

Gradu Amaierako Lana

Medikuntzako Gradua

Anti-TIF 1 γ , anti-NXP2 eta anti-MDA5 antigorputzen azterketa

Donostia Unibertsitate Ospitaleko Erreumatologia Zerbitzuan eginiko ikerketa
deskribatzailea

Egilea:

Sara Prieto Osa

Zuzendaria:

Esther Uriarte Itzazelaia

© 2021, Sara Prieto Osa

GLOSARIO

MII	Miopatia inflamatorio idiopatikoa
AME	Antigorputz miopatikoa espezifikoa
DM	Dermatomiositis
PM	Polimiositis
Ck	Kreatin-kinasa
BGI	Biriketako gaixotasun intersiziala
Anti-tRNA sintetasa	Miositisaren antigorputz espezifikoak dira, antisintetasa bezala ezagutzen direnak, eta ARNt sintetasa aminoazilo desberdinen aurka zuzentzen dira.
FEV1	Behartutako arnasbeherako bolumena 1 segundoan
FVC	Behartutako bizi edukiera
DCLO	Karbono monoxidoaren difusioa

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. ANTI-TIF 1 γ	2
1.2. ANTI-NXP2	3
1.3. ANTI-MDA5	4
1.4. MIOPATIA INFLAMATORIO IDIOPATIKOAK ETA MINBIZIA	4
1.5. MII ETA BIRIKETAKO GAIXOTASUN INTERSTIZIALA	5
1.6. HELBURUAK ETA LANAREN JUSTIFIKAZIOA	6
2. MATERIAL ETA METODOAK	7
3. EMAITZAK	9
3.1. 2020.URTEAN DONOSTIA OSPITALEAN AME DETEKTATZEKO ANALITIKA ESKAKIZUNEN AZTERKETA	9
3.2. 2018tik 2020ra BITARTEKO AME POSITIBOEN AZTERKETA	11
3.3. ANTI-TIF1 γ , ANTI-NXP2 ETA ANTI-MDA5 MAIZTASUNAK	11
3.4. GENEROA	12
3.5. AME-EN DETEKZIOAREN ADINA	13
3.6. MINBIZI PREBALENTZIA	13
3.7. DM ETA AME POSITIBOAK	14
3.8. BGI PREBALENTZIA	17
3.9. FERRITINA MAILAK ETA BIRIKETAKO FROGA FUNTZIONALAK	17
4. EZTABAIDA	18
5. ONDORIOAK	22
6. BIBLIOGRAFIA	23

1. SARRERA

Azken hamarkadan, miopatia inflamatorio idiopatikoa (MII) antigorputz espezifiko batzuk aurkitu dira, gaixotasunaren diagnostiko eta pronostikoan aurrerapen handiak izan direnak, gaixotasunaren bilakaera aurreikusten. Antigorputz hauek, antigorputz miopatikoen espezifikoak (AME) deiturikoak, IIM-en barruan agerpen kliniko eta asoziazio kliniko ezberdinekin lotzen direla ikusi da. Esate baterako, anti-TIF1 γ , maiz, minbiziari loturiko dermatomiositisarekin asoziatzen da, baita anti-NXP2 antigorputza ere. Bestalde, anti-MDA5 dermatomiositis amiopatikoa duten gaixoetan aurkitzen da eta bereziki, progresio azkarreko birika gaixotasun interstizialarekin lotu da.

Gaixotasun autoimmune erreumatikoen artean, AME antigorputzak dermatomiositis (DM) eta polimiositis (PM) gaixotasunetan aurkitu dira. Antigorputzen identifikazioak DM/PM pazienteak azpitalde homogenoagoetan sailkatzen laguntzen du, maneiu kliniko zuzen eta zehatzago bat bideratzeko erabilgarria delarik. (1)

MII, gaixotasun talde heterogeneoa da. Gaixotasun multzo hauek, giharretako ahultasun progresiboa zein, muskulu-ehunean inflamazio zelulen infiltrazioa partekatzen dute. Talde honen barruan besteak beste, DM, PM, overlap sindromea, antisintetasaren sindromearen miositisa, immunitate-bitartekaritzako miopatia nekrotizatzailea eta inklusio-gorputzen miositisa daude. (2)

Esan bezala, MII duten pazienteen aurkezpen kliniko arruntena giharretako ahultasun simetriko eta proximala da, gehienetan muskuluaren lesioaren adierazgarri moduan odol-analitikan muskulu entzimen igoera ikusten delarik, batik bat, kreatin-kinasaren (Ck) igoera. Hala ere, kontuan hartu behar da, giharretako ahulezia aurkezten ez duten gaixoengan ere MII izateko aukera dagoela. (2)

MII taldean muskulu kaltea ez ezik, azaleko, biriketako, hestegorriko, bihotzeko, begiko zein artikulazioetako kaltea ere ager daiteke. Muskulu kanpoko sintomen artean, azaleko lesioen aniztasun zabala, biriketako gaixotasun interstiziala (BGI) edota beste gaixotasun erreumatiko baten iradokitzaille diren sintomak egon daitezke; besteak beste, artritis, Raynaud fenomeno eta esklerosi sistemikoa. (2)

Kontutan hartzekoa da, DM amiopatikoa eta baita antisintetasa sindromea duten paziente batzuek ere, agerpen estramuskularrak besterik ez dituztela aurkeztuko eta kasu hauetan ez dutela giharretako lesio zantzurik izango. (2)

Laburbilduz, MII taldearen barruan gertatzen diren agerpen kliniko estramusularren bariazioek, muskulu-biopsian ikusitako aldaketa histologikoek eta aurkezpen serologiko espezifikoek; zehazki, antigorputz miopatikoen espezifikoek, gaixotasun bat eta bestea bereizten laguntzen dute. (2)

1.1. ANTI-TIF 1 γ

2006an Targoff et al. lehenengo aldiz aurkitu zuten antigorputz hau, anti-p155/140 izenarekin. Gerora, Fujimoto et al. zehaztu zuten anti-p155 anti-TIF1 gamma-ri egiten ziola erreferentzia eta anti-p140, berriz, anti-TIF1 alfari. TIF1 α , TIF1gamma transkripzio-kofaktoreen TIF familiakoak dira, eta tripartito-superfamilia baten parte dira (TRIM24, TRIM28 eta TRIM33, hurrenez hurren). (3)

Targoff et al. ikerketan anti-p155/140 gaixoen ezaugarri klinikoak anti-tRNA sintetasa antigorputza zuten gaixoeekin konparatu zituztenean, ikusi zuten sukarraren prebalentzia, Raynauden fenomenoak, artritisak, birika gaixotasun interstiziala eta mekanikaren eskuaren prebalentzia baxuagoa zela anti-p155/140 zutenen artean. Gainera, anti155/140 gaixoetatik inork ez zuen birika gaixotasuna garatu. Aitzitik, txal-aren zeinuaren zein V-aren zeinuaren eta minbiziaren prebalentzia izugarri altuagoak ziren p155/140 pazienteetan. Anti-TIF1 γ eta minbiziaren lotura hainbat ikerketetan frogatua izan da azken urteotan DM duten helduetan, bai Estatu Batuetan, Espainian, Erresuma Batuan, Japonian eta Hego Korean. Kontuan izan behar da, gazteen dermatomiositisean autoantigorputz arruntena den arren, ez dagoela minbiziarekin loturarik duen ebidentziarik. (3)

Miller et al. 2020an Uptodate-en eguneratutako errebisio literarioan laburtzen dute, autoantigorputz hau minbiziarekin ez ezik, larruazaleko lesio zabalekin eta fenotipo zehatz hauekin lotzen dela: esku-ahurretako papula hiperkeratosikoarekin, lesio psoriasisiformeekin eta "zuri-gorri" adabaki hipopigmentatu eta telangiektatikoekin. (2)

Kasu gehienetan, anti-TIF1 γ anti-TIF1 α autoantigorputzekin batera agertzen da eta 155/140kDa bikoitz gisa antzeman daiteke immunoprezipitazio teknika bidez. Badirudi TIF1 γ autoantigorputzak dituzten 40 urtetik beherako helduek ez dutela neoplasia garatzeko arrisku handiagorik erakusten, adiz, TIF1 γ autoantigorputz positibodunak eta 40 urtetik gora dauden gizabanakoen %75ek neoplasia garatu dutela ikusi da. Bestalde, minbizia ohikoagoa da TIF1 γ eta anti-TIF1 α autoantigorputzak batera dituztenen artean, TIF1 γ autoantigorputzak bakarrik dituztenetan baino (1).

1.2. ANTI-NXP2

Anti-NXP2 zelulen transkripzioaren erregulazioan parte hartzen duen matrix 2 proteinaren (NXP-2; MORC3 bezala ere ezaguna) aurka doa, jatorriz anti-MJ edo anti-p140 moduan ezagutzen zen (2). Proteina honek paper garrantzitsua jokatzen du funtzio nuklear ezberdinetan, hala nola, RNAREN metabolismoan eta egitura nuklearraren kontserbazioan. NXP-2 proteina leuzemia promielozitikoaren gorputz nuklearretan kokatzen da, non zelulen seneszentzia prozesua martxan jartzeko p53 errekrutatzen eta aktibatzen duen. (3)

Anti-MJ/NXP-2 antigorputzak 1997an deskribatu ziren gazteei loturiko DM zuten paziente talde batean, ondoren, 2007an, Targoffek eta ikerlariak NXP-2 autoantigorputzak berrizendatu zuten. Gazteen DM-ean ongi definitua izan da %20ko prebalentzia tasarekin, eta normalean muskulu atrofia, muskulu kontrakturak, kaltzinosia, DM larria poliartritis errefraktarioarekin eta baskulitis intestinala izateagatik bereizten dira (4).

Antigorputz hauek DM duten gaixo helduengan ere minbiziarekin loturik daudela ikusi da, batez ere gizonezkoengan. Dena den, autoantigorputzak ez-ohikoak dira heldu-populazio gehienetan; horregatik, zaila da minbiziarekin duen asoziazioa ondo aztertzea. Nolanahi ere, orain arte aztertutako kohorte askotan elkarte estatistiko esanguratsurik ez badago ere, anti-NXP2 positibo duten helduen artean agertzen diren minbizi prebalentzia altua kezagarria da (1).

1.3. ANTI-MDA5

Anti-MDA5 antigorputzak 2005an detektatu zuten Sato eta kideak (anti-CADM140 izenarekin) DM amiopatikoa zuten paziente japoniarren plasman (5).

Hasiera batean, anti-MDA5 antigorputza, klinikoki DM amiopatikoa bezala ezagutua izan zen, eta CADM-140 bezala aipatzen da; ondoren, jakin zen antigorputza melanoma diferentzialaren 5. genean kodetuta dagoen 140-kDa proteinaren kontra zihoala. Zehazki, proteina hau sortzetiko erantzun immunologikoan parte hartzen duen RNA helikasa bat da (2).

Anti-MDA5aren presentzia biriketako gaixotasun interstizialarekin lotuta dago, baita hilkortasun eta morbiditate altuko progresibo azkarreko birika gaixotasun interstizialarekin ere.(2) Azken asoziazio hau, gehien bat Asia ekialdeko populazioetan deskribatu da (1).

Bestalde, antigorputza duten DM pazienteek normalean ez dute giharretako afektaziorik izaten, artritisa berriz, bai. Horrez gain, fenotipo kliniko karakteristiko bat aurkezten dute, Gottron papulen gainazalean ultzerak, papula eta makula mingarriak esku-ahurrean, ahoko ultzerak eta alopezia ez zikatriziala barne hartzen dituen (2).

1.4. MIOPATIA INFLAMATORIO IDIOPATIKOAK ETA MINBIZIA

MII eta minbiziaren arteko asoziazioa 1916an polimiositis eta minbizi gastrikoa zuten bi kasu jakinarazi zirenetik ezagutzen da. Geroztik, minbiziaren eta hanturazko miopatiaren arteko lotura ongi frogatua dago. Era berean, ikusi da asoziazioa DM kasuetan PMan baino indartsuagoa dela. (5)

Dena den, minbizia eta MIIren arteko fisiopatologia erabat ulertu gabe jarraitzen du. 2005. urtean Casciola-Rosen eta kideek ikusi zuten nola muskulu zelulen birsortze prozesuan, infiltrazio inflamatorioa zuten miozitoek miozito osasuntsuak baino AME maila altuagoak adierazten zituztela. Era berean, AME antigorputzek erasotzen dituzten antigeno hauek maila altuago batean adierazten dira MII baten kontestuan garatzen diren tumore zeluletan. (5)

Behaketa hauek iradokitzen dute minbizia eta MII arteko loturak zerikusia duela minbizi-ehunean eta muskulu-ehunean amankomunean agertzen diren autoantigeno hauekin; hau da, sortzen den erantzun immunologikoa miozitoetara zein minbizi zeluletara zuzentzen da, kalte muskularra eraginez. (5)

Honen harira, 2017an Venalis eta kideek ezagutu nahi zuten ea zein maiztasunarekin agertzen zen anti-TIF1 γ DM ez zuten pazienteetan. Lortutako emaitzen artean, ikusita DM kontestutik kanpo anti-TIF1 γ agertzea oso arraroa zela, ondorioztatu zuten antigorputza biomarkatzaile ona dela bakarrik DM barruan minbizi arrisku altuagoa duten gaixoen detekzioarako. (6)

1.5. MII ETA BIRIKETAKO GAIKOTASUN INTERSTIZIALA

Biriketako gaixotasun interstiziala, DMren birika kaltearen lehen agerpena izaten da eta baita DMren muskulu kanpoko agerpen kliniko ohikoena ere, %5-65ko prebalentziarekin. Normalean, DM barruan agertzen den BGI larria eta erantzun terapeutiko eskasekoa izaten da. (7)

Bestalde, kontutan hartu behar da batzuetan konektibopatia baten koadro klinikoan soilik BGI agertu daitekeela, hasierako manifestazio kliniko moduan. Eta kasu horiek bereziki zailtzen dute azpian egon daitekeen konektibopatiaren berri izaten. (8) BGI idiopatikoa eta konektibopatiari loturik dagoen BGIren artean bereizketa egiteko historia medikoa, azterketa fisikoa eta aurkikuntza erradiologikoa eta histopatologikoa ez ezik, azkenaldian proba serologikoa egitea gomendatzen da. Aipatu beharra dago, antigorputzen detekzioa edo ausentziak ez duela bere baitan diagnostiko bat ziurtatzen. (7)

Antigorputzen prebalentziari dagokionez, Li eta kideek egindako azterketan ikusi zuten anti-Jo1, anti-MDA5, anti-TIF1 gamma eta anti-Mi DM kasuetan beste konektibopatiatan baino ohikoagoak zirela. Bestalde, anti-MDA5 eta anti-Ro-52 maiztasun handiagoan agertzen zirela DM eta BGI zuen gaixoetan. Aldiz, anti-TIF1 eta anti-NXP2ren prebalentzia txikiagoa zen DM eta BGI zuten gaixoetan eta altuago beraz, birika kalterik ez zuten DM kasuetan. (7)

Biriketako gaixotasun interstizialean agertu ohi den aurkikuntza espirometrikotipikoena patroia murriztailea da: FEV1<%80; FVC balore normaletan edo jaitsita; FEV1/FVC>%70 eta difusioaren alterazioaren adierazgarri dugu DLCO<%80 izatea. Bestalde, Gono eta kideek 2010 eta 2011ean ondorioztatu zuten DM eta BGI zuten pazienteen ferritina kontzentrazio plasmatikoa, markatzaile analitiko ona dela DMri loturiko BGiren diagnostiko goiztiarra egiteko eta baita BGiren larritasun eta pronostiko klinikoaren iragarle moduan erabili daitekeela. Ikusi zuten >1.500ng/ml-ko ferritina maila izatea, biziraupen txikiagoarekin erlazionatzen zela, birika funtzioaren eboluzio okerragoa zutelako. (9)Gauzak horrela, egun MII kontestutik aparte, beste arloetan ere AMEn azterketa eskatzen da, batez ere BGI. Normalean antisintetasa sindromeak baztertzeko eskatzen dira eta batzuetan nahiz eta miopatiarekin inongo zantzurik ez aurkitu AME positiboak ateratzen dira. Eta ikusita orain arte ez direla aztertu antigorputz hauek DM ez den beste kontestu klinikoetan, lan hau egitea bururatu zaigu. Gure helburu nagusia antigorputz hauek miopatia kasuetatik kanpo minbiziarekin edo BGIekin erlazionatu daitezkeen ala ez aztertzea delarik.

1.6. HELBURUAK ETA LANAREN JUSTIFIKAZIOA

Antigorputz hauek MIIen barruan, bereziki DM kasuetan, fenotipo espezifikoekin lotzen direla ezaguna da (1-4), baina gaixotasun hauetatik kanpo duten erlazio kliniko oraindik ezaguna da. Beraz, lan honen helburua AME positibo baina DM ez duten pazienteek minbiziarekin zein BGI-arekin zer nolako harremana duten aztertzea da.

Azken urteetan, Donostia ospitaleko mediku talde batek antzeman du, zenbaitetan anti-TIF1 γ , anti-NXP2 eta anti-MDA5 positiboak agertzen direla, DM edo PM diagnostikoa ez duten pazienteen laginetan. Erreumatologiako zerbitzuak ez ezik, beste zerbitzuetako medikuek ere AMEen azterketa eskatzen dute; eta, askotan, MII baten susmoa ez dagoenean ere eskatzen direnez, kasu batzuetan AME positiboak agertzen dira beste patologien testuinguruan.

Gauzak horrela, miopatiarekin inongo sintomarik izan ez arren, anti-TIF1 γ , anti-NXP2 edota anti-MDA5 positibo agertzen dira. Horregatik, egoera horietan AME antigorputzek izan ditzakeen erlazio klinikoak aztertu nahi ditugu.

2. MATERIAL ETA METODOAK

Aipaturiko helburuak aurrera eramateko, bilaketa bibliografikoan oinarritutako berrikuspena egin zen, lehenik. Horretarako, Pubmed eta UptoDate datu baseak erabili ziren, ondorengo hitz gakoien bidezko bilaketa eginez: “anti-TIF 1 gamma”, “anti-NXP2”, “anti-MDA5”, “malignancy in dermatomyositis” eta “lung disease in myositis”.

Momentuz, gure lanarekin erlazionaturik dauden ikerketa gutxi daudenez eta ziurtatzeko orain arte gure helburuarekin bat datozen ikerketa guztiak biltzen zirela Pubmed datu basean “anti-TIF1 γ ”, “anti-NXP2”, “anti-MDA5” hitz gakoekin aurkitutako artikulua guztiak berrikusi ziren banan-banan. Guztira 396 artikulua agertu ziren. Artikuluak baztertzeko ondorengo irizpideak erabili ziren: laburpen bat ez izatea, ikerketan bakarrik MII duten gaixoak kontutan hartzea eta Frantsesa edo ingelesa ez den beste hizkuntza batean idatzita egotea. Behin hori eginda, bilaketa gure lanerako erabilgarriak ziren 9 artikuluetara murriztea lortu zen. Azken artikulua hauetan, gure lanean bezala, MII ez zen beste gaixotasun batzuetan antigorputz hauen presentzia aztertu zen. Artikulu horietan aztertutako gaixotasunak izan ziren: gaitz neuromuskularrak, birika minbizia, sindrome paraneoplasiko erreumatikoak, esklerosi sistemikoa eta biriketako gaixotasun interstiziala.

Ondoren, gure azterketarako behar genituen pazienteak lortzen Donostia ospitaleko immunologia zerbitzuko buruak lagundu gaitu. Alde batetik, Donostia ospitalean 2020an AME detektatzeko 496 analitika eskakizun egin ziren, non 8 pazienteek positibo eman zuten: anti-MDA5 positibo (n=5), anti-NXP2 positibo (n=2) eta anti-TIF1 γ /anti-MDA5/ anti-NXP2 positibo (n=1). Bestalde, 2018 eta 2019 urteetan AME positibo zuten beste 8 pazienteen zerrenda eman zigun.

Beraz, guztira 2018tik 2020ra Osakidetzan 16 paziente detektatu dira anti-TIF1 γ , anti-NXP2 edo anti-MDA5 antigorputzarekin. Lagina aztertzerako orduan, guk bereziki MII ez duten pazienteak ikertu nahi ditugunez, bi talde nagusitan zatitu dugu lagina: DM dutenak (n=7) eta MII diagnostikorik ez dutenak (n=9).

Modu honetan, batez ere AME positibo baina MII bat ez duten 9 pazienteak analizatu ditugu, jakiteko zein garrantzia eman daitekeen antigorputz hauei MII gaixotasunetik

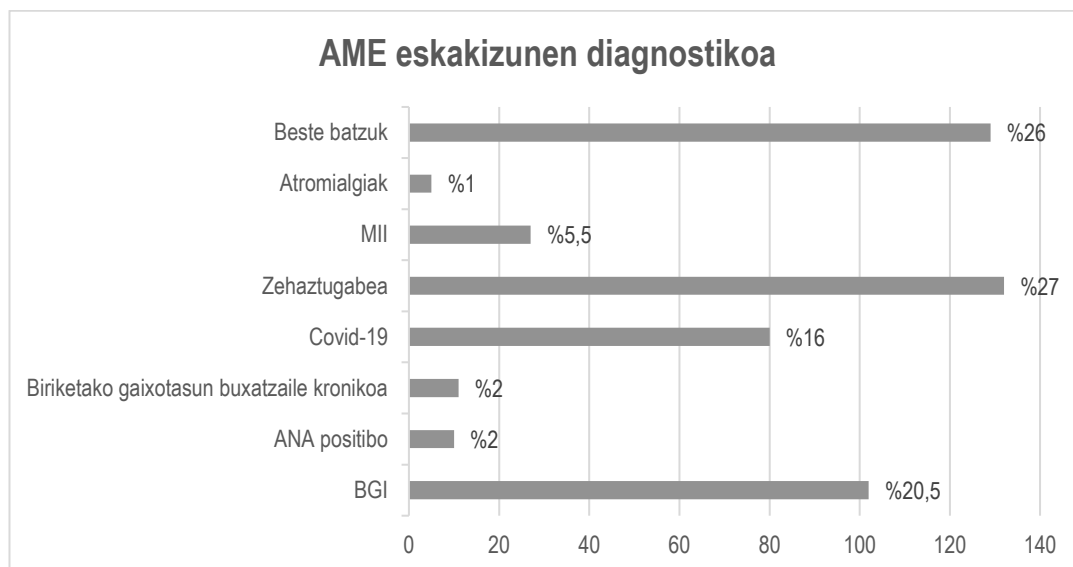
kanpo agertzen direnean. Osakidetzako Osabide Global programa informatikoa konfidentziasunez eta sekretu profesionala errespetatuz erabili da paziente hauek ikertzeko.

Ikerketan erabilitako aldagaiak ondorengoak izan dira:

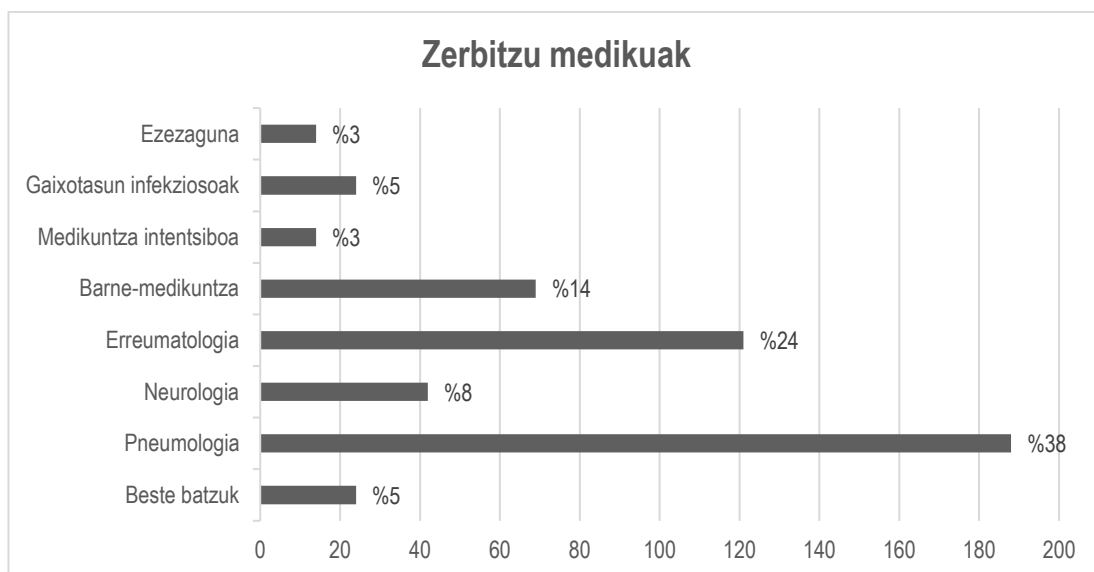
- Adina, antigorputza positibo izan zen urtekoa.
- Generoa
- Aurkezten duen AME: anti-TIF1 γ , anti-NXP2 edota anti-MDA5.
- Analitikaren eskaeran agertzen den diagnostikoa.
- Antigorputzen eskaera egin duen zerbitzu medikoa.
- MII baten diagnostikoa duen edo ez.
- Neoplasiarik izan duen AME detektatu eta 3 urte lehenago edo beranduago.
- Ferritina maila: antigorputza positibo atera baino 3 hilabete aurretik eta 3 hilabete ondorengo epean dagoen balorea hartu da. Balore bat baino gehiago egon diren kasuetan, antigorputzaren detekzio egunera gehien gerturatzen zen parametroa hartu da erreferentzia moduan.
- BGI duen edo ez.
 - Progresio azkarreko BGI bada; hau da, 3 hilabete baino gutxiagoko epean, arnas funtzioaren deteriorazio progresiboa garatu duen.
 - Arnas proba funtzionalean DLCO % eta FVC% balioak

3. EMAITZAK

3.1. 2020.URTEAN DONOSTIA OSPITALEAN AME DETEKTATZEKO ANALITIKA ESKAKIZUNEN AZTERKETA



1. Irudia. 2020an Donostiako Ospitalean egin ziren eskakizun analitikoak AME detektatzeko egin zirek analitika eskakizunetako diagnostikoa. Guztira 496 eskakizun izan ziren. Beste batzuk: Arnas infekzio akutua, ahultasuna, hemoptisi, hipertentsio portala, artritis, disnea, esklerosi sistemikoa, sindrome antifosfolipidikoa, lupus eritematoso sistemikoa, biriketako silikosisa, hipersentikortasun bronkialaja, neumonia infekzioso susmoa, sjogren sindromea, miastenia gravis , birika nodulua, asma larriagotua, polimialgia erreumatikoa, gaixotasun neuromuskularra, dispepsia, CREST sindromea, chron gaixotasuna, jatorri ezezaguneko sepsia, zurruntasun orokortua, artritis erreumatikoa, kolezistitis akutua, abestosis , errefluxu gastroesofagikoa eta anemia, biriketako enbolismo tronbotikoa, bertigoa, aurpegi erdiko espasmoa, osteoporosis, hepatitis akutua, sindrome fibromialgiko, raynaud sindromea, alterazioak analitikan, neutropenia, sarkoidosia, karranpa muskularrak, koxartrosis, esklerosi lateral amiotrafikoa, hizkeraren alterazioak, asma, sheehan sindromea, parkinson gaixotasuna, bihotz gutxiegitasuna, eztula, arnas distress akutua, neuropatia, libedo, esklerodermia eta silikosisa, kolangitis bilia primarioa, arnas gutxiegitasun kroniko larriagotua, anemia, fibroelastosi susmoa, arnas azidosia, sukarra, behcet gaixotasuna, ibileraren alterazioak, bular minbizia eta demodecidosis.



2. Irudia. 2020an Donostiako Ospitalean AME aztertzeko analitika eskatu zuen zerbitzu medikua. . Beste batzuk: kardiologia, immunologia, gastroenterologia, familia medikuntza, anestesia, nefrologia, endokrinologia, dermatologia, pediatria, hematologia eta onkologia.

2020an Donostiako Ospitalean AME aztertzeko 496 eskakizun analitiko egin zitzaizkien 437 pazienteei, non 8 lagin positibo atera ziren. Ikusi daiteke MII baten susmorako ez ezik, beste hainbat diagnostikoengatik ere eskatzen direla AME antigorputzak. Beraz, pazienteek zuten diagnostikoa adierazten da (1. Irudia), diagnostiko ohikoena BGI delarik (%20,5). Izan ere, “beste batzuk” (%26) eta “zehaztugabeko” (%27) taldean beste hainbat diagnostiko daude 1. Irudiaren azpian deskribaturik. MIIri dagokionez, %5,5a (n=27) izan zen, bertan ondorengo diagnostikoak agertzen zirelarik: DM, DM paraneoplasikoa, PM, miopatia eta zehaztugabeko konketibopatia.

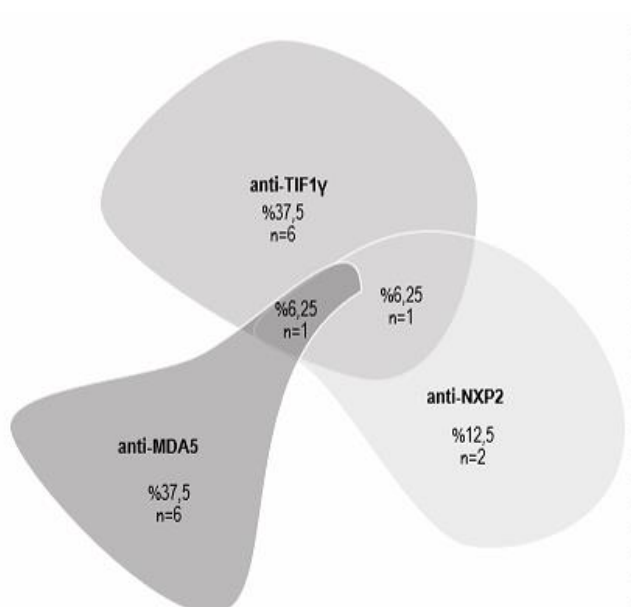
2. irudian, berriz, eskakizuna egin zuten zerbitzu medikuak ikusi daitezke. Kasu honetan, pneumologiako zerbitzuak, eskakizunen %38a eta jarraian erreumatologiako zerbitzuak %24a. Hauetaz gain, gaixotasun infektzioak eta medikuntza intentsiboetako departamentuek ere eskatu dituzte AME antigorputzak; batik bat, Covid-19 birus berriaren infekzioengatik, eskakizun diagnostikoen %16a. Bestalde, eskakizunen %8a neurologiako zerbitzuak egin zuen; bereziki, gaixotasun neuromuskularren diagnostikoarekin.

3.2. 2018tik 2020ra BITARTEKO AME POSITIBOEN AZTERKETA

	Anti-TIF1 γ	Anti-NXP2	Anti-MDA5	GUZTIRA
Generoa emakumea/gizona (%)	5 (31,25) /3(18,75)	2(12,5) /2(12,5)	7(47,75) /0(0)	11(68,75) /5(31,25)
Detekzio adina (bataz bestekoa \pm DS)	57,25 \pm 9,14	63,25 \pm 13,22	58,57 \pm 13,46	59,5 \pm 11,94
Neoplasia bai/ez (%)	1(12,5) /7(87,5)	0(0) /4(100)	0(0) /7(100)	1(6,25) /15(93,75)
BGI bai/ez (%)	0(0) /8(100)	2(50) /2(50)	2(28,57) /5(71,42)	4(25) /12(75)
DM bai/ez (%)	3(37,5) /5(62,5)	0(0) /4(100)	4(57,14) /3(42,85)	7(43,75) /9(56,25)

1. Taula. Donostia Unibertsitate Ospitalean 2018-2020 bitartean, anti-TIF1 γ , anti-NXP2 eta anti-MDA5 positiboek egindako azterketaren emaitza taula.; BGI: biriketako gaixotasun interstiziala; DM; dermatomiositisa; DS: desbiderazio estandarra

3.3. ANTI-TIF1 γ , ANTI-NXP2 ETA ANTI-MDA5 MAIZTASUNAK



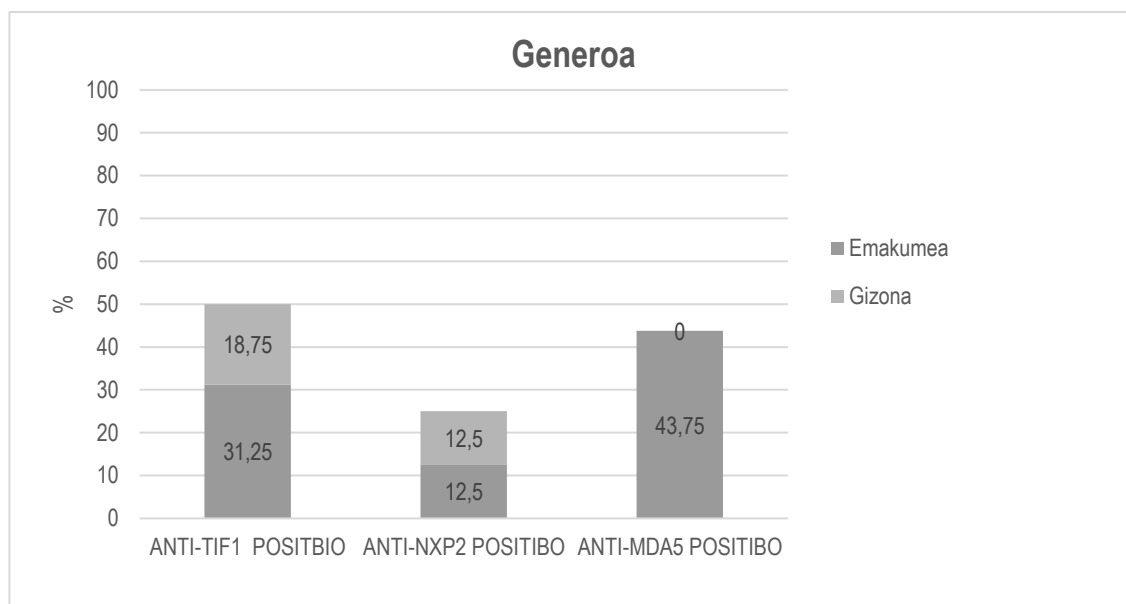
3. Irudia. Anti-TIF1 γ , anti-NXP2 eta anti-MDA5 positiboek maiztasun absolutuak eta erlatiboak (%) Venn diagrama. N=paziente kopurua

Aztertutako laginean 16 pazienteetatik %50ak (n=8) anti-TIF1 γ positibo zuten. Horietatik %37,5ek (n=6) esklusiboki anti-TIF1 γ positibo ziren. Dena den, paziente

batek anti-TIF1 γ eta anti-NXP2 positibo atera ziren eta beste batek hiru antigorputzak elkarrekin, fenomeno hau oso ez-ohikoa delarik.

Gainontzeko %12,5 (n=2) soilik anti-NXP2 positibo ziren eta %37,5a (n=6) anti-MDA5 positibo.

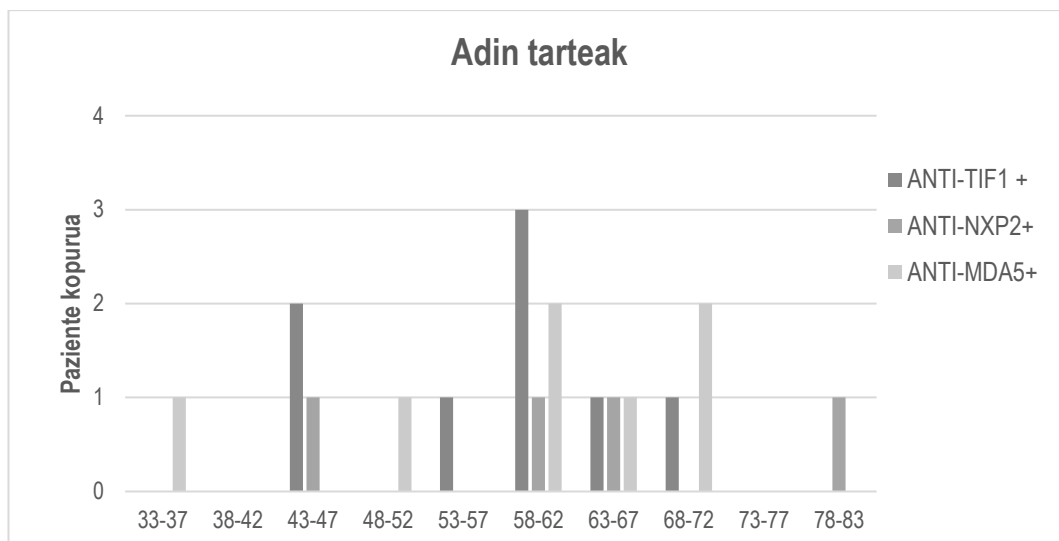
3.4. GENEROA



4. Irudia. Generoa AME positibo diren pazienteen artean.

Gure laginaren %68,75 (n=11) emakumeak dira eta beste %31,25 (n=5) gizonak. 16 pazienteetatik 8k anti-TIF1 gamma positiboa zuten eta horietatik %31,25 (n=5) emakumezkoak ziren. Anti-NXP2ri dagokionez soilik pazienteen %25 (n=4) ziren positibo eta emakume/gizon proportzioa berdina zen 1:1. Azkenik anti-MDA5 positibo ziren %43,75etatik (n=7), %100 emakumezkoak ziren.

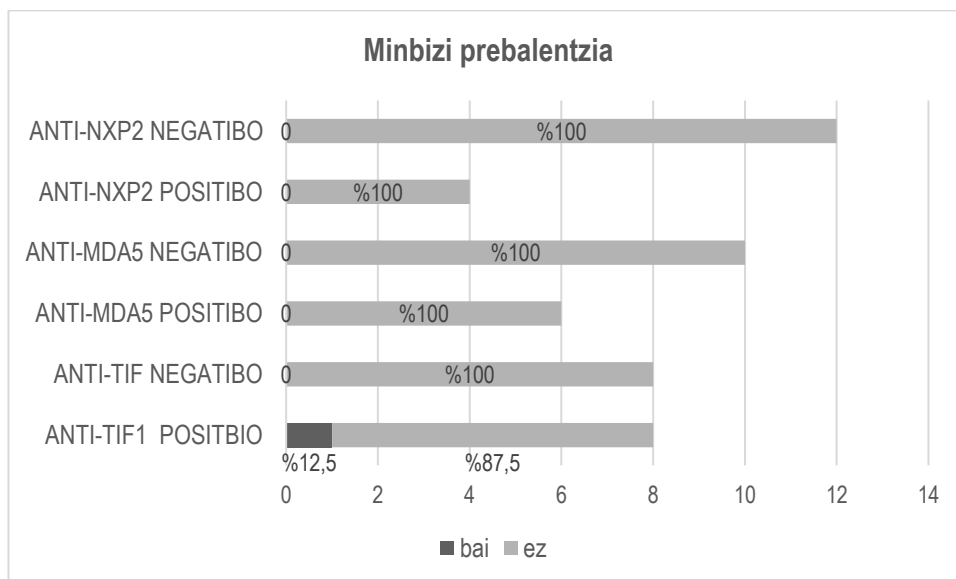
3.5. AME-EN DETEKZIOAREN ADINA



5. Irudia. Anti-TIF1 gamma, anti-NXP2 eta anti-MDA5 detekzio adinak.

Gure laginean, paziente gehienak 58-62 urte bitarte dituzte. Ez dago 33 urte baino gazteagoa den pazienterik, ezta 79 urte baino gehiagokorik. Oro har, batz besteko adina 59,5 urte dira. AME bakoitzari dagokion adinaren batz-bestekoak hurrengoak dira: $57,25 \pm 9,14$ anti-TIF1 gammaren kasuan, $63,25 \pm 13,22$ anti-NXP2 eta $58,57 \pm 13,46$ anti-MDA5 kasuan.

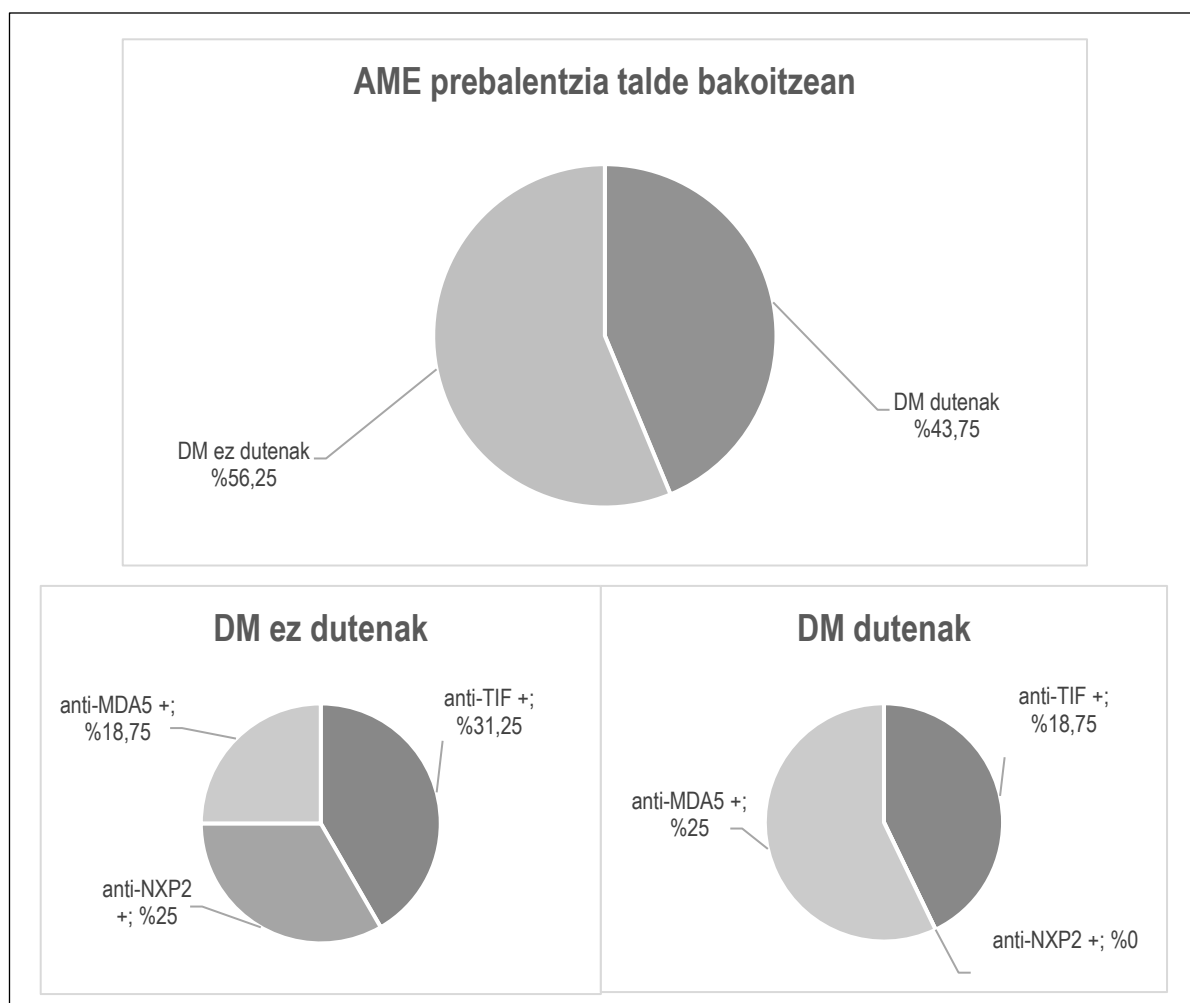
3.6. MINBIZI PREBALENTZIA



6. Irudia. Neoplasia garatu dutenen maiztasuna, AME bakoitza positibo edo negatibo izanda.

Osabiden, 16 pazienteen historia medikoak aztertu ostean, soilik paziente batek minbizia garatu zuen. Pazienteari 2017an diagnostikatu zioten minbizia; zehazki koloneko adenokartzinoma (estadio II) eta 3 urte ondoren DM paraneoplasiko bat garatu zuen eta AME analitika eskatu zioten, anti-TIF1 γ positibo ateratzen zela.

3.7. DM ETA AME POSITIBOAK



7. Irudia. DM dutenen eta ez dutenen artean anti-TIF1 gamma, anti-NXP2 eta anti-MDA5 antigorputz positiboaren proportzioa.

Alde batetik, azterketa laginaren %56ak ez zuen ez DM ez beste MII baten diagnostikorik. Eta horietatik %18,75ak (n=3) anti-MDA5 positibo, %25ak (n=4) anti-NXP2 positibo eta %31,25ak (n=5) anti-TIF1 γ positibo zuten.

Bestaldetik, DM pairatzen duten pazienteen artean (%43,75; n=7), ez dago anti-NXP2 positiborik.

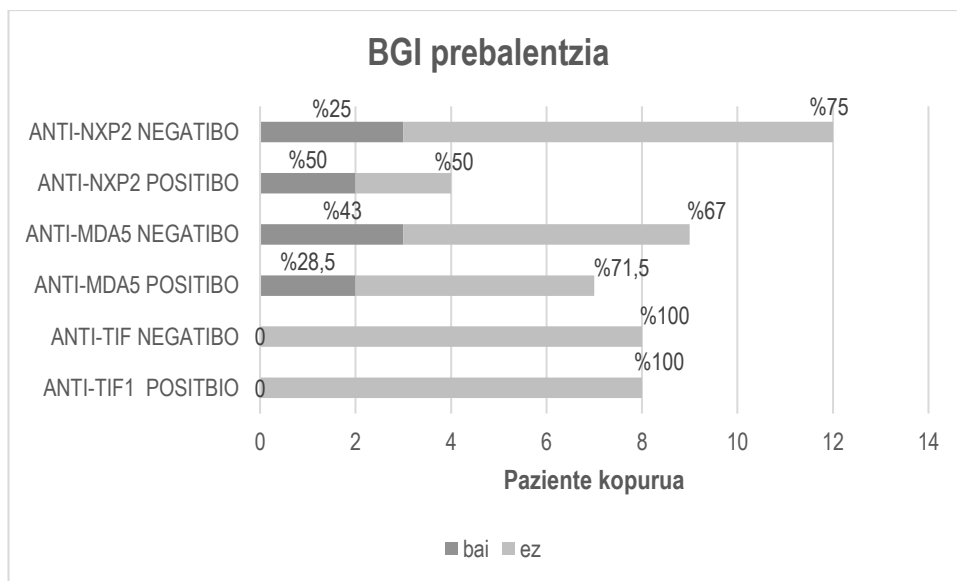
Pazientea	Anti-TIF1 γ /Anti-NXP2/Anti-MDA5	Diagnostikoa	Tabakoa	Mirbizia	BGI	Ck maila	Ferritina maila	Biriketako froga funtzionalak
Emakumea, 61 urte	+/+	Suero hipersentikorra	Erretzaille ohia	Ez	Ez	193 UI	78 ng/mL	DCLO %63 eta FVC %119
Emakumea, 65 urte	+/-	BGI	Erretzaille ohia	Ez	Bai	197 UI	131 ng/mL	DCLO %69 eta FVC %72
Gizona, 43 urte	+/-	Bronkiektasia basal bilateralak	Ez erretzaillea	Ez	Ez	138 UI	144 ng/mL	-
Emakumea, 47 urte	+/-	Txertaketa	Ez erretzaillea	Ez	Ez	104 UI	283 ng/mL	-
Gizona, 59 urte	+/-	Mialgiak eta ANA positiboak	Erretzaillea	Ez	Ez	155 UI	218 ng/mL	-
Gizona, 66 urte	-/+	BGI	Erretzaille ohia	Ez	Bai	22 UI	461 ng/mL	DCLO %41 eta FVC %44
Emakumea, 60 urte	-/+	BGBK	Erretzaille ohia	Ez	Ez	97 UI	35 ng/mL	DCLO %102 eta FVC %100
Gizona, 79 urte	-/+	BGI	Erretzaille ohia	Ez	Bai	57 UI	391 ng/mL	DCLO %32 eta FVC %48
Emakumea, 33 urte	-/+	Birika infiltrazioak	Erretzaillea	Ez	Ez	32 UI	99 ng/mL	-

2. Taula. Donostia Unibertsitate Ospitalean 2018-2020 bitartean, anti-TIF1 γ , anti-NXP2 eta anti-MDA5 positibo eta MI ez zuten gaixoen ezaugarriak.; BGI: biriketako gaixotasun interstiziala; DM: dermatomiositisa; BGBK: Biriketako gaixotasun buxtaille kronikoa; DCLO: Karbono monoxidoaren difusioa; FVC: inspirazio maximo baten ondoren, espirazio fortzatua botatako aire-bolumen handiena.

Pazientea	Anti-TIF1γ/Anti-NXP2/Anti-MDA5	Diagnostikoa	Tabakoa	Min bizia	BGI	Ok maila	Ferritina maila	Biriketako froga funtzionalak	Azaleko manifestazioak
Emakumea, 69 urte	-/-+	DM	Erretzaille ohia	Ez	Ez	104 U/L	353 ng/mL	DLO %84 eta FVC %83	Gottron papulak, mekanikariaren eskuak; lesio psoriasisiformeak; panikulitisa.
Emakumea, 49 urte	-/-+	DM	Ez erretzaillea	Ez	Ez	109 U/L	224 ng/mL	DLO %84 eta FVC %103	Heliotropo erupzioa; gottron papulak; esku ahurrelako papula eta makulak; mekanikariaren eskuak; lesio psoriasisiformeak; alopezia ez-zikatriziala
Emakumea, 67 urte	-/-+ *Hilabetera negatibizatu	DM amiopatikoa	Ez erretzaillea	Ez	Bai *Progresio azkarreko BGI	37 U/L	-	DLO %66 eta FVC %42	Gottron papulak; eritema perirungelak.
Emakumea, 58 urte	+/-/-	DM	Ez erretzaillea	Ez	Ez	257 U/L	624 ng/ml	-	Heliotropo erupzioa; gottron papulak; Mekanikariaren eskuak;
Gizona, 71 urte	+/-/-	DM paraneoplasiakoa	Erretzaille ohia	Bai	Ez	684 U/L	93 ng/mL	-	Heliotropo erupzioa; gottron papulak eta gainean ulizerak; eritema perirungelak; txal eta V zeinua; panikulitisa; artritis
Emakumea, 54 urte	+/-/-	DM	Erretzaillea	Ez	Ez	49 U/L	99 ng/ml	DLO %75 eta FVC %105	Gottron papulak; txal eta V zeinua; panikulitisa;
Emakumea, 71 urte	-/-+	DM amiopatikoa	Ez erretzaillea	Ez	Bai	43 U/L	1644 ng/mL *2015	DLO %87 eta FVC %102	Heliotropo erupzioa; mekanikariaren eskuak; artritis.

3. Taula. Donostia Unibertsitate Ospitalean 2018-2020 bitartean, anti-TIF1 γ, anti-NXP2 eta anti-MDA5 positibo eta DM zuten gaixoen ezaugarriak.
 BGI: biriketako gaixotasun interstiziala; DM; dermatomiositisa; BGBK: Biriketako gaixotasun buxtzaille kronikoa; DLO: Karbono monoxidoaren difusioa; FVC: inspirazio maximo baten ondoren, espirazio fortzatuan botatako aire-bolumen handiena.

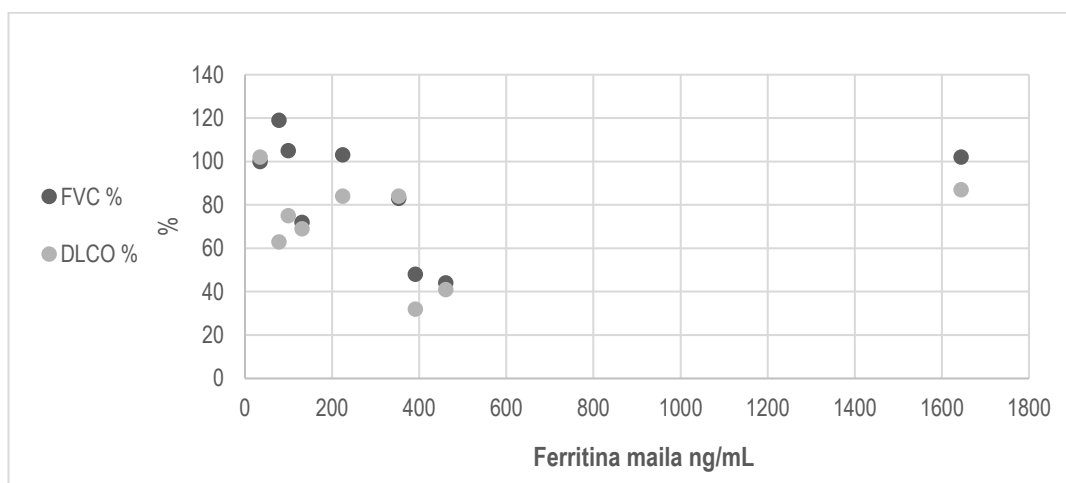
3.8. BGI PREBALENTZIA



8. Irudia. AME positibo agertzen duten 16 pazienteetan, antigorputz bakoitzaren barruan zenbat pazienteek duten BGI, %tan adierazita.

AME positibo diren 16 pazienteetatik %25ak (n=4) BGI zuten. BGI zutenen artean ezta batek ez zuen anti-TIF1 γ positiboa. Anti-NXP2-ri dagokionez, berriz, 4 pazienteetatik 2k (%50) BGI zuten. Eta anti-MDA5 positibo zirenen artean %28,5ak (n=2) zuten BGIren diagnostikoa; hau da, gehiengoak ez zuen BGI-ik (%71,5; n=5).

3.9. FERRITINA MAILAK ETA BIRIKETAKO FROGA FUNTZIONALAK



9. Irudia . X ardatzean ferritina mailak irudikatzen dira eta y ardatzean FVC eta DLCO-en balioak %tan balore teorikoari dagokionez.

Grafikoan ikusten da paziente bakar batek zuela $>1.500\text{mg/mL}$ eta biriketako proba funtzionalak aztertuz, esan genezake momentu horretan ez zuela biriketako difusioren ezta behartutako bizi edukieraren alteraziorik. 1644 ng/mL ferritina zuen pazientea, 71 urteko emakumea zen, anti-MDA5+ eta DM amiopatikoa zuena. Agertzen zituen azaleko manifestazioak ziren: heliotropo erupzioa; mekanikariaren eskuak eta artritis (3.Taula).

Irudian, ikusten dugu 400ng/mL ferritina maila inguru duten bi pazienteek DCLO eta FVC oso baxuak erakusten dutela, %30-50 inguru. Bi paziente horiek anti-NXP2 positibo ziren eta biek BGI zuten, baina ez progresio azkarreko BGI (2.Taula)

4. EZTABAIDA

Anti-TIF1 γ , anti-NXP2 eta anti-MDA5 antigorputzak MII-an deskribatu dira; batez ere, DM eta PM gaixotasunetan. Dena den, maiztasun txikiagoan, gaixotasun hauetatik kanpo ere antigorputz hauek agertzen dira eta beraien balioa oraindik ezezaguna da. Gainera, MII kontestutik kanpo bibliografia oso gutxi dago antigorputz hauen inguruan.

2019an, Montagnese eta kideek aztertu nahi zuten AME positiboaren detekzioak zer nolako balio diagnostikoa zuen gaitz neuromuskular bat eta MII zuten pazienteen artean bereizteko. Horretarako, 2014-2017 bitartean 1229 pazienteen AME detektatzeko analitikak hartu zituzten. Horietatik, 141 pazienteek (%11,5) MII zuten eta gainontzeko 1088 pazienteek beste miopatia ez-inflamatorio bat (kontrol taldea). Ikerketan ez zen agertzen MII ez zuten gaixoen AME antigorputz positiborik; halere, argitaratu zituzten emaitzetan ikusi zuten AME positibo izatea MII izateko iragarle esanguratsua zela, baina MII eta kontrolen artean ezberdintzeko ahalmen baxua erakusten zuten, Odds ratioa 5.17 zelarik (10).

Honen harira, Platteel eta kideek AMEen maiztasuna eta asoziazio klinikoak aztertu nahi zituzten Holandako populazioan. Horretarako, 2016tik 2017ra 5 ospitaletan 819 AME detektatzeko eskakizun analitikoak bildu zituzten. Ondoren, diagnostikoaren arabera, lagina bi taldetan banatu zuten: MII zutenak ($n=187$, %22,8) eta MII ez zutenak ($n=632$, %77,2). Azkenik, ikusi zuten, anti-TIF1 γ eta anti-MDA5 antigorputzak estatistikoki loturik zeudela MII-rekin (11).

Gure ikerketan, 2020an Donostiako Ospitalean egin ziren AME eskakizun analitikorak bildu genituen. 496 eskakizun analitiko egin zitzaizkien 437 pazienteri, non soilik %5,5ak (n=27) MII baten diagnostikoa zuten, beste azterketetan baino maiztasun txikiagoa. Gainontzeko pazienteek beste diagnostiko batzuk zituzten (1. Irudia), ohikoena BGI zelarrik (%20,5). Dena dela, esan beharra dago AME eskakizunetan agertzen den diagnostikoa %27an zehaztu gabe dagoela; eta, ondorioz, ez dakigu ziur AME antigorputzak zein maiztasunarekin eskatu ziren MII baten diagnostikoarekin.

Bestalde, 2020an miopatia inflamatorio idiopatikoa zuten 27 pazienteri AME antigorputzak eskatu zitzaizkien; eta, horietatik, positibo bakarra agertu zen. Pazientea 71 urteko emakumea zen, anti-MDA5 antigorputz positibo eta AME eskakizuna antisintetasa sindromea deskartatzeko egin zuten (3. Taulako azken pazientea).

2017an, Venalis eta kideek anti-TIF1 γ antigorputzen maiztasuna analizatu zuten DM ez zen beste sindrome paraneoplasiko erreumatikoetan (n=91), baita minbizia zuten gaixoetan (n=95) eta kontrol osasuntsuetan (n=80). Anti-TIF1 γ positibo maiztasuna honakoa izan zen: sindrome paraneoplasikoetan %3,3 (n=3), minbizidunetan %3,1 (n=3) eta kontrol osasuntsuetan %1,3(n=1). Ikusita oso ezohikoa zela anti-TIF1 γ -ren agerpena DM-tik kanpo, ondorioztatu zuten anti-TIF1 γ biomarkatzaile ona zela, soilik, minbiziari loturiko dermatomiositisaren diagnostikorako (6). Gure lanean anti-TIF1 γ positiboan artean, paziente bakar batek garatu zuen minbizia (6. Irudia) eta gainera DM paraneoplasikoa zuen. MII ez zuten pazienteen artean inork ez zuen minbizia garatu (2. Taula).

2018an, Z. Betteridge et al.-ek, jakinda DM sindrome paraneoplasiko bat izan daitekeela; aztertu nahi izan zuten, biriketako minbizia zuten pazienteetan zein maiztasunarekin agertzen ziren anti-TIF1 γ eta anti-NXP2 antigorputzak (ikerketan beste batzuk ere aztertu zituzten). Guztira 60 gaixo aztertu ondoren, ez zuten ez anti-TIF1 γ ezta anti-NXP2 positiborik aurkitu (12).

Venalis-en eta Betteridge-ren emaitzak zein ikerketa honetakoak kontuan hartuz, esan genezake oso arraroa dela MII ez duen paziente batean anti-TIF1 γ eta anti-NXP2 antigorputzak agertzea. Era berean, Venalis eta kideek iritsi ziren ondorio berdinerari iritsi gaitezke gure datuak ikusi ondoren; hau da, MII kontestutik kanpo, anti-TIF1 γ edota anti-NXP2 antigorputzak ezin direla prozesu neoplasikoekin lotu. Hala eta

guztiz ere, aintzat hartu behar da, ikerketa gutxi argitaratu direla eta aurkitutako ikerketak ebidentzia zientifiko gutxiko lanak direla; batik bat, laginaren txikitasuna dela eta.

Miller et al. 2020an Uptodate-en eguneratutako errebisio literarioan laburtzen dute, anti-TIF1 γ eta anti-MDA5 azaleko manifestazio espezifikoekin erlazionatzen direla: Batetik, anti-TIF1 γ esku-ahurretako papula hiperkeratosikoarekin, lesio psoriasiformeekin eta "zuri-gorri" adabaki hipopigmentatu eta telangiektatikoekin erlazionatzen da. Bestetik, anti-MDA5 artritisaarekin, gottron papulen gainazaleko ultzerekin, esku-ahurretako papula eta makula mingarriekin, ahoko ultzerekin eta alopezia ez zikatrizialarekin (2).

Lan honetan aztertutako laginari dagokionez, DM zuten 7 pazienteetatik 3k anti-TIF1 γ eta gainontzeko 4 pazienteek anti-MDA5 agertzen zuten (3.Taula). Anti-TIF1 γ antigorputzari dagokionez, gure pazienteetan ez zen Miller eta kideek deskribatutako lesiorik antzeman. Anti-MDA5 kasuan, berriz, batek artritisa zuen eta beste batek alopezia ez-zikatriziala. Alabaina, gure pazienteetan ikusi genuen anti-TIF1 γ zuen paziente batek gottron papulen gaineko ultzerak zituela eta baita artritisa ere. Halaber, anti-MDA5 zuten 2 pazienteek anti-TIF1 γ gammarekin asoziatzen diren lesio psoriasiformeak zituzten.

BGI eta AME prebalentziari dagokionez, Li eta kideek egindako azterketan ikusi zuten anti-Jo1, anti-MDA5, anti-TIF1 γ eta anti-Mi DM kasuetan, beste konektibopatietan baino ohikoagoak zirela. Bestalde, anti-MDA5 eta anti-Ro-52 maiztasun handiagoan agertzen zirela DM eta biriketako gaixotasun interstiziala zuten gaixoetan. Aitzitik, anti-TIF1 γ eta anti-NXP2ren prebalentzia txikiagoa zen DM eta BGI zuten gaixoetan eta, honenbestez, altuagoa birika kalterik ez zuten DM kasuetan (7). Gure pazienteak analizatu ostean, BGI zutenen artean inork ez zuen anti-TIF1 γ positiboa agertu. Gure emaitza Li eta kideen emaitzekin bat datorrelarik. Anti-NXP2-ri dagokionez, berriz, 4 pazienteetatik 2k (%50) BGI zuten.

Biriketako gaixotasun interstiziala, DMren birika kaltearen lehen agerpena izaten da eta baita DMren muskulu kanpoko agerpen kliniko ohikoena ere, %5-65ko prebalentziarekin (7). Gure kasuan, 16 pazienteetatik %25ak (n=4) BGI zuten. DM zutenen taldean, ordea, 7 DM pazienteetatik 2k BGI zuten (3.Taula). Gainera, 2

pazienteek anti-MDA5 positibo ziren eta batek antigorputz honi lotzen den progresio azkarreko BGI garatu zuen. 2 paziente hauen biriketako proba funtzionalei dagokienez, progresio azkarreko BGI zuenak, eboluzio okerragoa erakusten zuen: DCLO %66 eta FVC %42. Beste pazienteak, ostera, ez zuen momentu horretan karbono monoxidoaren difusioan ez behartutako bizi edukieraren alteraziorik (3.Taula).

Anti-MDA5 antigorputza MII duten gaixoetan BGIarekin lotzen dela jakina da; zehazki, BGI larriarekin duen erlazioa (1,2,3,4,7). Bada gure laginean, anti-MDA5 positiboaren artean %28,5ak (n=2) BGI zuten. 2 paziente horiek DM zuten eta batek progresio azkarreko BGI zuen.

Dena dela, anti-MDA5 MII ez duten gaixoetan agertzeak, zer nolako erlazio kliniko dituen jakin nahi genuen eta artean ikerketa oso gutxi daude. 2018an N. Sakamoto eta kideek 3 kasu kliniko argitaratu zituzten, progresio azkarreko BGI eta anti-MDA5 antigorputz titulu altuekin, baina DM klinikarik gabekoak (13). Halaber, urte berean González-Moreno eta kideek beste kasu kliniko bat azaldu zuten ezaugarri berdinekin: progresio azkarreko BGI anti-MDA5 positiboarekin eta azaleko manifestazio kliniko barik (14). Urtebete beranduago J., Aoyama et al.-ek 47 urteko gizon japoniar baten kasu klinikoa aurkeztu zuen (15).

N. Sakamoto eta kideek 2018an argitaratutako 3 kasu klinikoetako datuak analizatu eta gero, ondorengoa proposatzen zuten: anti-MDA5 antigorputz titulu altuak dituzten pazienteek, ferritina maila altuak badituzte; orduan, kontutan hartu behar dugu progresio azkarreko BGI baten aurrean gaudela, DM amiopatikoa aurretikoa edota DM amiopatikorik gabekoa (13). 2019an J., Aoyama et al.-ek, N. Sakamotok 2018an proposatutakoarekin bat zetorren (15).

Gure ikerketan anti-MDA5 positiboaren artean, ez dugu ikusi MII ez zuten gaixoen taldean BGI garatu duen pazienterik (2.Taula); nire iritziz, o BGIa anti-MDA5 positiboarekin, MII kontestutik kanpo, oso arraroa denez, zaila zen hain lagin txikiarekin kasu bat aurkitzea. Alabaina, aipatu beharra dago, gure lanean MII ez zuten 9 gaixoetatik 2k BGI zutela, baina hauek anti-TIF1 γ eta anti-NXP2 agertzen zituztela (2.Taula).

Gono eta kideek 2010tik 2011ra bitarteko azterketan ikusi zuten beraien laginean (n=19 DM eta pneumonia interstizial akutua; n=24 DM eta pneumonia interstizial kronikoa; n=21 DM birika afektaziorik gabe) ferritina maila >1.500ng/ml zutenek biziraupen txikiagoa zutela (9). Gure azterketari dagokionez, paziente bakar batek >1.500mg/mL-ko hiperferritinemia agertu zuen, baina biriketako proba funtzionalak aztertuz, esan genezake momentu horretan ez zuela biriketako difusioren ezta behartutako bizi edukieraren alteraziorik (9.Irudia). Horrez gain, gure emaitzetan ikusi dugu 400ng/mL ferritina maila inguru zuten bi pazienteek DCLO eta FVC oso baxuak erakusten zituztela, %30-50 inguru (9. Irudia). Bi paziente horiek anti-NXP2 positibo ziren eta biek BGI zuten, baina ez progresio azkarreko BGI (2.Taula)

5. ONDORIOAK

Laburbilduz, badirudi anti-TIF1 γ edota anti-NXP2 positiboek, MII testuinguruan ez bada, loturarik ez dutela minbiziarekin. Anti-MDA5 eta BGIaren arteko erlazioari dagokionez, MII ez duten pazientetan, aztertutako bibliografian kasu gutxi batzuetan asoziazio posible bat proposatu da. Dena dela, azterketa honetan ez dugu kasu bakar bat ere izan.

Gauzak horrela, bistan da gaiaren inguruan azterketa gehiago egin behar direla. Alde batetik, MII ez duten gaixoetan AME antigorputza eskatzearen erabilgarritasun diagnostikoa definitzeko; eta, bestaldetik, jakinda alde zuzenetik AME positibo agertzea MII ez duten pazientetan izan ditzakeen asoziazio klinikoak, gai izateko maneiu kliniko zuzenago eta goiztiarrago bat egiten.

Horrez gain, azterketa hau errepikatu beharko banu; orduan, denbora tarte gehiagorekin, lagin tamaina handiago bat biltzen saiatuko nintzen eta bildutako pazienteei jarraipen luzeago bat egingo nien. Izan ere, AME antigorputzen agerpena oso arraroa denez; zenbat eta paziente gehiago bildu, orduan eta aukera gehiago daude asoziazio bat dagoen edo ez esateko. Bestetik, gomendagarria izango zen miopatiarik gabe, AME agertzen duten pazienteak, beste kontrol talde batekin konparatzea.

6. BIBLIOGRAFIA

1. 1. McHugh, N J. & Tansley, S. L. (2018). Autoantibodies in myositis. *Nature Reviews Rheumatology*, volume 14, 290-302. Berreskuratua: doi:10.1038/nrrheum.2018.56
2. Miller, M.L., Amato, A.A. (2020). Overview of and approach to the idiopathic inflammatory myopathies. *Official reprint from UpToDate, Dec 2020*. Berreskuratua: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-and-approach-to-the-idiopathic-inflammatory-myopathies?search=Overview%20of%20and%20approach%20to%20the%20idiopathic%20inflammatory%20myopathies&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Satoh, M., Tanaka, S., Ceribelli, A. & Calise, S.J. (2017). A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. *Clinic Rev Allerg Immunol (2017) 52:1–19*. Berreskuratua: DOI 10.1007/s12016-015-8510-y
4. Alenzi, F.M. (2020). Myositis specific autoantibodies: a clinical perspective. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews (2020) 12: 9–14*. Berreskuratua: <https://sci-hub.se/10.2147/oarr.s231195>
5. Miller, M.L. (2020). Malignancy in dermatomyositis and polymyositis. *Official reprint from UpToDate, Dec 2020*. Berreskuratua: https://www.uptodate.com/contents/malignancy-in-dermatomyositis-and-polymyositis?search=Malignancy%20in%20dermatomyositis%20and%20polymyositis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. Venalis, P., Selickaja, S., Lundberg, K., Ruginiene, R. & E.Lundberg, I. (2017). Anti-TIF1-gamma antibodies are not associated with other paraneoplastic rheumatic syndromes than dermatomyositis. *Arthritis Care & Research (...)*. Berreskuratua: doi: 10.1002/acr.23325
7. Li, L., Wang, H. Wang, Q., Wu, C., Liu, C, Zhang, Y., Cheng, L., Zeng, X., Zhang, F. & Yongzhe Li, Y. (2018). Myositis-specific autoantibodies in

- dermatomyositis/polymyositis with interstitial lung disease. *Journal of the Neurological Sciences* 397 (2019) 123–128. Berreskuratua: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.12.040>
8. Bahmer, T., Romagnoli, M., Girelli, F., Ckaussen, M. & Rabe, K. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD). *Respiratory Medicine* xxx (2016) 1-13. Berreskuratua: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.019>
 9. Gono, T., Kawaguchi, Y., Hara, M., Masuda, I., Katsumata, Y., Shinozaki, M., Ota, Y., Ozeki, E. & Yamaka. H. (2010). Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology* 49 (2010) 1354–1360. Berreskuratua: doi:10.1093/rheumatology/keq073
 10. Montagnese, F. , Babačić H., Eichhorn P. & Schoser, B. (2019). Evaluating the diagnostic utility of new line immunoassays for myositis antibodies in clinical practice: a retrospective study. *Journal of Neurology (...)* Berreskuratua: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09266-4>
 11. A.C.M. Platteel et al. (2019). Frequencies and clinical associations of myositis-related antibodies in The Netherlands: A one-year survey of all Dutch patients. *Journal of Translational Autoimmunity* xxx (2019) xxx. Berreskuratua: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100013>
 12. Betteridge, Z., Priest, L., Cooper, R., McHugh N., Blackhall, F. & Lamb, J. (2018). Investigation of myositis and scleroderma specific autoantibodies in patients with lung cancer. *Betteridge et al. Arthritis Research & Therapy* (2018) 20:176. Berreskuratua: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1678-9>
 13. N. Sakamoto et al. (2018). Clinical Features of anti-MDA5 Antibody-positive Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease without Signs of Dermatomyositis: A Case Series. *Intern Med Advance Publication*. [Kontsulta: 2020ko abenduaren 19a]. Berreskuratua: 10.2169/internalmedicine.1516-18
 14. González-Moreno, J., Raya-Cruz, M., Losada-Lopez, I., Cacheda, A. P., Oliver, C. & Colom, B. (2018). Rapidly progressive interstitial lung disease

due to anti-MDA5 antibodies without skin involvement: a case report and literature review. *Rheumatology International*. [Kontsulta: 2020ko azaroaren 20a]. Berreskuratua: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-3991-7>

15. J. Aoyama et al. (2019). Anti-MDA5 antibody-positive rapidly progressive interstitial pneumonia without cutaneous manifestations. *Respiratory Medicine Case Reports* 26 (2019) 193–196 . [Kontsulta: 2020ko abenduaren 19a]. Berreskuratua: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.01.012>