

Anticorps des myopathies autoimmunes : actualités des techniques de détection et intérêt clinique

Nicole Fabien^{a, *}

1. Introduction

Les autoanticorps spécifiques des myosites et myopathies autoimmunes sont des marqueurs biologiques dorénavant intégrés dans la classification de ces pathologies chroniques affectant le muscle squelettique [1, 2]. Outre leur intérêt diagnostique, certains anticorps ont également un intérêt pronostique fort. Les anticorps les plus connus sont les anticorps anti-ARNt synthétases dont les anticorps anti-Jo-1, EJ, OJ, PL7 et PL12 et les anticorps anti-Mi2. Des anticorps nommés anti-PM/Scl car décrits dans des cas de syndromes de chevauchement polymyosite (PM)/sclérodémie sont également des biomarqueurs utiles au diagnostic.

Depuis quelques années, d'autres anticorps d'intérêt ont été découverts chez des patients atteints de myosites autoimmunes notamment dans des dermatomyosites (DM) ; il s'agit des anticorps *anti-melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA5), anti-transcriptionnel intermediary factor 1 γ (TIF-1 γ), *anti-nuclear matrix protein 2* (NXP2) et *anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme* (SAE)[3]. Les anticorps anti-signal recognition particle (SRP) et anti-3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCR) sont quant à eux principalement décrits chez des patients atteints de myopathies nécrosantes autoimmunes.

Leurs caractéristiques en termes d'antigènes cibles ont été décrites dans une précédente revue [4].

Cet article présente les différentes techniques permettant la détection en routine de ces anticorps récemment découverts et les principales données sur leur intérêt en pratique clinique courante avec notamment leur association à des phénotypes cliniques particuliers.

2. Techniques de détection

Le dépistage de certains de ces anticorps peut être réalisé par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2. En fonction de la localisation de leur antigène cible, l'aspect théorique détectable en IFI est cytoplasmique pour les anticorps anti-MDA5, anti-SRP et anti-HMGCR alors qu'il est nucléaire pour les anticorps anti-TIF1 γ , et anti-SAE. Les anticorps anti-NXP2 présentent également un marquage nucléaire avec un aspect de dot, l'antigène cible étant associé à la matrice nucléaire. Les principaux aspects des anticorps sont présentés en *figure 1*. Il est à noter que ces aspects ne sont pas toujours aussi typiques en routine – mis à part pour les anticorps anti-SRP qui présentent une fluorescence caractéristique – et que les images de fluorescence sont pour certains anticorps seulement détectables à des dilutions faibles de sérum inférieures à 1/160. Ainsi, les techniques d'identification autres que l'IFI à savoir les techniques de dot ou immunoenzymatiques de type ELISA ou ALBIA (*adressable laser bead immunoassay*) doivent être réalisées. La technique de radioimmunoprécipitation qui a permis de découvrir ces anticorps n'est pas commercialisée et donc difficilement réalisable en routine (*tableau 1*).

Des dots sont actuellement commercialisés pour les différentes spécificités antigéniques MDA5, NXP2, TIF1 γ , SAE1, SRP et HMGCR (*figure 2*). Le dot pour la spécificité SAE2 n'est proposé que par un fabricant. La détection des anticorps anti-HMGCR et anti-SRP peut être également réalisée par une technique immunoenzymatique de type ALBIA ou ELISA, cette dernière étant commercialisée pour les anticorps anti-HMGCR [5-8]. Des tests complémentaires devraient être réalisés sur de larges cohortes pour valider au mieux chaque anticorps en termes de sensibilité et spécificité et ce, pour chaque technique et/ou fabricant ; en effet il semble que les performances analytiques ne soient pas équivalentes notamment pour les anticorps anti-TIF1 γ et MDA5 (étude personnelle). Les données actuelles sont également insuffisantes pour définir si un dot positif non associé à un aspect en IFI compatible ne doit pas être considéré comme un marqueur d'intérêt en clinique, comme l'étude multicentrique du GEAI l'a très récemment démontré pour les anticorps anti-SRP qui ont un intérêt diagnostique majeur uniquement si le dot positif est associé à un aspect en IFI compatible [9]. Il est

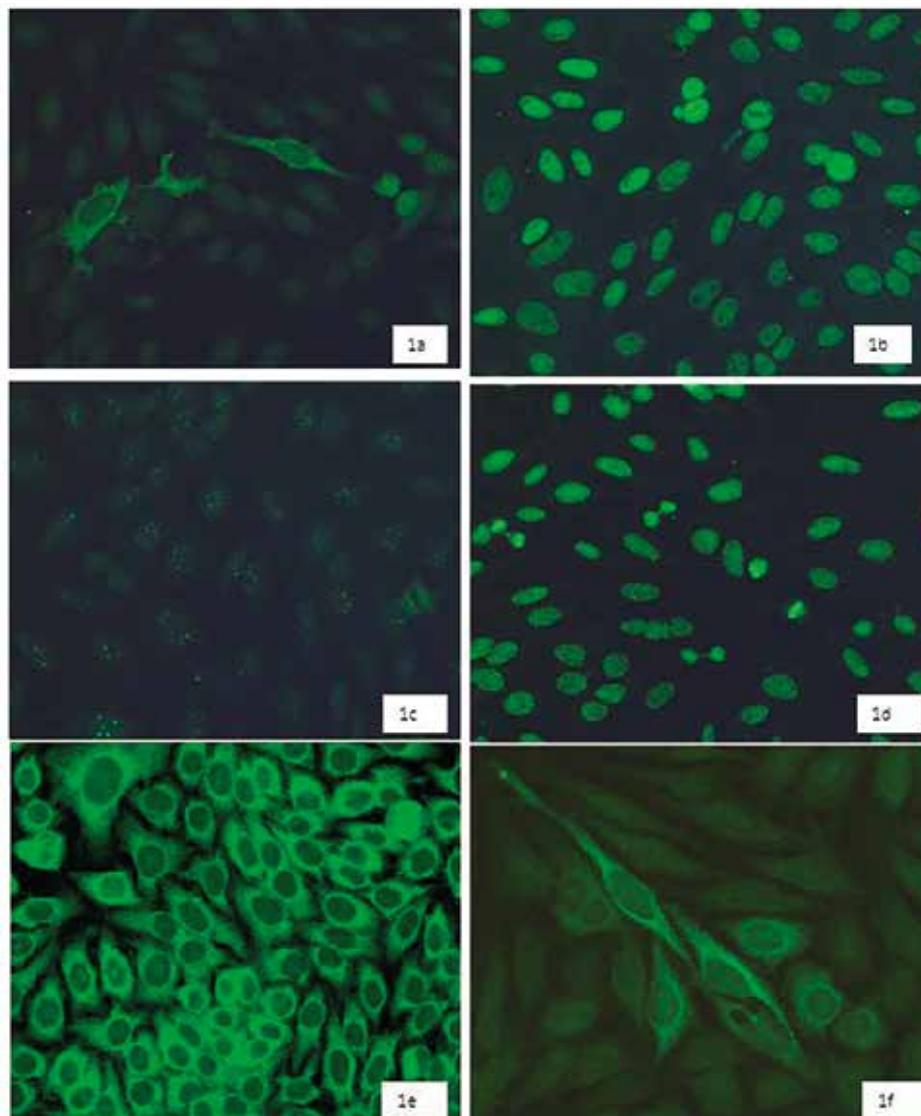
^a Service d'Immunologie

UF Autoimmunité
Hospices Civils de Lyon
Centre Hospitalier Lyon Sud
69495, Pierre-Bénite Cédex

* Correspondance

nicole.fabien@chu-lyon.fr

Figure 1 – Dépistage des anticorps par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2.



Les fluorescences ne sont pas toujours aussi typiques en pratique courante notamment pour les anticorps anti-MDA5, anti-NXP2 et anti-HMGCR

- 1a: Fluorescence de type anti-MDA5: cytoplasmique uniquement dans quelques cellules en amas avec un aspect finement granuleux
- 1b: Fluorescence de type anti-TIF1 γ nucléaire avec un aspect finement moucheté « sablé »
- 1c: Fluorescence de type anti-NXP2: nucléaire avec dots de type matrice
- 1d: Fluorescence de type anti-SAE: Nucléaire avec un aspect finement moucheté « sablé »
- 1e: Fluorescence de type anti-SRP: cytoplasmique dans toutes les cellules avec un aspect finement granulaire
- 1f: Fluorescence de type anti-HMGCR: cytoplasmique uniquement dans quelques cellules en amas

Tableau I – Méthodes de détection.

anticorps anti-	Aspect de la fluorescence (cellules HEP-2)	Dot	ELISA	ALBIA ^{a, c}	RIP ^{b, c}
MDA5	Cytoplasmique (quelques cellules), finement granuleuse ^{fig1a}	oui	oui ^c		oui
TIF1γ	Nucléaire, finement mouchetée « sablée » ^{fig1b}	oui		oui	oui
NXP2	Nucléaire, dots ^{fig1c}	oui			oui
SAE	Nucléaire, finement mouchetée « sablée » ^{fig1d}	oui			oui
SRP	Cytoplasmique finement granulaire ^{fig1e}	oui	oui ^c	oui	oui
HMGCR	Cytoplasmique (quelques cellules) ^{fig1f}	oui	oui		oui

a Addressable Laser Bead ImmunoAssay, b Radio-immunoprécipitation, c non commercialisée, fig Figures
HMGCR: 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase; **MDA5**: melanoma differentiation-associated protein 5; **NXP2**: Nuclear matrix protein 2, **SAE**: small ubiquitin-like modifier activating enzyme; **SRP**: signal recognition particle; **TIF**: transcriptionnal intermediary factor.

important de signaler dans ce contexte, comme pour de nombreux autres anticorps, qu'un dot faiblement positif à la limite du seuil de positivité devrait être interprété avec prudence et rapporté avec un commentaire associé, voire non signalé par le biologiste.

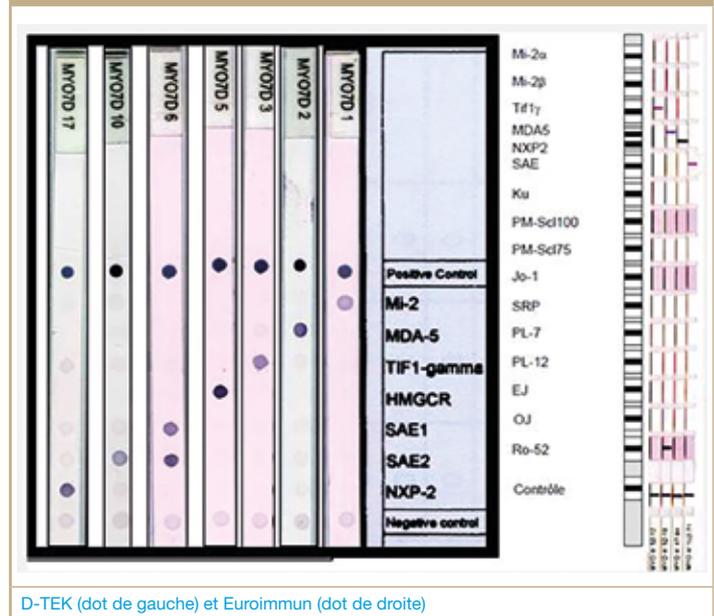
3. Intérêt en clinique

Différents types d'auto-anticorps présentent un intérêt clinique (*tableau II*).

3.1 Autoanticorps anti-MDA5

Les anticorps anti-MDA5, encore appelés CADM-140 (Clinically Amyopathic DermatoMyositis de 140 kDa) ont été décrits chez 13 à 35 % des patients atteints de DM de présentation clinique classique et chez 53 à 73 % des patients présentant une DM amyopathique ou hypomyopathique [10-12]. Les patients présentent le plus souvent des lésions cutanées nécrosantes, en particulier des paumes et parfois une alopecie [12, 13]. La fréquence des anticorps anti-MDA5 est significativement plus élevée chez les sujets développant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), rapidement progressive et réfractaire dans 50 % des cas ; ces anticorps sont considérés généralement comme des marqueurs de mauvais pronostic de la maladie mais cette notion n'a pas été confirmée dans une étude récente sur 11 patients [14-16]. Les patients présentent parfois des signes de polyarthrite proche de la polyarthrite rhumatoïde [16]. Des dysfonctionnements hépatiques et une augmentation des taux sériques de ferritine ont été décrits [15]. Aucune association forte avec des cancers n'a été rap-

Figure 2 – Identification des anticorps par dot.



D-TEK (dot de gauche) et Euroimmun (dot de droite)

portée à ce jour [10, 11, 15]. Dans notre cohorte seuls 2 patients sur 23 présentaient un cancer pulmonaire. Ces anticorps ont aussi été détectés chez des enfants atteints de DM juvénile avec une prévalence d'environ 7 %. L'association avec une atteinte cutanée typique ou sévère avec ulcérations en particulier des paumes et de la bouche est décrite chez ces jeunes patients ; les signes de PID ne sont pas fréquents [17-19]. La corrélation entre le taux sérique des anticorps anti-MDA5 et l'activité de la maladie a été rapportée mais non confirmée par une étude récente [16, 20].

Tableau II – Association autoanticorps et principaux signes cliniques décrits.

anticorps anti-	Atteintes cutanées	Atteintes pulmonaires	Cancer associé	Atteintes musculaires
MDA5	Sévères Ulcères cutanéomuqueux Ulcérations caractéristiques Lésions parfois nécrosantes Alopecie	Fréquence élevée de PID PID rapidement progressives parfois réfractaires	Rares cas (poumon)	Modérées Souvent amyopathiques
TIF1γ	Sévères et étendues	Rares (5 %)	Fréquence 42-100 % poumon > sein > ORL Diagnostic concomitant ou postérieur au diagnostic de myosite	Sévères Mais parfois amyopathiques
NXP2	Sévères Ulcérations Calcinoses sous-cutanées	Rares	Fréquence plus élevée poumon > thyroïde, colon, rein, prostate	Sévères Amyotrophie et contracture* (*surtout DJM)
SAE 1,2	Sévères	Rares	Rares cas (poumon)	Sévères +/- systémiques
SRP	Raynaud	Quelques cas	aucun cas décrit	Sévères Subaiguës
HMGCoAR	Rares	Rares	Quelques cas (sein, rein, mélanome, poumon)	Sévères Subaiguës

DJM : Dermatomyosite juvénile ; **HMGCR** : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase ; **MDA5** : melanoma differentiation-associated protein 5 ; **NXP2** : Nuclear matrix protein 2 ; **SAE** : small ubiquitin-like modifier activating enzyme ; **SRP** : signal recognition particle ; **TIF** : transcriptional intermediary factor.

3.2 Auto-anticorps anti-TIF1 (anti-p155/140)

Les anticorps anti-TIF1 γ /TIF1 α (p155/140) ont été détectés chez 11 à 21 % des patients atteints de DM. Ces patients souffrent pour 68 % d'entre eux de DM classique et pour 32 % de DM amyopathique [10, 21, 22]. Les lésions cutanées sont sévères et, à l'inverse des anticorps anti-MDA5, la fréquence des PID est plus faible.

L'existence d'un cancer associé (carcinome pulmonaire, digestif, ovarien ou mammaire) doit être suspectée chez un adulte synthétisant de tels anticorps. En effet, une forme néoplasique a été rapportée chez 58 à 71 % des patients exprimant des anticorps anti-TIF1 γ /TIF1 α en comparaison des 9 à 11 % des sujets sans anticorps [3, 10, 22, 23]. Une méta-analyse récemment publiée confirme le caractère prédictif de ces anticorps pour les cancers, avec une spécificité de 89 %, une sensibilité de 70 % et une valeur prédictive négative de 93 % [24]. L'association avec un cancer est plus fréquente si les anticorps anti-TIF1 γ /TIF1 α sont présents simultanément plutôt qu'isolément (73 % vs 50 %) [21]. Cette prévalence augmente avec l'âge avec 72 % pour les patients de plus de 40 ans et 86 % pour ceux de plus de 60 ans [21]. Les anticorps anti-TIF1 γ sont parfois associés à des anticorps anti-Mi2 et dans ces rares cas le risque de cancer semble diminué [25]. Sachant que les myopathies auto-immunes, et notamment les DM, sont fortement liées à des cancers de toute nature, l'intérêt de l'identification de tels marqueurs est renforcé [26]. Des peptides communs entre les cellules musculaires en régénération et les cellules tumorales exprimant fortement les auto-antigènes, dont les TIF1 (démonstré pour TIF1 γ dans les cancers colorectaux à un stade précoce), seraient à l'origine de la production de ces anticorps au cours de la réponse spécifique contre les antigènes tumoraux. Mais cette relation est absente chez les enfants. En effet, les anticorps anti-TIF1 γ /TIF1 α ont été également décrits dans les DM juvéniles entre 10 et 30 % selon les études (29 % aux USA, 23 % au Royaume-Uni et en Irlande, 17 % au Japon) sans qu'ils ne soient associés à des cancers. En revanche, les manifestations cutanées sont très sévères chez ces enfants qui présentent aussi, le plus souvent, une atteinte musculaire initiale [19, 21, 27-30].

La spécificité des anticorps anti-TIF1 γ pour ces myosites est élevée [23, 31, 32]. Une étude a rapporté une association avec l'allèle HLA DQA1*0301 [32].

3.3 Auto-anticorps anti-p140/MJ ou NXP2

Les anticorps anti-NXP2 ont été décrits chez 18 % à 25 % de patients atteints de DM juvénile [33]. Ces enfants ont un phénotype clinique distinct avec une prévalence plus élevée de calcinose (54 % vs 15 % pour les patients sans anticorps) majorant la morbidité de la maladie, une atteinte cutanée typique ou sévère, des contractures, une atrophie musculaire importante et une évolution chronique de leur maladie [19, 34, 35].

Les anticorps anti-NXP2 sont rapportés au cours des DM de l'adulte avec la même présentation clinique, mais avec une prévalence parfois plus faible que pour les DM juvéniles, variant de 5 % à 25 % [28, 36, 37]. Les manifestations pulmonaires de type PID sont fréquentes chez ces adultes [38, 39]. Un lien entre ces anticorps et un risque

plus élevé de cancers associés aux myosites pouvant toucher la thyroïde, le colon, le rein, le poumon ou la prostate a été décrit [13, 40].

3.4 Auto-anticorps anti-SAE

Les anticorps anti-SAE sont observés chez environ 8 % des patients atteints de DM amyopathique. Ces DM évolueraient vers un déficit musculaire et différentes atteintes systémiques incluant perte de poids et dysphagie mais avec de rares atteintes pulmonaires. Ces anticorps sont identifiés chez des patients présentant un phénotype HLA-DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03 [39]. Aucun lien avec des PM, syndromes de chevauchement ou cancers n'a été constaté. Ces anticorps ont été également décrits dans les DM juvéniles, avec cependant une faible prévalence (0,6 %) décrite à l'heure actuelle [28].

3.5 Auto-anticorps anti-signal recognition particule (SRP)

Les anticorps anti-SRP ont été détectés chez des patients atteints de DM, PM et myopathie nécrosante auto-immunes avec des prévalences différentes respectivement de 1 %, 5 % et de 13 à 54 % [3, 41]. Ils ont été également décrits chez des patients sans signe typique de myosite ou de myopathie [9, 42]. Ces différences de prévalence sont vraisemblablement dues aux facteurs génétiques et environnementaux des cohortes et aux différentes méthodes de détection utilisées. Ces anticorps sont rarement décrits au cours des DM juvéniles [43].

Les patients souffrent généralement d'une atteinte musculaire apparaissant rapidement, caractérisée par une myalgie et une faiblesse musculaire à prédominance proximale, atteignant les membres supérieurs et inférieurs [9]. Une évolution, proche de celle observée dans la dystrophie musculaire a été également décrite [44, 45]. Celle-ci peut conduire à un retard diagnostique et donc à un retard thérapeutique majeur si le dosage des anticorps anti-SRP est différé du fait d'un tableau clinique trompeur [46]. Les atteintes extra-musculaires cardiaques, articulaires, pulmonaires, œsophagiennes et cutanées diffèrent en fonction des cohortes étudiées. Les atteintes pulmonaires, articulaires, et cutanées dont le phénomène de Raynaud sont les signes extra-musculaires les plus communs. Initialement, ce type de myopathie avait été associé à une grave atteinte cardiaque, engageant le pronostic vital [47, 48] mais d'autres études semblent contredire cette observation [9, 49, 50], bien que la définition même de l'atteinte cardiaque fluctue d'un article à l'autre [51]. De même les signes musculaires ne sont pas toujours décrits comme sévères [9] et ainsi la présence d'anticorps anti-SRP ne semble pas être, de manière consensuelle, un marqueur de sévérité. Quelques cas de cancers associés ont été décrits [9].

La résistance des malades à la corticothérapie varie également en fonction des cohortes de patients étudiées [44, 45, 49, 50, 52]. Le recours à des traitements par des immunosuppresseurs et/ou des immunoglobulines est cependant le plus souvent requis. Dans l'étude de Kao et al. [49], plus de la moitié des patients nécessitait un traitement combinant plusieurs immunosuppresseurs dont l'efficacité était finalement observée chez un tiers d'entre eux.

Les taux de CPK sont pratiquement toujours élevés chez ces patients [9, 53] et le taux d'anticorps est corrélé avec le taux de CPK [8]. Histologiquement, la majorité des patients présente des signes de myopathie nécrosante active avec peu ou pas d'inflammation. Des signes histologiques de DM ou PM ont été toutefois également rapportés [9, 46, 53]. La notion de PM est rediscutée actuellement et pourrait disparaître dans une prochaine classification. Le rôle pathogène de ces anticorps sur les cellules musculaires est en cours d'investigation.

3.6 Auto-anticorps anti-HMG-Coenzyme A réductase

Plusieurs études ont rapporté, chez certains patients traités par des statines, une induction de symptômes musculaires évoluant parfois vers une myopathie nécrosante. Six à 25 % de ces patients présentent des anticorps anti-HMGCR [54, 55]. Ces anticorps sont décrits aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant et une étude récente a démontré leur spécificité élevée [56, 57]. Découverts chez des patients ayant été traités par des statines, ces anticorps ont été également détectés chez des sujets exempts de tels traitements correspondant à 1/3 des cas. La recherche des anticorps anti-HMGCR peut être ainsi réalisée même en absence de traitement antérieur par des statines [51, 56, 57]. Les taux de CPK sont également toujours élevés chez ces patients [56]. Quelques cas de cancers associés ont déjà été décrits (sein, rein, mélanome, poumon) [56]. Des facteurs génétiques de prédisposition existent également, avec le phénotype HLA particulier DRB1*11:01 [58] et des variants du gène *SLCO1B1* (*solute carrier organic anion transporter family member 1B1*), les homozygotes pour ce variant ayant dix-sept fois plus de risque de développer des symptômes musculaires [59]. L'histologie montre des signes de régénération des fibres musculaires, sans infiltration lymphocytaire. Il est à noter que l'apport des biopsies musculaires est important pour tous les diagnostics de myosite et des études sont en

cours pour comparer les signes histologiques particuliers associés aux anticorps récemment décrits [60].

Les mécanismes physiopathologiques en cause sont encore mal compris mais une surexpression musculaire de HMGCR dans les cellules musculaires en régénération fréquente dans les myopathies nécrosantes serait impliquée dans l'induction de la synthèse d'anticorps contre cette enzyme [55]. Le rôle pathogène de ces anticorps sur les cellules musculaires est également en cours d'investigation.

4. Conclusion

Malgré leur faible prévalence actuelle rapportée dans la littérature, la recherche de ces différents anticorps détectés au cours des myopathies avec composante immunologique a contribué à établir une meilleure classification de ces maladies avec une valeur prédictive considérable pour une évolution sévère pulmonaire ou cancéreuse. À ce jour, la plupart des anticorps sont décrits comme mutuellement exclusifs mais ces données doivent être confortées par des études sur de plus larges cohortes pour savoir si la recherche d'un autre anticorps lorsqu'un anticorps est déjà connu a un intérêt pronostique pour les patients. De même des études clinico-biologiques sont nécessaires sur de plus larges cohortes de patients atteints de myopathies mais également sur des sujets contrôles pour valider les performances des différentes techniques de détection de ces anticorps en termes de prévalence et de spécificité.

Déclaration d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Pr. René-Louis Humbel (Luxembourg); Dr. Alain Chevailler (CHU Angers) Dr. Alicia Marquet*, Dr. Jean-Christophe Lega*, Pr. Arnaud Hot*, Dr. Cécile Picard** (*Services de Médecine interne, **Service d'anatomopathologie, Hospices Civils de Lyon).

Références

- [1] Benveniste O, Dubourg O, Herson S. Nouvelles classifications et physiopathologies des myopathies inflammatoires. *Rev Med Interne* 2007;28:603-12.
- [2] Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-49.
- [3] Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015.
- [4] Fabien N. Les autoanticorps utiles au diagnostic des sclérodermies et myopathies inflammatoires auto-immunes. *Rev Fr Labo* 2010;424bis: 11-21.
- [5] Musset L, Miyara M, Benveniste O, et al. Analysis of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase using different technologies. *J Immunol Res* 2014;2014:405956.
- [6] Drouot L, Allenbach Y, Jouen F, et al. Exploring necrotizing autoimmune myopathies with a novel immunoassay for anti-3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase autoantibodies. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R39.
- [7] Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody ELISA validation and clinical associations. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1194-9.
- [8] Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:1961-71.
- [9] Picard C, Vincent T, Lega JC, et al. Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study. *Immunol Res* 2016;janv 7.
- [10] Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1726-33.
- [11] Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:433-40.
- [12] Gerfaud-Valentin M, Ahmad K, Piegay F, et al. [Interstitial lung disease-associated with amyopathic dermatomyositis and anti-MDA5 autoantibodies]. *Rev Mal Respir* 2014;31:849-53.
- [13] Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis Rheum* 2013;65:2954-62.
- [14] Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:2193-200.
- [15] Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, et al. Clinical manifestation and pro-

- gnostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1713-9.
- [16] Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1307-15.
- [17] Tansley SL, Betteridge ZE, Gunawardena H, et al. Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R138.
- [18] Kobayashi I, Okura Y, Yamada M, et al. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is a diagnostic and predictive marker for interstitial lung diseases associated with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2011;158:675-7.
- [19] Guarella M, Jurquet AL, Retornaz K, et al. [Juvenile dermatomyositis and new autoantibodies: Cases and review]. *Arch Pediatr* 2015;22:1263-7.
- [20] Sato S, Kuwana M, Fujita T, et al. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2013;23:496-502.
- [21] Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 2012;64:513-22.
- [22] Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1345-9.
- [23] Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:47-52.
- [24] Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Grau-Junyent JM, et al. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:627-32.
- [25] Muro Y, Ishikawa A, Sugiura K, et al. Clinical features of anti-TIF1-alpha antibody-positive dermatomyositis patients are closely associated with coexistent dermatomyositis-specific autoantibodies and anti-TIF1-gamma or anti-Mi-2 autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1508-13.
- [26] Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:208-15.
- [27] Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1807-14.
- [28] Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:209.
- [29] Allenbach Y, Benveniste O. [Autoantibody profile in myositis]. *Rev Med Interne* 2014;35:437-43.
- [30] Rider LG, Katz JD, Jones OY. Developments in the classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:877-904.
- [31] Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:25-8.
- [32] Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682-9.
- [33] Espada G, Maldonado Cocco JA, Fertig N, et al. Clinical and serologic characterization of an Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. *J Rheumatol* 2009;36:2547-51.
- [34] Tansley SL, McHugh NJ. Myositis specific and associated autoantibodies in the diagnosis and management of juvenile and adult idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16:464.
- [35] Gitiaux C, De Antonio M, Aouizerate J, et al. Vasculopathy-related clinical and pathological features are associated with severe juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:470-9.
- [36] Ghirardello A, Bassi N, Palma L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15:335.
- [37] Valenzuela A, Chung L, Casciola-Rosen L, et al. Identification of clinical features and autoantibodies associated with calcinosis in dermatomyositis. *JAMA Dermatol* 2014;150:724-9.
- [38] Gossez M, Levesque M, Khouatra C, et al. Interstitial lung disease in an adult patient with dermatomyositis and anti-NXP2 autoantibody. *Eur Respir Rev* 2015;24:370-2.
- [39] Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1621-5.
- [40] Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:710-3.
- [41] Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014.
- [42] Hanaoka H, Kaneko Y, Suzuki S, et al. Anti-signal recognition particle antibody in patients without inflammatory myopathy: a survey of 6180 patients with connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol* 2015:1-5.
- [43] Rider LG, Shah M, Mamyrova G, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:223-43.
- [44] Dimitri D, Andre C, Roucoules J, et al. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve* 2007;35:389-95.
- [45] Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, et al. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol* 2012;69:728-32.
- [46] Fernandez C, Bardin N, De Paula AM, et al. Correlation of clinicoserologic and pathologic classifications of inflammatory myopathies: study of 178 cases and guidelines for diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:15-24.
- [47] Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-74.
- [48] Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-70.
- [49] Kao AH, Lacomis D, Lucas M, et al. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004;50:209-15.
- [50] Wang L, Liu L, Hao H, et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients. *Neuromuscul Disord* 2014;24:335-41.
- [51] Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol* 2015;72:996-1003.
- [52] Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-8.
- [53] Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:61.
- [54] Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010;41:185-90.
- [55] Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713-21.
- [56] Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:150-7.
- [57] Mammen AL. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:679-83.
- [58] Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:143-58.
- [59] Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:602-8.
- [60] Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L, et al. The Prevalence of Individual Histopathologic Features Varies according to Autoantibody Status in Muscle Biopsies from Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol* 2015;42:1448-54.