

Neuropatías periféricas y enfermedades reumáticas

Introducción

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Jefe del Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional
20 de noviembre, ISSSTE.

Las neuropatías periféricas pueden formar parte de las manifestaciones clínicas de un gran número de enfermedades reumáticas como de las secuelas de las mismas. Algunos ejemplos son el lupus eritematoso generalizado, vasculitis primarias, artritis reumatoide, esclerodermia, etcétera.

La frecuencia de presentación es muy variable dependiendo de la serie descrita y en algunas de ellas sólo existen reportes de casos aislados.

Los mecanismos descritos por los que esta pueden presentarse son los siguientes:

- Vasculitis
- Atrapamiento
- Secundaria a fármacos (cloroquina, colchicina)
- Primarias concomitantes.

Es importante, pensar en ellas para detectarlas de manera oportuna, ya que en algunas ocasiones la sintomatología suele sobreponerse a la de la enfermedad de base. Así mismo, es importante conocer su fisiopatogenia y establecer un tratamiento específico tanto médico como de rehabilitación, para mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes.

Es por su importancia que el Dr. Vicente Guerrero Juárez médico del Instituto Nacional de Neurología, nos habló sobre la fisiopatogenia de las neuropatías periféricas que se presentan en las enfermedades reumáticas.

Posteriormente la Dra. Lilia Andrade Ortega describió algunos aspectos sobre el pronóstico funcional de las miopatías inflamatorias y la presencia de neuropatías en este grupo de padecimientos, como resultado de algunos trabajos realizados en nuestro Servicio.

Por último el Dr. Alvaro Lomelí Rivas médico especialista en Rehabilitación de nuestro hospital nos hablará sobre la rehabilitación de las neuropatías periféricas.

Fisiopatogenias de las neuropatías periféricas en enfermedades reumáticas

Dr. Vicente Guerrero Juárez
Neurólogo clínico, Instituto Nacional de Neurología

Las neuropatías son manifestaciones neurológicas comunes de las enfermedades del tejido conectivo, diversos tipos de neuropatías han sido asociadas, siendo la más común la de origen vasculítico, esta puede presentarse como una manifestación inicial de la enfermedad o como una complicación de vasculitis necrosante sistémica. La neuropatía vasculítica requiere de un diagnóstico rápido y tratamiento oportuno para mejorar el pronóstico de la enfermedad (cuadro 1).

Cuadro 1. Neuropatías periféricas asociadas con enfermedades del tejido conectivo

- Neuropatía vasculítica
 - Mononeuropatía múltiple, o mononeuropatías multifocales
 - Polineuropatía asimétrica, o mononeuropatía multifocal con fluente parcial
 - Polineuropatía simétrica distal, o mononeuropatía confluyente multifocal
 - Polineuropatía axonal distal, no claramente vasculítica
 - Neuropatía por compresión
 - Neuropatía sensitiva
 - Neuropatía sensitiva trigeminal
 - Otras neuropatías que pueden estar asociados con enfermedades del tejido conectivo
 - Polineuropatía desmielinizante aguda
 - Polineuropatía desmielinizante crónica
 - Neuropatía del plexo braquial
-

La presencia de alteraciones motoras y sensitivas asimétricas, hacen sospechar la posibilidad de neuropatía vasculítica. Esta se asocia hasta en un 50% con las enfermedades del tejido conectivo.

Neuropatía vasculítica

En la neuropatía vasculítica hay degeneración Walleriana de uno o más nervios que resultan de infartos isquémicos producidos por oclusión de vasos sanguíneos (vasa nervorum). Hay necrosis fibrinoide segmentaria de la pared del vaso e infiltrado inflamatorio transmural.

La inmunopatogénesis de la vasculitis no es bien conocida. La teoría clásica es que los depósitos pasivos de complejos inmunes en la pared de los vasos, inician la reacción leucocitoclástica, sin embargo hay estudios que revelan que el infiltrado es de células T, y no de leucocitos polimorfonucleares; un mecanismo alternativo para la inmunopatogénesis de la vasculitis es que el proceso sea mediado por células que involucran a células endoteliales como células presentadoras de antígeno que activan células T. Algunos estudios histoquímicos revelan que el tipo de células que predominan con las células T y macrófagos. Se activa el sistema complejo de citocinas, agentes quimiotácticos, reguladores inflamatorios y moléculas efectoras que producen daño a la pared de la vasa nervorum. Aún cuando la inmunopatogénesis de la vasculitis no esta bien clara, el mecanismo de daño al nervio esta bien definido. La oclusión de vasa nervorum (75 a 200 um de diámetro) de las arterias epineurales, produce infarto en el nervio. Los infartos tienen una distribución centrofascicular que llevan a la degeneración axonal. Las fibras grandes mielinizadas son menos afectadas por la isquemia que las fibras pequeñas. El proceso patológico revelado en estudios de conducción nerviosa es pérdida axonal.

Cuando el número de fibras involucradas es grande, la neuropatía puede parecer como la clásica polineuropatía axonal distal simétrica, más que la mononeuropatía múltiple.

Son importantes para el diagnóstico: la información obtenida de la historia clínica, del examen neurológico y de varios estudios de laboratorio. Los síntomas sistémicos como (fiebre y pérdida de peso), las anormalidades viscerales no explicadas (en riñón, hígado, piel, intestino y músculo) nos hacen sospechar vasculitis. Son de utilidad los estudios de laboratorio: incluyendo la biometría hemática completa, los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide, la electroforesis de proteínas, la determinación de factores del complemento

(C3, C4, CH 50), la determinación de antígenos de superficie de la hepatitis B y las crioglobulinas.

El diagnóstico patológico de vasculitis debe realizarse a la brevedad posible por los siguientes motivos:

- 1) Ayuda a justificar la terapia inmunosopresora y sus potenciales complicaciones.
- 2) La confirmación patológica del diagnóstico es frecuentemente difícil después de un tratamiento parcial.
- 3) Es problemático escoger el momento para el inicio de la terapia inmunosupresora en ausencia de un diagnóstico preciso.
- 4) Es más difícil determinar la causa probable del deterioro clínico (debido a fármacos, vasculitis u otras enfermedades) en ausencia del diagnóstico histopatológico).

Las enfermedades más comúnmente asociadas con vasculitis sistémica necrosante son: Poliarteritis nodosa, Síndrome de Churg-Strauss, Granulomatosis de Wegener y Artritis reumatoide. En la neuropatía vasculítica, hay algunos nervios mas afectados que otros, el nervio peroneo se afecta en el 89%, el sural en 64%, el tibial en 68%, el ulnar en 42%, y el mediano en 26%.

Polineuropatía axonal distal

En el lupus eritematoso sistémico, la polineuropatía se presenta en el 6-21%. Los tipos de neuropatías son subagudas o crónicas, distales y simétricas con síntomas predominantemente sensitivos, la degeneración simétrica axonal es el cuadro más frecuentemente encontrado. Los estudios patológicos demuestran infiltrado mononuclear perivascular y engrosamiento de la íntima sin vasculitis necrosante.

Neuropatía por compresión

La neuropatía por compresión se incrementa en las enfermedades del tejido conectivo. Se puede observar la asociación entre el Síndrome del túnel del carpo y la artritis reumatoide.

Neuropatía sensitiva

Entre las enfermedades del tejido conectivo, la neuropatía sensitiva esta asociada con el Síndrome de Sjögren. En el examen clínico, los signos y síntomas se relacionan

con pérdida de función de las fibras sensitivas de mayor diámetro, hay mayor alteración de la propiocepción que del dolor y temperatura. Las velocidades de conducción nerviosa sensitivas están disminuidas, así como las latencias sensitivas. En la biopsia de nervio se encuentra pérdida axonal de fibras mielinizadas de gran diámetro. Las vasculitis necrosantes son raras.

Neuropatía sensitiva trigeminal

La neuropatía sensitiva trigeminal se caracteriza por parestesias en forma unilateral o bilateral, acompañadas de entumecimiento y dolor.

Se ha asociado con Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis y enfermedades del tejido conectivo no diferenciadas.

Se ha encontrado lesión de ganglio de Gasser, con degeneración secundaria de los axones mielinizados. Lo mecanismos involucrados han sido vasculitis o fibrosis.

Otras neuropatías asociadas con enfermedades del tejido conectivo

El lupus eritematoso sistémico se ha asociado con poli-neuropatías desmielizantes crónicas y neuropatía del plexo braquial, pero las bases de la asociación son desconocidas. Algunos casos pueden estar relacionados a mecanismos inmunológicos.

Neuropatía periférica en las miopatías inflamatorias idiopáticas

Dra. Lilia Andrade Ortega

Servicio de Reumatología

Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE

Los conocimientos actuales sobre el pronóstico de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son limitados por varios factores: la mayoría de los estudios sobre pronóstico emplean la mortalidad como dato final, por la poca frecuencia de este grupo de enfermedades, casi todas las series incluyen pacientes con diferentes subtipos de miopatía tanto clínica como obviamente serológica, en fases diferentes de enfermedad y, por último, no existen criterios específicos validados para medir la respuesta al tratamiento o el índice de daño. Dentro del

área de la dermatomiositis juvenil, Feldman y cols, en 1995 evalúan y validan el CHAQ como herramienta sensible para detectar la evolución en la miopatía juvenil y, como parte de los trabajos del Grupo de Colaboración para el Estudio de la Miopatía Juvenil, Rider propone en 1997 una serie de parámetros de actividad y daño, y en 1999 se desarrolla un índice de actividad y daño específico para dermatomiositis juvenil, el CMAS (escala de evaluación de miopatía en niños).

En relación con la mortalidad, es evidente que la detección oportuna y el manejo adecuado de los pacientes con MII ha modificado en mucho el pronóstico. Así, en la época pre-esteroidea se reportaba una mortalidad mayor al 50% a dos años, cifra que se ha modificado, de modo que, dividiendo las estadísticas por década, la mortalidad a cinco años se calculó en 14-40% en los años 60, 19% en los 70 y 10% en la actualidad. Esta última cifra se reduce a 2 a 5% si se excluyen los casos de miopatía asociados a malignidad.

Cuando se analiza el pronóstico según los subtipos clínicos de MII la supervivencia a cinco años varía desde un 55% en el subtipo asociado a cáncer, hasta 80% en la dermatomiositis, 85% en la miopatía asociada a otra enfermedad de tejido conectivo y 95% en la miopatía por cuerpos de inclusión. Desde la detección de los anticuerpos específicos de miositis se reconoció que el tipo serológico influye también en el pronóstico, siendo la supervivencia a cinco años menor para los pacientes con serotipo anti-SRP (30%) o antisintetasa (60%), en comparación con los que poseen anticuerpos anti-PM-Scl o anti-Mi-2 (95%).

En el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE analizamos las características clínicas y de evolución de los pacientes con diagnóstico de MII atendidos entre enero de 1996 y julio de 1997. El grupo consistió en 42 pacientes, 34 mujeres y ocho hombres. Doce pacientes tenían polimiositis, 22 dermatomiositis, seis dermatomiositis juvenil y dos síndrome de sobreposición. El patrón de evolución fue monocíclico en 15, recurrente en 23 y progresivo en cuatro. Al analizar las características de nuestro grupo de pacientes encontramos que, a diferencia de lo reportado en la literatura, la frecuencia relativa de dermatomiositis fue mayor, inició a edad más temprana y tuvo un comportamiento más agresivo, con peor pronóstico. Del total de los pacientes, el 19% tuvo buena respuesta al tratamiento sólo con esteroides y el 81% restante requirió la adición de un inmunosupresor. En forma similar a lo reportado en la literatura, en nuestro trabajo los factores asociados con mal pronóstico fueron el tipo de miopatía, el grado de debilidad inicial, el nivel máximo de creatina cinasa y el tiempo de evolución antes de la instalación del tratamiento ($p < 0.05$).

En las miopatías inflamatorias idiopáticas, ahora que la muerte es menos frecuente, la limitación funcional se convierte en una consecuencia adversa muy importante.

Existen pocos datos sobre el pronóstico funcional a largo plazo, al revisar la literatura encontramos los reportes señalados en el cuadro 2.

Cuadro 2. Calidad de vida y función a largo plazo en MII

Autores	Año	Núm pacientes	Recuperación(%)		
			Total	Parcial	Secuelas
De Vere et al	1975	118	50	17	33
Lilley	1994	77	31	47	9
Drouet	1996	28	50	20	30
Maugars	1996	69	85	15	
Collison et al	1998	12	42	58	
Huber et al	2000	65	72	8	

Estos trabajos demuestran que casi la mitad de los pacientes con miopatía inflamatoria quedan con cierta limitación funcional a largo plazo, y que en alrededor del 20% de los casos las secuelas son importantes.

Los factores que definen un mal pronóstico en cuanto a la supervivencia son ya bien conocidos; sin embargo, es muy probable que los determinantes del estado funcional sean muy diferentes a los de mortalidad, por ejemplo la miopatía por cuerpos de inclusión, aunque tiene excelente supervivencia, tiene el peor pronóstico en relación con secuelas funcionales.

Los factores que parecen relacionarse en forma directa con mal pronóstico funcional son: miopatía por cuerpos de inclusión, curso recurrente, tratamiento tardío, grado de debilidad inicial, necrosis avascular, fracturas vertebrales y calcinosis.

Además de la debilidad muscular proximal residual, otras secuelas descritas se explican por afección extramuscular o secundarias al tratamiento: artropatía, Raynaud, fibrosis pulmonar, afección miocárdica con insuficiencia cardíaca, arritmias, o secundarias al tratamiento: osteoporosis, osteonecrosis, infecciones, cataratas, citopenias, diabetes, HTA, úlcera péptica.

Como parte de la evaluación de nuestro grupo de pacientes con MII detectamos algunos enfermos ya sin actividad clínica, con fuerza muscular normal o límite según las escalas de clasificación estándar (MMT) pero que referían debilidad distal, trastornos de sensibilidad o menor capacidad en las actividades de la vida

diaria, y que presentaron datos de neuropatía periférica al realizar una EMG de control, por lo que se decidió realizar el siguiente trabajo.

Objetivo

Investigar la presencia y características de neuropatía periférica en un grupo de pacientes con diagnóstico de MII del adulto en fase inactiva.

Material y método

Cohorte de pacientes con MII (según los criterios de Bohan-Peter) atendidos de enero 97 a junio 98. Se incluyó a pacientes adultos, en fase clínica y enzimática de remisión de por lo menos cuatro meses de duración y sin otras enfermedades o tratamientos concomitantes que pudieran causar neuropatía.

Se realizó

- Interrogatorio dirigido en busca de signos y síntomas
- Examen clínico y neurológico intencionado
- Estudio neurofisiológico que incluyó velocidades de neuroconducción motora y sensitiva, respuesta F y electromiografía con aguja
- Evaluación de HAQ-DI en español y EVA de capacidad funcional
- Análisis estadístico: varianza paramétrica de un factor y tablas de contingencia (chi cuadrada)

Resultados

Se incluyeron 26 pacientes, 15 mujeres y 11 hombres, con edad promedio de 42.19 años (rango 29-60). Diez de éstos (38.46%) tuvieron diagnóstico de neuropatía periférica con las siguientes características:

Existieron síntomas y signos en siete pacientes, que consistieron en dolor de tipo urente en seis, disestesias en cuatro, hipoestesia en tres, debilidad distal en dos, disminución de reflejos osteotendinosos en cuatro y atrofia muscular distal en un paciente.

Por estudio neurofisiológico la neuropatía se clasificó como mononeuropatía múltiple en todos los casos, siendo axonal en siete y mixta (axonal-desmielinizante) en tres. La afección fue motora en tres pacientes, sensorial en dos y sensorimotora en cinco, y predominó en miembros inferiores. Se encontró evidencia de daño miopático

crónico (disminución en la actividad de inserción y reclutamiento) al estudio con aguja en tres pacientes.

Al comparar las características del grupo de pacientes con neuropatía y sin neuropatía en un intento por definir si algún factor podía relacionarse con la presencia de esta secuela, no encontramos diferencia en cuanto al tipo clínico, fuerza mínima o actual proximal, tiempo de evolución o tratamientos recibidos. Sólo observamos predominio del sexo masculino en el grupo con neuropatía (72% comparado con 15% en las mujeres) y la edad al inicio (significativamente mayor en el grupo con neuropatía, 39.9 vs 31.2 años) $p < 0.05$.

La calificación del HAQ-DI en los pacientes con neuropatía fue mayor (3.79 vs 1.88, $p < 0.05$) y la de EVA fue menor (6.91 vs 8.33, $p < 0.05$); ello refleja una menor capacidad funcional en el grupo con neuropatía según estas escalas.

Existen pocos datos en la literatura sobre la afección neuropática en las miopatías inflamatorias idiopáticas. Se ha descrito una entidad a la que se ha denominado neuromiositis, que se caracteriza por la asociación de dermatomiositis o polimiositis y polineuropatía concomitante; sin embargo, algunos autores ponen en duda su existencia. Los casos reportados han cursado con neuropatía periférica o polirradiculoneuritis, dos son reportes de niños con dermatomiositis juvenil y vasculitis asociada muy severa y dos casos se han relacionado con infección por virus HTLV-1. En los reportes en los que se realizó biopsia de nervio los hallazgos han sido inconsistentes: infiltración linfocitaria, destrucción axonal o desmielinización, vasculitis o inclusiones endoteliales.

También en la miopatía por cuerpos de inclusión se ha descrito afección neuropática, tanto clínica como por estudios neurofisiológicos, hasta en un 30% de los casos. El mecanismo por el que ocurre neuropatía se desconoce y, aunque inicialmente se proponía una lesión isquémica por vasculitis de la vasa nervorum, cada vez se apoya más la posibilidad de daño citotóxico directo al nervio e incluso la probable relación con lesión degenerativa por el hallazgo en este tipo de miopatía de depósito de ubiquitina y proteínas priones en las vacuolas del tejido muscular.

En nuestro estudio en ningún paciente la afección neuropática fue simultánea a la afección muscular, sino que al parecer se desarrolló en una fase en que la miopatía estaba inactiva. No hubo pacientes con criterios diagnósticos de miopatía por cuerpos de inclusión. Aunque sólo se realizó estudio bajo microscopía electrónica en 4 pacientes, el patrón de afección clínica inicial, la evolución y la biopsia con microscopio de luz no apoyaron este diagnóstico. En nuestro estudio no encontramos mayor prevalencia de neuropatía en el grupo de

pacientes con dermatomiositis, es posible que siendo esta una enfermedad autoinmune y con las evidencias actuales de daño endotelial que existen, la neuropatía ocurra por daño vascular. El patrón de mononeuropatía múltiple de tipo predominantemente axonal apoya un fondo isquémico.

Considero que la neuropatía clínica o subclínica puede ser una secuela relativamente frecuente de la miopatía inflamatoria idiopática. Repercute en forma significativa e independiente de la debilidad residual en la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, como lo demuestran las escalas de HAQ y EVA realizadas. De ahí que su mayor detección y manejo permitirán mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Rehabilitación en las neuropatías periféricas

Dr. Alvaro Lomelí Rivas

Médico especialista en Medicina de Rehabilitación
Coordinador de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

Las neuropatías periféricas son un grupo de padecimientos de diversa etiología que afectan el nervio periférico y que pueden afectar tanto al axón como a la mielina y pueden ser localizadas o sistémicas.

La etiología de las neuropatías es multifactorial, las causas más comunes son las alteraciones tóxicas, las metabólicas, las lesiones mecánicas, las enfermedades del tejido conectivo, trastornos vasculares, problemas genéticos, etc.

La forma como se pueden clasificar obedecerá a diferentes puntos de vista: la presentación topográfica (polineuropatía y mononeuropatía), la alteración anatómopatológica (axón o mielina), el tipo de nervio (motor o sensitivo), el tiempo de evolución (aguda, subaguda o crónica).

El cuadro clínico dependerá de los factores mencionados en el párrafo anterior. El diagnóstico se realiza con el cuadro clínico y los antecedentes del paciente. La certeza diagnóstica en un buen porcentaje es eminentemente clínica, el electrodiagnóstico afina los detalles y características de las neuropatías y contribuye a mejorar el pronóstico. Los datos electromiográficos característicos generalmente aparecen después de los 14 días y más seguramente más allá de los 21 días; por lo tanto, antes de las dos primeras semanas, el estudio electrodiagnóstico puede dar por resultado una falsa negativa. Solamente en algunas enfermedades agudas o subagu-

das, como la poliradiculoneuritis se encontrarán alteraciones en las primeras 24 horas de establecida la enfermedad.

Electrofisiológicamente las neuropatías se pueden clasificar en axonales, con desmielinización segmentaria y mixtas.

Las características electrofisiológicas que permiten identificar a las neuropatías axonales de las desmielinizantes se muestran en el cuadro 3:

Cuadro 3. **Características Electrofisiológicas de las neuropatías periféricas**

	Neuropatías axonales	Neuropatías desmielinizantes
Latencia Distal	Normal o disminuida	Aumentada
Velocidad de conducción nerviosa	Normal o disminuida	Disminuida
Potenciales de acción Sensitivos	Disminuida o ausente	Disminuida
Potenciales de acción motores	Disminuida	Disminuida
Potenciales polifásicos	Normal o incrementada	Aumentados
Ondas positivas	Presentes	Presentes

El tratamiento rehabilitatorio es paralelo al manejo médico o quirúrgico que se requiera si existiese una enfermedad subyacente que provoque la neuropatías. Muchos de los trastornos neuropáticos son altamente

discapacitantes, por lo que la intervención temprana de la rehabilitación es indispensable.

En rehabilitación el manejo de las neuropatías dependerá de las alteraciones funcionales que provoque. Una enfermedad produce impedimentos, es decir alteraciones en la función de uno o varios órganos de un individuo; un conjunto de impedimentos puede producir discapacidad, es decir, repercusión en el desempeño de las actividades de la vida diaria. El objetivo principal de la rehabilitación es que el paciente no llegue a presentar invalidez, que se limite la discapacidad y de ser posible, obtener un retroceso hasta la completa recuperación funcional del paciente.

El manejo de los impedimentos se realiza con medios físicos. Aquí la gran variedad de modalidades terapéuticas (electroterapia, termoterapia, laserterapia, kinesioterapia, mecanoterapia y terapia ocupacional) se aplicarán racionalmente, como resultado de un análisis del cuadro clínico. En la etapa aguda es muy importante la utilización de ortesis para prevenir la deformidad, disminuir el dolor o mejorar la función, pueden ser férulas de mano o de pies, o aparatos ortésicos para poder deambular. La electroterapia se utiliza para disminuir el dolor (TENS, corrientes diadinámicas, corrientes interferenciales, etc.) La termoterapia, especialmente el calor, debe de aplicarse con mucho cuidado, ya que de haber alteraciones sensoriales pueden producirse quemaduras peligrosas. En los casos crónicos, cuando existen secuelas ya establecidas, es muy importante el manejo adecuado para dar mayor rendimiento funcional; las secuelas más frecuentes ocurren por debilidad o dolor. Los resultados para mejorar la función del nervio han sido controversiales: sin embargo, la rehabilitación disminuye las posibilidades de invalidez en el paciente y le auxilia a reincorporarse a una vida productiva.

Lectura recomendadas

1. Cid MC New developments in the pathogenesis of systemic vasculitis *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8-11
2. Davies et al Vasculitis confined to peripheral nerves. *Brain* 1996; 119 (Pt5): 1441-13
3. Oka N, Akiguchi I, Kawasaki T. Tumor necrosis factor-alpha in peripheral nerve lesions. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998; 95 (1): 57-62
4. Oiney R.K., Neuropathies associated with connective disease, *Seminars in Neurology* 1998; 18(1) 63-71
5. Sato H, Oka N, Kawasaki Mechanims of tissue injury in vasculitic neuropathies. *Neurology* 1998; 50 (2) 492-6.
6. Feldman B, Ayling-Campos A, Luy L et al: Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1995; 22:326-331.
7. Rider L, Feldman B, Perez M et al: Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (11): 1976-1983.
8. Lovell D, Lindsley C, Rennebohm R et al: Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (10): 2213-2219.

9. Plotz P, Rider L, Targoff I, et al: Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis and therapy. *Ann Int Med* 1995; 122: 715-724.
10. Uthman I, Vázquez-Abad D, Senécal J-L. Distinctive Features of idiopathic Inflammatory Myopathies in French Canadians. *Sem Arthritis Rheum* 1996; 26:447-458.
11. Maoz CR, Langevitz P, Liunch A et al: High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Sem Arthritis Rheum* 1998; 27 (5), 319-24.
12. Miller F. Humoral immunity and immunogenetics in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheum* 1991; 3:902-910.
13. Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F: Características de las miopatías inflamatorias idiopáticas en la población mexicana. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1999; 44 (4):163-168.
14. Clarke AE, Bloch DA, Mesger TA et al: A long study of disability in a national cohort of patients with polymyositis /dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (9): 1218-24.
15. Drouet B, Le Loet X, Vittecoq O et al: A study of long-term survival, functional outcome and quality of life in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Rev Rhum Engl Ed* 1996; 63 (5): 321-30.
16. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, et al: Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (3): 263-74.
17. Vogelgesang S, Gutierrez J, Klipple G et al: Polyneuropathy in Juvenile Dermatomyositis. *J Rheumatol* 1995; 22:1369-72.
18. Laraki R, Blétry O, Godeau P: Polymyositis/Dermatomyositis and Polyneuropathy, or, Does Neuromyositis Exist?. *J Rheumatol* 1996; 23:12-13.
19. Amato AA, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 1997; 15 (3): 615-48.
20. Peng A, Koffman BM, Malley JD et al: Disease progression in sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology* 2000; 25: 296-98. 