις εκατό επί του συνόλου. Οι διαφορές μεταξύ ανεξάρτητων ονομαστικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 του Pearson (Pearson's Chi-Square). Στις περιπτώσεις όπου το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό, εφαρμόστηκε ο ακριβής έλεγχος του Fisher (Fisher's Exact Test) για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Τα αριθμητικά δεδομένα παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD). Για τη σύγκριση ανεξάρτητων αριθμητικών μεταβλητών με κανονική κατανομή, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t του Student (Student's t-test, δύο ουρών, χωρίς παραδοχή ίσων διακυμάνσεων). Σε περιπτώσεις όπου οι μεταβλητές δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή, εφαρμόστηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney. Για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ αριθμητικών μεταβλητών,

χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης R του Pearson. Ως στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές με τιμή $p < 0,05$, ενώ οι διαφορές με τιμή $0,05 \leq p < 0,1$ χαρακτηρίστηκαν ως τάση προς στατιστική σημαντικότητα.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις διενεργήθηκαν στο λογισμικό SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Τα γραφήματα δημιουργήθηκαν είτε με το SPSS, είτε με το πρόγραμμα GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). Τα διαγράμματα τύπου Venn δημιουργήθηκαν με τη χρήση του διαδικτυακού εργαλείου InteractiVenn.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

Αντιδραστικότητα ορού ασθενών με ψωριασική νόσο με τα νοσοειδικά αυτοαντισώματα που σχετίζονται με τις IIM

Πρόσφατη δημοσίευση της κλινικής μας μελέτησε διεξοδικά τους στόχους των ANA στην ψωριασική αρθρίτιδα ³⁸⁴ και οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι στο 50% των περιπτώσεων η ταυτότητα των πυρηνικών αντιγόνων στην ψωριασική νόσο παραμένει άγνωστη. Ελάχιστα περιστατικά στη βιβλιογραφία περιγράφουν συνύπαρξη αντισωμάτων ειδικών για τις IIM με ψωριασική νόσο. Στα πλαίσια αυτά και με αφορμή την πρόσβαση σε βιολογικό υλικό ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα/ψωρίαση και ταινιών ανοσοαποτύπωσης αυτοαντιγόνων σχετιζόμενων με IIM διερευνήσαμε την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με αυτή τη νόσο. Η αρχική υπόθεση εργασίας ήταν η παρακάτω: τα αυτοαντισώματα αυτά είναι νοσοειδικά και δεν αναμένεται να ανιχνευθούν σε ασθενείς με ψωριασική νόσο, χωρίς να συνυπάρχει συνυπάρχουσα IIM. Αυτά που αναμένεται να ανιχνευτούν θα αποτελούν προφανώς αυτοαντισώματα μη ειδικά της νόσου που έχουν ανιχνευθεί σε άλλα αυτοάνοσασα ρευματικά νοσήματα (π.χ. αυτοαντισώματα κατά του Ro-52).

Στα πλαίσια αυτά, οροί από 32 ασθενείς με ψωριασική νόσο έλεγχθησαν με γραμμική ανοσοαποτύπωση με διαγνωστικές ταινίες φέρουσες μεμβράνη με καθηλωμένα τα νοσοειδικά αντιγόνα που σχετίζονται με τις IIM. Από τον έμμεσο ανοσοφθορισμό θετικά ANA προέκυψαν στο 40,6 % των ορών (13 ασθενείς) με πρότυπα φθορισμού τα εξής: 8 ασθενείς με στικτό φθορισμό, 4 ασθενείς με ομοιογενή και 1 με κεντρομεριδιακό.

Σημειώνεται ότι στους ασθενείς που παρουσίασαν θετικά ANA είχε προηγηθεί βιολογική θεραπεία με anti-TNFα σε ποσοστό 69% (9/13 ασθενείς) ενώ στους ασθενείς με αρνητικά ANA είχε προηγηθεί αγωγή με anti-TNFα σε ποσοστό 42% (8/19).

Ακολούθησε γραμμική ανοσοαποτύπωση για τα MSA και MAA.. Ωστόσο, δεν προέκυψε αντιδραστικότητα του ορού ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα με κανένα από τα ειδικά της νόσου αυτοαντιγόνα.

Παρατηρώντας την έλλειψη αντιδραστικότητας του ορού ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα με τα νοσοειδικά IIM αυτοαντιγόνα και αυτοαντισώματα αποφασίστηκε να μην γίνει περαιτέρω έλεγχος σε ασθενείς με ψωριασική νόσο σε περισσότερους ορούς για να μην σπαταληθούν αντιδραστήρια και να εστιαστεί η μελέτη σε ασθενείς με IIM. Για το λόγο αυτό, το ενδιαφέρον στράφηκε στη μελέτη των ανωτέρω αυτοαντισωμάτων στην διαγνωστική και κλινική τους σημασία στις IIM καθώς και στη σχετιζόμενη ανοσολογική απόκριση. Συνεπώς, ακολουθήσε διεξοδική συλλογή δειγμάτων ορού ασθενών με IIM και μελετήθηκαν τα νοσοειδικά αντιγόνα και αυτοαντισώματα για τις IIM και τα κλινικά χαρακτηριστικά που τα συνοδεύουν σε ασθενείς με IIM.

Συζήτηση

Στον ορό ασθενών με ψωριασική νόσο παρατηρούνται ANA σε υψηλά ποσοστά. Τα νοσοειδικά IIM αυτοαντισώματα δεν ανιχνεύονται στους ορούς ασθενών με ψωριασική νόσο και συνεπώς δεν μπορούν να χαρακτηρίσουν την ταυτότητα των αντιπυρηνικών αντισωμάτων που παρατηρούνται στην ψωριασική νόσο. Αυτό ίσως να εξηγεί και την σπάνια συνύπαρξη της ψωριασικής νόσου με τις IIM, όπως αποτυπώνεται και στην έλλειψη της σχετικής βιβλιογραφίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

Ιδιοπαθής φλεγμονώδης μυοσίτιδα και εμβόλιο έναντι του SARS-CoV-2

Το ακόλουθο κείμενο αποτελεί πιστή μετάφραση στα Ελληνικά του Αγγλικού κειμένου όπως αυτό δημοσιεύθηκε στα πλαίσια της διδακτορικής μου διατριβής στις 16 Μαρτίου 2023 στο περιοδικό Immunologic Research 71:537–546 <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09368-2> με τίτλο “COVID-19 vaccine-associated myositis: a comprehensive review of the literature driven by a case report”³⁸⁵. Γίνεται αντιληπτό ότι το παρακάτω κείμενο αποτέλεσε πηγή και για την παρουσίαση των δεδομένων της παρούσας διατριβής χωρίς επουδενί να αποτελεί προϊόν λογοκλοπής. Γι αυτό και εσωκλείεται με εισαγωγικά.

Εισαγωγή

«Η επιδημία του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου από κορωνοϊό 2 (SARS-CoV-2) το 2020 έλαβε γρήγορα διαστάσεις πανδημίας. Από τους πρώτους μήνες της επιδημίας, υπήρξε τεράστιο ενδιαφέρον για αυτόν τον νέο ιό και καταβλήθηκε μεγάλη προσπάθεια στην έρευνα για την ανάπτυξη αποτελεσματικών και ασφαλών εμβολίων. Μέχρι το τέλος του ίδιου έτους, είχαν αναπτυχθεί εμβόλια από αρκετές φαρμακευτικές εταιρείες, χρησιμοποιώντας όχι μόνο συμβατικές αλλά και καινοτόμες πρωτοποριακές τεχνολογίες mRNA. Επί του παρόντος, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εγκρίνει δύο εμβόλια mRNA (Pfizer-BioNTech BNT162b2 και Moderna mRNA-1273) και δύο εμβόλια με φορέα αδενοϊό (Oxford–AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 και Janssen Ad26.COV2.S), τα οποία βρίσκονται σε χρήση. Η ασφάλεια των εμβολίων έχει αποδειχθεί ικανοποιητική, ωστόσο έχουν περιγραφεί περιστασιακά ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσολογικά

διαμεσολαβούμενες. Συνολικά, έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις αυτοάνοσων φαινομένων και, σε μικρότερο βαθμό, εκδήλωσης κλινικής αυτοάνοσης νόσου σε ασθενείς με COVID-19 αλλά και σε εμβολιασθέντες, γεγονός που υποδηλώνει στενή αλληλεπίδραση μεταξύ του ιού και του ξενιστή.³⁸⁶ Σε αυτές περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη θρομβωτική θρομβοπενία, απομυελινωτικές νόσοι του κεντρικού νευρικού συστήματος, φλεγμονώδεις περιφερικές νευροπάθειες, μυοσίτιδα, αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς και αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, εκ των οποίων τα περισσότερα χρήζουν ανοσοτροποποιητικής αγωγής. Η ανοσοπαθογένειά τους παραμένει σε μεγάλο βαθμό ασαφής.^{387,388} Λόγω της αυξανόμενης χρήσης των εμβολίων παγκοσμίως και των γενικευμένων πολιτικών και υποχρεωτικών προγραμμάτων εμβολιασμού, οι κλινικοί ιατροί θα έρχονται όλο και συχνότερα αντιμέτωποι με τέτοιες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στο παρόν άρθρο, δεν παρουσιάζουμε μόνο μία περίπτωση ασθενούς που ανέπτυξε φλεγμονώδη μυοσίτιδα μετά τη δεύτερη δόση mRNA εμβολίου έναντι της COVID-19, αλλά κυρίως επιχειρούμε μια κριτική ανασκόπηση των δημοσιευμένων περιστατικών μυοσίτιδας που σχετίζονται με τον εμβολιασμό, με στόχο την υποστήριξη αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων βασισμένων σε τεκμηριωμένες πρακτικές.»³⁸⁵

Παρουσίαση Περιστατικού

Το εν λόγω περιστατικό που θα αναλυθεί και θα περιγραφεί διεξοδικά καθώς και η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχουν ήδη δημοσιευθεί πριν την κατάθεση της παρούσας

διατριβής για λόγους προστασίας λογοκλοπής. Παραπέμπουμε στην δημοσίευση όπως αυτή δημοσιεύθηκε στις 16 Μαρτίου 2023 στο περιοδικό Immunologic Research 71:537–546 <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09368-2> με τίτλο COVID-19 vaccine-associated myositis: a comprehensive review of the literature driven by a case report από τους Syrmou και συνεργάτες. Τα ακόλουθα αποτελούν μετάφραση της δημοσιευμένης μελέτης από τα αγγλικά .

«Μία 67χρονη Καυκάσια γυναίκα προσήλθε με ιστορικό 20 ημερών μονομερούς (αριστερού) οιδήματος στο άνω άκρο και αμφοτερόπλευρης συμμετρικής εγγύς μυϊκής αδυναμίας στα άνω και κάτω άκρα. Η ασθενής ανέφερε ότι δύο ημέρες μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης του mRNA εμβολίου κατά της COVID-19 (BTN162b2, BioNTech, Pfizer) στον αριστερό δελτοειδή μυ, παρατήρησε οίδημα που επηρέαζε ολόκληρο το άκρο, ενώ σταδιακά ανέπτυξε μυαλγίες και εγγύς αδυναμία, τόσο στα άνω όσο και στα κάτω άκρα. Παράλληλα, εμφάνισε κνησμώνδες κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα στην πρόσθια περιοχή του τραχήλου, του θώρακα και στην ραχιαία επιφάνεια των καρπών . Η ασθενής δεν ανέφερε τραυματισμό στο άκρο ούτε έντονη σωματική καταπόνηση, ενώ δεν παρατηρήθηκε πυρετός ή πυώδες έκκριμα στην περιοχή της ένεσης. Το ατομικό αναμνηστικό περιλάμβανε στίγμα θαλασσαιμίας, υπέρταση, χολοκυστεκτομή και καρκίνο μαστού που είχε αντιμετωπιστεί με δεξιά μαστεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία πριν από 17 χρόνια. Δεν είχαν πρόσφατα ξεκινήσει νέα φάρμακα.

Η αρχική διερεύνηση έγινε στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, όπου οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις έδειξαν ήπια αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) (830 U/L, φυσιολογικά 38–190) και της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) (83 IU/L, φυσιολογικά

<40), ενώ η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) ήταν 35 mm/h και η CRP εντός φυσιολογικών ορίων. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση στο αριστερό άκρο αποκλείστηκε με έγχρωμο υπερηχογράφημα. Η μαστογραφία δεν έδειξε υποτροπή κακοήθειας. Καθώς τα συμπτώματα επέμεναν, οι επαναληπτικές εξετάσεις αίματος έδειξαν περαιτέρω αύξηση των μυϊκών ενζύμων με CPK έως 1507 IU/L, LDH = 344 IU/L (φυσιολογικά 135–214), και AST = 110 IU/L, ΤΚΕ 44 mm/h και CRP ελαφρώς αυξημένη στα 0,66 mg/dL (<0,5). Η ασθενής παραπέμφθηκε στο νοσοκομείο μας για περαιτέρω διερεύνηση και θεραπεία. Δεν ανιχνεύτηκε μυοσφαιρίνη στα ούρα και τα επίπεδα τροπονίνης ήταν φυσιολογικά. Η ασθενής δεν είχε ποτέ βρεθεί θετική για SARS-CoV-2 με PCR.

Κατά την εισαγωγή, παρουσίαζε έντονο οίδημα στο αριστερό άνω άκρο και σοβαρή εγγύς μυϊκή αδυναμία στα άνω και κάτω άκρα. Συγκεκριμένα, η μυϊκή ισχύς στους δελτοειδείς ήταν 3/5, 3/5 και στους δικεφάλους άμφω, ενώ στους λαγονοψοϊτες και τετρακεφάλους η ισχύς ήταν 4/5 άμφω. Δεν υπήρχε απομακρυσμένη μυϊκή αδυναμία· οι καμπτήρες του αυχένα είχαν φυσιολογική ισχύ, χωρίς ερύθημα, σημεία λοίμωξης ή κριγμό στην περιοχή της ένεσης.

Παρατηρήθηκε κνηστώδες κηλιδοβλατιδώδες ιώδες εξάνθημα στη ραχιαία επιφάνεια των καρπών (Εικ. 1), χωρίς παρουσία Gotttron papules, ή shawl sign. Δεν ανιχνεύτηκαν όγκοι στο μαστό ή διογκωμένοι λεμφαδένες στις μασχάλες. Η ασθενής παρέμεινε απύρετη, χωρίς περαιτέρω αύξηση των δεικτών φλεγμονής. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) του αριστερού άνω άκρου δεν ανέδειξε απόστημα ή άλλη εντοπισμένη βλάβη, αλλά παθολογικό σήμα στους μύες του προσθίου διαμερίσματος του βραχίονα. Ο παθολογικός

σήμα εντοπιζόταν επιλεκτικά σε ορισμένα μυϊκά διαμερίσματα τόσο του βραχίονα όσο και του πήχεως, με συνοδό εκτεταμένο υποδόριο οίδημα των ιδίων περιοχών. MRI πυέλου ανέδειξε επίσης ευρήματα συμβατά με φλεγμονώδη μυοσίτιδα .

Το ηλεκτρομυογράφημα ανέδειξε αυτόματη δραστηριότητα και πολυφασικά δυναμικά μικρής διάρκειας και χαμηλού εύρους, συμβατά με φλεγμονώδη μυοπάθεια. Βιοψία μυός δεν πραγματοποιήθηκε, καθώς η ασθενής αρνήθηκε οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση. Αξονική τομογραφία θώρακα, άνω και κάτω κοιλίας δεν έδειξε υποτροπή νεοπλασίας. Ο έλεγχος αυτοαντισωμάτων ήταν αρνητικός τόσο για αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) με έμμεσο ανοσοφθορισμό, όσο και για μυοσίτιδα-ειδικά και μυοσίτιδα-συσχετιζόμενα αυτοαντισώματα (Mi-2α, Mi-2β, TIF1γ, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52) μέσω line immunoassay (Euroimmun, Lübeck, Γερμανία), όπως και για άλλα ANA-σχετιζόμενα αντιγόνα (nucleosomes, dsDNA, histones, SS-A, Ro-52, SS-B, nRNP/Sm, Sm, Ku, CENP A, CENP B, Sp100, PML, Scl-70, PM-Scl100, PM-Scl75, PCNA και DFS70).

Υπήρχε διάχυτο, κυκλοτερώς κατανεμημένο υποδόριο οίδημα και αυξημένο σήμα στους μύες με γεωγραφική κατανομή προσβολής πολλαπλών μυϊκών διαμερισμάτων. Τα απεικονιστικά ευρήματα ήταν συμβατά με μυοσίτιδα μετά από εμβολιασμό του αριστερού άνω άκρου έναντι του ιού SARS-CoV-2.

Με βάση την κλινικά εμφανή μυϊκή αδυναμία, την αύξηση των μυϊκών ενζύμων και τα χαρακτηριστικά ευρήματα από EMG και MRI, τέθηκε η διάγνωση φλεγμονώδους μυοσίτιδας. Η ασθενής έλαβε ενδοφλέβιες δόσεις 1 g μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως

(σύνολο 3), ακολουθούμενες από από του στόματος μεθυλπρεδνιζολόνη 32 mg ημερησίως, με μεθοτρεξάτη 15 mg/εβδομάδα και υδροξυχλωροκίνη 200 mg ημερησίως. Ανταποκρίθηκε άμεσα, με πλήρη υποχώρηση του πόνου, του εξανθήματος και του οιδήματος, ενώ σημειώθηκε σταδιακή βελτίωση της μυϊκής ισχύος και των μυϊκών ενζύμων. Παραμένει ασυμπτωματική εννέα μήνες μετά το επεισόδιο. »

Η κάτωθι ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει ήδη δημοσιευθεί πριν την κατάθεση της παρούσας διατριβής για λόγους προστασίας λογοκλοπής. Παραπέμπουμε στην δημοσίευση όπως αυτή δημοσιεύθηκε στις 16 Μαρτίου 2023 στο περιοδικό Immunologic Research 71:537–546 <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09368-2> με τίτλο “COVID-19 vaccine-associated myositis: a comprehensive review of the literature driven by a case report” από τους Syrmou και συνεργάτες.³⁸⁵ Τα ακόλουθα αποτελούν μετάφραση της δημοσιευμένης μελέτης από τα αγγλικά .

Μέθοδοι

«Για την ταυτοποίηση όλων των δημοσιευμένων περιστατικών μυοσίτιδας που σχετίζονται με την COVID-19, πραγματοποιήσαμε μία σχολαστική και εκτενή αναζήτηση στη βιβλιογραφία με βάση λέξεις-κλειδιά όπως: «μυοσίτιδα» (myositis) Ή «μυοπάθεια» (myopathy) Ή «δερματομυοσίτιδα» (dermatomyositis- DM) Ή «διάμεση πνευμονοπάθεια» (interstitial lung disease - ILD) ΚΑΙ «εμβόλιο COVID-19» (COVID-19 vaccine) Ή «εμβόλιο SARS-CoV-2» (SARS-CoV-2 vaccine), στη βάση δεδομένων PubMed, συμπεριλαμβάνοντας άρθρα δημοσιευμένα έως το τέλος Αυγούστου 2022. Μετά τον έλεγχο των άρθρων για συνάφεια και την αναγνώριση των σχετικών δημοσιεύσεων,

εξετάσαμε τις περιγραφόμενες περιπτώσεις με βάση προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού για τη μελέτη μας.

Τα κριτήρια ήταν τα εξής:

Κριτήρια εισαγωγής

- αποδεδειγμένη μυοσίτιδα επιβεβαιωμένη με MRI ή ΗΜΓ ή βιοψία μυός,
- δερματομυοσίτιδα επιβεβαιωμένη με βιοψία δέρματος, ή
- νέο-εμφανιζόμενη ILD με θετικά μυοσίτιδα-ειδικά (MSA) ή μυοσίτιδα-συσχετιζόμενα αυτοαντισώματα (MAA), με ή χωρίς μυοπάθεια μετά τον εμβολιασμό κατά της COVID-19.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- αποδεδειγμένη κακοήθεια,
- περιπτώσεις με προϋπάρχουσα ή επακόλουθη λοίμωξη COVID-19
- προϋπάρχουσα μυοσίτιδα/ILD/δερματικές αλλοιώσεις πριν τον εμβολιασμό,
- χρονική απόσταση μεγαλύτερη των 12 εβδομάδων από τον εμβολιασμό έως την εμφάνιση των συμπτωμάτων,
- νοσήματα του συνδετικού ιστού που σχετίζονται με μυοσίτιδα (π.χ. ΣΕΛ, συστηματική σκλήρυνση).

Αποτελέσματα

Εντοπίστηκαν συνολικά 108 άρθρα, τα οποία ελέγχθηκαν ως προς τη συνάφειά τους.

Σαράντα κρίθηκαν συναφή με τη μελέτη, ενώ 68 αποκλείστηκαν ως μη συναφή.

Μετά την εφαρμογή των κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού, συνολικά 49 περιπτώσεις επιβεβαιωμένης μυοσίτιδας, αμυοπαθητικής δερματομυοσίτιδας ή διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) μετά από εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας (Εικ. 4). Τα κύρια χαρακτηριστικά κάθε περίπτωσης συνοψίζονται στους Πίνακες 1, 2 και 3.

Μεταξύ των αποκλεισμένων περιπτώσεων, υπήρχε πληθώρα περιστατικών ραβδομύωσης στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, καμία δεν συμπεριλήφθηκε, καθώς δεν υπήρχε τεκμηρίωση της διάγνωσης μυοσίτιδας με MRI, EMG ή βιοψία. Εξαιρέθηκαν επίσης 6 περιπτώσεις μυοσίτιδας με συνυπάρχουσα κακοήθεια, 7 περιπτώσεις ILD χωρίς θετικά MSA ή MAA, 3 περιπτώσεις με έναρξη συμπτωμάτων πέραν των 12 εβδομάδων από τον εμβολιασμό, 1 περίπτωση με διάγνωση ΣΕΛ και 1 περίπτωση με ossificans μυοσίτιδα.

Ανάμεσα στις 49 περιπτώσεις, παρατηρήθηκε ήπια υπεροχή των γυναικών (59% γυναίκες έναντι 41% ανδρών) και μέση ηλικία $56,55 \pm 17,17$ έτη. Δώδεκα ασθενείς έλαβαν το εμβόλιο ChAdOx1, 27 το BNT162b2, 8 το mRNA-1273, 1 το DB15806 (CoronaVac) και 1 το Ad26.COV2.S (Janssen). Το 70% των περιπτώσεων καταγράφηκε μετά από εμβόλια mRNA (BNT162b2 και mRNA-1273).

Για το ChAdOx1, 5 περιστατικά καταγράφηκαν μετά την 1η δόση (μέσο διάστημα εμφάνισης συμπτωμάτων: 12 ημέρες) και 6 μετά τη 2η (3 μήνες μετά την 1η + μέσο

διάστημα 22,5 ημέρες), ενώ 1 περίπτωση δεν είχε πληροφορίες για τη δόση. Για το BNT162b2, 10 περιπτώσεις εμφανίστηκαν μετά την 1η δόση (μέσο διάστημα 14,8 ημέρες), 12 μετά τη 2η (3 εβδομάδες αργότερα + 14,16 ημέρες), και 3 μετά την 3η δόση (μέσος χρόνος 32,6 ημέρες), ενώ 2 δεν είχαν καταγεγραμμένη δόση. Για το mRNA-1273, 2 περιπτώσεις μετά την 1η δόση (μέσος χρόνος 3 ημέρες), 4 μετά τη 2η (4,5 ημέρες), ενώ 2 χωρίς διαθέσιμα στοιχεία.

Όσον αφορά τις κλινικές εκδηλώσεις, η φλεγμονή των μυών (με MRI/EMG/βιοψία ή ILD με MSA/MAA και αυξημένα ένζυμα) ήταν η πιο συχνή (79,5%), με 77% των περιπτώσεων στα mRNA εμβόλια (22/27 BNT162b2, 5/8 mRNA-1273) και 84,6% στα αδενοϊικά (11/13: 10 ChAdOx1, 1 Ad26.COV2.S).

Δερματική συμμετοχή παρατηρήθηκε στο 53% (62,8% στα mRNA vs. 30,7% στα εμβόλια με αδενοϊούς), με υψηλότερη συχνότητα στο mRNA-1273 (87,5%, 7/8). Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) βρέθηκε στο 34,6% του συνόλου, στο 40% των mRNA περιπτώσεων (11 BNT162b2, 3 mRNA-1273) και σε 3 περιπτώσεις του ChAdOx1 (23% των αδενοϊκών).

Βιοψία μυός έγινε σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, οπότε δεν είναι δυνατά ασφαλή συμπεράσματα. Ωστόσο, υπήρχαν περιπτώσεις με φλεγμονώδη μυοσίτιδα ή νέκρωση. Σε 17 περιπτώσεις διαπιστώθηκε φλεγμονή συμβατή με μυοσίτιδα, ενώ σε 7 (4 BNT162b2, 2 ChAdOx1, 1 DB15806) βρέθηκε νέκρωση. Τρεις είχαν anti-SRP, 1 anti-HMGCR, 1 anti-TIF1γ και 1 θετικό ANA (speckled pattern). Στις 3 από τις 4 με anti-SRP υπήρχε νέκρωση· στην 4η δεν έγινε βιοψία.

Επιπλέον οι περιπτώσεις με τα αντισώματα anti-PM/Scl75 (2), anti-Mi2 (1), anti-Sm/RNP/χρωματίνη(1), anti-PL-12 & anti-Scl100 (1), anti-HMGCR (1), είχαν από κλινικής πλευράς κυρίαρχα μυοπαθητικά στοιχεία. Μεταξύ των anti-MDA5 (+), 11 στις 13 περιπτώσεις είχαν ILD και χαρακτηριστικές δερματικές αλλοιώσεις (12/13) με ελάχιστη ή καθόλου μυϊκή εμπλοκή.

Τα MRI ευρήματα ποίκιλαν: από εντοπισμένα φλεγμονώδη στοιχεία έως διάχυτο οίδημα. Όσον αφορά το προφίλ αυτοαντισωμάτων, πραγματοποιήθηκε ανάλυση για αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και σχετιζόμενα με μυοσίτιδα αυτοαντισώματα. Σε δύο περιπτώσεις δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες. Τα ANA ήταν θετικά σε 17 περιπτώσεις (36%): 10 περιπτώσεις στην ομάδα του εμβολίου BNT162b2, 5 στην ομάδα του ChAdOx1 και 2 στην ομάδα του mRNA-1273. Δεκατρείς περιπτώσεις (27,6%) βρέθηκαν θετικές για anti-MDA5 αντισώματα, εκ των οποίων 11 στην ομάδα BNT162b2, 3 στην ομάδα mRNA-1273 και 1 στην ομάδα ChAdOx1. Από αυτές, οι 8 παρουσίαζαν διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD). Το anti-Ro52 ανιχνεύθηκε σε 10 περιπτώσεις (21%), ενώ το anti-SRP σε 4, εκ των οποίων οι 3 είχαν ευρήματα νέκρωσης στη βιοψία μυός. Επιπλέον, 3 περιπτώσεις είχαν θετικά anti-TIF1γ αντισώματα — όλες στην ομάδα του BNT162b2 — συνοδευόμενα από εκτεταμένες δερματικές εκδηλώσεις. Άλλες 3 περιπτώσεις παρουσίαζαν anti-HMGCR αντισώματα· και οι τρεις ασθενείς ανήκαν στην ομάδα BNT162b2 και λάμβαναν στατίνες. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις με θετικό προφίλ μυοσίτιδας περιλάμβαναν άτομα με anti-Jo1 (3 περιπτώσεις), anti-SAE1 (1), anti-NXP2 (1), anti-PM/Scl75 (3), anti-Mi2a (2), anti-Mi2b (1), anti-RNP (1) και anti-Scl100 (1) αντισώματα.

Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση, οι περιπτώσεις αυτές αντιμετωπίστηκαν λαμβάνοντας υπόψη τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας, σύμφωνα με τα πρότυπα θεραπείας των ιδιοπαθών φλεγμονωδών μυοπαθειών (IIM). Χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις κορτικοειδών σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, με εξαίρεση τέσσερις: δύο με αμυοπαθητική δερματομυοσίτιδα, μία με θετικά anti-HMGCR αντισώματα και ήπια μυοπάθεια, και μία με εντοπισμένη φλεγμονή στον δελτοειδή μυ. Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτήθηκε αρχική ενδοφλέβια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη χρησιμοποιήθηκε σε 13 περιπτώσεις, κυκλοφωσφαμίδη σε 7, rituximab σε 5, μυκοφαινόλη μοφετίλ σε 6, αζαθειοπρίνη σε 5, τακρόλιμους σε 6, μεθοτρεξάτη σε 7, υδροξυχλωροκίνη σε 4, τοφασιτινίμπη σε 3, ενώ σε έναν ασθενή χορηγήθηκε κολχικίνη. Τρεις περιπτώσεις υποβλήθηκαν σε πλασμαφαίρεση και ένας ασθενής ξεκίνησε θεραπεία με νιντενάνιβη. Όσον αφορά την επιβίωση, τέσσερις ασθενείς δεν επέζησαν από το επεισόδιο — οι τρεις από αυτούς είχαν θετικά anti-MDA5 αντισώματα και συνυπάρχουσα διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD).

Συζήτηση

Σε αυτήν την εργασία ανασκοπούμε τη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με τη φλεγμονώδη μυοσίτιδα μετά από εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2, με αφορμή τη δική μας περίπτωση ιδιοπαθούς φλεγμονώδους μυοσίτιδας μετά από χορήγηση mRNA εμβολίου. Στην εν λόγω περίπτωση, η αποκλειστική διερεύνηση πιθανής κακοήθειας αποτέλεσε προτεραιότητα λόγω του ιστορικού καρκίνου του μαστού. Άλλες αιτίες, όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT), κυτταρίτιδα ή σηπτική μυοσίτιδα, που θα μπορούσαν να εξηγήσουν το εντοπισμένο οίδημα στο άνω άκρο, αποκλείστηκαν. Δεν υπήρξαν ενδείξεις λοίμωξης και οι δείκτες φλεγμονής παρέμειναν χαμηλοί.

Η MRI σε περιοχές μακριά από το σημείο ένεσης ανέδειξε ευρήματα συμβατά με φλεγμονώδη μυοσίτιδα, συμφωνώντας με προηγούμενες περιγραφές.³⁸⁹ Τα συμπτώματα ενδέχεται να υποχωρήσουν αυτόματα, αλλά τα απεικονιστικά ευρήματα μπορεί να παραμείνουν έως και 2 μήνες.³⁹⁰ Η σημαντική μυϊκή αδυναμία σε όλα τα άκρα υπαγόρευσε την ανάγκη ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, όπως έχει αναφερθεί και σε άλλες περιπτώσεις.

Η μυοσίτιδα μετά από εμβολιασμό δεν είναι νέο φαινόμενο, καθώς έχουν περιγραφεί περιπτώσεις δερματομυοσίτιδας μετά από BCG³⁸¹ και εμβόλιο ηπατίτιδας Β (HBV),³⁷⁷ καθώς και πολυμυοσίτιδας.³⁹¹

Η παρούσα ανασκόπηση ανέδειξε υπεροχή των γυναικών (αναλογία 3:2), στοιχείο που συμφωνεί με την αυξημένη επίπτωση της φλεγμονώδους μυοσίτιδας στο γυναικείο φύλο (2–3:1).^{392,393} Συγκριτικά με περιπτώσεις μυοσίτιδας μετά από HBV ή BCG, οι περιπτώσεις μετά από COVID-19 αφορούσαν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (μέσος όρος $56,55 \pm 17,17$ έτη), κάτι που πιθανόν σχετίζεται με τη χορήγηση των HBV και BCG σε μικρότερες ηλικίες.

Το 70% των καταγεγραμμένων περιπτώσεων σχετιζόταν με mRNA εμβόλια (BNT162b2 και mRNA-1273). Η παρατήρηση αυτή πιθανόν σχετίζεται με το γεγονός ότι τα συγκεκριμένα εμβόλια χρησιμοποιήθηκαν ευρέως. Βρέθηκαν επίσης 3 περιπτώσεις με anti-HMGCR+ μυοσίτιδα σε ασθενείς που λάμβαναν στατίνες.³⁹⁴

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση προέκυψαν 6 περιπτώσεις μυοσίτιδας με συνυπάρχουσα κακοήθεια, οι οποίες αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Δεν μπορεί όμως

να αποκλειστεί η πιθανότητα ο εμβολιασμός να επιτάχυνε την εμφάνιση μυοσίτιδας (οι 5 από τις 6 περιπτώσεις αφορούσαν mRNA εμβόλια).

Το χρονικό όριο των 12 εβδομάδων επιλέχθηκε αυθαίρετα για τον εντοπισμό της χρονικής συσχέτισης μεταξύ εμβολιασμού και μυοσίτιδας. Δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο και δεν μπορεί να εφαρμοστεί αυτούσιο στην κλινική πράξη. Η ακριβής καταγραφή της χρονικής απόστασης από κάθε δόση, του δοσολογικού σχήματος και των συμπτωμάτων είναι απαραίτητη. Η ποικιλία στα σχήματα των εμβολίων δυσχεραίνει περαιτέρω την ανάλυση. Παρόμοια με άλλα αυτοάνοσα φαινόμενα (VITT, Guillain-Barré, πάρεση Bell),^{395–399} η πλειονότητα των περιπτώσεων καταγράφηκε εντός 30 ημερών από τον εμβολιασμό.

Η βιοψία μυός θα μπορούσε να δώσει σημαντικές πληροφορίες. Παρατηρήθηκαν διαφορετικά ευρήματα: αγγειίτιδα χωρίς MAA/MSA [8], φλεγμονώδης μυοσίτιδα,^{357,387,394,400–403} νέκρωση^{394,404} και ανοσοδιαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοσίτιδα.^{405,406}

Αυτές οι διαφορές πιθανώς σχετίζονται με συγκεκριμένα αυτοαντισώματα και ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων.

Ο περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων δεν επιτρέπει ασφαλή συμπεράσματα για την επιδημιολογία και παθογένεια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ποικιλία των ευρημάτων MRI (γεωγραφική κατανομή, διάχυτο οίδημα). Οι MSA/MAA ανιχνεύτηκαν σε αρκετές περιπτώσεις. Στην περίπτωση Capassoni, τα αυτοαντισώματα εμφανίστηκαν 4 εβδομάδες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η επανάληψη του ελέγχου 4–8 εβδομάδες αργότερα μπορεί να είναι χρήσιμη, αλλά απαιτείται επιβεβαίωση. Ο

φαινότυπος συμβάδιζε με το προφίλ των αυτοαντισωμάτων: π.χ. anti-MDA5 → ILD, anti-SRP → νέκρωση, anti-TIF1γ → δερματικές εκδηλώσεις.

Ο ακριβής μηχανισμός της μυοσίτιδας μετά τον εμβολιασμό δεν είναι ακόμη γνωστός. Ο ίδιος ο ιός SARS-CoV-2 έχει συσχετιστεί με μυοσίτιδα, με διάφορους φαινότυπους (ραβδομύλωση, δερματομυοσίτιδα, μυοσίτιδα παρασπονδυλικών, μυασθένεια) [26–28], ενώ έχουν ανιχνευθεί αυτοαντισώματα όπως ANA, anti-Mi2, anti-SAE1 και anti-MDA5. Η θεραπεία περιλάμβανε ανοσοκατασταλτικά όπως κορτικοειδή, IVIG, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, υδροξυχλωροκίνη, MMF, tocilizumab.

Προτεινόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν πολυκλωνική ενεργοποίηση, ενεργοποίηση bystander, ή μοριακή μίμηση. Η μοριακή μίμηση μεταξύ της πρωτεΐνης spike και αυτοαντιγονικών στόχων της μυοσίτιδας θεωρείται πιθανή. Οι Kanduc & Shoenfeld περιέγραψαν εντυπωσιακή ομολογία ολιγοπεπτιδίων μεταξύ της spike και ανθρώπινων/ποντικών πεπτιδίων — κάτι που δεν παρατηρήθηκε σε άλλα θηλαστικά, στοιχείο που σχετίζεται και με την επιλογή κατάλληλων ζωικών μοντέλων.⁴⁰⁷

Τα mRNA εμβόλια κωδικοποιούν την πρωτεΐνη spike, ενώ τα αδenoϊικά μεταφέρουν το αντίστοιχο γονίδιο. Η ίδια η mRNA μπορεί να ενεργοποιήσει ανοσολογικές αντιδράσεις, μέσω υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (TLRs, RIG-1, MDA5), προκαλώντας φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω ιντερφερόνης τύπου 1 και του NF-κΒ.⁴⁰⁸ Σε ζωικά μοντέλα, το μονοπάτι TLR4-HMGB1 εμπλέκεται στην παθογένεια της μυοσίτιδας με αυξημένη έκφραση MHC-I και κυτταροκινών όπως IL-6 και TNF-α,^{409,410} κυρίως σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.⁴¹¹ Τέλος, η επέκταση T και B κυττάρων με επακόλουθη

παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών αποτελεί προτεινόμενο μηχανισμό "bystander" μυϊκής βλάβης.

Συμπεράσματα

Η φλεγμονώδης μυοσίτιδα που επάγεται από εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 αποτελεί σπάνια οντότητα. Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος και απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Η βαθύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ της πρωτεΐνης spike του ιού και των αυτοαντιδραστικών αποκρίσεων είναι απαραίτητη για τη διαλεύκανση της αιτιολογίας της εμβολιο-συσχετιζόμενης ή εμβολιο-προκληθείσας ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης μυοσίτιδας.»

Εξέλιξη περιστατικού

Η ασθενής παρέμεινε αρχικά σταθερή κατά την παρακολούθηση, με βελτίωση της μυϊκής ισχύος και των επιπέδων των ενζύμων. Ωστόσο, εννέα μήνες αργότερα και αφότου είχε σταδιακά διακοπεί η κορτιζόνη και ελάμβανε μόνο μεθοτρεξάτη, εμφάνισε επιδεινούμενη υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, με την αιμοσφαιρίνη να πέφτει από 11,2 g/dL σε 9,8 g/dL και τον μέσο όγκο ερυθρών (MCV) να μειώνεται από 69,8 σε 65,3 μm^3 .

Παρόλο που δεν ανέφερε μέλαινες κενώσεις, ο αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας λόγω μυοσίτιδας απαίτησε περαιτέρω διερεύνηση. Η οισοφαγο-γαστρο-δωδεκαδακτυλοσκόπηση αποκάλυψε ελκωτική αλλοίωση στον άντρο του στομάχου και η βιοψία επιβεβαίωσε την ύπαρξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Η μεθοτρεξάτη

διακόπηκε και η ασθενής παραπέμφθηκε στην ογκολογική κλινική για χημειοθεραπεία, κατά τη διάρκεια της οποίας υποτροπίασαν το εξάνθημα και η μυϊκή αδυναμία.

Πλέον θεωρούμε ότι η δερματομυοσίτιδά της ήταν πρωτίστως παρανεοπλασματική, σχετιζόμενη με το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, και ότι το εμβόλιο κατά της COVID-19 πιθανόν επιτάχυνε την κλινική της εκδήλωση. Η βιβλιογραφία έχει καταγράψει παρόμοιες περιπτώσεις παρανεοπλασματικής μυοσίτιδας που εμφανίστηκαν μετά τον εμβολιασμό κατά της COVID-19.^{412–415} Αν και ο ρόλος του εμβολίου στην πυροδότηση της μυοσίτιδας δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως, η στενή χρονική συσχέτιση στις αναφερόμενες περιπτώσεις υποδηλώνει πιθανή επαγωγή όπως συζητήθηκε παραπάνω.

Οι κλινικοί ιατροί οφείλουν να παραμένουν σε εγρήγορση σε τέτοιες περιπτώσεις και να προβαίνουν σε ενδελεχή έλεγχο για κακοήθεια, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται στην ηλικία και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, ακόμα και όταν η μυοσίτιδα εμφανίζεται σε χρονική συσχέτιση με τη χορήγηση εμβολίου. Με αφορμή τα παραπάνω συμπεριλάβαμε στους στόχους την περιγραφή CAM.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

ΙΙΜ και συσχέτιση με κακοήθεια

Εισαγωγή

Υπάρχουν αξιόπιστα επιδημιολογικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη σύνδεση μεταξύ ΙΙΜ και κακοήθειας, καθώς και σημαντική αύξηση της θνητότητας λόγω νεοπλασιών, με έως και δεκαπλάσιο κίνδυνο εντός του πρώτου έτους μετά τη διάγνωση.^{416–418} Οι ασθενείς με ΙΙΜ αντιμετωπίζουν κίνδυνο κακοήθειας που φτάνει το 25–32%, ιδίως εντός τριών ετών από τη διάγνωση,^{103,419,420} ενώ παραμένει αυξημένος και κατά την επόμενη δεκαετία.¹⁵⁰ Από την άλλη πλευρά, τα μακροχρόνια δεδομένα υποδεικνύουν χρονική σχέση μεταξύ ορισμένων κακοηθειών και της έναρξης ΙΙΜ, με καρκίνους του παχέος εντέρου, των πνευμόνων και των ωοθηκών να προηγούνται συχνά της εμφάνισης ΙΙΜ.⁴²¹ Αυτό υποδηλώνει μια σύνθετη διπλής κατεύθυνσης σχέση, που απαιτεί εις βάθος διερεύνηση των διασυνδεδεμένων ογκογενετικών και αυτοάνοσων μηχανισμών.

Η μυοσίτιδα που σχετίζεται με κακοήθεια (CAM) έχει συσχετιστεί με διάφορους τύπους νεοπλασιών, όπως καρκίνο των πνευμόνων, των ωοθηκών, του μαστού, του παχέος εντέρου, του ρινοφάρυγγα και λεμφώματα.¹⁵⁰ Σημαντικό είναι ότι σχεδόν το 80% των περιπτώσεων CAM εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια κακοήθειας, γεγονός που οδηγεί σε κακή πρόγνωση και χαμηλά ποσοστά ύφεσης.⁴²²

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ μυοσίτιδας και κακοήθειας, καθώς και η ταυτοποίηση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών και παραγόντων κινδύνου, είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη διάγνωση και τη βελτίωση της πρόγνωσης. Ωστόσο, η ετερογένεια των IIM περιπλέκει την αναγνώριση και επικύρωση αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών. Για τον σκοπό αυτό, η Διεθνής Ομάδα Αξιολόγησης και Κλινικών Μελετών Μυοσίτιδας (IMACS), η μεγαλύτερη παγκόσμια πολυεπιστημονική κοινοπραξία αφιερωμένη στην έρευνα των IIM, ξεκίνησε ένα έργο για την ανάπτυξη ομόφωνων συστάσεων για προσυμπτωματικό έλεγχο καρκίνου σε ασθενείς με IIM. ^{81,423}

Η σχετική μετα-ανάλυση ανέδειξε αρκετά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου για υποκείμενη κακοήθεια, όπως η δερματομυοσίτιδα (DM), η θετικότητα σε αντισώματα κατά του TIF1γ (anti-TIF1γ) ^{424,425} και του NXP2 (anti-NXP2) ⁴²⁶, ηλικία >40 ετών κατά την έναρξη της IIM, ανθεκτική νόσος, δυσφαγία και παρουσία νεκρωτικών ή ελκωτικών δερματικών βλαβών. ^{81,423}

Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην παρουσίαση μιας αναλυτικής επισκόπησης της εμπειρίας μας δύο δεκαετιών με IIM και CAM σε ένα Πανεπιστημιακό Νοσοκομειακό Κέντρο Αναφοράς. Παράλληλα, επιδιώκει να αναδείξει τους συσχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου που ενδέχεται να σχετίζονται με την παρουσία υποκείμενων κακοηθειών στον εν λόγω πληθυσμό ασθενών.

Υλικά και μέθοδοι

Οι ιατρικοί φάκελοι όλων των περιπτώσεων ιδιοπαθών φλεγμονωδών μυοπαθειών (IIM) που αντιμετωπίστηκαν στην Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, το

μοναδικό κέντρο αναφοράς για ρευματικά νοσήματα στη Στερεά Ελλάδα (εκτιμώμενος πληθυσμός: 1,2 εκατομμύρια κάτοικοι), κατά το διάστημα 2005 έως και Δεκέμβριο 2024, εξετάστηκαν αναδρομικά για ενδείξεις κακοήθειας.

Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με το φύλο των ασθενών, τον υπότυπο μυοσίτιδας (δερματομυοσίτιδα [DM], πολυμυοσίτιδα [PM], σύνδρομο αντισυνθετάσης, μυοσίτιδα επικάλυψης, ανοσοδιαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοσίτιδα [IMNM]), την ηλικία κατά τη διάγνωση της μυοσίτιδας, την ηλικία κατά τη διάγνωση της κακοήθειας, καθώς και την προσβολή των μυών, του δέρματος, των πνευμόνων, της καρδιάς και του γαστρεντερικού συστήματος, μαζί με συνοδά νοσήματα.

Ο δείκτης CDASI υπολογίστηκε τόσο για τη δραστηριότητα όσο και για τη βλάβη, ενώ τα χαρακτηριστικά δερματικά σημεία της δερματομυοσίτιδας (DM) καταγράφηκαν με βάση την αξιολόγηση ιατρικού φωτογραφικού υλικού. Η μυϊκή προσβολή καταγράφηκε ως θετική όταν υπήρχαν ευρήματα φλεγμονής σε βιοψία μυός, μαγνητική τομογραφία (MRI) ή ηλεκτρομυογράφημα (EMG). Υπολογίστηκε η βαθμολογία MMT-8 και καταγράφηκε το επίπεδο της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) κατά τη διάγνωση (mg/dL).

Η πνευμονική προσβολή θεωρήθηκε θετική όταν υπήρχαν απεικονιστικά ευρήματα φλεγμονώδους ή ινωτικής διεργασίας στη θωρακική απεικόνιση (υψηλής ανάλυσης αξονική τομογραφία θώρακα - HRCT). Καταγράφηκε το ποσοστό της προβλεπόμενης αναγκαστικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC), προσαρμοσμένο για τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), καθώς και το πρότυπο απεικόνισης, με ειδική αναφορά στην παρουσία μη ειδικής διάμεσης πνευμονίας (NSIP), συνήθους διάμεσης πνευμονίας (UIP), εμφάνισης κηρήθρας (honeycombing) ή εμφυσήματος.

Για τη γαστρεντερική προσβολή, εξετάστηκαν οι ιατρικοί φάκελοι για ενδείξεις δυσκολίας στην κατάποση, ενώ καταγράφηκαν και μεταβολές στη φωνή. Επιπλέον, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης και καρδιακής προσβολής.

Το προφίλ αυτοαντισωμάτων αξιολογήθηκε με έμμεσο ανοσοφθορισμό για ANA, ELISA για anti-ENA, καθώς και με line blot ανάλυση για αυτοαντισώματα ειδικά για μυοσίτιδα (MSA) και σχετιζόμενα με μυοσίτιδα (MAA) (Euroimmun, myositis profile), για τα εξής αντισώματα: anti-Mi2a, anti-Mi2b, anti-TIF-1γ, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-SAE, anti-Ku, anti-PM-Scl100, anti-PM-Scl75, anti-Jo1, anti-SRP, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, anti-Ro52, anti-FARSA, anti-FARSB, anti-YARS, anti-NARS, anti-CN1a, anti-HA, anti-Ks και anti-Zo.

Τέλος, εξετάστηκαν συνοδά νοσήματα, όπως υπέρταση (HTN), υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή, υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, χρόνια νεφρική νόσος (CKD), κατάθλιψη, ανεύρυσμα αορτής, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Επιπλέον, καταγράφηκαν τα επίπεδα φερριτίνης, αιμοσφαιρίνης (Hb), λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στον ορό.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, την προσβολή βασικών οργάνων, τους υπότυπους της νόσου και το προφίλ αυτοαντισωμάτων. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί έγιναν με χρήση του προγράμματος SPSS έκδοση 25, ενώ τα γραφήματα δημιουργήθηκαν με το λογισμικό GraphPad Prism.

Οι διαφορές μεταξύ ομάδων ελέγχθηκαν με το τεστ χ^2 (chi-square) και το τεστ ακριβούς του Fisher (2-πλευρής), με t-test για δύο δείγματα (χωρίς παραδοχή ίσων διακυμάνσεων), καθώς και με το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney. Επιπλέον, δημιουργήθηκαν καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier. Το τεστ του Fisher χρησιμοποιήθηκε με επακόλουθη ανάλυση κατά Post-hoc για πίνακες συσχετίσεων. Διεξήχθη λογιστική παλινδρόμηση για τον εντοπισμό ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για κακοήθεια. Το διάγραμμα Venn δημιουργήθηκε χρησιμοποιώντας το διαδικτυακό εργαλείο InteractiVenn. Τιμή p μικρότερη του 0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Αποτελέσματα

Συνολικά εντοπίστηκαν 113 περιπτώσεις ιδιοπαθών φλεγμονωδών μυοπαθειών (IIM). Από αυτές, κακοήθεια διαγνώστηκε είτε πριν είτε εντός τριών ετών από τη διάγνωση μυοσίτιδας σε 25 ασθενείς· οι περιπτώσεις αυτές ταξινομήθηκαν ως μυοσίτιδα που σχετίζεται με κακοήθεια (CAM) και συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση. Επιπλέον, σε έξι περιπτώσεις, το χρονικό διάστημα μεταξύ διάγνωσης κακοήθειας και μυοσίτιδας ξεπερνούσε τα τρία έτη (κυμαινόμενο από 8 έως 19 έτη), και γι' αυτό αποκλείστηκαν από την ανάλυση. Η επιπολασμός της CAM υπολογίστηκε στο 22,1%.

Ηλικία και φύλο

Οι ασθενείς με κακοήθεια διαγνώστηκαν σε μεγαλύτερη ηλικία συγκριτικά με αυτούς χωρίς κακοήθεια (μέση ηλικία $67,92 \pm 8,96$ έτη έναντι $57,43 \pm 12,68$ έτη, $p < 0.001$). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των φύλων ως προς την εμφάνιση CAM.

Υπότυποι νόσου

Η μυοσίτιδα που σχετίζεται με κακοήθεια (CAM) βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον υπότυπο της νόσου (τεστ χ^2 για ανεξαρτησία, $p = 0,006$). Η μεταγενέστερη ανάλυση (post-hoc) με χρήση τυποποιημένων υπολοίπων (standardized residuals) έδειξε ότι κανένας υπότυπος δεν ξεπέρασε το όριο στατιστικής σημαντικότητας ($>|1,96|$). Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκε μέγιστη τάση για τη δερματομυοσίτιδα (DM) με τιμή +1,74 και ελάχιστη τάση για τη μυοσίτιδα επικάλυψης (OM), με τιμή -1,76 (καμία περίπτωση CAM στην ομάδα OM) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1 Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με IIM με και δίχως CAM

Κλινικά Χαρακτηριστικά	CAM(n=25)	IIM Χωρίς κακοήθεια (N=82)	p-value
Φύλο(γυναίκες/άνδρες) %	14/11 (56/44%)	56/26 (68/32%)	P=0.373
Ηλικία (mean $\pm$ SD)	67.92 $\pm$ 8.96	57.43 $\pm$ 12.68	<0.001
Τύπος μυοσίτιδας (DM/PM/ARS/OM/IMNM)	16/4/4/0/1	29/6/29/13/5	0.006
Προσβολή δέρματος (ναι/όχι)	16/9	46/36	0.639
CDASI ολικό (mean $\pm$ SD)	16.28 $\pm$ 18	10.49 $\pm$ 13.05	0.145
Προσβολή πνεύμονα (ναι/όχι)	5/20	41/41	0.015
% προβ FVC (mean $\pm$ SD)	87.52 $\pm$ 13.92	82.99 $\pm$ 13.92	0.202
CT θώρακος πρότυπο (NIL/NSIP/UIP/HC/EMPH)	20/1/3/0/1	41/30/9/1/1	0.007
Μυϊκή προσβολή (ναι/όχι)	24/1	74/8	0.682
CPK (mg/dl) (mean $\pm$ SD)	1,336 $\pm$ 1614	2,455 $\pm$ 3813	0.950
MMT-8 (mean $\pm$ SD)	118.9 $\pm$ 25.5	127.35 $\pm$ 20.12	0.139
Δυσφαγία (ναι/όχι)	10/15	20/62	0.205
Αλλαγή φωνής (ναι/όχι)	8/17	17/65	0.370
Αρθρίτιδα/αρθραλγία (ναι/όχι)	14/11	54/28	0.085
LDH (mg/dl) mean $\pm$ SD	481 $\pm$ 261	477 $\pm$ 276	0.242
CRP (mg/dl) mean $\pm$ SD	1.97 $\pm$ 1.78	2.53 $\pm$ 3.54	0.292
ESR mean $\pm$ SD	47 $\pm$ 22.7	45 $\pm$ 63	0.81
Ferritin (mg/dl) mean $\pm$ SD	403 $\pm$ 249	667 $\pm$ 992	0.72
WBC	8501 $\pm$ 4126	8867 $\pm$ 3768	0.694
Hb (g/l)	12 $\pm$ 1.43	12.36 $\pm$ 1.58	0.290

Πίνακας 1 Κλινικά χαρακτηριστικά και μέση τιμή εργαστηριακών παραμέτρων των ασθενών με και χωρίς CAM ($p\text{-value} < 0.05$) IIM ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοσίτιδες, WBC : λευκά αιμοσφαίρια, DM: δερματομυοσίτιδα, PM: πολυμυοσίτιδα, ARS: σύνδρομο αντισυνθετάσης, OM: σύνδρομο επικάλυψης, IMNM: ανοσοεπαγόμενη νεκρωτική μυοπάθεια FVC: Forced Vital Capacity, CT: αξονική τομογραφία, CPK: κρεατινική Φωσφοκινάση LDH: γαλακτική αφυδρογονάση, CRP: C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, wbc: λευκά αιμοσφαίρια, Hb: αιμοσφαιρίνη ESR: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών

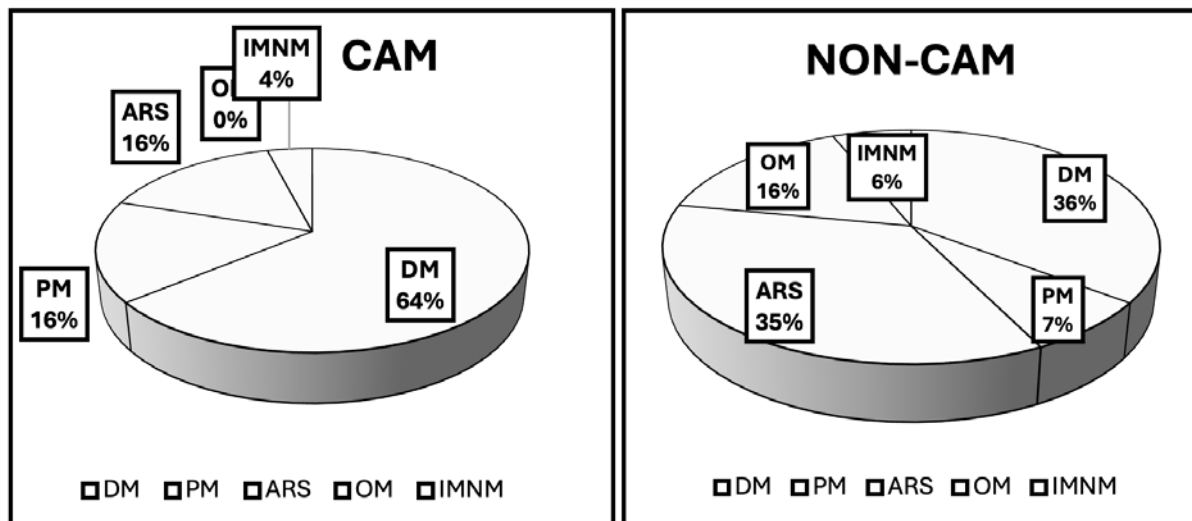
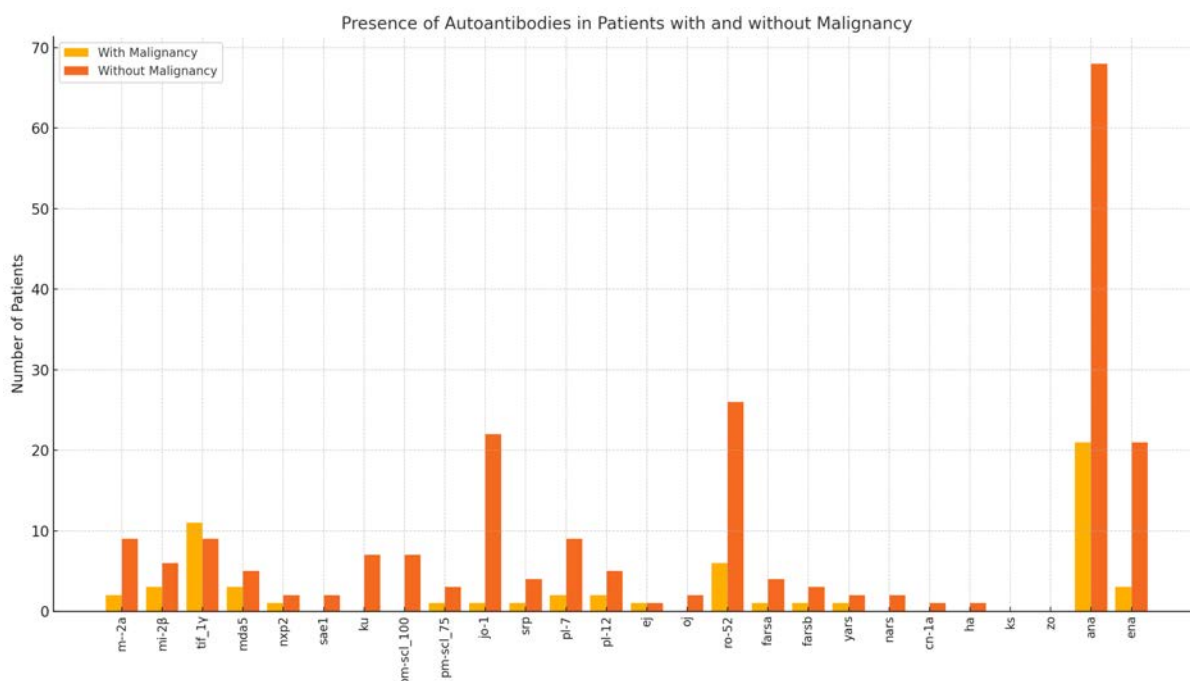


Figure 1: διάγραμμα τύπου πίτας όπου απεικονίζεται η κατανομή των περιστατικών στους υποτύπους των IIM σε ασθενείς με CAM και IIM χωρίς CAM. DM: δερματομυοσίτιδα, PM: πολυμυοσίτιδα, ARS: σύνδρομο αντισυνθετάσης, OM: σύνδρομο επικάλυψης, IMNM: ανοσοεπαγόμενη νεκρωτική μυοπάθεια

Όσον αφορά τα αυτοαντισώματα ειδικά για τη μυοσίτιδα (MSA) και τα σχετιζόμενα με μυοσίτιδα (MAA), παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ παρουσίας κακοήθειας και θετικότητας στο αυτοαντίσωμα anti-TIF1γ (Λόγος Πιθανοτήτων [Odds Ratio] = 6,90· 95% ΔΕ = 2,42–19,68), γεγονός που υποδηλώνει ισχυρή συσχέτιση με κακοήθεια ($p < 0,001$).

Αντίθετα, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κλασικού αυτοαντισώματος αντι-συνθετάσης, anti-Jo1, και του κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας (Odds Ratio = 0,126· 95% ΔΕ = 0,016–0,979, $p = 0,022$). Δεν εντοπίστηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (Πίνακας 2).



Εικόνα 2: Ραβδόγραμμα με την παρουσία των αυτοαντισωμάτων των IIM σε ασθενείς με CAM (κίτρινο) και χωρίς CAM (πορτοκαλί).

Πίνακας 2 Ανίχνευση αυτοαντισωμάτων σε IIM ασθενείς με και χωρίς κακοήθεια

Αυτοαντισώματα (ναι/όχι)	CAM(n=25)	IIM χωρίς κακοήθεια (N=82)	p-value
anti-Mi2a	2/23	9/73	1
anti-Mi2b	3/22	6/76	0.433
anti-TIF1	11/14	8/74	<0.001
anti-MDA5	3/22	5/77	0.386
anti-NXP2	1/24	1/81	0.414
anti-SAE	0/25	2/80	1
anti-KU	0/25	7/75	0.196
anti-PM-Scl100	0/25	7/75	0.196
anti-PM-Scl75	1/24	3/79	1
anti-Jo-1	1/24	21/61	0.022
anti-SRP	1/24	4/78	1
anti-PL7	2/23	8/74	1
anti-PL12	2/23	4/78	0.623
anti- EJ	1/24	1/81	0.414
anti-OJ	0/25	2/80	1
anti-Ro-52	6/19	22/60	0.983

anti-FARSA	1/24	4/78	1
anti-FARSB	1/24	3/79	1
anti-YARS	1/24	2/80	0.554
anti-NARS	0/25	2/80	1
ANA	21/4	62/20	0.584
ENA	3/22	18/64	0.391
anti-RNP	0/24	4/73	0.57*
anti-Scl-70	0/23	1/74	1*

Πίνακας2: Αυτοαντισώματα IIM σε ασθενείς με IIM με κακοήθεια (CAM) και χωρίς κακοήθεια p-value <0.05 *test was available only in 87 cases

Δερματική συμμετοχή

Κλασικά δερματικά σημεία παρατηρήθηκαν σε 62 περιπτώσεις (58%), που ταξινομήθηκαν είτε ως δερματομυοσίτιδα (DM) είτε ως σύνδρομο αντισυνθετάσης (ARS). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μυοσίτιδας που σχετίζεται με κακοήθεια (CAM) και δερματικής συμμετοχής ($p = 0,639$). Η συνολική βαθμολογία CDASI δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των υποομάδων με και χωρίς κακοήθεια ($t = 1,53$, $p = 0,145$). Η μέση συνολική βαθμολογία CDASI στην ομάδα CAM ήταν $16,28 \pm 18$ SD έναντι $10,49 \pm 13,05$ SD στην ομάδα χωρίς κακοήθεια (Πίνακας 1).

Όσον αφορά τις χαρακτηριστικές δερματικές εκδηλώσεις, τα επαρμένα οζίδια Gottron (Gottron's papules) και το Holster sign βρέθηκαν να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την ομάδα CAM, με $p = 0,049$ και $p = 0,015$ αντίστοιχα. Αντίθετα, το φαινόμενο Raynaud εμφάνισε ισχυρή αρνητική συσχέτιση με την παρουσία CAM ($p = 0,033$ · 8% στην ομάδα CAM έναντι 30,5% στις περιπτώσεις χωρίς κακοήθεια) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3 Τυπικά δερματικά σημεία

Τυπικά δερματικά σημεία (ναι/όχι)	CAM(n=25)	IIM χωρίς κακοήθεια (N=82)	p-value
Σημείο Gottron	13/12	27/55	0.136
Βλατίδες Gottron	15/10	29/53	0.05
V-sign	15/10	33/49	0.131
Σημείο Ηλιοτροπίου	15/10	32/50	0.105
Φωτοευαισθησία	13/12	30/52	0.253
Εξέλκωση	6/19	13/69	0.526
Σημείο σάλπαρ	7/18	19/63	0.821
Σημείο Οπλοθήκης	7/18	6/76	0.015
Ερύθημα προσώπου	11/14	32/50	0.833
Αλωπεκία	2/23	10/72	0.728
Ουλοποίηση	1/24	6/76	1
Αποχρωματισμός	2/23	15/67	0.349
Raynaud's φαινόμενο	2/23	25/57	0.033
Περιονύχιο ερύθημα	9/16	31/51	1
Livedo Reticularis	2/23	17/65	0.231
Χέρια μηχανικού	4/21	14/68	1
Περικογχικό οίδημα	14/11	29/53	0.108
Βλεννογονικές βλάβες	3/22	10/72	1
(yes/no)	6/19	7/75	0.085

Πίνακας 3 Τυπικές δερματικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με κακοήθεια (CAM) και χωρίς κακοήθεια p-value<0.05

Πνευμονική συμμετοχή

Διαπιστώθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ παρουσίας κακοήθειας και διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) ($p = 0,015$). Ωστόσο, η ανεξάρτητη ανάλυση t-test για την ποσοστιαία προβλεπόμενη τιμή της FVC και την παρουσία κακοήθειας δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($t = 1,19$, $p = 0,202$).

Όσον αφορά τα πρότυπα της θωρακικής αξονικής τομογραφίας (CT), σχεδόν το 80% των περιπτώσεων με κακοήθεια είχαν φυσιολογική απεικόνιση. Αντιθέτως, το 12% εμφάνισε πρότυπο UIP, το 4% NSIP και το 4% εμφύσημα. Στην ομάδα χωρίς κακοήθεια, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 50%, 36,5%, 11% και 1,2%. Η CT θώρακος παρουσίασε στατιστική συσχέτιση με την παρουσία κακοήθειας ($p = 0,007$, σύμφωνα με το τεστ χ^2). Από τη μεταγενέστερη post-hoc ανάλυση προέκυψε ότι το πρότυπο NSIP σχετίζεται με προστατευτική (αρνητική) συσχέτιση με την κακοήθεια (τυποποιημένο υπόλοιπο = -2,33 < 1,96) (Πίνακας 1).

Μυϊκή συμμετοχή

Όσον αφορά τη μυϊκή συμμετοχή, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Η σύγκριση των βαθμολογιών MMT-8 μεταξύ της ομάδας με και χωρίς κακοήθεια δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά ($118,9 \pm 25,5$ SD έναντι $127,35 \pm 20,12$ SD, $p = 0,139$). Σχετικά με τα επίπεδα CPK κατά τη διάγνωση της μυοσίτιδας, το τεστ Mann-Whitney έδειξε ότι οι ασθενείς χωρίς κακοήθεια είχαν μέση τιμή CPK = $2.455 \text{ mg/dL} \pm 3.813$ SD, ενώ οι ασθενείς με κακοήθεια είχαν μέση τιμή CPK = $1.336 \text{ mg/dL} \pm 1.614$ SD — διαφορά που δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,95$) (Πίνακας 1).

Δυσκολία στην κατάποση και αλλοιώσεις φωνής

Στο δείγμα μας, 32 ασθενείς (28,3%) ανέφεραν δυσκολία στην κατάποση. Από αυτούς, οι 10 (40%) είχαν CAM ($p =$ μη σημαντικό). Είκοσι πέντε ασθενείς (23,3%) παρουσίασαν αλλοιώσεις στη φωνή, εκ των οποίων οι 8 (32%) ανήκαν στην ομάδα με κακοήθεια ($p =$ μη σημαντικό) (Πίνακας 1).

Καρδιακή συμμετοχή, αρθρίτιδα και αρθραλγίες

Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ καρδιακής συμμετοχής και κακοήθειας ($p =$ μη σημαντικό). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση για την παρουσία αρθρίτιδας ή αρθραλγιών (Πίνακας 1).

Συνοδά νοσήματα

Η σύγκριση μεταξύ των ασθενών με και χωρίς κακοήθεια δεν ανέδειξε σημαντικές συσχετίσεις, με εξαίρεση τον υποθυρεοειδισμό και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο υποθυρεοειδισμός ήταν σημαντικά λιγότερο συχνός στους ασθενείς με κακοήθεια ($p = 0,007$), γεγονός που υποδηλώνει πιθανώς προστατευτική συσχέτιση. Αντιθέτως, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσίασε θετική συσχέτιση με την κακοήθεια ($p = 0,031$)

Πίνακας 4 Συνύπαρξη με άλλες συννοσηρότητες

Συννοσηρότητα (ναι/όχι)	CAM (n=25)	IIM χωρίς κακοήθεια (n=82)	p-value
Υπέρταση	12/13	40/42	1
Υπερλιπιδαιμία	9/16	30/52	1
T2διαβήτης	2/23	16/66	0.232
ΣΝ	6/19	10/72	0.259
ΑΕΕ	0/25	3/79	1
ΠΑΝ	3/22	8/74	0.716
ΚΜ	0/25	9/73	0.112
Υποθυρεοειδισμός	1/24	24/58	0.007
Υπερθυρεοειδισμός	0/25	3/79	1
ΧΝΑ	2/23	10/72	0.513
Κατάθλιψη	4/21	16/66	0.779
Αυτοάνοσα νοσήματα	3/22	11/71	1
Αορτικό ανεύρυσμα	0/25	5/77	0.589
ΟΕΜ	5/20	4/78	0.031
κάπνισμα	10/15	23/59	0.376
οστεοπόρωση	12/13	39/43	1

Πίνακας 4 Βασικές συννοσηρότητες σε ασθενείς με CAM και ασθενείς χωρίς κακοήθεια στατιστική σημαντικότητα , p-value <0.05 ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΑΕΕ :αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ:περιφερική αρτηριακή νόσος, ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή, ΧΝΑ: Χρόνια Νεφρική Νόσος , ΟΕΜ: Οξύ έμφραγμα του Μυοκαρδίου

Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων

Όσον αφορά τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά, όπως τα επίπεδα φερριτίνης, CRP, LDH, λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και αιμοσφαιρίνης (Hb) κατά τη διάγνωση, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (p = μη σημαντικό) (Πίνακας 1).

Τύποι κακοήθειας

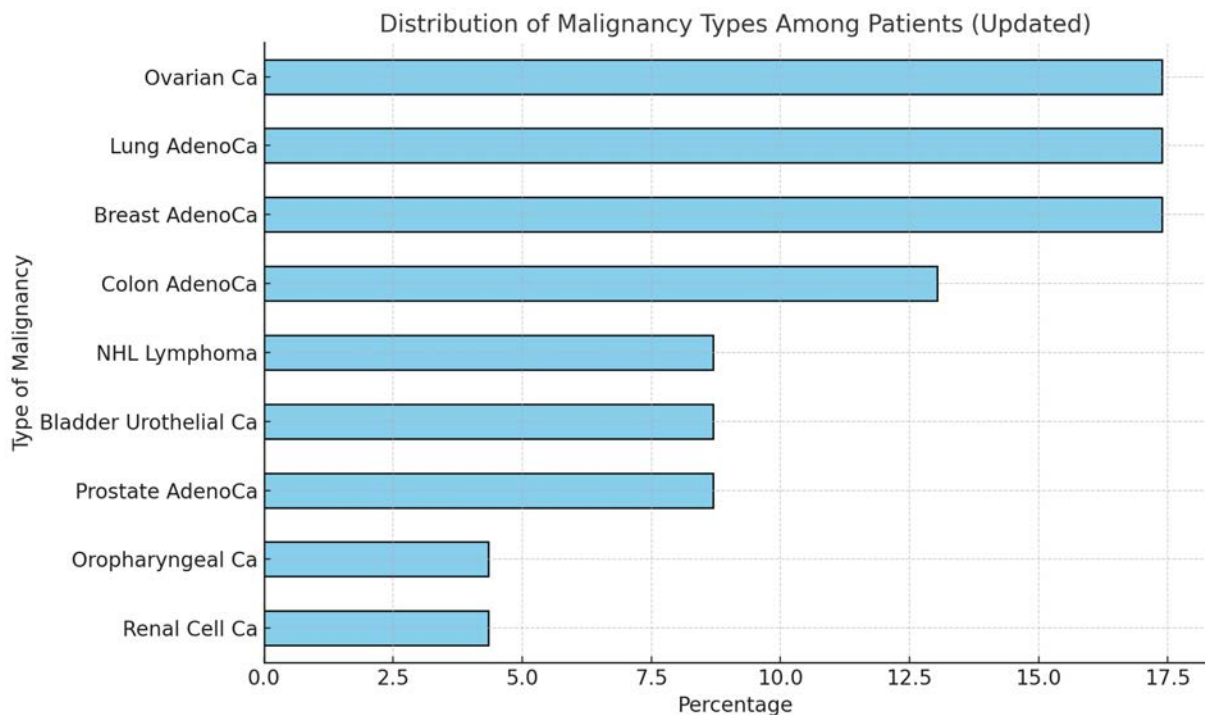
Σε σχέση με τους τύπους κακοήθειας, οι συχνότερα παρατηρούμενοι καρκίνοι ήταν ο καρκίνος του μαστού (4 περιπτώσεις, 17,4%), των ωοθηκών (4 περιπτώσεις, 17,4%) και

των πνευμόνων (4 περιπτώσεις, 17,4%). Ακολουθούσαν ο καρκίνος του παχέος εντέρου (3 περιπτώσεις, 13%), του προστάτη (2 περιπτώσεις, 8,7%), του ουροθηλίου της ουροδόχου κύστης (2 περιπτώσεις, 8,7%), το λέμφωμα από Β-κύτταρα τύπου non-Hodgkin (2 περιπτώσεις, 8,7%) και ο γαστρικός καρκίνος (2 περιπτώσεις, 8,7%). Επιπλέον, υπήρξε μία περίπτωση καρκινώματος νεφρικών κυττάρων (4,3%) και μία περίπτωση καρκίνου του στοματοφάρυγγα (4,3%).

Στις γυναίκες, οι συχνότερες κακοήθειες ήταν ο καρκίνος του μαστού (4 περιπτώσεις) και των ωοθηκών (4 περιπτώσεις), ακολουθούμενες από λέμφωμα non-Hodgkin (2 περιπτώσεις), γαστρικό καρκίνο (2 περιπτώσεις) και καρκίνο του στοματοφάρυγγα (1 περίπτωση). Στους άνδρες, η συχνότερη κακοήθεια ήταν ο καρκίνος των πνευμόνων (4 περιπτώσεις), ακολουθούμενος από καρκίνο του παχέος εντέρου (2 περιπτώσεις), του προστάτη (2 περιπτώσεις), του ουροθηλίου της κύστης (2 περιπτώσεις) και του νεφρού (1 περίπτωση).

Χρονισμός διάγνωσης μυοσίτιδας και κακοήθειας

Από τους 25 ασθενείς με κακοήθεια, η μυοσίτιδα διαγνώστηκε περισσότερους από έξι μήνες πριν από την κακοήθεια σε 9 περιπτώσεις, με μέσο χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο διαγνώσεων τους 20,6 μήνες. Σε 5 περιπτώσεις, η μυοσίτιδα διαγνώστηκε μετά την κακοήθεια, με μέσο διάστημα 18,7 μηνών. Στις υπόλοιπες 11 περιπτώσεις, οι δύο διαγνώσεις θεωρήθηκαν σύγχρονες, καθώς πραγματοποιήθηκαν εντός διαστήματος τριών μηνών. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των τύπων κακοήθειας και του χρονισμού της διάγνωσης της μυοσίτιδας.



Σχήμα 3 Ραβδόγραμμα με τα ποσοστά των κακοηθειών σε ασθενείς με μυοσίτιδα, ovarian: ωοθηκικό καρκίνωμα, lung adeno Ca: πνευμονικό αδενοκαρκίνωμα, breast. adenoCa: αδενοκαρκίνωμα του μαστού, colon adeno ca: αδενοκαρκίνωμα κόλου, NHL: non-Hodgkin Lymphoma, bladder urothelial Ca: ουροθηλιακό καρκίνωμα κύστεως, prostate adenoCa: αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, oropharyngeal Ca: στοματοφαρυγγικός καρκίνος

Θεραπεία

Η θεραπευτική προσέγγιση καθορίστηκε με βάση την παρουσία κακοήθειας στον αρχικό έλεγχο. Σε περιπτώσεις όπου διαγνώστηκε κακοήθεια κατά την αρχική αξιολόγηση, εφαρμόστηκε ελάχιστη ανοσοκατασταλτική θεραπεία, εκτός από περιπτώσεις με σοβαρές εκδηλώσεις, όπως έντονη μυϊκή αδυναμία ή δυσφαγία. Η κύρια θεραπεία στη μυοσίτιδα που σχετίζεται με κακοήθεια (CAM) είναι η αντιμετώπιση της υποκείμενης κακοήθειας.

Για τις υπόλοιπες περιπτώσεις, η θεραπεία καθορίστηκε βάσει της κύριας εκδήλωσης μέχρι τη διάγνωση της κακοήθειας. Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) αποτέλεσε χρήσιμο εργαλείο για ασθενείς με CAM και έντονη λειτουργική επιβάρυνση λόγω μυϊκής αδυναμίας ή δυσφαγίας (ακόμη και σε χαμηλότερες δόσεις). (Πίνακας 5)

Πίνακας 5 χορηγούμενη θεραπεία ασθενών με CAM

Pt ID	INDUCTION	MAINTENANCE	2 nd line
Pt1	750mg MPD IV+ 100gr IVIG	MTX 15 mg +MPD 4 mg +IVIG 150gr (in 3 doses)	
Pt2	2500mg MPD IV+ IVIG 100gr + MTX 15mg/w	MPD 4 mg + MTX 20 mg /w	
Pt3	500mg MPD IV+ MTX 10mg/w+ HCQ 200mg	MPD 4mg+ MTX 10 mg/w+ HCQ 200mg	
Pt4	3000mg MPD IV+ AZA 50 mg 1x1+	MPD 8 mg + IVIG 600gr (in 12 doses) AZA 50 mg x 2	MTX 15mg cyclosporin
Pt5	MPD 4mg + HCQ 200mg	HCQ 200mg	
Pt6	5000mg MPD IV+ IVIG 150gr	MPD 4 mg + MTX 15 mg/w + HCQ 200mg + IVIG 450gr (in 5 doses)	
Pt7	1500mg MPD IV + IVIG 100 gr	PRED 5 mg + IVIG 200gr (in 4 doses)	
Pt8	1500mg MPD IV + IVIG 100gr	PRED 5 mg + IVIG 150 gr (in 3 doses)	
Pt9	PRED 20 mg	Pred 5 mg	
Pt10	1500mg MPD IV + IVIG 150 gr	PRED 5 mg + HCQ 200mg + IVIG 450 gr	
Pt11	3000mg MPD IV+ CYCLO 5500mg	MPD 4 mg + AZA 50 mg x 2	
Pt12	1000mg MPD IV + IVIG 100gr+ MTX 25 mg/w	MTX 25 mg /w+ RCHOP	IVIG 100gr (in 2 doses)

Pt13	IVIG 120 gr+ MPD 32 mg	MPD 4 mg + IVIG 30 gr (1 dose)	
Pt14	MPD 48 mg + MTX 10 mg/w	MTX 25 mg /w+ IVIG 60 gr + RITUX	
Pt15	MPD 20 mg + HCQ 200mg	HCQ 200mg	
Pt16	MPD 16 mg + IVIG 60 gr+ HCQ 200mg	IVIG 60 gr+ HCQ 200mg	
Pt17	MPD 32mg + MTX 20mg/w	MTX 15 mg/w	
Pt18	3000mg MPD IV+ IVIG 50 gr+ MTX 10 mg/w	MTX 10 mg/w	
Pt19	3000mg MPD IV+ IVIG 125 gr + CYCLO 500mg		
Pt20	MPD 32mg + IVIG 60 gr+ HCQ 200mg	HCQ 200 mg + IVIG 290 gr (in 3 doses)	
Pt21	3000mg MPD IV+ MTX 10 mg/w+ HCQ 200mg +	MPD 4 mg + MTX 10 mg/w+ HCQ 200mg	
Pt22	HCQ 200mg	HCQ 200mg	
Pt23	IVIG 150 gr		
Pt24	1500mg MPD IV+ IVIG 20 gr	AZA 50 mg x2	
Pt25	RITUX + PRED 5mg + CYCLO pos IVIG 100gr	IVIG+ CYCLO+ RITUX	

Θεραπεία των ασθενών με CAM Pt: ασθενής, MPD: μεθυλπρεδνιζολόνη; IVIG: ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη, MTX: μεθοτρεξάτη, HCQ:υδροξυχλωροκίνη; PRED: πρεδνιζολόνη; AZA: αζαθειοπρίνη; GC : γλυκοκορτικοειδή, RITUX; rituximab, cyclo; cyclophosphamide, RCHOP; rituximab-cyclophosphamide- Hydroxydaunomycin-Oncovin-prednisolone

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη περιγράφουμε την εμπειρία 20 ετών από ένα μόνο κέντρο, την Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας, το οποίο αποτελεί κέντρο αναφοράς για τη φροντίδα ασθενών με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες (IIM) σε ολόκληρη τη Στερεά Ελλάδα. Οι IIM αποτελούν μια ετερογενή ομάδα αυτοάνοσων νοσημάτων, με τεκμηριωμένη συσχέτιση με την εμφάνιση κακοήθειας. Η μεταβλητότητα στη χρονική συσχέτιση μεταξύ της έναρξης της IIM και της διάγνωσης της κακοήθειας υποδηλώνει μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική παθογενετική διασύνδεση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων. Η πολυπλοκότητα αυτή επιτείνεται από την ποικιλομορφία και την απρόβλεπτη κλινική εικόνα, το ευρύ φάσμα αυτοαντισωμάτων που εμπλέκονται, καθώς και την παρατήρηση ότι ορισμένοι υπότυποι IIM παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση με κακοήθεια, ενώ άλλοι όχι.

Στο ελληνικό μας δείγμα, η επίπτωση της μυοσίτιδας που σχετίζεται με κακοήθεια (CAM) ήταν 22,1%, τιμή που συμφωνεί με προηγούμενα δημοσιευμένα δεδομένα. Τα ευρήματά μας επιβεβαίωσαν ότι οι ασθενείς με CAM τείνουν να είναι μεγαλύτερης ηλικίας κατά τη διάγνωση συγκριτικά με το γενικό σύνολο των IIM, με μέση ηλικία τα περίπου 67 έτη. Αν και στο συνολικό δείγμα υπήρχε υπεροχή του γυναικείου φύλου (σύμφωνα με άλλες μελέτες σε IIM), δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση φύλου με τον κίνδυνο CAM — κάτι που πιθανόν οφείλεται στο σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος.

Όσον αφορά τους υπότυπους IIM, η δερματομυοσίτιδα (DM) είναι σταθερά ο υπότυπος που σχετίζεται περισσότερο με κακοήθεια σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. Παρότι στο δικό μας δείγμα παρατηρήθηκε θετική τάση, αυτή δεν έφτασε σε επίπεδα

στατιστικής σημαντικότητας. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με χαρακτηριστικό εξάνθημα DM ταξινομήθηκαν ως σύνδρομο αντισυνθετάσης (ARS) αν ήταν θετικοί σε αντίστοιχα αντισώματα, κάτι που πιθανόν επηρέασε το αποτέλεσμα.

Ένα επιπλέον σημαντικό εύρημα ήταν η πλήρης απουσία CAM σε ασθενείς με μυοσίτιδα επικάλυψης (OM), υποδηλώνοντας πιθανή προστατευτική δράση αυτού του υποτύπου — ειδικά αν επιβεβαιωθεί και εξωτερικά. Επιπλέον, το φαινόμενο Raynaud, χαρακτηριστικό εύρημα σε νοσήματα του συνδετικού ιστού, παρατηρήθηκε σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις OM και εμφάνισε σημαντική αρνητική συσχέτιση με την κακοήθεια, γεγονός που ενδεχομένως αντανάκλα διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς στην CAM σε σχέση με τις IIM γενικά.

Όπως αναμενόταν, το αυτοαντίσωμα anti-TIF1γ επιβεβαιώθηκε ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης CAM, με τον κίνδυνο κακοήθειας να υπερβαίνει το 50% στους θετικούς ασθενείς. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία για το anti-NXP2 δεν επιβεβαιώθηκε στο δικό μας δείγμα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το ότι το αυτοαντίσωμα anti-Jo1 εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με την κακοήθεια, σύμφωνα με τα στοιχεία του συνεδρίου IMACS 2023, αν και η παρουσία του δεν αποκλείει πλήρως την ύπαρξη CAM.

Τα επαρμένα οζίδια Gotttron και το σημείο Holster φάνηκαν επίσης να συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο CAM. Ωστόσο, η σοβαρότητα της νόσου βάσει του δείκτη CDASI (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index) δεν συσχετίστηκε στατιστικά με τον κίνδυνο CAM — εύρημα που συμφωνεί και με ξεχωριστή ανάλυση για

τα έλκη του δέρματος, η οποία επίσης δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, παρά τις αντίθετες ενδείξεις από το IMACS 2023.⁸¹

Σχετικά με τη συμμετοχή των πνευμόνων, τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), όπως τεκμηριώθηκε κυρίως με αξονική τομογραφία θώρακα, σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο CAM. Το πρότυπο NSIP φάνηκε μάλιστα να προσφέρει προστατευτική επίδραση έναντι της κακοήθειας, περιλαμβανομένου και του καρκίνου του πνεύμονα.

Η μυϊκή προσβολή ήταν παρόμοια μεταξύ CAM και μη-CAM ομάδων, αν και οι ασθενείς με CAM εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα CPK κατά τη διάγνωση. Αντιθέτως με προηγούμενα δεδομένα του IMACS 2023, στη δική μας μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τη συχνότητα δυσφαγίας — πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού ασθενών.

Εξαιρετικά ενδιαφέρον εύρημα ήταν η υψηλότερη συχνότητα αυτοάνοσου υποθυρεοειδισμού στους ασθενείς χωρίς κακοήθεια. Ο υποθυρεοειδισμός εμφάνισε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την κακοήθεια. Αντιθέτως, η ομάδα CAM εμφάνιζε συχνότερα ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι οι IIM χωρίς κακοήθεια έχουν ισχυρότερη αυτοάνοση και φλεγμονώδη συνιστώσα, ενώ οι CAM περιπτώσεις ενδέχεται να αντικατοπτρίζουν διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, πιθανώς παρανεοπλασματικό και όχι πρωτοπαθώς αυτοάνοσο.

Όσον αφορά τους τύπους κακοήθειας, στις γυναίκες οι συχνότερες κακοήθειες ήταν του μαστού και των ωοθηκών — εύρημα που ευθυγραμμίζεται με την επιδημιολογία στην

ελληνική γυναικεία κοινότητα, όπου ο καρκίνος του μαστού είναι πρώτος σε συχνότητα, ακολουθούμενος από του παχέος εντέρου και του πνεύμονα. Στους άνδρες με CAM, συχνότερη ήταν η κακοήθεια του πνεύμονα, παρότι στον γενικό ανδρικό πληθυσμό της Ελλάδας πρώτος σε συχνότητα είναι ο καρκίνος του προστάτη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυσανάλογα υψηλή συχνότητα καρκίνου ωοθηκών και λεμφώματος στο δείγμα CAM.

Η πλειονότητα των κακοηθειών διαγνώστηκε συγχρόνως με τις IIM. Μικρός αριθμός περιπτώσεων εμφάνισε μεγαλύτερο από πενταετές διάστημα μεταξύ των διαγνώσεων, και πιθανόν να μην πρέπει να ταξινομείται αυστηρά ως CAM. Παρόλα αυτά, το σύστημα ταξινόμησης μπορεί να εξελιχθεί καθώς η κατανόηση της βιολογίας της IIM και του καρκίνου προχωρά.

Στις περιπτώσεις όπου η κακοήθεια αναπτύσσεται μετά τη διάγνωση IIM, είναι πιθανό η μακροχρόνια ανοσοκαταστολή να συμβάλει στην ογκογένεση. Ωστόσο, η υπόθεση αυτή δεν εξηγεί πλήρως το φάσμα των κακοηθειών που παρατηρούνται, καθώς οι σχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή κακοήθειες (π.χ. μη μελανωματικοί καρκίνοι δέρματος, λεμφώματα) δεν υπερεκπροσωπούνταν.

Αντιθέτως, σε περιπτώσεις όπου ο καρκίνος προηγείται ή είναι σύγχρονος με την IIM, είναι πιο πιθανό να πρόκειται για παρανεοπλασματικό μηχανισμό. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η IIM ενδέχεται να αντιπροσωπεύει ανοσολογική απόκριση σε αφανή ή μη ελεγχόμενη κακοήθεια — φαινόμενο γνωστό στην παρανεοπλασματική αυτοανοσία.

Κατά την τελευταία δεκαετία, αυξάνεται η βιβλιογραφία που υποστηρίζει τη συμβολή της γενετικής προδιάθεσης στην παθογένεια των IIM. Το TRIM33, το οποίο κωδικοποιεί την TIF1γ, εμπλέκεται στην παθογένεια της CAM. Ανήκει στην οικογένεια TRIM, με ρόλο ως

μεταγραφικοί συμπαράγοντες καταστολής. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πρωτεΐνες TIF1 εκφράζονται σε αρκετές κακοήθειες. Τα αντισώματα κατά TIF1γ πιθανόν αντανakλούν μια παθολογική ανοσολογική απάντηση έναντι κρυφών ή σταυροαντιδρώντων αντιγόνων.

Καθίσταται σαφές ότι η CAM αποτελεί το αποτέλεσμα μιας περίπλοκης και μη πλήρως κατανοητής διεργασίας, που περιλαμβάνει γενετική προδιάθεση, μεταλλάξεις των όγκων και αυτοάνοσες απαντήσεις. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί η αλληλεπίδραση μεταξύ ογκογένεσης και αυτοανοσίας.

Αν και η παθογένεια δεν έχει πλήρως κατανοηθεί, είναι απολύτως ξεκάθαρο ότι σε κάθε περίπτωση IIM είναι ζωτικής σημασίας να γίνεται ενδελεχής εκτίμηση κινδύνου — περιλαμβάνοντας δημογραφικά δεδομένα, κλινικές εκδηλώσεις, ορολογία και δείκτες φλεγμονής — καθώς και έλεγχος για κακοήθεια ανάλογα με την ηλικία και τους τοπικούς/διεθνείς κανόνες (IMACS).⁸¹

Παρατηρώντας ότι το αντίσωμα anti-TIF1γ απαντάται σε πολλούς από τους ασθενείς μας με CAM αποφασίσαμε να συνεχίσουμε διερευνώντας ειδικά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά -κλινικές εκδηλώσεις αυτού του αυτοαντισώματος στους ασθενείς μας με IIM.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

Anti-TIF1γ αυτοαντίσωμα -οι κλινικές εκδηλώσεις και ο ρόλος του στην παθογένεια των ΙΙΜ- η εμπειρία ενός κέντρου.

Το ακόλουθο κείμενο αποτελεί πιστή μετάφραση στα Ελληνικά του Αγγλικού κειμένου όπως αυτό δημοσιεύθηκε στα πλαίσια της διδακτορικής μου διατριβής στις 30 Ιουνίου 2025 στο περιοδικό *Mediterranean Journal of Rheumatology* 36(2):200-209 <https://doi.org/10.31138/mjr.300525.iao> με τίτλο “Clinical Profile and Outcomes in Anti-TIF1γ Positive Idiopathic Inflammatory Myositis Patients: A Greek Cohort Study.”⁴²⁷ Γίνεται αντιληπτό ότι το παρακάτω κείμενο αποτέλεσε πηγή και για την παρουσίαση των δεδομένων της παρούσας διατριβής χωρίς επ’ ουδενί να αποτελεί προϊόν λογοκλοπής. Για αυτό και εσωκλείεται με εισαγωγικά.

“Εισαγωγή

“Έχει περιγραφεί εκτενώς στη βιβλιογραφία ότι οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες (ΙΙΜ) σχετίζονται με την παρουσία κακοήθειας, με την επίπτωση της κακοήθειας στους ασθενείς με ΙΙΜ να κυμαίνεται μεταξύ 6,8% και 32%,⁴²⁸ ενώ ορισμένοι υπότυποι φαίνεται να εμφανίζουν ισχυρότερη συσχέτιση. Η δερματομυοσίτιδα (DM) φαίνεται να φέρει τον υψηλότερο κίνδυνο υποκείμενης κακοήθειας, με τον τυποποιημένο λόγο επίπτωσης να φτάνει έως και το 5,5.⁴²⁹

Έχουν περιγραφεί αρκετά αυτοαντισώματα σε ασθενείς με IIM, τα οποία σχετίζονται με συγκεκριμένους υποτύπους της νόσου, διευκολύνοντας την έγκαιρη διάγνωση και την αναγνώριση διακριτών κλινικών φαινοτύπων.^{19,20,430} Αυτά τα αυτοαντισώματα διακρίνονται σε ειδικά για τη μυοσίτιδα (Myositis Specific Autoantibodies – MSA) και σε σχετιζόμενα με τη μυοσίτιδα (Myositis Associated Autoantibodies – MAA). Επιπλέον, αυξάνονται οι ενδείξεις ότι ορισμένα από τα MSA σχετίζονται στενά με τη μυοσίτιδα που σχετίζεται με κακοήθεια (CAM). Μεταξύ αυτών, τα αντισώματα anti-TIF1-γ και anti-NXP2 έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο για CAM.^{26,431} Τα anti-TIF1-γ σχετίζονται με τον υψηλότερο κίνδυνο, καθώς έως και 84% των θετικών ασθενών φέρουν υποκείμενη κακοήθεια.^{428,432,433} Τα αντισώματα anti-TIF1-γ περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τους Targoff et al. το 2006, χρησιμοποιώντας μια πυρηνική πρωτεΐνη 155 kDa ως αντιγόνο σε τεχνική ανοσοκαθίζησης.⁴³⁰

Η TIF1-γ, γνωστή και ως ectodermin, είναι μια πρωτεΐνη με πολλαπλούς ρόλους που συμμετέχει στη ρύθμιση της μεταγραφής, σε μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις και στην αποδόμηση πρωτεϊνών.⁴³⁴ Κωδικοποιείται από το γονίδιο TRIM33 στο χρωμόσωμα 1p13,⁴³⁵ και ανήκει στην οικογένεια TIF1, μαζί με τις TIF1-α, TIF1-β και TIF1-δ.⁴³⁶ Η TIF1-γ φαίνεται να διαδραματίζει διπλό ρόλο στην οδό σηματοδότησης TGF-β, λειτουργώντας τόσο ως θετικός όσο και ως αρνητικός ρυθμιστής μέσω τροποποίησης της μεταγραφής εξαρτώμενης από τις πρωτεΐνες SMAD.^{436–438}

Επιπλέον, η TIF1-γ εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, στην αποικοδόμηση της β-κατενίνης, στην επιδιόρθωση του DNA,⁴³⁹ καθώς και στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης μέσω παρέμβασης στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και στον σχηματισμό του φλεγμονώδους συμπλέγματος (inflammasome).^{440–442} Μέσω των λειτουργιών E3 ubiquitin και SUMO λιγάσης, η TIF1-γ ασκεί ρόλο στη μετα-μεταφραστική ρύθμιση διαφόρων πρωτεϊνών (Fattet et al., 2013). Είναι απαραίτητη για την ερυθροποίηση,⁴³⁸ τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών,⁴⁴³ και την ανάπτυξη του μαστικού αδένου.^{434,444}

Ο ρόλος της στην καρκινογένεση έχει προσελκύσει σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον, ιδίως στους αιματολογικούς και επιθηλιακούς όγκους. Η έκφραση της TIF1-γ ρυθμίζεται μέσω sumoylation και μεθυλίωσης του υποκινητή,⁴⁴⁵ επηρεάζοντας τη λειτουργική της δραστηριότητα.⁴⁴⁶

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η TIF-1γ μπορεί είτε να προάγει είτε να αναστέλλει την ανάπτυξη κακοήθειας. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν έναν μάλλον προστατευτικό ρόλο της TIF-1γ έναντι της κακοήθειας μέσω μονο-ουβικιτινίωσης της SMAD4 και επακόλουθης αναστολής της TGF-β-επαγόμενης επιθηλιακής-σε-μεσεγχυματική μετάβασης.⁴³⁴ Ωστόσο, η απενεργοποίησή της μέσω μεταλλάξεων, επιγενετικών τροποποιήσεων ή μη-κωδικών RNA μπορεί να προάγει την ανάπτυξη διαφόρων όγκων.^{447–449}

Αντιθέτως, η υπερέκφραση της TIF1-γ, ιδιαίτερα σε κύτταρα με έλλειψη SMAD4, έχει σχετιστεί με προώθηση όγκων μέσω αναστολής της TGF-β-επαγόμενης απόπτωσης.^{450,451} Επιπλέον, η TIF1γ παρεμβαίνει στη σηματοδότηση Wnt/β-κατενίνης καθώς προάγει την αποδόμηση της β-κατενίνης επηρεάζοντας τη γονιδιακή μεταγραφή,⁴⁴⁰ ενώ η υπερέκφρασή της έχει συνδεθεί με μιτωτικά σφάλματα και χρωμοσωμική αστάθεια, οδηγώντας σε πιο επιθετική συμπεριφορά των όγκων,⁴⁵² αναδεικνύοντας έτσι τον περίπλοκο ρόλο της στη βιολογία του καρκίνου.

Η παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά της TIF1-γ σε καρκινοπαθείς υποδηλώνει μια ευρύτερη ανοσολογική εμπλοκή, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς.

Η παθογένεια της μυοσίτιδας δεν έχει ακόμα κατανοηθεί πλήρως, με τόσο ανοσολογικούς όσο και μη-ανοσολογικούς μοριακούς μηχανισμούς να εμπλέκονται (De Voogt et al., 2020). Στην περίπτωση του anti-TIF1γ θετικού CAM, πιστεύεται ότι ο καρκίνος αποτελεί το εκλυτικό αίτιο^{72,453}, με την TIF1-γ να λειτουργεί ως καρκινικό αυτοαντιγόνο.⁴⁵⁴ Γενετικές μεταβολές στα γονίδια TIF1, όπως απώλεια ετεροζυγωτίας και σωματικές μεταλλάξεις, ενδέχεται να συμβάλλουν στο σχηματισμό νεοαντιγόνων, ενεργοποιώντας ανοσιακή απόκριση που διασταυρούμενα αντιδρά με την ενδογενή TIF1-γ στον μυϊκό και δερματικό ιστό.^{454,455}

Γενετική προδιάθεση, κυρίως σχετιζόμενη με τα HLA, μπορεί να εξηγήσει την ατομική ευπάθεια στη δερματομυοσίτιδα. Τα HLA-DRB10301 και HLA-DQA10501 έχουν καταγραφεί σε Καυκάσιους⁴⁵⁶ και η anti-TIF1γ έχει ειδικά συσχετιστεί με το HLA-DQA1*0301.^{20,430} Ενώ κάποιοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι η αυτοανοσία μπορεί να προηγείται του καρκίνου (Aussy et al., 2017), τα τρέχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η

κακοήθεια προκαλεί την ανοσολογική απόκριση, ως κύριος μηχανισμός που συνδέει την TIF1γ με τη DM.⁴³⁴

Παρά τον μεγάλο αριθμό μελετών σε ανθρώπους και ζωικά μοντέλα, ο παθοφυσιολογικός σύνδεσμος μεταξύ της πρωτεΐνης TIF1γ, του αυτοαντισώματος και της καρκινικά σχετιζόμενης μυοσίτιδας (CAM) παραμένει ασαφής. Είναι προφανές ότι υπάρχει πεδίο για περαιτέρω μελέτες που να επικεντρώνονται στην αλληλούχηση γονιδίων της οικογένειας TRIM και των HLA περιοχών, ώστε να εντοπιστούν τόσο οι μεταλλάξεις του όγκου όσο και οι ατομικές γενετικές μεταβολές που εξηγούν αυτό το σπάνιο φαινόμενο.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τη βασική οργανολογική προσβολή, τους υπότυπους της νόσου και τα αυτοαντισώματα. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί διενεργήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS έκδοση 25, ενώ τα γραφήματα σχεδιάστηκαν με το πρόγραμμα GraphPad Prism.

Οι διαφορές μεταξύ ομάδων ελέγχθηκαν με τη χρήση του τεστ χ^2 (chi-square test) και του ακριβούς τεστ του Fisher (Fisher's Exact Test, 2-πλευρής). Επίσης χρησιμοποιήθηκε το t-test για δύο δείγματα (two-tailed t-test, χωρίς παραδοχή ίσων διακυμάνσεων), καθώς και το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney. Δημιουργήθηκαν επίσης καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier.

Το τεστ Fisher συνοδεύτηκε από post-hoc ανάλυση για πίνακες συσχέτισης. Διεξήχθη λογιστική παλινδρόμηση για τον εντοπισμό ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για κακοήθεια. Το διάγραμμα Venn δημιουργήθηκε χρησιμοποιώντας το διαδικτυακό εργαλείο InteractiVenn. Τιμές p μικρότερες από 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Αποτελέσματα

Εντοπίσαμε 113 περιπτώσεις μυοσίτιδας, εκ των οποίων οι 20 ασθενείς (17,7%) ήταν θετικοί στο αυτοαντίσωμα anti-TIF1γ, ενώ οι 18 από αυτούς (90%) ήταν επίσης θετικοί στα ANA. Τα μέσα επίπεδα των αυθαίρετων μονάδων (AU) στους anti-TIF1γ(+) ασθενείς ήταν $41,1 \pm 21,16$. Σε 3 περιπτώσεις ανιχνεύθηκε ταυτόχρονα anti-MDA5, σε 4 anti-Mi2, σε 1 anti-Ku, σε 1 anti-Pm-Scl 75, σε 1 anti-Jo1, σε 2 anti-PL-7, σε 1 anti-PL-12, σε 4 περιπτώσεις ανιχνεύθηκε anti-Ro52 και σε 2 anti-ENA. Η συνύπαρξη διαφόρων αυτοαντισωμάτων με το anti-TIF1γ απεικονίζεται σε διαγράμματα Venn (Σχήματα 1 και 2).

Ηλικία και Φύλο

Δεκατέσσερις περιπτώσεις ήταν γυναίκες (70%), χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ φύλου και παρουσίας του anti-TIF1γ (Πίνακας 1). Η μέση ηλικία

διάγνωσης μυοσίτιδας για τους θετικούς στο anti-TIF1γ ήταν $64,8 \pm 12,49$ έτη σε σύγκριση με $59,61 \pm 12,81$ στους αρνητικούς ($p > 0,05$). Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται αναλυτικά στους Πίνακες 1 και 2.

Κακοήθεια

Δώδεκα από τους 20 ασθενείς με anti-TIF1γ (60%) είχαν κακοήθεια, συγκριτικά με 19 περιπτώσεις κακοήθειας στους αρνητικούς ασθενείς (20,4%, $p = 0,001$), καταδεικνύοντας σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας του αυτοαντισώματος και της διάγνωσης μυοσίτιδας. Τα επίπεδα AU στους anti-TIF1γ(+) ασθενείς με ή χωρίς κακοήθεια δεν διέφεραν ($34,76 \pm 14,41$ έναντι $45,33 \pm 25,05$).

Ο κίνδυνος κακοήθειας στους θετικούς ασθενείς ήταν σχεδόν 6 φορές μεγαλύτερος από τους αρνητικούς (Odds Ratio = 5,84, 95% CI: 2,09–16,31, $p = 0,0027$).

Από τους 12 anti-TIF1γ(+) με κακοήθεια: 4 είχαν καρκίνο μαστού, 2 καρκίνο πνεύμονα, 1 παχέος εντέρου, 1 ωοθηκών, 1 προστάτη, 1 νεφρικών κυττάρων, 1 ουροθηλιακό καρκίνωμα κύστης, 1 οροφαρυγγικού καρκίνου

Στο 41,7% (5/12) η διάγνωση της κακοήθειας ήταν σύγχρονη με τη μυοσίτιδα, στο 33,3% η μυοσίτιδα προηγήθηκε, και στο 25% επακολούθησε. Οι μισοί ασθενείς διαγνώστηκαν σε προχωρημένο στάδιο (III–IV). Όλες οι κακοήθειες αφορούσαν συμπαγή όργανα, με συχνότερο τύπο το αδενοκαρκίνωμα (83,3%). Η λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η παρουσία του anti-TIF1γ (OR = 5,84, $p = 0,0027$) και η ηλικία (OR = 1,09, $p = 0,0004$) αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια.

Υπότυπος Μυοσίτιδας

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε πέντε υποτύπους: DM, PM, AS, OM και IMNM. Η δερματομυοσίτιδα (DM) ήταν η κυρίαρχη διάγνωση στους θετικούς anti-TIF1γ (95%, $p < 0,001$). Οι ασθενείς με anti-TIF1γ είχαν σημαντικά υψηλότερες συνολικές βαθμολογίες CDASI ($27,35 \pm 15,01$ έναντι $8,33 \pm 11,68$, $p < 0,001$), υποδηλώνοντας βαρύτερη δερματική προσβολή.

Δερματική Συμμετοχή

Η δερματική προσβολή σχετιζόταν ισχυρά με το anti-TIF1γ (95% στους θετικούς έναντι 49,5% στους αρνητικούς, $p < 0,001$). Τα κλασικά σημεία DM (θηλές Gottron, heliotrope εξάνθημα, V-sign, Holster sign κ.ά.) ήταν συχνότερα στους θετικούς. Σημεία όπως Raynaud, τελαγγειεκτασίες, αλωπεκία, depigmentation δεν σχετίστηκαν στατιστικά.

Μυϊκή Συμμετοχή

Όλοι οι anti-TIF1γ(+) είχαν μυϊκή προσβολή (100% έναντι 89,2%). Οι μέσες τιμές MMT-8 ήταν χαμηλότερες ($117,5$ έναντι $127,7$, $p = 0,069$) και τα επίπεδα CPK ήταν επίσης χαμηλότερα (1.350 έναντι 2.338 mg/dl, $p = 0,288$). Δεν υπήρχε στατιστική συσχέτιση με αρθρίτιδα/αρθραλγίες.

Πνευμονική Συμμετοχή

Οι πνευμονικές εκδηλώσεις ήταν σπάνιες στους anti-TIF1γ(+) (15% έναντι 51,6%, $p = 0,004$). Η πιθανότητα πνευμονικής προσβολής ήταν σημαντικά χαμηλότερη (OR = 0,22, CI: 0,06–0,78). Η FVC% δεν διέφερε στατιστικά.

Δυσφαγία και Διαταραχές Φωνής

Η δυσφαγία ήταν σημαντικά πιο συχνή στους θετικούς ασθενείς (55% έναντι 22,6%, $p = 0,001$), χωρίς διαφορά στις διαταραχές φωνής.

Συννοσηρότητες

Καμία σημαντική στατιστική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ του anti-TIF1γ και άλλων νοσημάτων (Υπέρταση, Δυσλιπιδαιμία, ΣΔΤ2, ΚΑΝ, ΑΕΕ, Υποθυρεοειδισμός κ.λπ.)

Εργαστηριακές Παράμετροι

Το CRP παρουσίασε τάση προς χαμηλότερες τιμές στους θετικούς (1,6 έναντι 2,5, $p = 0,069$). Δεν υπήρξαν διαφορές σε LDH, ESR, WBC, Ferritin ή Hb.

Επιβίωση

Το ποσοστό επιβίωσης στους anti-TIF1γ(+) ήταν: 80% στους 6 μήνες, 74,3% στους 12 μήνες, 55,7% στους 36 μήνες (παρέμεινε σταθερό στα 5 έτη), ενώ στους αρνητικούς έφτασε 82,6% στα 5 έτη ($p < 0,001$). Ο βασικός λόγος θανάτου ήταν η κακοήθεια. Η διάμεση επιβίωση για τους anti-TIF1γ(+) με κακοήθεια ήταν 18 μήνες.

Αντιμετώπιση

Η θεραπεία καθοριζόταν από την παρουσία κακοήθειας και τη σοβαρότητα των εκδηλώσεων. Σε περιπτώσεις με επιβεβαιωμένη κακοήθεια προτιμήθηκε ήπια ανοσοκαταστολή (π.χ. υδροξυχλωροκίνη). Σε σοβαρά περιστατικά χορηγήθηκαν κορτικοστεροειδή σε pulses, IVIG, και κυκλοφωσφαμίδη (Πίνακας 4).

Συζήτηση

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που περιγράφει τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα σε anti-TIF1γ θετικούς ασθενείς με IIM στον ελληνικό πληθυσμό. Η συχνότητα του αντισώματος ήταν 17,7%, ενώ αναδείχθηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για κακοήθεια, μαζί με την ηλικία.

Η πλειονότητα των περιπτώσεων είχε σύγχρονη διάγνωση μυοσίτιδας και κακοήθειας, όπως περιγράφεται και σε προηγούμενες μελέτες. Όλες οι κακοήθειες αφορούσαν συμπαγή όργανα, με συχνότερη τον καρκίνο του μαστού.

Η δερματομυοσίτιδα ήταν ο κυρίαρχος υπότυπος (90%) στους θετικούς. Οι ασθενείς είχαν εντονότερη δερματική νόσο, ενώ η ILD ήταν σπάνια, η δυσφαγία πιο συχνή και η μυϊκή προσβολή μέτριας βαρύτητας. Τα ευρήματα συνάδουν με άλλες σειρές και ενισχύουν την ύπαρξη ενός «συνδρόμου» που σχετίζεται με το συγκεκριμένο αυτοαντίσωμα.

Η ισχυρή συσχέτιση με κακοήθεια καθιστά απαραίτητο τον ενδελεχή καρκινικό έλεγχο στους ασθενείς με θετικό anti-TIF1γ, όπως αναφέρεται σε οδηγίες του IMACS. Η θεραπεία βασίζεται στον εκτιμώμενο κίνδυνο και στη σοβαρότητα. Το IVIG αποδείχθηκε χρήσιμο εργαλείο ακόμα και σε παρουσία κακοήθειας.

Τέλος, το anti-TIF1γ φαίνεται να παίζει πολύπλοκο ρόλο στην ογκογένεση και η παρουσία του σε ασθενείς με καρκίνο ίσως υποδεικνύει είτε απόκριση σε κρυμμένα αντιγόνα είτε διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα.”

Πίνακας 1. Κύρια δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των anti-TIF1γ (+) and anti-TIF1γ (-) ασθενών

Κλινικά χαρακτηριστικά	Anti-TIF1γ + (20)	Anti-TIF1γ- (93)	p-value
φύλο(γυναίκες/άνδρες) %	14/6 (70/30%)	61/32 (65.6/34.4)	0.105
Ηλικία (mean ± SD)	64.8 ±12.49	59.61±12.81	0.906
Υπότυπος μυοσίτιδας (DM/PM/ARS/OM/IMNM)	19/1/0/0/0	28/10/35/14/6	<0.001 *
Κακοήθεια (ναι/όχι)	12/8	19/74	0.001
Προσβολή δέρματος (ναι/όχι)	19/1	46/47	<0.001^a
CDASI total (mean± SD)	27.35±15.01	8.33±11.68	<0.001
Πνευμονική προσβολή (ναι/όχι)	3/17	48/45	0.004^a
% pred FVC (mean ± SD)	86.5±15.3	83.9±18.4	0.506
CT θώρακος πρότυπο (NIL/NSIP/UIP/HC/EMPH)	17/1/0/1/1	45/32/13/2/1	0.002 **
Μυϊκή προσβολή (ναι/όχι)	20/0	83/10	0.27 ^a
CPK (mg/dl) (mean ± SD)	1350 ±1452	2338±3671	0.988 ^b
MMT-8 (mean ± SD)	117.5±22	127.7±20.9	0.069
δυσφαγία (ναι/όχι)	11/9	21/72	0.001
Αλλαγή φωνής (ναι/όχι)	8/12	19/74	0.116
Αρθρίτιδα/αρθραλγία (ναι/όχι)	10/10	59/34	0.387
LDH (mg/dl) mean ±SD	482.8±245.2	474.2±276.4	0.89
CRP (mg/dl) mean ± SD	1.6±1.49	2.5±3.39	0.067
ESR mean ± SD	43.8±22.6	45±59.5	0.873
Ferritin (mg/dl) mean ± SD	595.9±667.3	580.1±903.8	0.929
WBC	7775±4777	8,824±3,543	0.362
Hb (g/l)	12.24±1.4	12.27±1.57	0.914

DM:δερματομυοσίτιδα, PM: πολυμυοσίτιδα, ARS: σύνδρομο αντισυνθετάσης, OM: σύνδρομο επικάλυψης, IMNM:ανοσοεπαγόμενη νεκρωτική μυοσίτιδα, CDASI: Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index, FVC: Forced Vital Capacity, NSIP: μη ειδική διάμεση πνευμονία, UIP:συνήθης διάμεση πνευμονία, HC:μελικυρήθρα, EMPH:εμφύσημα, CPK: Creatine Phosphokinase *contingency table was performed followed by chi-square, Fisher's exact test and post hoc analysis με μέγιστη σημαντικότητα για DM ειδικά συγκρινόμενη με ARS p<0.001, (DM vs OM p=0.053, DM vs IMNM p=0.78, DM vs PM p=1, PM vs ARS p=1, PM vs OM p=1, PM vs IMNM p=1, ARS vs OM p=1, ARS vs IMNM p=1, OM vs IMNM p=1) ** contingency table was performed followed by chi-square, Fisher's exact test and post hoc analysis revealing maximum significance for nil pattern (normal) especially when compared to NSIP p=0.046, (nil vs UIP p= 0.56, nil vs HC p=1, nil vs emph p=1, UIP vs NSIP p=1, NSIP vs HC p=1, NSIP vs emph p=1, UIP vs HC p=1, UIP vs emph p=1, HC vs emph p=1).^a p- Values were calculated using Fisher's exact test (2-sided).^b p-Values were calculated using Mann-Whitney test

Πίνακας 2. Αναλυτική παρουσίαση των τυπικών δερματικών σημείων των anti-TIF1γ (+) και anti-TIF1γ (-) IIM ασθενών

Main skin signs	Anti-TIF1γ(+) n=20	Anti-TIF1γ(-) N=93	p-value
Σημείο Gotttron (ναι/όχι)	17/3	25/68	<0.001^a
Βλατίδες Gotttron (yes/no)	19/1	27/66	<0.01^a
V-sign (yes/no)	16/4	34/59	<0.001^a
Σημείο Ηλιοτροπίου (yes/no)	18/2	32/61	<0.001^a
φωτοευαισθησία	16/4	29/64	<0.001^a
Εξέλκωση δέρματος (yes/no)	8/12	12/81	0.011
Σημείο Σάλπας (yes/no)	11/9	17/16	0.002
Σημείο οπλοθήκης (yes/no)	7/13	6/87	0.001
Ερύθημα προσώπου	14/6	31/62	0.005
Αλωπεκία	4/16	8/85	0.271 ^a
Ουλοποίηση	3/17	4/89	0.104 ^a
Αποχρωματισμός	5/15	13/80	0.376
Φαινόμενο Raynaud	3/17	28/65	0.269 ^a
Περιονύχιες τηλεαγγειεκτασίες	11/9	32/61	0.142
Livedo Reticularis	2/18	18/75	0.519 ^a
Χέρια μηχανικού	5/15	14/79	0.454
Περικογχικό οίδημα	16/4	29/64	<0.001^a
βλεννογονικές βλάβες	4/16	10/83	0.269 ^a
Σημείο μανικιού (yes/no)	4/16	10/83	0.269 ^a

^a p- Values were calculated using Fisher's exact test (2-sided).

Πίνακας 3. συνύπαρξη άλλων συννοσηροτήτων

Comorbidity	Anti-TIF-1γ (+) (n=20)	Anti-TIF1γ (-) (n=93)	p-value
Υπέρταση (ναι/όχι)	7/13	48/45	0.27
Υπερλιπιδαιμία (yes/no)	4/16	37/56	0.126 ^a
T2 διαβήτης (ναι/όχι)	5/15	14/79	0.454
ΣΝ (ναι/όχι)	2/18	14/79	0.733 ^a
ΑΕΕ (ναι/όχι)	0/20	3/90	1 ^a
ΠΑΝ(ναι/όχι)	0/20	11/82	0.208 ^a
ΚΜ (ναι/όχι)	0/20	9/84	0.357 ^a

Υποθυρεοειδισμός (ναι/όχι)	3/17	23/70	0.558 ^a
Υπερθυρεοειδισμός (ναι/όχι)	1/19	2/91	0.446 ^a
ΧΝΑ (ναι/όχι)	1/19	13/80	0.458 ^a
Κατάθλιψη(ναι/όχι)	2/18	18/75	0.519 ^a
Αυτοάνοσα νοσήματα (ναι/όχι)	2/12	13/80	1 ^a
Αορτικό ανεύρυσμα (ναι/όχι)	0/20	5/88	0.584 ^a
OEM (ναι/όχι)	1/19	8/85	1 ^a
Κάπνισμα (ναι/όχι)	4/16	30/63	0.421 ^a
Οστεοπόρωση (ναι/όχι)	8/12	47/46	0.543

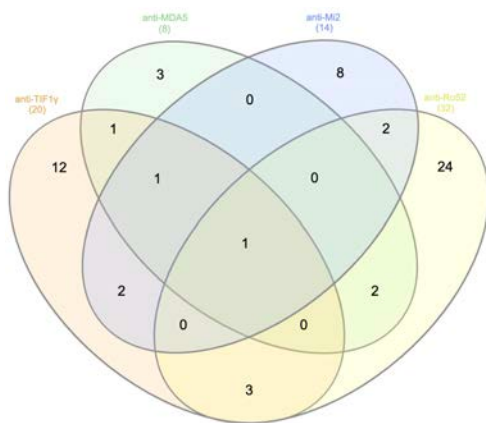
ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΑΕΕ :αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΑΝ:περιφερική αρτηριακή νόσος, ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή, ΧΝΑ: Χρόνια Νεφρική Νόσος , OEM: Οξύ έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ^a p- Values με Fisher's exact test (2-sided).

Πίνακας 4. Ανοσοκατασταλτική αγωγή που χορηγήθηκε στους -TIF1γ(+) cases.

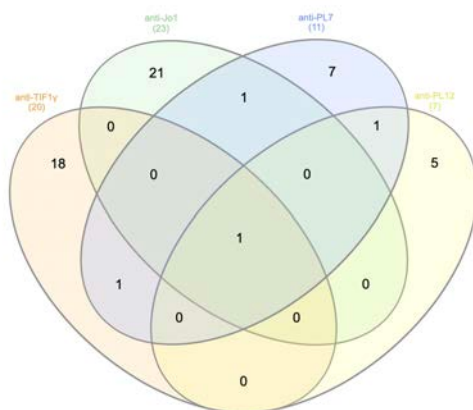
Pt ID	induction	maintenance	2nd line
pt1	1000mg MPD	MTX 10 mg	-
pt2	1500mg MPD, 100gr IVIG MTX 10mg	MPD 4mg MTX 10 mg +HCQ	GC+ AZA 150mg/ MMF 3 gr
pt3	500mg MPD MTX 10 mg	MPD 4mg MTX 10 mg +HCQ	-
pt4	64 mg MPD MTX 15	MPD 4 mg MTX 10 mg	-
pt5	5000mg MPD 150gr IVIG	IVIG 50 gr/mo for 5 months MTX 15 mg + HCQ	Stopped due to breast Ca
pt6	20 mg PRED	10 mg PRED	-
pt7	1500mg MPD 150 gr IVIG HCQ 200mg	30 mg PRED HCQ 200mg IVIG (600gr in total)	-
pt8	40 mg MPD + AZA 100 mg	AZA 100mg	MTX 15 mg
pt9	20 mg MPD HCQ 200mg	HCQ 200mg	-
pt10	2000mg MPD 160 gr IV Cyclosporin	MTX	AZA

	Cyclophosphamide 4000mg +150gr IVIG		
pt11	60 mg MPD + 60 gr IVIG+ HCQ 200mg	IVIG 120 gr HCQ	-
pt12	32 mg MPD +MTX 20 gr	MTX 15 mg	-
pt13	3000mg MPD + 60 gr IVIG+ MTX 15 mg + HCQ 200 mg	MTX 15 mg +HCQ 200 mg	HCQ 200mg
pt14	3000mg MPD+ 125 gr IVIG + Cyclophosphamide 500mg	-	-
pt15	3000mg MPD+ 100gr IVIG + Cyclophosphamide 3000mg	MTX 15 mg IVIG 60 gr	AZA 100 mg
pt16	HCQ 200mg	HCQ 200mg	-
pt17	IVIG 150 mg	-	-
pt18	32 mg MPD+ MTX 15 mg+ HCQ 200mg	MTX 15 mg+ HCQ 200mg	-
pt19	3000mg MPD + 60 gr IVIG + Cyclophosphamide 5500mg	AZA 100mg	-
pt20	48 mg MPD+ 20gr IVIG+ AZA 100mg	AZA 100mg	-

Pt, ασθενής; MPD:μεθυλπρεδνιζολόνη; IVIG,ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη; MTX,μεθοτρεξάτη; HCQ:υδροxyχλωροκίνη; PRED,πρεδνιζολόνη; AZA,αζαθειοπρίνη; GC, γλυκοκορτικοειδή

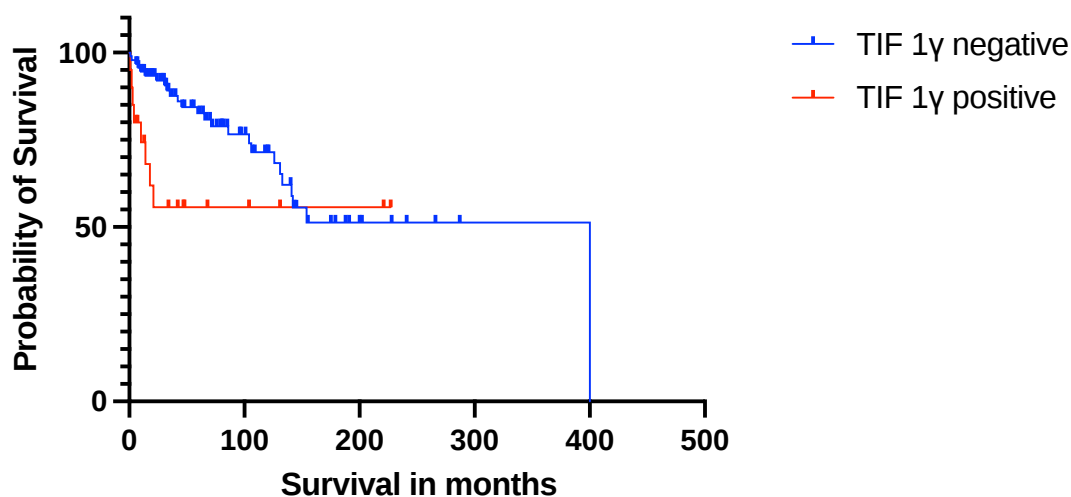


Σχήμα 1: Venn διάγραμμα με τη συνύπαρξη του anti-TIFγ και των anti-MDA5, anti-Mi2, anti-Ro52 αυτοαντισωμάτων ,



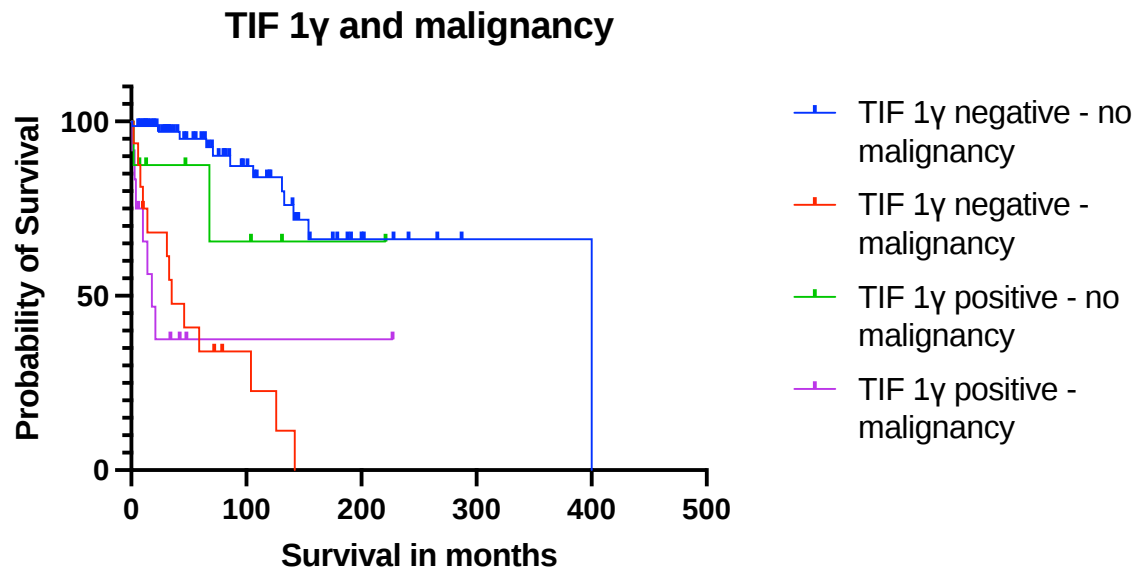
Σχήμα 2: Venn διάγραμμα με τη συνύπαρξη των anti-TIF1γ και anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12 αυτοαντισωμάτων

TIF survival

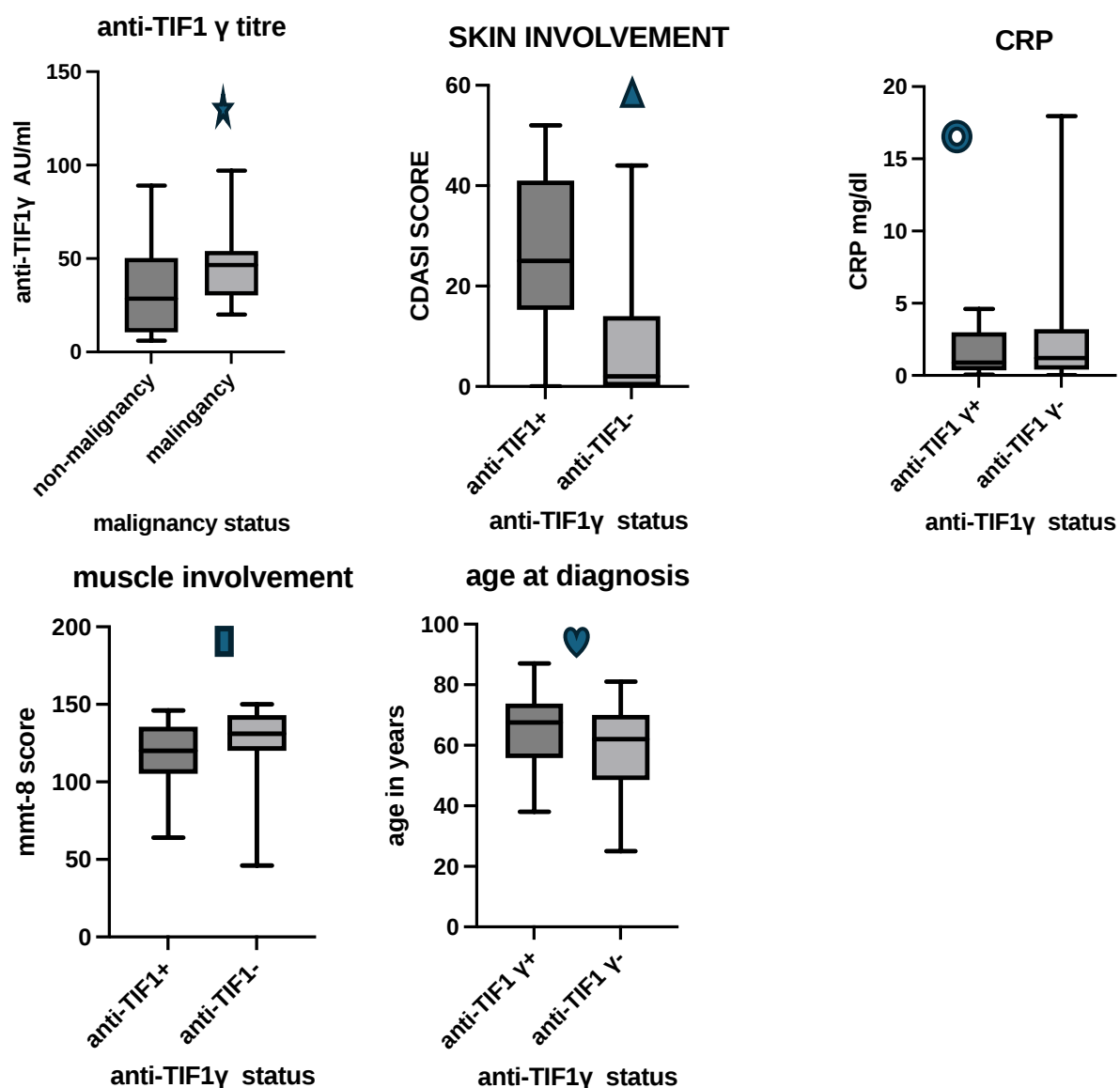


Σχήμα 3 Kaplan Meier: Καμπύλες επιβίωσης όπου με κόκκινη καμπύλη απεικονίζεται η πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με anti-TIF1 γ συγκριτικά με τους αρνητικούς ασθενείς για το αντίσωμα (μπλε καμπύλη) ως προς το χρόνο σε μήνες.

Σχήμα 4



Σχήμα 4: Kaplan -Meier:Survival Καμπύλες σύγκρισης της επιβίωσης σε ασθενείς anti-TIF1 γ (+) με κακοήθεια (μωβ γραμμή), vs anti-TIF1γ(-) με κακοήθεια (κόκκινη γραμμή),vs anti-TIF1γ(-) χωρίς κακοήθεια (μπλέ γραμμή) vs anti-TIF1γ (+) χωρίς κακοήθεια (πράσινη γραμμή) ως προς το χρόνο σε μήνες



Σχήμα 5: Από αριστερά: Box-plot διάγραμμα με μέση τιμή + SD (τυπική απόκλιση) του anti-TIF1γ τίτλου σε κακοήθεια και χωρίς κακοήθεια ($34.758 \text{ AU/ml} \pm 14.41 \text{ SD}$ vs $45.33 \text{ AU/ml} \pm 25.05 \text{ SD}$, $p = \text{ns}$), Box-plot διάγραμμα με μέσο CDASI ολικό score, (μέση τιμή $27.35 \pm 15.01 \text{ SD}$ vs μέση $8.33 \pm 11.68 \text{ SD}$, $t\text{-test } 5.33$, $p < 0.001$) CRP σε mg/dl (1.6 ± 1.49 vs 2.5 ± 3.39 , $p = 0.067$), μέσο MMT-8 score score (μέσο = 117.5 ± 22 vs 127.7 ± 20.9 , $p = 0.069$) και ηλικία στη διάγνωση σε anti-TIF1γ (+) vs anti-TIF1γ (-) περιπτώσεις ασθενών (mean = 64.8 ± 12.49 vs 59.61 ± 12.81 , $p = 0.906$)”

ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία εξετάζει το ρόλο των νοσοειδικών αυτοαντιγόνων και αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με IIM στην παθογένεια της ψωριασικής αρθρίτιδας και των IIM σε ελληνικό πληθυσμό.

Στον ορό ασθενών με ψωριασική νόσο ανιχνεύονται ANA σε υψηλά ποσοστά. Ωστόσο, τα αυτοαντισώματα που σχετίζονται με IIM δεν ανιχνεύονται σε αυτούς τους ασθενείς, και επομένως δεν προσφέρουν διαγνωστική αξία όσον αφορά την ερμηνεία των ANA στην ψωριασική νόσο. Η συχνότητα των ANA αγγίζει το 40,6%, με σικτό, ομοιογενές ή κεντρομεριδιακό πρότυπο φθορισμού. Το 69% των ANA-θετικών ασθενών είχε λάβει προηγουμένως anti-TNFα θεραπεία, σε σύγκριση με 42% στους ANA-αρνητικούς. Εφόσον σε έναν ικανό αριθμό ασθενών τα MSA και MAA αυτοαντισώματα απουσίαζαν, η ερευνητική εστίαση μετατοπίστηκε στο ρόλο των ανωτέρω αντισωμάτων στις IIM.

Σε δεύτερη φάση, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση περιστατικών φλεγμονώδους μυοσίτιδας μετά από εμβολιασμό για COVID-19 με αφορμή περιστατικό που νοσηλεύτηκε στην κλινική μας. Σε 49 περιπτώσεις που εντοπίστηκαν (μέση ηλικία 56,5 ετών, 59% γυναίκες), το 70% είχε λάβει mRNA εμβόλιο. Η μυϊκή προσβολή ήταν η συχνότερη εκδήλωση (79,5%), ενώ δερματικές αλλοιώσεις και διάμεση πνευμονοπάθεια παρατηρήθηκαν στο 53% και 34,6% αντίστοιχα, κυρίως σε λήπτες mRNA εμβολίων. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλάμβανε κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες και ανοσοκατασταλτικά. Παρότι η αιτιολογική συσχέτιση με τον εμβολιασμό παραμένει

αμφιλεγόμενη μεταξύ των πιθανών παθογενετικών μηχανισμών συγκαταλέγονται η διασταυρούμενη αντίδραση επιτόπων του ιού με μόρια του ξενιστή, ο μοριακός μιμητισμός και το bystander effect. Η συνολική αξιολόγηση των περιστατικών αναδεικνύει την ανάγκη για συστηματική παρακολούθηση και επιδημιολογική επαγρύπνηση για τις νέες περιπτώσεις μυοσίτιδας στην εποχή μετά την πανδημία COVID-19. Τέλος το ενδεχόμενο παρανεοπλασματικής εκδήλωσης θα πρέπει να εκτιμάται ακόμα και σε ασθενείς όπου η εκδήλωση της IIM βρίσκεται σε χρονική εγγύτητα προς τον εμβολιασμό έναντι του SARS-COV2.

Στο δείγμα 113 ασθενών ελληνικού πληθυσμού με IIM (2001–2024) που παρακολουθείται στο νοσοκομείο μας, αναζητήθηκαν, κατεγράφησαν και μελετήθηκαν οι περιπτώσεις CAM που υπολογίστηκαν στο 22,1% των περιπτώσεων. Η μεγαλύτερη ηλικία και η παρουσία δερματομυοσίτιδας σχετίστηκαν με CAM. Ισχυρός παράγοντας κινδύνου ήταν η παρουσία anti-TIF1γ αντισωμάτων (OR: 6,9, $p < 0.001$), ενώ τα anti-Jo1 προσέφεραν προστασία (OR: 0.13). Οι βλατίδες Gottron, το σημείο του ηλιοτροπίου και το Holster sign σχετίζονταν θετικά με CAM, ενώ η παρουσία Raynaud, ILD και NSIP εμφάνιζαν προστατευτικό ρόλο. Οι συχνότερες κακοήθειες ήταν του μαστού, των ωοθηκών και των πνευμόνων. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία συστηματικού ογκολογικού ελέγχου στους ασθενείς με IIM.

Ειδική ανάλυση της υποομάδας των anti-TIF1γ θετικών ασθενών ανέδειξε έντονη συσχέτιση με δερματομυοσίτιδα (95%) και σοβαρότερη δερματική συμμετοχή (μέσο CDASI 27,35 έναντι 14 στους αρνητικούς, $p = 0.0015$). Η συχνότητα κακοηθειών ήταν σημαντικά αυξημένη (60% έναντι 20,4%, $p = 0.001$), ενώ η επιβίωση ήταν μειωμένη

(55,7% έναντι 82,6%, $p<0.001$). Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα δυσφαγίας, ενώ η ILD ήταν λιγότερο συχνή. Τα αποτελέσματα αυτά καθιστούν τα anti-TIF1γ αντισώματα δείκτη ενός ιδιαίτερου φαινοτύπου IIM με αυξημένο ογκολογικό κίνδυνο και κακή πρόγνωση.

Συνολικά, η μελέτη αναδεικνύει τη διαγνωστική και προγνωστική αξία συγκεκριμένων αυτοαντισωμάτων και υπογραμμίζει τη σημασία του έγκαιρου και εξατομικευμένου ελέγχου για κακοήθεια στους ασθενείς με IIM.

Βιβλιογραφία

1. Lundberg I, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 14];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857798/>
2. Allameen NA, Ramos-Lisbona AI, Wedderburn LR, Lundberg IE, Isenberg DA. An update on autoantibodies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2025 Jan 28 [cited 2025 Mar 23];21(1):46–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39609638/>
3. Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE. Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 May 25];45(4):569–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31564297/>
4. Bolko L, Jiang W, Tawara N, Landon-Cardinal O, Anquetil C, Benveniste O, et al. The role of interferons type I, II and III in myositis: A review. *Brain Pathology* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 May 25];31(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043262/>
5. Honda M, Shimizu F, Sato R, Nakamori M. Contribution of Complement, Microangiopathy and Inflammation in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2025 May 25];11(1):5–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38143369/>
6. Walton JN. SOME DISEASES OF MUSCLE. *The Lancet* [Internet]. 1964 Feb 29 [cited 2025 May 25];283(7331):447–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14102243/>
7. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* [Internet]. 1970 [cited 2025 May 25];48(6):715–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5420557/>
8. Devere R, Bradley WG. Polymyositis: Its presentation, morbidity and mortality. *Brain* [Internet]. 1975 [cited 2025 May 25];98(4):637–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1218371/>
9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis: (Second of Two Parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1975 Feb 20 [cited 2025 May 25];292(8):403–7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197502202920807>
10. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1975 Feb 13 [cited 2025 May 25];292(7):344–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1090839>
11. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (United States)*. 1977;56(4):255–86.
12. Leclair V, Lundberg I. New Myositis Classification Criteria—What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Apr 1;20(4).
13. Lundberg I, De Visser M, Werth VP. Classification of myositis. Vol. 14, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 269–78.

14. Lundberg I, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. Vol. 7, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2021.
15. Carpenter S, Karpatis G, Heller I, Eisen A. Inclusion body myositis: A distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology* [Internet]. 1978 [cited 2025 May 25];28(1):8–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/201886/>
16. Dalakas MC. Polymyositis, Dermatomyositis, and Inclusion-Body Myositis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1991 Nov 21 [cited 2025 May 25];325(21):1487–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1658649/>
17. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* [Internet]. 2003 Sep 20 [cited 2025 May 25];362(9388):971–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14511932/>
18. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpatis G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* [Internet]. 1995 [cited 2025 May 25];38(5):705–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7486861/>
19. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (United States)* [Internet]. 1991 [cited 2025 May 25];70(6):360–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1659647/>
20. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2006 Jun [cited 2025 Mar 23];8(3):196–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16901077/>
21. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis C V. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 1997 [cited 2025 May 25];9(6):527–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9375282/>
22. Targoff IN. Immune manifestations of inflammatory muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 1994 Nov [cited 2025 May 25];20(4):857–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7855326/>
23. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* [Internet]. 1995 Apr [cited 2025 May 25];22(4):668–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7791161/>
24. Targoff IN. Immune mechanisms in myositis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 1990 [cited 2025 May 25];2(6):882–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2083152/>
25. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y, Amato A, et al. 224th ENMC International Workshop:: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 23];28(1):87–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221629/>
26. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Mar 23];139(Pt 8):2131–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086869/>

27. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol*. 2018 Dec 1;75(12):1528–37.
28. Benveniste O, Allenbach Y. Inclusion body myositis: accumulation of evidence for its autoimmune origin. *Brain* [Internet]. 2019 Sep 1;142(9):2549–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31497859>
29. Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases. *Neurology* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2025 May 25];95(1):70–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487712/>
30. Troyanov Y, Targoff I, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: Analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine*. 2005 Jul;84(4):231–49.
31. Lundberg I, Tjärnlund A, Bottai M. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2017;69:2271–82.
32. Barsotti S, Dastmalchi M, Notarnicola A, Leclaire V, Dani L, Gheorghe K, et al. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies (IIM) in a large monocentric IIM cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun 1;50(3):492–7.
33. Lundberg I, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec 1;76(12):1955–64.
34. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria for Minimal, Moderate, and Major Clinical Response in Adult Dermatomyositis and Polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis and Rheumatology*. 2017 May 1;69(5):898–910.
35. Oldroyd A, Chinoy H. Recent developments in classification criteria and diagnosis guidelines for idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2025 Mar 14];30(6):606–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30138132/>
36. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 25];101:48–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992170/>
37. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 May 1;14(5):290–302.
38. Huang HL, Lin WC, Tsai WL, Weng CT, Weng MY, Wu CH, et al. Coexistence of Multiple Myositis-Specific Antibodies in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 25];11(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36498547/>

39. Gupta L, Naveen R, Gaur P, Agarwal V, Aggarwal R. Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in a large Indian cohort of inflammatory myositis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 May 25];51(1):113–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360322/>
40. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* [Internet]. 1975 Feb 13 [cited 2025 Mar 14];292(7):344–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1090839>
41. Van Gompel E, Demirdal D, Fernandes-Cerqueira C, Horuluoglu B, Galindo-Feria A, Wigren E, et al. Autoantibodies against the melanoma differentiation-Associated protein 5 in patients with dermatomyositis target the helicase domains. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 May 25];63(5):1466–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37572295/>
42. Pinal-Fernandez I, Munoz-Braceras S, Casal-Dominguez M, Pak K, Torres-Ruiz J, Musai J, et al. Pathological autoantibody internalisation in myositis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2024 Oct 21 [cited 2025 May 25];83(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38902010/>
43. Nombel A, Fabien N, Coutant F. Dermatomyositis With Anti-MDA5 Antibodies: Bioclinical Features, Pathogenesis and Emerging Therapies. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Oct 20 [cited 2025 May 25];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34745149/>
44. Mamyrova G, Kishi T, Shi M, Targoff IN, Huber AM, Curiel R V., et al. Anti-MDA5 autoantibodies associated with juvenile dermatomyositis constitute a distinct phenotype in North America. *Rheumatology* [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2025 May 25];60(4):1839–49. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa429>
45. Ueki M, Kobayashi I, Takezaki S, Tozawa Y, Okura Y, Yamada M, et al. Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2019 Mar 4 [cited 2025 May 25];29(2):351–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29532710/>
46. Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, Chung L, Fiorentino DF. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: Association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2025 May 25];67(5):667–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331610/>
47. Liu C, Ge Y. Immune-Related Genes Associated with Interstitial Lung Disease in Dermatomyositis. *Int J Gen Med* [Internet]. 2024 Nov [cited 2025 May 25];17:5261–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39563787/>
48. Wang H, Lv J, He J, Wu W, Zhong Y, Cao S, et al. The prevalence and effects of treatments of rapidly progressive interstitial lung disease of dermatomyositis/polymyositis adults: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 May 25];22(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37164215/>
49. Bhandari S, Zickuhr L, Baral MR, Bhalla S, Jones H, Bucelli R, et al. A Review of MDA-5 Dermatomyositis and Associated Interstitial Lung Disease. *Rheumato* 2024, Vol 4, Pages 33-48 [Internet]. 2024 Feb 28 [cited 2025 May 25];4(1):33–48. Available from: <https://www.mdpi.com/2674-0621/4/1/4/htm>

50. Chen X, Jiang W, Jin Q, Peng Q, Zhang L, Lin S, et al. Clinical, radiological and pathological features of anti-MDA5 antibody-associated interstitial lung disease. *RMD Open* [Internet]. 2023 May 31 [cited 2025 May 25];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37258042/>
51. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, Yukawa N, Yoshifuji H, Nojima T, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology* [Internet]. 2009 Dec 16 [cited 2025 May 25];49(3):433–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015976/>
52. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2012 Jul [cited 2025 May 25];51(7):1278–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22378718/>
53. Ishikawa Y, Kasuya T, Fujiwara M, Kita Y, Saranathan M. Tofacitinib for recurrence of antimelanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis after remission: A case report. *Medicine* [Internet]. 2020 Sep 11 [cited 2025 May 25];99(37):e21943. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7489601/>
54. Xu A, Ye Y, Fu Q, Lian X, Chen S, Guo Q, et al. Prognostic values of anti-Ro52 antibodies in anti-MDA5-positive clinically amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 May 25];60(7):3343–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33331866/>
55. Lv C, You H, Xu L, Wang L, Yuan F, Li J, et al. Coexistence of Anti-Ro52 Antibodies in Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis Is Highly Associated With Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease and Mortality Risk. *Journal of Rheumatology* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 May 25];50(2):219–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35705235/>
56. Ichimura Y, Konishi R, Shobo M, Inoue S, Okune M, Maeda A, et al. Anti-nuclear matrix protein 2 antibody-positive inflammatory myopathies represent extensive myositis without dermatomyositis-specific rash. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 25];61(3):1222–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34152410/>
57. Li L, Liu C, Wang Q, Wu C, Zhang Y, Cheng L, et al. Analysis of myositis autoantibodies in Chinese patients with cancer-associated myositis. *J Clin Lab Anal*. 2020 Aug 1;34(8).
58. Ren FP, Chen Q, Yao SS, Feng L, Xue XY, Zhao WC, et al. Characteristics and prognostic implications of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with anti-MDA5 antibody positive dermatomyositis-interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2023 Dec 1;23(1).
59. Liu CH, Kor CT, Hung MH, Hsiao KH, Cheng YH, Tien YC. Differences in the Clinical Characteristics and 1-Year Mortality Rates of Patients with Dermatomyositis with anti-Jo-1 and anti-MDA5 Antibodies. *J Immunol Res* [Internet]. 2023 [cited 2025 May 25];2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36644539/>

60. Li X, Liu Y, Cheng L, Huang Y, Yan S, Li H, et al. Roles of biomarkers in anti-MDA5-positive dermatomyositis, associated interstitial lung disease, and rapidly progressive interstitial lung disease. *J Clin Lab Anal*. 2022 Nov 1;36(11).
61. Zhang P, Li M, Zhang Y, Lian C, Sun J, He Y, et al. Plasma proteomic profiling reveals KRT19 could be a potential biomarker in patients with anti-MDA5+ dermatomyositis. *Clin Rheumatol [Internet]*. 2023 Aug 1 [cited 2025 May 25];42(8):2145–54. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-023-06624-6>
62. Li X, Liu Y, Cheng L, Huang Y, Yan S, Li H, et al. Roles of biomarkers in anti-MDA5-positive dermatomyositis, associated interstitial lung disease, and rapidly progressive interstitial lung disease. *J Clin Lab Anal*. 2022 Nov 1;36(11).
63. Liu Y, Feng S, Liu X, Tang Y, Li X, Luo C, et al. IFN-beta and EIF2AK2 are potential biomarkers for interstitial lung disease in anti-MDA5 positive dermatomyositis. *Rheumatology (United Kingdom) [Internet]*. 2023 Nov 1 [cited 2025 May 25];62(11):3724–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36912714/>
64. Fujimoto M. Myositis-specific autoantibodies. *Brain and Nerve*. 2013 Apr;65(4):449–60.
65. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Koder M, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum [Internet]*. 2012 Feb [cited 2025 May 25];64(2):513–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987216/>
66. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, Betteridge ZE, Almeida B, Gunawardena H, et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J Autoimmun [Internet]*. 2017 Nov 1 [cited 2025 May 25];84:55–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841117301701>
67. Papadopoulou C, Chew C, Wilkinson MGL, McCann L, Wedderburn LR. Juvenile idiopathic inflammatory myositis: an update on pathophysiology and clinical care. *Nat Rev Rheumatol [Internet]*. 2023 Jun 1 [cited 2025 May 25];19(6):343–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37188756/>
68. Satoh M, Chan JYF, Ross SJ, Li Y, Yamasaki Y, Yamada H, et al. Autoantibodies to transcription intermediary factor (TIF)1 β associated with dermatomyositis. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2012 Apr 18 [cited 2025 May 25];14(2):R79. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3446453/>
69. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Oohata S, Okita H, et al. Oropharyngeal dysphagia in dermatomyositis: Associations with clinical and laboratory features including autoantibodies. *PLoS One [Internet]*. 2016 May 1 [cited 2025 May 25];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27167831/>
70. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med [Internet]*. 2016 Jul 1 [cited 2025 May 25];280(1):24–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028907/>
71. Halilu F, Christopher-Stine L. Myositis-specific antibodies: Overview and clinical utilization. *Rheumatology and Immunology Research [Internet]*. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 25];3(1):1–10. Available from:

- <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.2478/rir-2022-0001/html?lang=en>
72. Fiorentino D, Casciola-Rosen L. Autoantibodies to transcription intermediary factor 1 in dermatomyositis shed insight into the cancer-myositis connection. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 Mar 23];64(2):346–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987176/>
 73. Chinoy H, Salway F, John S, Fertig N, Tait BD, Oddis C V., et al. Tumour necrosis factor-alpha single nucleotide polymorphisms are not independent of HLA class I in UK Caucasians with adult onset idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2007 Sep [cited 2025 Mar 23];46(9):1411–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17586554/>
 74. Cordel N, Dechelotte B, Jouen F, Lamb JA, Chinoy H, New P, et al. Anti-transcription intermediary factor 1-gamma IgG2 isotype is associated with cancer in adult dermatomyositis: an ENMC multinational study. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 May 25];62(4):1711–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36250907/>
 75. Rothwell S, Chinoy H, Lamb JA, Miller FW, Rider LG, Wedderburn LR, et al. Focused HLA analysis in Caucasians with myositis identifies significant associations with autoantibody subgroups. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 25];78(7):996–1002. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31138531/>
 76. Chung MP, Richardson C, Kirakossian D, Orandi AB, Saketkoo LA, Rider LG, et al. Calcinosis Biomarkers in Adult and Juvenile Dermatomyositis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 May 25];19(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234404/>
 77. Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, Betteridge ZE, North J, Ollier WER, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 May 25];60(6):1807–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479859/>
 78. Oddis C V., Medsger TA. Inflammatory myopathies. *Baillieres Clin Rheumatol* [Internet]. 1995 [cited 2025 May 25];9(3):497–514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7497535/>
 79. Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, Fiorentino D. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 25];150(7):724–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24869801/>
 80. Fu Y, Gu L, Chen J, Dai Y, Feng Q, Chen Z, et al. Severe gastrointestinal involvements in patients with adult dermatomyositis with anti-NXP2 antibody. *RMD Open* [Internet]. 2024 Jan 10 [cited 2025 May 25];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38199847/>
 81. Oldroyd AGS, Callen JP, Chinoy H, Chung L, Fiorentino D, Gordon P, et al. International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Mar 14];19(12):805–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37945774/>
 82. Landon-Cardinal O, Monseau G, Schoindre Y, Rigolet A, Champtiaux N, Hervier B, et al. Anti-Mi2 dermatomyositis revisited: pure DM phenotype with muscle fiber

- necrosis and high risk of malignancy. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2017 Oct [cited 2025 May 26];27:S153. Available from: https://www.researchgate.net/publication/320152509_Anti-Mi2_dermatomyositis_revisited_pure_DM_phenotype_with_muscle_fiber_necrosis_and_high_risk_of_malignancy
83. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis-Specific Autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 May 26];20(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637414/>
 84. Yasin SA, Schutz PW, Deakin CT, Sag E, Varsani H, Simou S, et al. Histological heterogeneity in a large clinical cohort of juvenile idiopathic inflammatory myopathy: analysis by myositis autoantibody and pathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 May 26];45(5):495–512. Available from: [/doi/pdf/10.1111/nan.12528](https://doi.org/10.1111/nan.12528)
 85. Pinal-Fernandez I, Mecoli CA, Casal-Dominguez M, Pak K, Hosono Y, Huapaya J, et al. More prominent muscle involvement in patients with dermatomyositis with anti-Mi2 autoantibodies. *Neurology* [Internet]. 2019 Nov 5 [cited 2025 May 26];93(19):e1768–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594859/>
 86. Fornaro M, Girolamo F, Cavagna L, Franceschini F, Giannini M, Amati A, et al. Severe muscle damage with myofiber necrosis and macrophage infiltrates characterize anti-Mi2 positive dermatomyositis. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 May 26];60(6):2916–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249503/>
 87. Liang L, Zhang YM, Chen H, Ye LF, Li SS, Lu X, et al. Anti-Mi-2 antibodies characterize a distinct clinical subset of dermatomyositis with favourable prognosis. *European Journal of Dermatology* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 May 26];30(2):151–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293565/>
 88. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3132–7.
 89. Gono T, Tanino Y, Nishikawa A, Kawamata T, Hirai K, Okazaki Y, et al. Two cases with autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzyme: A potential unique subset of dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1582–6.
 90. Demortier J, Vautier M, Chosidow O, Gallay L, Bessis D, Berezne A, et al. Anti-SAE autoantibody in dermatomyositis: original comparative study and review of the literature. *Rheumatology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 26];62(12):3932–9. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/62/12/3932/7100338>
 91. Albayda J, Mecoli C, Casciola-Rosen L, Danoff SK, Lin CT, Hines D, et al. A North American Cohort of Anti-SAE Dermatomyositis: Clinical Phenotype, Testing, and Review of Cases. *ACR Open Rheumatol*. 2021 May 1;3(5):287–94.
 92. Ge Y, Lu X, Shu X, Peng Q, Wang G. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts. *Sci Rep*. 2017;7(1).

93. Zuo Y, Ye L, Liu M, Li S, Liu W, Chen F, et al. Clinical significance of radiological patterns of HRCT and their association with macrophage activation in dermatomyositis. *Rheumatology* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 May 26];59(10):2829–37. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/10/2829/5739518>
94. Kurashige T. Anti-HMGCR myopathy: Clinical and histopathological features, and prognosis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 May 26];33(6):554–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456255/>
95. Selva-Ocallaghan A, Alvarado-Cardenas M, Marin A, Pinal-Fernandez I. Statins and myositis: The role of anti-HMGCR antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Dec 2;11(12):1277–9.
96. Selva-O’Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MÁ, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2018 Mar 4 [cited 2025 May 26];14(3):215–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29473763/>
97. Khoo T, Chinoy H. Anti-HMGCR immune-mediated necrotising myopathy: Addressing the remaining issues. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 May 26];22(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37884200/>
98. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Feb 1;52(1):20–33.
99. Tiniakou E. An update on the pathogenesis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2025 May;(3):192–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39943886/>
100. Kishi T, Rider LG, Pak K, Barillas-Arias L, Henrickson M, McCarthy PL, et al. Association of Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Autoantibodies With DRB1*07:01 and Severe Myositis in Juvenile Myositis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 May 26];69(7):1088–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129483/>
101. Wang L, Liu L, Hao H, Gao F, Liu X, Wang Z, et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: Clinical and histopathological features in Chinese patients. *Neuromuscular Disorders*. 2014;24(4):335–41.
102. Svensson J, Arkema E V., Lundberg IE, Holmqvist M. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study. *Rheumatology* [Internet]. 2017 May [cited 2025 May 26];56(5):802–10. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kew503>
103. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Mar 14];45(3):301–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26190563/>
104. Dobloug C, Garen T, Bitter H, Stjärne J, Stenseth G, Grøvle L, et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; Data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug 1;74(8):1551–6.

105. Ma X, Bu BT. Anti-SRP immune-mediated necrotizing myopathy: A critical review of current concepts. *Front Immunol*. 2022 Oct 13;13.
106. Bandeira M, Dourado E, Melo AT, Martins P, Fraga V, Ferraro JL, et al. Predictors of cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies. *Front Immunol*. 2023;14.
107. Binns EL, Moraitis E, Maillard S, Tansley S, McHugh N, Jacques TS, et al. Effective induction therapy for anti-SRP associated myositis in childhood: A small case series and review of the literature. *Pediatric Rheumatology [Internet]*. 2017 Oct 31 [cited 2025 May 26];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089059/>
108. Rouster-Stevens KA, Pachman LM. Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. *J Rheumatol*. 2008;35(5).
109. Pinal-Fernandez I, Ferrer-Fabregas B, Trallero-Araguas E. Tumour TIF1 mutations and loss of heterozygosity related to cancer-associated myositis. *Rheumatology*. 2018;57:388–96.
110. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Apr 1;20(4).
111. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik JJ, Danoff SK, et al. Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal Recognition Particle. *Arthritis Care Res (Hoboken) [Internet]*. 2017 Feb 1 [cited 2025 May 26];69(2):263–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111848/>
112. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis C V., Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: What progress has been made in the past 35 years? *Chest*. 2010 Dec 1;138(6):1464–74.
113. Muro Y, Yamashita Y, Koizumi H, Ogawa-Momohara M, Takeichi T, Mitsuma T, et al. Two novel anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: Autoantibodies against cysteinyl-tRNA synthetase and valyl-tRNA synthetase. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2022 Dec 1 [cited 2025 May 26];21(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36191779/>
114. Preger C, Notarnicola A, Hellström C, Wigren E, Fernandes-Cerqueira C, Kvarnström M, et al. Autoantigenic properties of the aminoacyl tRNA synthetase family in idiopathic inflammatory myopathies. *J Autoimmun [Internet]*. 2023 Jan 1 [cited 2025 May 26];134. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36470210/>
115. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Feb 1;52(1).
116. Galindo-Feria AS, Wang G, Lundberg IE. Autoantibodies: Pathogenic or epiphenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]*. 2022 Jun 1 [cited 2025 May 26];36(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810122/>
117. Marie I, Josse S, Decaux O, Diot E, Landron C, Roblot P, et al. Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2013 Jul [cited 2025 May 26];24(5):474–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375620/>
118. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with

- antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012 Aug [cited 2025 May 26];11(10):739–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326685/>
119. Vulsteke JB, Satoh M, Malyavantham K, Bossuyt X, De Langhe E, Mahler M. Anti-OJ autoantibodies: Rare or underdetected? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 May 26];18(7):658–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059843/>
 120. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K, Hasegawa M, et al. Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 3 [cited 2025 May 26];8(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23573256/>
 121. Kapoor A, Vaidyan P, Jalil B, Upaluri C. Novel case of anti-synthetase syndrome. *Eur J Rheumatol* [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2025 May 26];5(4):275–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071936/>
 122. Wu S, Xiao X, Zhang Y, Zhang X, Wang G, Peng Q. Novel endotypes of antisynthetase syndrome identified independent of anti-aminoacyl transfer RNA synthetase antibody specificity that improve prognostic stratification. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 May 26];83(6):775–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38395605/>
 123. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 2016 Jul 1;280(1):8–23.
 124. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014 [cited 2025 May 26];13(9):883–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704867/>
 125. Muro Y, Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, Mimori T, Akiyama M. Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Mar 11 [cited 2025 May 26];17(1):57. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4407870/>
 126. Rider LG, Shah M, Mamurova G, Huber AM, Rice MM, Targoff IN, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (United States)*. 2013 Jul;92(4):223–43.
 127. Plestilova L, Gheorghe K, Lundberg IE, Vincze M, Dankó K, Charles P, et al. THU0253 ANTI-PM-SCL autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2025 May 26];71(Suppl 3):240. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003496724354792>
 128. Srikantharajah D, Lloyd ME, Kiely PDW. Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment in PM/Scl antibody-associated disease: case-based review. *Rheumatol Int* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 May 26];42(2):359–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35006287/>
 129. Jacquier M, Mousson C, Rebibou JM, Lakomy D, François S, Martin L, et al. Scleroderma Renal Crisis in a Systemic Sclerosis With Anti-PM/Scl Antibodies. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 May 26];4(10):1499–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31701063/>

130. Babu AK, Mizaj Z, Thomas J, Chacko M. Clinical significance of myositis-specific and myositis-associated antibody profiles in dermatomyositis. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 May 26];14(1):55–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36776194/>
131. Júnior JG, Mugii N, Inaoka PT, Sampaio-Barros PD, Shinjo SK. Inflammatory myopathies overlapping with systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2025 May 26];41(7):1951–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35220464/>
132. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* [Internet]. 1972 [cited 2025 May 26];52(2):148–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4621694/>
133. Ge Y, Yang H, Jiang W, Tian X, Lu X, Wang G. Clinical characteristics of myositis patients with isolated anti-U1 ribonucleoprotein antibody resemble immune-mediated necrotizing myopathy. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 May 26];15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37465567/>
134. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Corse AM, Paik J, Albayda J, Casciola-Rosen L, et al. Muscular and extramuscular features of myositis patients with anti-U1-RNP autoantibodies. *Neurology* [Internet]. 2019 Mar 26 [cited 2025 May 26];92(13):E1416–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824556/>
135. Guha S, Suri D, Balan S, Janarthanan M, Agarwal M, Viswanathan V, et al. Exploring clinical features and therapeutic outcomes in Indian children with mixed connective tissue disease: A multicenter study. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 May 26];27(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38925615/>
136. Wesner N, Uruha A, Suzuki S, Mariampillai K, Granger B, Champtiaux N, et al. Anti-RNP antibodies delineate a subgroup of myositis: A systematic retrospective study on 46 patients. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 May 26];19(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918028/>
137. Leclair V, Galindo-Feria AS, Rothwell S, Kryštofková O, Zargar SS, Mann H, et al. Distinct HLA associations with autoantibody-defined subgroups in idiopathic inflammatory myopathies. *EBioMedicine* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jun 1];96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37769433/>
138. Ghirardello A, Gatto M, Franco C, Zanatta E, Padoan R, Ienna L, et al. Detection of Myositis Autoantibodies by Multi-Analytic Immunoassays in a Large Multicenter Cohort of Patients with Definite Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Diagnostics* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 May 26];13(19). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37835823/>
139. Pepper E, Vilar L, Ward IM. Clinical Characteristics and Prognostic Value of Ro52/SSA Antibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 May 26];29(7):347–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37748434/>
140. Pina Cruellas MG, Trindade Viana V dos S, Levy-Neto M, Carlos de Souza FH, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and

- their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics*. 2013 Jul;68(7):909–14.
141. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. *Journal of Rheumatology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 May 26];44(7):1051–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28461650/>
 142. Sreevilasan SK, Devarasetti P, Narahari NK, Desai A, Rajasekhar L. Clinical profile and treatment outcomes in antisynthetase syndrome: A tertiary centre experience. *Rheumatol Adv Pract* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 May 26];5(Suppl 2):II10–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755025/>
 143. Bauhammer J, Blank N, Max R, Lorenz HM, Wagner U, Krause D, et al. Rituximab in the treatment of jo1 antibody-associated antisynthetase syndrome: Anti-Ro52 positivity as a marker for severity and treatment response. *Journal of Rheumatology* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 May 26];43(8):1566–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27252419/>
 144. Shao C, Sun Y, Huang H, Zhang Z, Pan R, Xu K, et al. Myositis specific antibodies are associated with isolated anti-Ro-52 associated interstitial lung disease. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 26];61(3):1083–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34128956/>
 145. Dalakas M. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Medicale*. 2011 Apr;40(4).
 146. Dalakas M. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Jun 1];37(3):226–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21155862/>
 147. Dalakas M. Inflammatory Muscle Diseases | *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;(372):1734–47.
 148. Femia AN, Vleugels RA, Callen JP. Cutaneous dermatomyositis: An updated review of treatment options and internal associations. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Jun 1];14(4):291–313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23754636/>
 149. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population-based study. *Lancet*. 2001 Jan 13;357(9250):96–100.
 150. Chen YJ, Wu CY, Huang YL, Wang CB, Shen JL, Chang YT. Cancer risks of dermatomyositis and polymyositis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010 Apr 16 [cited 2025 Mar 14];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398365/>
 151. Anyanwu CO, Fiorentino DF, Chung L, Dzuong C, Wang Y, Okawa J, et al. Validation of the cutaneous dermatomyositis disease area and severity index: characterizing disease severity and assessing responsiveness to clinical change. *Br J Dermatol*. 2015 Oct 1;173(4):969–74.
 152. Tiao J, Feng R, Bird S, Choi JK, Dunham J, George M, et al. The reliability of the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI) among dermatologists, rheumatologists and neurologists. *British Journal of Dermatology*. 2017 Feb 1;176(2):423–30.

153. Tiao J, Feng R, Berger EM, Brandsema JF, Coughlin CC, Khan N, et al. Evaluation of the reliability of the Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index and the Cutaneous Assessment Tool–Binary Method in juvenile dermatomyositis among paediatric dermatologists, rheumatologists and neurologists. *British Journal of Dermatology*. 2017 Oct 1;177(4):1086–92.
154. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: A quantitative study. *Ann Neurol*. 1990;27(4):343–56.
155. Dalakas MC. Progress in inflammatory myopathies: Good but not good enough. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jun 1];70(5):569–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309448/>
156. Lundberg IE, De Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Jun 1];14(5):269–78. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2018.41>
157. Lampe JB, Gossrau G, Kempe A, Füssel M, Schwurack K, Schröder R, et al. Analysis of HLA class I and II alleles in sporadic inclusion-body myositis. *J Neurol* [Internet]. 2003 Nov [cited 2025 Jun 1];250(11):1313–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-003-0204-3>
158. Benjamin Larman H, Salajegheh M, Nazareno R, Lam T, Sauld J, Steen H, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 Jun 1];73(3):408–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596012/>
159. Pluk H, Van Hoeve BJA, Van Dooren SHJ, Stammen-Vogelzangs J, Van Der Heijden A, Schelhaas HJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013 Mar;73(3):397–407.
160. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. V: Identification and quantitation of T8+ cytotoxic and T8+ suppressor cells. *Ann Neurol* [Internet]. 1988 [cited 2025 Jun 1];23(5):493–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2968776/>
161. Montagne JM, Zheng XA, Pinal-Fernandez I, Milisenda JC, Christopher-Stine L, Lloyd TE, et al. Ultra-Efficient Short Read Sequencing of T Cell Receptor Repertoires. *bioRxiv* [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2025 Jun 1];494062. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/494062v3>
162. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, Kristensen T, Dorfman DM. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain*. 2016 May 1;139(5):1348–60.
163. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 1;7(1).
164. Dubourg O, Wanschitz J, Maisonobe T, Béhin A, Allenbach Y, Herson S, et al. Diagnostic value of markers of muscle degeneration in sporadic inclusion body myositis. *Acta Myologica* [Internet]. 2011 Oct [cited 2025 Jun 1];30(2):103. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3235833/>
165. Girolamo F, Lia A, Annese T, Giannini M, Amati A, D'Abbicco D, et al. Autophagy markers LC3 and p62 accumulate in immune-mediated necrotizing myopathy. *Muscle Nerve*. 2019 Sep 1;60(3):315–27.

166. Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases. *Neurology*. 2020 Jul 7;95(1):70–8.
167. Mammen AL. Autoimmune myopathies: Autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2011 May;7(6):343–54.
168. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl- coenzyme a reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Aug [cited 2025 Jun 1];64(8):1233–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422616/>
169. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis C V. Anti-Signal Recognition Particle Autoantibody in Patients with and Patients Without Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Jan [cited 2025 Jun 1];50(1):209–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730618/>
170. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: Case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 May 13 [cited 2025 Jun 1];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25963141/>
171. Hengstman GJD, Ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: Marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Dec [cited 2025 Jun 1];65(12):1635–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16679430/>
172. Hallowell RW, Danoff SK. Diagnosis and Management of Myositis-Associated Lung Disease. Vol. 163, *Chest*. Elsevier Inc.; 2023. p. 1476–91.
173. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):109–29.
174. Aguila LA, Lopes MRU, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos De Souza FH, Borba EF, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jun 1];33(8):1093–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24989017/>
175. Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: Clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2007 Aug [cited 2025 Jun 1];6(7):432–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17643929/>
176. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HLC, Bernstein RM, Hughes JMB, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *QJM*. 1990;77(1):1019–38.
177. Zanframundo G, Faghihi-Kashani S, Scirè CA, Bonella F, Corte TJ, Doyle TJ, et al. Defining anti-synthetase syndrome: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2022 [cited 2025 Jun 1];40(2):309. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10411341/>
178. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *European Respiratory Review*. 2015 Jun 1;24(136):216–38.

179. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011 Jan;37(1):100–9.
180. Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: A distinct disease spectrum. *J Scleroderma Relat Disord* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jun 1];5(3):178–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35382516>
181. Wells M, Alawi S, Thin KYM, Gunawardena H, Brown AR, Edey A, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis of antisynthetase syndrome. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 Sep 14 [cited 2025 Jun 1];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36186825/>
182. Chua F, Higton AM, Colebatch AN, O'reilly K, Grubnic S, Vlahos I, et al. Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease: Ethnicity differences and lung function trends in a British cohort. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012 Oct;51(10):1870–6.
183. Ji SY, Zeng FQ, Guo Q, Tan GZ, Tang HF, Luo YJ, et al. Predictive factors and unfavourable prognostic factors of interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis: A retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Mar 5;123(5):517–22.
184. 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 Rheum*. 2011 Nov;63(11):3439–47.
185. Laporte A, Mariampillai K, Allenbach Y, Pasi N, Donciu V, Toledano D, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: CT characteristics of interstitial lung disease and their association(s) with myositis-specific autoantibodies. *Eur Radiol*. 2022 May 1;32(5):3480–9.
186. Chen JJ, Jan Wu YJ, Lin CW, Fan KW, Luo SF, Ho HH, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(6):639–46.
187. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. *Journal of Rheumatology*. 2017 Jul 1;44(7):1051–7.
188. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Hashimoto D, Nakamura Y, et al. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2014 Jun 6;9(6).
189. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Internal Medicine*. 2010;49(5):361–9.
190. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Landron C, Roblot P, et al. Outcome of anti-PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Presse Medicale*. 2013;42(6 PART1).
191. Marie I, Hatron PY, Cherin P, Hachulla E, Diot E, Vittecoq O, et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 8;15(5).
192. Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):800–8.

193. Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, Yoo B, Bum Seo J, Kitaichi M, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1761–9.
194. Lee CS, Chen TL, Tzen CY, Lin FJ, Peng MJ, Wu CL, et al. Idiopathic inflammatory myopathy with diffuse alveolar damage. *Clin Rheumatol*. 2002 Sep;21(5):391–6.
195. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar;63(3):297–301.
196. Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Iwasawa T, Otoshi R, Aiko N, et al. Predictive factors for the long-term deterioration of pulmonary function in interstitial lung disease associated with anti-Aminoacyl-tRNA synthetase antibodies. *Respiration*. 2018 Oct 1;96(3):210–21.
197. Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R, Paik J, Albayda J, Mammen AL, et al. Assessment of Mortality in Autoimmune Myositis With and Without Associated Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2016 Oct 1;194(5):733–7.
198. Fidler L, Doubelt I, Kandel S, Fisher JH, Mittoo S, Shapera S. Screening for Myositis Antibodies in Idiopathic Interstitial Lung Disease. *Lung*. 2019 Jun 15;197(3):277–84.
199. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of antisynthetase antibodies specificities on antisynthetase syndrome clinical spectrum time course. *J Clin Med*. 2019 Nov 1;8(11).
200. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):227–32.
201. Misra AK, Wong NL, Healey TT, Lally E V., Shea BS. Interstitial lung disease is a dominant feature in patients with circulating myositis-specific antibodies. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec 1;21(1).
202. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, Du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A call for clarification. *Chest [Internet]*. 2010 Aug 1 [cited 2025 Jun 1];138(2):251–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682528/>
203. Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1;176(7):691–7.
204. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: A distinct entity. *Chest [Internet]*. 2011 [cited 2025 Jun 1];140(5):1292–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21565966/>
205. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal*. 2015 Oct 1;46(4):976–87.
206. Takato H, Waseda Y, Watanabe S, Inuzuka K, Katayama N, Ichikawa Y, et al. Pulmonary manifestations of anti-ARS antibody positive interstitial pneumonia- With or without PM/DM. *Respir Med [Internet]*. 2013 Jan [cited 2025 Jun 1];107(1):128–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23137883/>
207. Hervier B, Benveniste O. Clinical heterogeneity and outcomes of antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Aug;15(8).

208. Andersen CU, Mellekjær S, Hilberg O, Nielsen-Kudsk JE, Simonsen U, Bendstrup E. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Jun 2];106(6):875–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425136/>
209. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1340–9.
210. King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Sep 1;25(5):459–67.
211. Kalluri M, Sahn SA, Oddis C V., Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody: Cohort study and review of the literature. *Chest*. 2009 Jun 1;135(6):1550–6.
212. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, Adoue D, Lauque D, Audrain M, et al. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):972–6.
213. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Internal Medicine*. 2010;49(5):361–9.
214. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, Kubo T, Hosono Y, Aihara K, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2013 May;107(5):745–52.
215. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, Nakazono T, Satoh T, Fukuno Y, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008;35(2).
216. Ye S, Chen XX, Lu XY, Wu MF, Deng Y, Huang WQ, et al. Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2007 Oct;26(10):1647–54.
217. Le Goff B, Chérin P, Cantagrel A, Gayraud M, Hachulla E, Laborde F, et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009 Jan 15;61(1):108–18.
218. Ning Y, Yang G, Sun Y, Chen S, Liu Y, Shi G. Efficiency of Therapeutic Plasma-Exchange in Acute Interstitial Lung Disease, Associated With Polymyositis/Dermatomyositis Resistant to Glucocorticoids and Immunosuppressive Drugs: A Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Nov 5;6.
219. Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Suzuki M. Pneumomediastinum in dermatomyositis: Association with cutaneous vasculopathy. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(5):372–6.
220. Flashner BM, VanderLaan PA, Nurhussien L, Rice MB, Hallowell RW. Pulmonary histopathology of interstitial lung disease associated with antisynthetase antibodies. *Respir Med* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jun 2];191. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864634/>
221. Liu H, Xie S, Liang T, Ma L, Sun H, Dai H, et al. Prognostic factors of interstitial lung disease progression at sequential HRCT in anti-synthetase syndrome. *Eur Radiol*. 2019 Oct 1;29(10):5349–57.

222. Zhang L, Wu G, Gao D, Liu G, Pan L, Ni L, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2025 Jun 2];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171228/>
223. Sato Y, Otsuka K, Tamai K, Ono Y, Hamaguchi Y, Tomii K. An atypical clinical course of Anti-MDA5 antibody-positive interstitial lung disease in a patient with three deteriorations in 9 years. *Internal Medicine* [Internet]. 2017 [cited 2025 Jun 2];56(3):341–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28154280/>
224. Oppenheim H. Zur dermatomyositis, . *Berl Klin Wochenschrift*. 1899;36:805–7.
225. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis – treatment and prognosis: A STUDY OF 107 PATIENTS. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1982 [cited 2025 Jun 2];65(4):280–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7102257/>
226. Oka M, Raasakka T. Cardiac involvement in polymyositis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 1978 [cited 2025 Jun 2];7(4):203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/734377/>
227. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar;25(2):234–9.
228. Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: Morbidity and mortality. *Rheumatology*. 2002;41(1):22–6.
229. 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. *Intern Med J* [Internet]. 2012 Feb [cited 2025 Jun 2];42(2):191–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118413/>
230. Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-Term Survival of Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies According to Clinical Features: A Longitudinal Study of 162 Cases. *Medicine*. 2004 Jan;83(1):35–42.
231. Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava J, Sanchez L, Rosas E, Suarez-Almazor M, Ramos-Remus C. Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 1996 Jul [cited 2025 Jun 2];14(4):373–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8871835/>
232. Taylor AJ, Wortham DC, Robert Burge J, Rogan KM. The heart in polymyositis: a prospective evaluation of 26 patients. *Clin Cardiol*. 1993;16(11):802–8.
233. Stern R. ECG Abnormalities in Polymyositis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1984 Nov 1 [cited 2025 Jun 1];144(11):2185. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1984.04400020097015>
234. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1986;15(3):168–78.
235. Kalluri M, Oddis C V. Pulmonary Manifestations of the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Clin Chest Med*. 2010 Sep 1;31(3):501–12.
236. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2011 May 5;148(3):261–70.
237. Rai SK, Choi HK, Sayre EC, Antonio Aviña-Zubieta J. Risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in adults with polymyositis and dermatomyositis: A general

- population-based study. *Rheumatology (United Kingdom)* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Jun 2];55(3):461–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424835/>
238. Riemekasten G, Opitz C, Audring H, Barthelmes H, Meyer R, Hiepe F, et al. Beware of the heart: The multiple picture of cardiac involvement in myositis. *Rheumatology* [Internet]. 1999 [cited 2025 Jun 2];38(11):1153–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10556273/>
 239. Denbow CE, Lie JT, Tancredi RG, Bunch TW. Cardiac involvement in polymyositis: a clinicopathologic study of 20 autopsied patients. *Arthritis Rheum*. 1979;22(10):1088–92.
 240. Haupt HM, Hutchins GM. The heart and cardiac conduction system in polymyositis-dermatomyositis: a clinicopathologic study of 16 autopsied patients. *Am J Cardiol*. 1982;50(5):998–1006.
 241. Mavrogeni S, Douskou M, Manoussakis MN. Contrast-Enhanced CMR Imaging Reveals Myocardial Involvement in Idiopathic Inflammatory Myopathy Without Cardiac Manifestations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Dec;4(12):1324–5.
 242. Mavrogeni S, Bratis K, Karabela G, Stavropoulos E, Sfendouraki E, Kolovou G. Myocarditis during acute inflammatory myopathies: Evaluation using clinical criteria and cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Mar 20 [cited 2025 Jun 2];164(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022085/>
 243. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 Jun 2];6(5):833–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24046380/>
 244. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 May [cited 2025 Jun 2];69(5):798–806. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413568/>
 245. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* [Internet]. 2002 Jan 15 [cited 2025 Jun 2];105(2):224–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790705/>
 246. Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, Eggebrecht H, Schmermund A, Bruder O, et al. Myocardial late enhancement in contrast-enhanced cardiac MRI: Distinction between infarction scar and non-infarction-related disease. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 2005 [cited 2025 Jun 2];184(5):1420–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15855089/>
 247. Buchpiguel CA, Roizemblatt S, Pastor EH, Hironaka FH, Cossermelli W. Cardiac and skeletal muscle scintigraphy in dermato- and polymyositis: clinical implications. *Eur J Nucl Med*. 1996;23(2):199–203.
 248. Diederichsen LP, Simonsen JA, Diederichsen AC, Hvidsten S, Hougaard M, Junker P, et al. Cardiac Abnormalities in Adult Patients With Polymyositis or Dermatomyositis as Assessed by Noninvasive Modalities. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jul 1;68(7):1012–20.

249. Gottdiener JS, Sherber HS, Hawley RJ, Engel WK. Cardiac manifestations in polymyositis. *Am J Cardiol* [Internet]. 1978 [cited 2025 Jun 2];41(7):1141–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/665523/>
250. Schwartz T, Sanner H, Husebye T, Flatø B, Sjaastad I. Cardiac dysfunction in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):766–71.
251. Schwartz T, Sanner H, Gjesdal O, Flatø B, Sjaastad I. In juvenile dermatomyositis, cardiac systolic dysfunction is present after long-term follow-up and is predicted by sustained early skin activity. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1805–10.
252. Sallum AME, Pivato FCMM, Doria-Filho U, Aikawa NE, Liphaus BL, Marie SKN, et al. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2008 [cited 2025 Jun 2];84(1):68–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18185899/>
253. Labirua-Iturburu A, Selva-O’Callaghan A, Vincze M, Dankó K, Vencovsky J, Fisher B, et al. Anti-PL-7 (Anti-Threonyl-tRNA synthetase) Antisynthetase syndrome: Clinical manifestations in a series of patients from a european multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (United States)*. 2012 Jul;91(4):206–11.
254. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F, et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome: results from an international retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug 1;94(32):e1144.
255. Labeit B, Pawlitzki M, Ruck T, Muhle P, Claus I, Suntrup-Krueger S, et al. The Impact of Dysphagia in Myositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Jun 2];9(7):2150. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7408750/>
256. Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterology and Motility*. 2017 Nov 1;29(11).
257. Shaw SM, Martino R. The normal swallow: Muscular and neurophysiological control. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013 Dec;46(6):937–56.
258. Dziewas R, auf dem Brinke M, Birkmann U, Bräuer G, Busch K, Cerra F, et al. Safety and clinical impact of FEES – Results of the FEES-registry. *Neurol Res Pract*. 2019;(1).
259. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, Clavé P, Hamdy S, Heppner HJ, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons – from pathophysiology to adequate intervention: A review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging*. 2016 Feb 23;11:189–208.
260. Weitoft T. Occurrence of polymyositis in the county of Gavleborg, Sweden. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(2):104–6.
261. Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurological Sciences*. 2012 Aug;33(4):765–70.
262. Furst DE, Amato AA, Iorga ŞR, Gajria K, Fernandes AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve*. 2012 May;45(5):676–83.

263. Yu KH, See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chou MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Feb;65(2):244–50.
264. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Bélisle P, Boivin JF, Banerjee D, et al. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: Age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1192–6.
265. Barnabe C, Joseph L, Bélisle P, Labrecque J, Barr SG, Fritzler MJ, et al. Prevalence of autoimmune inflammatory myopathy in the first nations population of Alberta, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Nov;64(11):1715–9.
266. Hengstman GJD, Van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, Van Engelen BGM. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):141–2.
267. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, Oddis C V., Medsger TA, Reveille JD, et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2499–504.
268. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: An international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):30–9.
269. Khoo T, Lilleker JB, Thong BYH, Leclair V, Lamb JA, Chinoy H. Epidemiology of the idiopathic inflammatory myopathies. *Nature Reviews Rheumatology* 2023 19:11 [Internet]. 2023 Oct 6 [cited 2025 Jun 2];19(11):695–712. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41584-023-01033-0>
270. Bronner IM, Van Der Meulen MFG, De Visser M, Kalmijn S, Van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1456–61.
271. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39(3):205–15.
272. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg I, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2025 Mar 14];77(1):40–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814428/>
273. Miller FW, Chen W, O’Hanlon TP, Cooper RG, Vencovsky J, Rider LG, et al. Genome-wide association study identifies HLA 8.1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes Immun* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Mar 14];16(7):470–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291516/>
274. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Sanoudou D, Tawil R, et al. Interferon- α/β -mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol*. 2005 May;57(5):664–78.
275. Greenberg SA, Sanoudou D, Haslett JN, Kohane IS, Kunkel LM, Beggs AH, et al. Molecular profiles of inflammatory myopathies. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1170–82.
276. Rigolet M, Hou C, Baba Amer Y, Aouizerate J, Periou B, Gherardi RK, et al. Distinct interferon signatures stratify inflammatory and dysimmune myopathies. *RMD Open*. 2019 Feb 1;5(1).

277. Amici DR, Pinal-Fernandez I, Mázala DAG, Lloyd TE, Corse AM, Christopher-Stine L, et al. Calcium dysregulation, functional calpainopathy, and endoplasmic reticulum stress in sporadic inclusion body myositis. *Acta Neuropathol Commun*. 2017 Mar 22;5(1):24.
278. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Derfoul A, Pak K, Plotz P, Miller FW, et al. Identification of distinctive interferon gene signatures in different types of myositis. *Neurology*. 2019 Sep 17;93(12):E1193–204.
279. Gaidt MM, Morrow A, Fairgrieve MR, Karr JP, Yosef N, Vance RE. Self-guarding of MORC3 enables virulence factor-triggered immunity. *Nature* [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2025 Jun 2];600(7887):138–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34759314/>
280. Ferri F, Parcelier A, Petit V, Gallouet AS, Lewandowski D, Dalloz M, et al. TRIM33 switches off Ifnb1 gene transcription during the late phase of macrophage activation. *Nat Commun*. 2015 Nov 23;6.
281. Musai J, Mammen AL, Pinal-Fernandez I. Recent Updates on the Pathogenesis of Inflammatory Myopathies. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jun 2];26(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39316320/>
282. Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2000 [cited 2025 Jun 2];12(6):482–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11092196/>
283. O’Hanlon TP, Carrick DM, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, Gao X, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: Distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in Caucasians. *Medicine*. 2005 Nov;84(6):338–49.
284. Khoo T, Lilleker JB, Thong BYH, Leclair V, Lamb JA, Chinoy H. Epidemiology of the idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Nov 1;19(11):695–712.
285. Rothwell S, Lamb JA, Chinoy H. New developments in genetics of myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Oct 1;28(6):651–6.
286. Reales G, Amos CI, Benveniste O, Chinoy H, De Bleecker J, De Paepe B, et al. Discovery of new myositis genetic associations through leveraging other immune-mediated diseases. *Human Genetics and Genomics Advances* [Internet]. 2024 Oct 10 [cited 2025 Jun 2];5(4):100336. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666247724000769>
287. Nojima T, Hirakata M, Sato S, Fujii T, Suwa A, Mimori T, et al. A case of polymyositis associated with hepatitis B infection. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:86–8.
288. Dalakas MC, Rakocevic G, Shatunov A, Goldfarb L, Raju R, Salajegheh M. Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: Four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol*. 2007 May;61(5):466–75.
289. Matsuura E, Umehara F, Nose H, Higuchi I, Matsuoka E, Izumi K, et al. Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: Eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008 Jan;67(1):41–9.

290. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, Dimachkie MM, Reveille JD. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: A longitudinal study of outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2003 Apr 15;49(2):172–8.
291. Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Tsuburaya RS, Yonekawa T, Nonaka I, et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology [Internet]*. 2016 Jan 19 [cited 2025 Jun 2];86(3):211–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26683644/>
292. Lyon M, Bloch D, Hollack P, Fries JF. Predisposing factors in polymyositis-dermatomyositis: results of a nationwide survey. 1989 Sep [cited 2025 Jun 2];16(9):1218–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2810279/>
293. Svensson J, Holmqvist M, Lundberg IE, Arkema E V. Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: A population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 1;76(11):1803–8.
294. Aggarwal Rohit, Oddis CV. Managing myositis : a practical guide. 2020;374.
295. Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW. Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune muscle disease. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug 1;48(8):2285–93.
296. Dourmishev LA, Meffert H, Piazena H. Dermatomyositis: Comparative studies of cutaneous photosensitivity in lupus erythematosus and normal subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed [Internet]*. 2004 Oct [cited 2025 Jun 2];20(5):230–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379871/>
297. Mamyrova G, Rider LG, Ehrlich A, Jones O, Pachman LM, Nickeson R, et al. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017 Aug 1;56(8):1342–7.
298. Aguilar-Vazquez A, Chavarria-Avila E, Pizano-Martinez O, Ramos-Hernandez A, Andrade-Ortega L, Rubio-Arellano ED, et al. Geographical Latitude Remains as an Important Factor for the Prevalence of Some Myositis Autoantibodies: A Systematic Review. *Front Immunol [Internet]*. 2021 Apr 22 [cited 2025 Jun 2];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968081/>
299. Che WI, Lundberg IE, Holmqvist M. Environmental Risks for Inflammatory Myopathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America [Internet]*. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jun 2];48(4):861–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889857X22000473?via%3Dihub>
300. Parks CG, Wilkerson J, Rose KM, Faiq A, Noroozi Farhadi P, Long CS, et al. Association of Ultraviolet Radiation Exposure With Dermatomyositis in a National Myositis Patient Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Nov 1;72(11):1636–44.
301. Burd CJ, Kinyamu HK, Miller FW, Archer TK. UV radiation regulates Mi-2 through protein translation and stability. *Journal of Biological Chemistry*. 2008 Dec 12;283(50):34976–82.
302. Scalabrini JC, Schiffenbauer AI, Farhadi PN, Volochayev R, Bayat N, Jansen A, et al. Environmental factors associated with juvenile idiopathic inflammatory myopathy clinical and serologic phenotypes. *Pediatric Rheumatology*. 2022 Dec 1;20(1).

303. Goldman JA. Connective Tissue Disease in People Exposed to Organic Chemical Solvents. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 1996;2(4):185–90. Available from: <https://newapp.readcube.com/library/8e213e1c-9616-402d-b30e-73dc854b4371/item/6658e531-7c6a-4602-99e5-3e525c8cf424>
304. Koeger AC, Lang T, Alcaix D, Milleron B, Rozenberg S, Chaibi P, et al. Silica-associated connective tissue disease: A study of 24 cases. *Medicine* [Internet]. 1995 [cited 2025 Jun 2];74(5):221–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7565064/>
305. Blanc PD, Järnholm B, Torén K. Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Jun 2];128(10):1094–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26007670/>
306. Ying D, Schmajuk G, Trupin L, Blanc PD. Inorganic Dust Exposure During Military Service as a Predictor of Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Conditions. *ACR Open Rheumatol*. 2021 Jul 1;3(7):466–74.
307. Labirua-Iturburu A, Selva-O’Callaghan A, Zock JP, Orriols R, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Occupational exposure in patients with the antisynthetase syndrome. *Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):221–5.
308. Campos G, Eisenreich M, Lopes L, D’Avila R, do Prado A, Bredemeier M. Antisynthetase syndrome after acute massive inhalation of wood and paint dust. *Scand J Rheumatol*. 2016 Sep 2;45(5):425–6.
309. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, Glaser MS, Jaber N, Hall C, et al. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in world trade center rescue/recovery workers. *Arthritis and Rheumatology*. 2015 May 1;67(5):1369–76.
310. Selva-O’Callaghan A, Labirua-Iturburu A, Pinal-Fernandez I. Antisynthetase antibodies in World Trade Center rescue and recovery workers with inflammatory myositis: comment on the article by Webber et al. *Arthritis and Rheumatology*. 2015;67(10):2791.
311. Kawassaki AM, Kairalla RA, Carvalho CRR, Costa AN. Hypersensitive Pneumonitis: A Trigger Of Autoimmunity In Inflammatory Myositis - A Case Series. *American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts* [Internet]. 2010 May [cited 2025 Jun 3];A6020–A6020. Available from: [/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A6020?download=true](https://doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A6020?download=true)
312. Azali P, Helmers SB, Kockum I, Olsson T, Alfredsson L, Charles PJ, et al. Low serum levels of vitamin D in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):512–6.
313. Yu Z, Cheng H, Liang Y, Ding T, Yan C, Gao C, et al. Decreased Serum 25-(OH)-D Level Associated With Muscle Enzyme and Myositis Specific Autoantibodies in Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Apr 15 [cited 2025 Jun 3];12:642070. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8082096/>
314. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, New P, Vincze M, Zilahi E, et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult

- idiopathic inflammatory myopathies: A European-wide case study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):961–5.
315. Griger Z, Csige I, Vincze M, Szollosi L, Charles PJ, Dankó K. AB0846 Smoking and alcohol consumption may increase the development of anti-jo-1 antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2025 Jun 3];71(Suppl 3):687. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003496724374886>
 316. Schiffenbauer A, Faghihi-Kashani S, O'Hanlon TP, al. et. The effect of cigarette smoking on the clinical and serological phenotypes of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:504–12.
 317. Zhu Y, Chiang CW, Wang L, Brock G, Milks MW, Cao W, et al. A multistate transition model for statin-induced myopathy and statin discontinuation. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 Oct 1;10(10):1236–44.
 318. Wu Y, Lach B, Provias JP, Tarnopolsky MA, Baker SK. Statin-associated Autoimmune Myopathies: A Pathophysiologic Spectrum. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2014 Oct 20;41(5):638–47.
 319. Borges IBP, Silva MG, Misse RG, Shinjo SK. Lipid-lowering agent-triggered dermatomyositis and polymyositis: a case series and literature review. *Rheumatol Int*. 2018 Feb 1;38(2):293–301.
 320. Caughey GE, Gabb GM, Ronson S, Ward M, Beukelman T, Hill CL, et al. Association of statin exposure with histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis in an Australian population. *JAMA Intern Med*. 2018 Sep 1;178(9):1210–22.
 321. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2757–66.
 322. Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, Murata KY, Kurashige T, Ikawa M, et al. Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase autoantibodies an observational study in Japan. *Medicine (United States)*. 2015 Jan 1;94(4).
 323. Ge Y, Lu X, Peng Q, Shu X, Wang G. Clinical characteristics of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase antibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies. *PLoS One*. 2015 Oct 28;10(10).
 324. Wang TH, Lin TF. Monascus Rice Products. *Adv Food Nutr Res*. 2007;53:123–59.
 325. Barbacki A, Fallavollita SA, Karamchandani J, Hudson M. Immune-mediated necrotizing myopathy and dietary sources of statins. *Ann Intern Med*. 2018 Jun 19;168(12):893–4.
 326. Caughey GE, Gabb GM, Ronson S, Ward M, Beukelman T, Hill CL, et al. Association of Statin Exposure With Histologically Confirmed Idiopathic Inflammatory Myositis in an Australian Population. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Jun 3];178(9):1224–30. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2687990>
 327. Rider LG, Farhadi PN, Bayat N, al. et. Infections and medications associated with onset of myositis in myovision, a national myositis patient registry. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69.

328. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, Rojana-Udomsart A, Mastaglia F, Blumbergs P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve*. 2015 Aug 1;52(2):196–203.
329. Kanth R, Shah MS, Flores RM. Statin-Associated polymyositis following omeprazole treatment. *Clin Med Res*. 2013;11(2):91–5.
330. Sailler L, Pereira C, Bagheri A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Arlet P, et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: A 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):614–9.
331. Toquet S, Granger B, Uzunhan Y, al. et. The seasonality of Dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: An argument for a respiratory viral trigger. *Autoimmun Rev*. 2021;20.
332. Nishina N, Sato S, Masui K, Gono T, Kuwana M. Seasonal and residential clustering at disease onset of anti-MDA5-associated interstitial lung disease. *RMD Open*. 2020 Jun 6;6(2).
333. Woodman R, Hakendorf P, Limaye V. Seasonality of birth patterns in an Australian cohort of patients with biopsy-confirmed idiopathic inflammatory myopathy. *Intern Med J*. 2016 May 1;46(5):619–21.
334. So H, Shen Y, Wong TLV, al. et. Seasonal variation in idiopathic inflammatory myopathies incidence and presentation: A retrospective study in Beijing and Hong Kong. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1601–2.
335. Rath B, Conrad T, Myles P, al. et. Influenza and other respiratory viruses: standardizing disease severity in surveillance and clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:545–68.
336. Mania P, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Evidence for seasonal variation in polymyositis. *Neuroepidemiology*. 1989;8(5):262–5.
337. Symmons DPM, Sills JA, Davis SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: Results from a nation-wide study. *Rheumatology*. 1995 Aug;34(8):732–6.
338. Kwa MC, Silverberg JI, Ardan K. Inpatient burden of juvenile dermatomyositis among children in the United States. *Pediatric Rheumatology*. 2018 Nov 13;16(1).
339. Kwa MC, Ardan K, Laumann AE, Silverberg JI. Predictors of Hospitalization, Length of Stay, and Cost of Care Among Adults With Dermatomyositis in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Sep 1;69(9):1391–9.
340. Sarkar K, Weinberg CR, Oddis CV, al. et. Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2433–8.
341. Leff RL, Burgess SH, Miller FW, Love LA, Targoff IN, Dalakas MC, et al. Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy in patients with anti-Jo-1 and anti-signal recognition particle autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 1991;34(11):1391–6.
342. Phillips BA, Zilko PJ, Garlepp MJ, Mastaglia FL. Seasonal occurrence of relapses in inflammatory myopathies: A preliminary study. *J Neurol*. 2002;249(4):441–4.
343. Habers GEA, Huber AM, Mamyrova G, Targoff IN, O’Hanlon TP, Adams S, et al. Association of Myositis Autoantibodies, Clinical Features, and Environmental Exposures at Illness Onset with Disease Course in Juvenile Myositis. *Arthritis and Rheumatology*. 2016 Mar 1;68(3):761–8.

344. Vegosen LJ, Weinberg CR, O'Hanlon TP, Targoff IN, Miller FW, Rider LG. Seasonal birth patterns in myositis subgroups suggest an etiologic role of early environmental exposures. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2719–28.
345. Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, Benros ME. Infections as risk factor for autoimmune diseases – A nationwide study. *J Autoimmun.* 2016 Nov 1;74:176–81.
346. Kalinova D, Todorova E, Kyurkchiev D, Rashkov R. AB0493 Association between antiviral igm antibodies and myositis autoantibodies in patients with autoimmune myositis in bulgarian population. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(Suppl 3):A939.2-A939.
347. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: Are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:567–77.
348. Megremis S, Walker TDJ, He X, O'Sullivan J, Ollier WER, Chinoy H, et al. Analysis of human total antibody repertoires in TIF1γ autoantibody positive dermatomyositis. *Commun Biol [Internet].* 2021 Dec 1 [cited 2025 Jun 2];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33772100/>
349. Fasth AER, Dastmalchi M, Rahbar A, Salomonsson S, Pandya JM, Lindroos E, et al. T Cell Infiltrates in the Muscles of Patients with Dermatomyositis and Polymyositis Are Dominated by CD28null T Cells. *The Journal of Immunology.* 2009 Oct 1;183(7):4792–9.
350. Okada Y, Izumi R, Hosaka T, Watanabe S, Shijo T, Hatchome N, et al. Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis developed after COVID-19 manifesting as type I interferonopathy. *Rheumatology (United Kingdom).* 2022 Apr 1;61(4):E90–2.
351. Borges NH, Godoy TM, Kahlow BS. Onset of dermatomyositis in close association with COVID-19 - A first case reported. *Rheumatology (United Kingdom).* 2021 Oct 1;60(SI):SI96.
352. Keshtkarjahromi M, Chhetri S, Balagani A, Tayyab U ul BB, Haas CJ. Macrophage activation syndrome in MDA5 antibody-positive dermatomyositis and COVID-19 infection. *BMC Rheumatol.* 2021 Dec 1;5(1).
353. Shimizu H, Matsumoto H, Sasajima T, Suzuki T, Okubo Y, Fujita Y, et al. New-onset dermatomyositis following COVID-19: A case report. *Front Immunol.* 2022 Oct 24;13.
354. Dalal F, Dalal H, McNew G. COVID-19-Induced Sporadic Inclusion Body Myositis. *Cureus.* 2022 Oct 28;
355. Giannini M, Ohana M, Nespola B, Zanframundo G, Geny B, Meyer A. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: what can we learn for better care? *European Respiratory Journal.* 2020;56(3).
356. Gokhale Y, Patankar A, Holla U, Shilke M, Kalekar L, Karnik ND, et al. Dermatomyositis during COVID-19 Pandemic (A Case Series): Is there a Cause Effect Relationship? *J Assoc Physicians India [Internet].* 2020;68(11):20–4. Available from: <https://newapp.readcube.com/library/8e213e1c-9616-402d-b30e-73dc854b4371/item/6f38e0a4-e339-42b0-8ac2-fe2a634734de>
357. Holzer MT, Krusche M, Ruffer N, Haberstock H, Stephan M, Huber TB, et al. New-onset dermatomyositis following SARS-CoV-2 infection and vaccination: a case-based review. *Rheumatol Int.* 2022 Dec 1;42(12):2267–76.
358. Movahedi N, Ziaee V. COVID-19 and myositis; true dermatomyositis or prolonged post viral myositis? *Pediatric Rheumatology.* 2021 Dec 1;19(1).

359. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Aug 1;23(8).
360. Mehta P, Machado PM, Gupta L. Understanding and managing anti-MDA 5 dermatomyositis, including potential COVID-19 mimicry. *Rheumatol Int*. 2021 Jun 1;41(6):1021–36.
361. De Lorenzis E, Natalello G, Gigante L, Verardi L, Bosello SL, Gremese E. What can we learn from rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 dermatomyositis in the management of COVID-19? *Autoimmun Rev*. 2020 Nov 1;19(11).
362. Wang G, Wang Q, Wang Y, Liu C, Wang L, Chen H, et al. Presence of Anti-MDA5 Antibody and Its Value for the Clinical Assessment in Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Immunol*. 2021 Dec 20;12.
363. Swartzman I, Gu JJ, Toner Z, Grover R, Suresh L, Ullman LE. Prevalence of Myositis-Specific Autoantibodies and Myositis-Associated Autoantibodies in COVID-19 Patients: A Pilot Study and Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 29;
364. Vertui V, Zanframundo G, Castañeda S, Biglia A, Palermo BL, Cavazzana I, et al. Clinical evolution of antisynthetase syndrome after SARS-CoV2 infection: a 6-month follow-up analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Aug 1;41(8):2601–4.
365. Bolig TC, Abdulaziz N, Schiopu E. Complete Recovery from COVID-19 Bilateral Pneumonia in an Immunosuppressed Man with Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Case Rep Rheumatol*. 2020 Oct 21;2020:1–5.
366. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurological Sciences* 2020 41:11 [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2025 Jun 3];41(11):3039–56. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-020-04708-8>
367. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jun 3];4(1):1–15. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s41927-020-00165-0>
368. Dalakas MC. Complement in autoimmune inflammatory myopathies, the role of myositis-associated antibodies, COVID-19 associations, and muscle amyloid deposits. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(4):413–23.
369. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry Part A* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jun 3];97(8):772–6. Available from: [/doi/pdf/10.1002/cyto.a.24172](https://doi/pdf/10.1002/cyto.a.24172)
370. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2025 Jun 3];395(10223):497–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
371. Aboudounya MM, Heads RJ. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 3];2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33505220/>
372. Megremis S, Walker TDJ, He X, Ollier WER, Chinoy H, Hampson L, et al. Antibodies against immunogenic epitopes with high sequence identity to SARS-

- CoV-2 in patients with autoimmune dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 1;79(10):1383–6.
373. Thepmankorn P, Bach J, Lasfar A, Zhao X, Souayah S, Chong ZZ, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 infection: The spectrum of its neurological manifestations. *Cytokine* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Jun 3];138. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360025/>
 374. Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, Anziska Y, Velayudhan V, Perk J. COVID-19–associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Jun 3];62(3):E57–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535934/>
 375. Naylor CD, Jevnikar AM, Witt NJ. Sporadic viral myositis in two adults. *CMAJ* [Internet]. 1987;137(9):819–21. Available from: <https://newapp.readcube.com/library/8e213e1c-9616-402d-b30e-73dc854b4371/item/48c6322e-951c-4ecc-847b-830ea2fbedc2>
 376. Svensson J, Holmqvist M, Lundberg IE, al. et. Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1803–8.
 377. Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. HBV vaccine and dermatomyositis: Is there an association? *Rheumatol Int*. 2008 Apr;28(6):609–12.
 378. Fernández-Fúnez A, Romero FJP. [Juvenile dermatomyositis concomitant with hepatitis B vaccination]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 1998;111(17):675. Available from: <https://newapp.readcube.com/library/8e213e1c-9616-402d-b30e-73dc854b4371/item/e8d090f6-daac-4e1f-b141-2a6bdf8fe561>
 379. Jani FM, Gray JP, Lanham J. Influenza vaccine and dermatomyositis. *Vaccine* [Internet]. 1994 [cited 2025 Jun 2];12(15):1484. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7887028/>
 380. Ferri C, Colaci M, Umberto Manzini C, Sebastiani M, Giuggioli D, Brugioni L, et al. Polymyositis following Pandemic Influenza A (H1N1) and 2009-10 Seasonal Trivalent Vaccines. *Case Rep Rheumatol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2025 Jun 2];2012(1):836930. Available from: [/doi/pdf/10.1155/2012/836930](https://doi.org/10.1155/2012/836930)
 381. Kåss E, Straume S, Munthe E. DERMATOMYOSITIS AFTER B.C.G. VACCINATION. *The Lancet* [Internet]. 1978 Apr 8 [cited 2025 Jun 2];311(8067):772. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/76775/>
 382. Orbach H, Tanay A. Vaccines as a trigger for myopathies. *Lupus* [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 2];18(13):1213–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880571/>
 383. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y, et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases--2008. *Isr Med Assoc J* [Internet]. 2008;10(1):8–12. Available from: <https://newapp.readcube.com/library/8e213e1c-9616-402d-b30e-73dc854b4371/item/4127087f-6cb1-4114-9f0c-582a6fe1c09a>
 384. Patrikiou E, Liaskos C, Mavropoulos A, Ntavari N, Gkoutzourelas A, Simopoulou T, et al. Autoantibodies against specific nuclear antigens are present in psoriatic disease and are diminished by secukinumab. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jun 25];510:400–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710943/>

385. Syrmou V, Liaskos C, Ntavari N, Mitsimponas K, Simopoulou T, Alexiou I, et al. COVID-19 vaccine-associated myositis: a comprehensive review of the literature driven by a case report. *Immunol Res* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jun 25];71(4):537–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928720/>
386. Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2020 Sep 1;8(17):3621–44.
387. Kaulen LD, Doubrovinskaia S, Mooshage C, Jordan B, Purruicker J, Haubner C, et al. Neurological autoimmune diseases following vaccinations against SARS-CoV-2: a case series. *Eur J Neurol*. 2022 Feb 1;29(2):555–63.
388. Camacho-Domínguez L, Rodríguez Y, Polo F, Restrepo Gutierrez JC, Zapata E, Rojas M, et al. COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. *J Transl Autoimmun*. 2022 Jan 1;5.
389. Maramattom BV, Philips G, Thomas J, Santhamma SGN. Inflammatory myositis after ChAdOx1 vaccination. *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov 1;3(11):e747–9.
390. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Axiotis A, Gianniki M, Tsifetaki N. COVID-19 vaccine-related myositis. *QJM: An International Journal of Medicine* . 2021 Jun 1;114(6):424–5.
391. J Ramirez Rivera AVCFJA. Polymyositis: rare complication of hepatitis B vaccination. An unusual cause of toxic shock syndrome. *Bol Asoc Med P R*. 2003;95:13–6.
392. Cheeti A, Brent LH, Panginikkod S. Autoimmune Myopathies. *StatPearls* [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 3]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422455/>
393. Cheeti A, Brent LH, Panginikkod S. Autoimmune Myopathies. *StatPearls* [Internet]. 2023 May 25 [cited 2025 Jun 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532860/>
394. De Marco G, Giryes S, Williams K, Alcorn N, Slade M, Fitton J, et al. A Large Cluster of New Onset Autoimmune Myositis in the Yorkshire Region Following SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2022 Aug 1;10(8).
395. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr 1;21(4):450–2.
396. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 3;384(22):2124–30.
397. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 3;384(22):2092–101.
398. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol*. 2021 Aug 1;90(2):315–8.
399. Cirillo N, Doan R. The association between COVID-19 vaccination and Bell's palsy. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan 1;22(1):5–6.
400. Camargo Coronel A, Jiménez Balderas FJ, Quiñones Moya H, Hernández Zavala MR, Mandinabeitia Rodríguez P, Hernández Vázquez JR, et al. Dermatomyositis post vaccine against SARS-COV2. *BMC Rheumatol*. 2022 Dec 1;6(1).
401. Camargo-Coronel A, Quiñones-Moya H, Hernández-Zavala MR, Hernández-Vázquez JR, Vázquez-Zaragoza MA. Idiopathic inflammatory myopathies linked to

- vaccination against SARS-CoV-2: a systematic review. *Reumatismo*. 2023 May 8;75(1):15–22.
402. Kim JH, Kim JH, Woo CG. Clinicopathological Characteristics of Inflammatory Myositis Induced by COVID-19 Vaccine (Pfizer-BioNTech BNT162b2): A Case Report. *J Korean Med Sci*. 2022 Mar 21;37(11).
 403. Kondo Y, Oyama M, Nakamura Y, Matsubara S, Tanikawa A, Kaneko Y. Dermatomyositis-like rash and inflammatory myopathy after mRNA-1273 vaccination. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2022 Jul 1;61(7):E171–3.
 404. Magen E, Mukherjee S, Bhattacharya M, Detroja R, Merzon E, Blum I, et al. Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jul 1;10(7).
 405. Dodig D, Fritzler MJ, Naraghi A, Tarnopolsky MA, Lu JQ. Immune-mediated necrotizing myopathy after BNT162b2 vaccination in a patient with antibodies against receptor-binding domain of SARS-CoV-2 and signal recognition particle. *Muscle Nerve*. 2022 Apr 1;65(4):E11–3.
 406. Wu M, Karim M, Ashinoff R. COVID-19 vaccine-associated dermatomyositis. *JAAD Case Rep*. 2022 May 1;23:58–60.
 407. Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res*. 2020 Oct 1;68(5):310–3.
 408. Reikine S, Nguyen JB, Modis Y. Pattern recognition and signaling mechanisms of RIG-I and MDA5. *Front Immunol*. 2014;5(JUL).
 409. Wan Z, Zhang X, Peng A, He M, Lei Z, Wang Y. TLR4-HMGB1 signaling pathway affects the inflammatory reaction of autoimmune myositis by regulating MHC-I. *Int Immunopharmacol*. 2016 Dec 1;41:74–81.
 410. Zong M, Bruton JD, Grundtman C, Yang H, Li JH, Alexanderson H, et al. TLR4 as receptor for HMGB1 induced muscle dysfunction in myositis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1390–9.
 411. Pelka K, Shibata T, Miyake K, Latz E. Nucleic acid-sensing TLRs and autoimmunity: Novel insights from structural and cell biology. *Immunol Rev*. 2016 Jan 1;269(1):60–75.
 412. Ooi XT, Choi ECE, Lee JSS. Manifestation of a cancer-associated TIF-1 gamma dermatomyositis after COVID-19 vaccine. *Int J Dermatol [Internet]*. 2022 Nov 1 [cited 2025 Jun 3];61(11):1425–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35834656/>
 413. Vutipongsatorn K, Isaacs A, Farah Z. Inflammatory myopathy occurring shortly after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: two case reports. *J Med Case Rep [Internet]*. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jun 3];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35094715/>
 414. Aimo C, Mariotti EB, Corrà A, Cipollini E, Le Rose O, Serravalle C, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by Vaxvetria (AZD1222) COVID-19 vaccine. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]*. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jun 3];36(6):e417–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35133674/>
 415. Yoshida A, Ikegami T, Igawa K. Two cases of anti-TIF1-γ antibody positive dermatomyositis with manifested symptoms after SARS-CoV-19 vaccination. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]*.

- 2022 Jul 1 [cited 2025 Jun 3];36(7):e517–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35274373/>
416. Bai Z, Shen G, Dong L. Analysis of risk factors of interstitial lung disease and mortality rates in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Mar 14];24(6):815–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34028988/>
 417. Kridin K, Kridin M, Amital H, Watad A, Khamaisi M. Mortality in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis in an Israeli Population. *IMAJ - The Israel Medicine Association Journal* [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 Mar 14];22(10):623–7. Available from: <https://www.ima.org.il/MedicinelMAJ/viewarticle.aspx?year=2020&month=10&page=623>
 418. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: Results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan 1;77(1):40–7.
 419. András C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanecz E, Szodoray P, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35(3):438–44.
 420. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Mar 14];21(2):131–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27534779/>
 421. Dani L, Ian Che W, Lundberg I, Hellgren K, Holmqvist M. Overall and site-specific cancer before and after diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies: A nationwide study 2002–2016. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Mar 14];51(1):331–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33508731/>
 422. Kang EH, Lee SJ, Ascherman DP, Lee YJ, Lee EY, Lee EB, et al. Temporal relationship between cancer and myositis identifies two distinctive subgroups of cancers: Impact on cancer risk and survival in patients with myositis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2016 Sep 1;55(9):1631–41.
 423. Oldroyd AGS, Callen JP, Chinoy H, Chung L, Fiorentino D, Gordon P, et al. Author Correction: International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative (*Nature Reviews Rheumatology*, (2023), 19, 12, (805–817), 10.1038/s41584-023-01045-w). *Nat Rev Rheumatol*. 2024 May 1;20(5):315.
 424. Zhao L, Xie S, Zhou B, Shen C, Li L, Pi W, et al. Machine Learning Algorithms Identify Clinical Subtypes and Cancer in Anti-TIF1γ+ Myositis: A Longitudinal Study of 87 Patients. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Feb 14 [cited 2025 Mar 14];13:802499. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8883045/>
 425. Zhao N, Jiang W, Wu H, Wang P, Wang X, Bai Y, et al. Clinical features, prognostic factors, and survival of patients with antisynthetase syndrome and interstitial lung disease. *Front Immunol*. 2022 Aug 10;13.
 426. Baig S, Mecoli CA. Cancer and Idiopathic Inflammatory Myositis. *Current Treatment Options in Rheumatology* 2019 5:4 [Internet]. 2019 Nov 22 [cited 2025

- Mar 14];5(4):231–41. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s40674-019-00128-8>
427. Syrmou V, Liaskos C, Patrikiou E, Alexiou I, Simopoulou T, Katsiari CG, et al. Clinical Profile and Outcomes in Anti-TIF1 γ Positive Idiopathic Inflammatory Myositis Patients: A Greek Cohort Study. *Mediterr J Rheumatol* [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 3];36(2):200–9. Available from: <http://www.mjrheum.org/current-issue/newsid792/665/showfulltext792/1>
 428. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and immune-Mediated Necrotizing Myopathies: A window on Autoimmunity and Cancer. *Front Immunol*. 2017 Aug 21;8(AUG).
 429. Yang Z, Lin F, Qin B, Yan L, Renqian Z. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: A metaanalysis study. *Journal of Rheumatology*. 2015 Feb 1;42(2):282–91.
 430. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3682–9.
 431. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: A large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Nov 25;19(1).
 432. Hida A, Yamashita T, Hosono Y, Inoue M, Kaida K, Kadoya M, et al. Anti-TIF1- γ antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study. *Neurology* [Internet]. 2016 Jul 19 [cited 2025 Mar 23];87(3):299–308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343066/>
 433. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 γ . *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Nov [cited 2025 Mar 23];65(11):2954–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037894/>
 434. De Vooght J, Vulsteke JB, De Haes P, Bossuyt X, Lories R, De Langhe E. Anti-TIF1- γ autoantibodies: warning lights of a tumour autoantigen. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Mar 23];59(3):469–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31883334/>
 435. Venturini L, You J, Stadler M, Galien R, Lallemand V, Koken MHM, et al. TIF1 γ , a novel member of the transcriptional intermediary factor 1 family. *Oncogene* [Internet]. 1999 Feb 4 [cited 2025 Mar 23];18(5):1209–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022127/>
 436. Andrieux G, Fattet L, Le Borgne M, Rimokh R, Théret N. Dynamic regulation of Tgf- β signaling by Tif1 γ : a computational approach. *PLoS One* [Internet]. 2012 Mar 23 [cited 2025 Mar 23];7(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461896/>
 437. Agricola E, Randall RA, Gaarenstroom T, Dupont S, Hill CS. Recruitment of TIF1 γ to chromatin via its PHD finger-bromodomain activates its ubiquitin ligase and transcriptional repressor activities. *Mol Cell* [Internet]. 2011 Jul 8 [cited 2025 Mar 23];43(1):85–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21726812/>
 438. He W, Dorn DC, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Moore MAS, Massagué J. Hematopoiesis controlled by distinct TIF1 γ and Smad4 branches of the

- TGFbeta pathway. *Cell* [Internet]. 2006 Jun 2 [cited 2025 Mar 23];125(5):929–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751102/>
439. Oza J, Ganguly B, Kulkarni A, Ginja V, Yao M, Ganesan S. A Novel Role of Chromodomain Protein CBX8 in DNA Damage Response. *J Biol Chem* [Internet]. 2016 Oct 28 [cited 2025 Mar 23];291(44):22881–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555324/>
 440. Xue J, Chen Y, Wu Y, Wang Z, Zhou A, Zhang S, et al. Tumour suppressor TRIM33 targets nuclear β -catenin degradation. *Nat Commun* [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 23];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639486/>
 441. Weng L, Mitoma H, Tricot C, Bao M, Liu Y, Zhang Z, et al. The E3 ubiquitin ligase tripartite motif 33 is essential for cytosolic RNA-induced NLRP3 inflammasome activation. *J Immunol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Mar 23];193(7):3676–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172487/>
 442. Gallouet AS, Ferri F, Petit V, Parcelier A, Lewandowski D, Gault N, et al. Macrophage production and activation are dependent on TRIM33. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 23];8(3):5111–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974684/>
 443. Guo J, Qin W, Xing Q, Gao M, Wei F, Song Z, et al. TRIM33 is essential for osteoblast proliferation and differentiation via BMP pathway. *J Cell Physiol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Mar 23];232(11):3158–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063228/>
 444. Hesling C, Lopez J, Fattet L, Gonzalo P, Treilleux I, Blanchard D, et al. Tif1 γ is essential for the terminal differentiation of mammary alveolar epithelial cells and for lactation through SMAD4 inhibition. *Development* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Mar 23];140(1):167–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154409/>
 445. Fattet L, Ay AS, Bonneau B, Jallades L, Mikaelian I, Treilleux I, et al. TIF1 γ requires sumoylation to exert its repressive activity on TGF β signaling. *J Cell Sci* [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 23];126(Pt 16):3713–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788427/>
 446. Aucagne R, Droin N, Paggetti J, Lagrange B, Largeot A, Hammann A, et al. Transcription intermediary factor 1 γ is a tumor suppressor in mouse and human chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2025 Mar 23];121(6):2361–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537084/>
 447. Ding Z yang, Jin G nan, Wang W, Chen W xun, Wu Y hui, Ai X, et al. Reduced expression of transcriptional intermediary factor 1 gamma promotes metastasis and indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2025 Mar 23];60(5):1620–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24954480/>
 448. Wang L, Yang H, Lei Z, Zhao J, Chen Y, Chen P, et al. Repression of TIF1 γ by SOX2 promotes TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer. *Oncogene* [Internet]. 2016 Feb 18 [cited 2025 Mar 23];35(7):867–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25961934/>
 449. Vincent DF, Gout J, Chuvin N, Arfi V, Pommier RM, Bertolino P, et al. Tif1 γ suppresses murine pancreatic tumoral transformation by a Smad4-independent

- pathway. *Am J Pathol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2025 Mar 23];180(6):2214–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22469842/>
450. Kassem L, Deygas M, Fattet L, Lopez J, Goulvent T, Lavergne E, et al. TIF1 γ interferes with TGF β 1/SMAD4 signaling to promote poor outcome in operable breast cancer patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Jun 4 [cited 2025 Mar 23];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040677/>
 451. Jain S, Singhal S, Francis F, Hajdu C, Wang JH, Suriawinata A, et al. Association of overexpression of TIF1 γ with colorectal carcinogenesis and advanced colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011 [cited 2025 Mar 23];17(35):3994–4000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22046087/>
 452. Pommier RM, Gout J, Vincent DF, Alcaraz LB, Chuvin N, Arfi V, et al. TIF1 γ Suppresses Tumor Progression by Regulating Mitotic Checkpoints and Chromosomal Stability. *Cancer Res* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2025 Mar 23];75(20):4335–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26282171/>
 453. Suber TL, Casciola-Rosen L, Rosen A. Mechanisms of disease: autoantigens as clues to the pathogenesis of myositis. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2008 [cited 2025 Mar 23];4(4):201–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18319710/>
 454. Pinal-Fernandez I, Mammen AL. Dermatomyositis etiopathogenesis: A rebel soldier in the muscle. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Nov 1;30(6):623–9.
 455. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, Beare DM, Bindal N, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2025 Mar 23];47(D1):D941–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371878/>
 456. Haq SA, Tournadre A. Idiopathic inflammatory myopathies: from immunopathogenesis to new therapeutic targets. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2025 Mar 23];18(8):818–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385431/>

