



SÍNDROME ANTISINTETASA

INMACULADA MACÍAS FERNÁNDEZ, JOSÉ JAVIER PÉREZ VENEGAS Y SERGIO GARCÍA PÉREZ

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

RESUMEN

Se conoce como síndrome antisintetasa (SA) la asociación de miopatía inflamatoria idiopática, afección intersticial pulmonar, manos de mecánico, artritis no erosiva y la presencia de anticuerpos antisintetasas en suero. La etiología y la patogenia son desconocidas, y se ha implicado a agentes infecciosos, químicos, drogas y mecanismos autoinmunitarios. Se caracteriza también por una respuesta variable al tratamiento. Los anticuerpos antisintetasas son anticuerpos IgG dirigidos contra la enzima citoplásmica aminoacidil-ARNt sintetasa, que media la unión del ARN con un determinado aminoácido para formar el ARN transferente (ARNt). Se encuentran en el 25-35% de los pacientes con polimiositis/dermatomiositis y el más común es el antihistidil-ARNt (Jo-1), que está en el 20-30% de los casos.

La determinación de los anticuerpos antisintetasas permite definir un subgrupo dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas en que la afección pulmonar es un factor pronóstico determinante. Por tanto, en el abordaje diagnóstico de las miopatías inflamatorias y de las neumopatías intersticiales idiopáticas es necesario sistematizar la determinación de los anticuerpos antisintetasas para establecer un diagnóstico y un tratamiento precoces y mejorar así el pronóstico de estas enfermedades.

Palabras clave: Síndrome antisintetasa. Anti-Jo-1. Afección pulmonar intersticial.

ABSTRACT

Antisynthetase syndrome is characterized by the association of idiopathic inflammatory myositis, pulmonary disease, mechanic's hands, nonerosive arthritis and detection of antisynthetase antibodies. The etiology and pathogenesis are unknown, but chemical agents, drugs, bacterial and autoimmune mechanisms have been implied. The response to the treatment is variable. The target antigen of antisynthetase antibodies (IgG) are cytoplasmic RNA-t synthetases, enzyme that catalyse the covalent union between the RNA-t and its corresponding aminoacid. It is found in 25-35% of PM/DM patients. The anti-histidyl-RNA-t-synthetase (anti-Jo-1) antibody is the most frequently found myositis specific antibody, representing 20-30% of patients.

The detection of antisynthetase antibodies allows us to define a subgroup of patients with idiopathic inflammatory myositis and pulmonary disease as determinant prognosis factor. So, the early detection of antisynthetase antibodies is necessary in the diagnostic and management of inflammatory myopathies and idiopathic interstitial lung disease of unclear etiology with the purpose of determining an adequate diagnosis and treatment for improving the prognosis of these diseases.

Key words: Antisynthetase syndrome. Anti-Jo-1. Interstitial lung disease.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antisintetasa (SA) es un trastorno incluido entre las miopatías inflamatorias idiopáticas que se caracteriza por presentar anticuerpos antisintetasas en el suero. Las diferentes entidades incluidas dentro de las miopatías inflamatorias (dermatomiositis, polimiositis [PM] y miositis por cuerpos de inclusión) son enfermedades autoinmunitarias sistémicas que cursan con debilidad muscular y elevación de enzimas musculares en suero. Las afecciones cutánea, articular y de otros órganos determinan las diferentes presentaciones clínicas de la dermatomiositis o la polimiositis y generalmente no se producen en las miositis por cuerpos

de inclusión¹. Existen tres grandes rasgos útiles en la clasificación de estas entidades: los hallazgos histopatológicos, la presencia de anticuerpos o la exposición a determinados agentes ambientales^{2,3}, y se ha descrito relación estacional y el desarrollo de enfermedad muscular en pacientes que reciben tratamiento con ciertos fármacos (p. ej., estatinas y fenofibratos), con la aparición de debilidad de la musculatura proximal, elevación de enzimas musculares, anticuerpos antinucleares positivos e incluso verdaderos SA iatrogénicos^{4,5}.

La presencia de los anticuerpos antinucleares es frecuente en las miopatías inflamatorias idiopáticas, y se observa en un 25-35% de los pacientes con PM o



Tabla 1 > Tipos de anticuerpos antisintetasa descritos			
Nombre	Antígeno	Frecuencia, %	Autor
Anti-Jo-1	Histidina	15-30	Nishikai et al ⁹
Anti-PL7	Treonina	3-4	Okada et al ¹⁰
Anti-PL12	Alanina	3-4	Bunn et al ¹¹
Anti-EJ	Glicina	< 2	Hirakata et al ¹²
Anti-OJ	Isoleucina	< 2	Suwa et al ¹³
Anti-KS	Asparagina		Hirakata et al ¹⁴

dermatomiositis, definiéndose así un síndrome caracterizado por la presencia de los anticuerpos anti-sintetasa, manos de mecánico, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, fiebre y fenómeno de Raynaud, al que se ha llamado SA². El anticuerpo anti-Jo-1 es el más específico de miositis y el más frecuente en los pacientes con miopatías inflamatorias (20-30%)⁶ a pesar de que hay evidencia de que la frecuencia de estos anticuerpos es distinta en las diferentes poblaciones etnicogeográficas⁷. El anticuerpo anti-Jo-1 reacciona con la histidil-ARNt sintetasa, la enzima que cataliza la formación de histidil-ARNt (es decir, la unión covalente del aminoácido histidina a su ARNt afin). Investigar el anti-Jo-1 es fácilmente factible utilizando una inmunoadsorción enzimática (ELISA), inmunoprecipitación de ARN o inmunodifusión de Ouchterlony⁸. Además, se han descrito anticuerpos contra otras 5 aminoacidil-ARNt sintetasa en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (tabla 1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afección muscular de los pacientes con anticuerpos antisintetasas es similar a la clínica de PM o dermatomiositis sin anticuerpos antisintetasas: inicio subagudo de debilidad muscular proximal, cumpliendo los criterios diagnósticos de Bohan et al¹⁵ y respuesta al tratamiento con corticoides e inmunosupresores. Sin embargo, presentan mayor tasa de recurrencia y peor pronóstico¹⁶. Hallazgos recientes indican que la patogenia de la miositis en los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 puede ser diferente de la de otras formas de miopatías inflamatorias idiopáticas, al encontrar mayor fragmentación del tejido conectivo perimisial sin mostrar marcada pérdida de densidad capilar, presente por ejemplo en la dermatomiositis¹⁷.

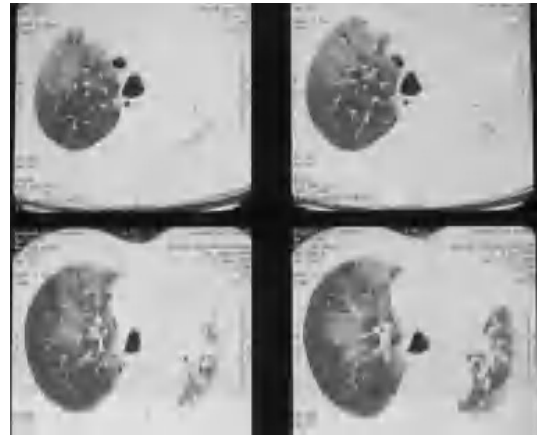


Figura 1 >

Focos de opacidad en vidrio esmerilado en lóbulos superiores y lóbulo medio y en sectores dependientes del pulmón izquierdo. (Cortesía de T. Parada, V.H. Aliste y R. Pe-four).

El hallazgo clínico más relevante del SA es la afección pulmonar intersticial y su potencial impacto en el pronóstico de la enfermedad. Puede presentarse de forma fulminante como disnea aguda¹⁸, como neumonía intersticial no específica (NINE)¹⁹ o como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO)²⁰ (fig. 1). Es poco frecuente que la afección pulmonar preceda a la miositis, pero en algunos pacientes la miopatía puede ser subclínica o no ocurrir nunca y el SA puede manifestarse únicamente por la enfermedad pulmonar intersticial²¹⁻²³. Por ello, la determinación de los anticuerpos antisintetasas es de utilidad en el abordaje diagnóstico de las neumopatías intersticiales idiopáticas, lo que permite mejorar el pronóstico de estas enfermedades^{24,25}.

La afección articular del SA se caracteriza por ser poliarticular y simétrica, e incluso la forma inicial de la enfermedad. Es no erosiva, pero puede producir subluxaciones y asociarse a calcinosis periarticular^{26,27}.

Las denominadas “manos de mecánico”, caracterizadas por hiperqueratosis con fisuras en los bordes de los dedos, no son específicas de los pacientes con antisintetasas y se las ha visto asociadas a los anticuerpos anti-PM-Scl y anti-Mi-2^{28,29}.

También es más frecuente en los pacientes con SA, fenómeno de Raynaud y fiebre durante la fase activa de la enfermedad⁸ (tablas 2 y 3).

Tabla 2>

Características clínicas del síndrome antisintetasa³⁰

Miopatía inflamatoria que puede manifestarse clínicamente como debilidad muscular de predominio proximal o permanecer subclínica y detectarse sólo alteraciones enzimáticas o electromiográficas
Enfermedad pulmonar intersticial que puede ocasionar desde formas paucisintomáticas hasta insuficiencia respiratoria aguda rápidamente progresiva. La histología pulmonar puede presentar varios patrones: - Infiltrados intersticiales con predominio de células plasmáticas y linfocitos - Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (la de mayor supervivencia) - Fibrosis pulmonar difusa, que tiene peor pronóstico
Artritis inflamatoria no erosiva, con frecuente afección de las articulaciones interfalángicas distales
“Manos de mecánico”: lesiones hiperqueratósicas que se acompañan de fisuración, hiperpigmentación y escamas en la cara lateral y palmar de los dedos y las palmas
Otros síntomas frecuentes: fiebre, síndrome de Raynaud y síndrome seco

Tabla 3>

Observaciones clínicas de 5 pacientes diagnosticados de síndrome antisintetasa y revisados en la Sección de Reumatología del Hospital Universitario Puerta del Mar

Diagnóstico	Edad	Sexo	Patrón de anticuerpos	Afección pulmonar	Tratamiento	Evolución
EITC	50	Mujer	Ro/Ac-Jo1+	Sí	MTX/corticoides	Fibrosis pulmonar
SS	57	Mujer	Ro/La/Ac-Jo-1+	No	Corticoides	Sin afección pulmonar
SA	73	Varón	Anti-Jo-1+	Sí	AZA/corticoides	Fibrosis pulmonar
SA	37	Mujer	Anti-Jo-1+	Sí	CFM/corticoides/AZA	Fibrosis pulmonar
SA	36	Mujer	Anti-Jo-1+	Sí	CFM/corticoides/AZA	Fibrosis pulmonar

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; EITC: enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; MTX: metotrexato; SA: síndrome antisintetasa; SS: síndrome de Sjögren primario.

Se ha sugerido oscilaciones en el título de anticuerpos anti-Jo-1 con la actividad de la enfermedad, pero no se ha demostrado la utilidad clínica de monitorizar los títulos, pues el anticuerpo persiste a pesar de la remisión de la clínica³¹. La determinación de los anticuerpos anti-Jo-1 permite la confirmación diagnóstica (por su alta especificidad) y su capacidad de predecir manifestaciones clínicas (miositis o afección pulmonar) y pronósticas, aunque en algunos casos hay pacientes que presentan similitudes clínicas y anticuerpos anti-PM-Scl o anti-U1RNP^{32,33}.

PRONÓSTICO

Algunas características demográficas, clínicas y serológicas de las miopatías inflamatorias idiopáticas se han asociado a peor pronóstico: la edad avanzada al diagnóstico, la presencia de miositis grave, el retraso en el inicio del tratamiento, la afección cardíaca, pulmonar o gastrointestinal y la presencia de neoplasia, la miositis por cuerpos de inclusión o la asociación de los anticuerpos antisintetasa². El

tratamiento con glucocorticoides puede ser eficaz en la afección muscular, pero en la enfermedad pulmonar no es suficiente y puede progresar a pesar del tratamiento inmunosupresor³⁴. En diversos trabajos, se ha descrito que la asociación del SA con el anticuerpo anti-Ro puede predisponer al desarrollo de una forma más grave de enfermedad pulmonar intersticial³⁵. La afección muscular tiene peor pronóstico en los pacientes con PM y anticuerpos antisintetasa que en los pacientes sin estos anticuerpos, y la afección pulmonar de este síndrome tiene mejor pronóstico que la fibrosis pulmonar idiopática^{36,37}. Los agentes inmunosupresores deben ser utilizados en el tratamiento del SA fundamentalmente cuando hay enfermedad pulmonar intersticial, en la afección articular resistente o en la recidiva de la enfermedad al disminuir la dosis esteroidea^{34,38}. Spath et al³⁴ demostraron en 2004 que la remisión con tratamiento esteroideo se logra únicamente en el 25-68% de los pacientes y las recaídas después de la remisión completa varían en un 6-43%, y son más frecuentes las recaídas tardías después de la remisión en el SA que en otro tipo de miopatías³⁴.



TRATAMIENTO

El tratamiento del SA depende fundamentalmente de la afección pulmonar intersticial, requiriendo altas dosis de glucocorticoides intravenosos u orales e inmunosupresores³⁹⁻⁴¹. El tratamiento fisioterápico o rehabilitador es importante para mantener y mejorar la función muscular y articular⁴¹. Es necesario además un tratamiento multidisciplinario en el que colaboren reumatólogos, neumólogos, dermatólogos, psicólogos y rehabilitadores.

El agente inmunosupresor más frecuentemente utilizado en la afección pulmonar del SA es la ciclofosfamida, utilizada sobre todo en forma de pulsos intravenosos⁴², con mejoría demostrable a los 6 meses de tratamiento en las pruebas funcionales respiratorias y en los hallazgos radiológicos (TACAR)⁴³. En otras ocasiones se ha utilizado de forma oral o asociado a otros agentes como azatioprina o ciclosporina A⁴⁴⁻⁴⁶. El tacrolimus también se ha utilizado en la afección pulmonar intersticial asociada al SA⁴⁷.

Aunque los glucocorticoides son el tratamiento inicial para tratar la miositis, ocasionalmente es necesario el uso de metotrexato en dosis de 7,5-20 mg semanales vía oral o parenteral, para control de la actividad muscular o articular, solo o asociado a otros agentes como la ciclosporina A⁴⁸. Las inmunoglobulinas intravenosas se han utilizado en casos de PM y dermatomiositis resistentes a tratamientos habituales a dosis de 1 mg/kg/día durante 2 días por mes, durante 4-6 meses^{49,50} y en otras ocasiones asociadas a ciclosporina A^{51,52}. Azatioprina⁵³ o micofenolato mofetilo⁵⁴ son otros de los agentes utilizados para tratamiento de la afección muscular o en la enfermedad intersticial pulmonar del SA.

La leflunomida también se ha utilizado como tratamiento del SA en casos de afección articular resistentes a otros tratamientos habituales⁵⁵.

Las terapias biológicas utilizadas en varias enfermedades autoinmunitarias resistentes a los tratamientos habituales (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, vasculitis, SA y sarcoidosis, entre otras) se han usado en miopatías inflamatorias y en el SA con afección muscular resistente, con buena tolerancia y eficacia demostrada a corto plazo: así, la neutralización del factor de necrosis tumoral alfa puede ser una opción terapéutica, pues se ha demostrado que esta citocina está implicada en la patogenia de la enfermedad. Aún son pocos los casos tratados, pero se ha demostrado eficacia con infliximab⁵⁶, etanercept⁵⁷ y adalimumab⁵⁸. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab, en dosis de 1 g los días 0 y 14, ha sido utilizado en miositis resistentes a tratamientos convencionales⁵⁹⁻⁶¹.

Otros tratamientos utilizados han sido el trasplante de células autólogas, utilizado en la afección intersticial pulmonar rápidamente progresiva en combinación con altas dosis de ciclofosfamida y corticoides⁶² y en modelos animales murinos, la inhibición de la fractalina (citocina expresada en células mononucleares y endoteliales) ha conseguido mejoría de los parámetros de afección muscular⁶³.

CONCLUSIONES

El interés del SA radica en la asociación con un cuadro de afección pulmonar intersticial difusa en el contexto de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Por tanto, en el abordaje diagnóstico de estas enfermedades y de las neumopatías intersticiales idiopáticas es necesario sistematizar la determinación de los anticuerpos antisintetisas para establecer un diagnóstico y un tratamiento adecuados y precoces que permitan mejorar el pronóstico de estas entidades

Bibliografía

1. Genth E. Inflammatory muscle diseases: dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Internist (Berl)*. 2005;46:1218-32.
2. Miller FW. Classification and prognosis of inflammatory muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:811-26.
3. Yazici Y, Kagen LJ. Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:823-32.
4. Fauchais AL, Iba Ba J, Maurage P, et al. [Polymyositis induced or associated with lipid-lowering drugs: five cases]. *Rev Med Interne*. 2004;25: 294-8.

5. Thickett DR, Millar AB. Drug-induced antisynthetase syndrome. *Postgrad Med.* 1997;73:165-6.
6. Arnett FC, Targoff IN, Mimori T. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1507-18.
7. Uthman I, Vázquez-Abad D, Senecal JL. Distinctive features of idiopathic inflammatory myopathies in French Canadians. *S Arthritis Rheum.* 1996;26:447-58.
8. Hengstam GJ, Van Engelen BG, Vree Egberts WT. Myositis-specific autoantibodies: overview and recent developments. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:476-82.
9. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis: characterization of the Jo-1 antibody-system. *Arthritis Rheum.* 1980;23:881-8.
10. Okada N, Mukai R, Harada F, et al. Isolation of a novel antibody, which precipitates ribonucleoprotein complex containing threonine tRNA from a patient with polymyositis. *Eur J Biochem.* 1984;139:425-9.
11. Bunn CC, Bernstein RM, Mathews MB. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNAAla coexist and are associated with polymyositis. *J Exp Med.* 1986;163:1281-91.
12. Hirakata M, Suwa A, Takeda Y, et al. Autoantibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in myositis. Association with dermatomyositis and immunologic heterogeneity. *Arthritis Rheum.* 1996;39:146-51.
13. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, et al. A case of polymyositis with anti-OJ (isoleucyl-transfer RNS synthetase) antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:755-6.
14. Hirakata M, Suwa A, Nagai S, et al. Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. *J Immunol.* 1999;162:2315-30.
15. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7.
16. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:360-74.
17. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:472-8.
18. Tomsic M, Sifrer F. Acute respiratory distress syndrome in a polymyositis patient with the anti-Jo-1 antibody. *Wien Klin Wochenschr.* 2000;112:728-31.
19. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1182-5.
20. Hirakata M, Nagai S. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:501-8.
21. Hirakata M, Suwa A, Satoh S, et al. Clinical features of Japanese patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies: the immunogenetic backgrounds. *Arthritis Rheum.* 2000;43:378.
22. Climent-Albadalejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Román J, et al. Dermatomyositis sine myositis and antisynthetase syndrome. *T Bone Spine.* 2002; 69:72-5.
23. High WA, Cohen JB, Murphy BA, et al. Fatal interstitial pulmonary fibrosis in anti-Jo-1-negative amyopathic dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:295-8.
24. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26:459-67.
25. Sauty A, Rochat T, Schoch OD, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J.* 1997;10:2907-12.
26. Schimdt WA, Ewtzel W, Friendlander R. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies: an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol.* 2000;19:371-7.
27. Queiro-Silva R, Banegil I, De Dios-Jiménez de Aberasturi JR, et al. Periarticular calcinosis associated with anti-Jo-1 antibodies sine myositis. Expanding the clinical spectrum of the antisynthetase syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28:1401-4.
28. García-Patos V, Bartralot R, Fonollosa V. Childhood sclerodermatomyositis: report of a case with the anti-PM/Scl antibody and mechanic's hands. *Br J Dermatol.* 1996;135:613-6.
29. White JM, Salisbury JR, Craemer D. Eczematous changes on the hands-quiz case. Diagnosis: "Mechanic's hands" as part of the antisynthetase syndrome. *Arch Dermatol.* 2005;141:779-84.
30. Love LA, Reff 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.
31. Targoff IN, Miller FW, Medsger Jr TA. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9:527-35.
32. Venables PJ. Polymyositis-associated overlap syndromes. *Br J Rheumatol.* 1996;35:305-6.
33. Pope JE. Scleroderma overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:704-10.
34. Spath M, Schroder M, Schlotter-Weigel B, et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol.* 2004;251: 859-64.
35. La corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity.* 2006;39:249-53.
36. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E. Clinical implications of autoantibody screening patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity.* 2006;39:217-21.
37. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35:312-21.
38. Lee W, Zimmermann B, Lally EV. Relapse of polymyositis after prolonged remission. *J Rheumatol.* 1997;24:1641-4.
39. Legout L, Fauchais AL, Hachulla E. [The antisynthetase syndrome: a subgroup of inflammatory myopathies not to be unrecognized]. *Rev Med Interne.* 2002;23:273-82.
40. Langford CA, Klippel JH, Balow LE. Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. I. Rheumatology and renal diseases. *Ann Intern Med* 1998; 128:1021.
41. Cherin P. The treatment of inflammatory muscle diseases. *Presse Med.* 2003;32:1668-75.
42. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology.* 2007;46:124-30.
43. Mok CC, To CH, Szeto ML. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonia with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scan J Rheumatol.* 2003;32:181-3.
44. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005;32: 1719-26.
45. Kotani T, Makino S, Kawasaki Y, et al. [A case of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis effectively treated with cyclosporin-A and cyclophosphamide pulse]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2005;28:148-53.



46. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, et al. Intertstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32:273-84.
47. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.
48. Chang HK, Lee DH. Successful combination therapy of cyclosporine and methotrexate for refractory polymyositis with anti-Jo-1 antibody: a case report. *J Korean Med Sci.* 2003;18:131-4.
49. Cherin P, Pelletier S, Txixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467-74.
50. Illa I. IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. *J Neurol.* 2005;252:114-8.
51. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdalie JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2000;27:2855-9.
52. Miyake S, Ohtani Y, Sawada M, et al. Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2002;19:128-33.
53. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med.* 1993;94:379-87.
54. Werth VP. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-9.
55. Lange U, Piegsa M, Muller-Ladner U, et al. Anti-Jo-1 antibody positive polymyositis-successful therapy with leflunomide. *Autoimmunity.* 2006;39:261-4.
56. Dold S, Justiniano ME, Márquez J, et al. Treatment of early and refractory dermatomyositis with infliximab: a report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2006;31.
57. Barohn RJ, Herbelin L, Kissel JT, et al. Pilot trial of etanercept in the treatment of inclusion-body myositis. *Neurology.* 2006;66:S123-4.
58. Adams AB, Kazim M, Lehman TJ. Treatment of orbital myositis with adalimumab. *J Rheumatol.* 2005;32:1374-5.
59. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2006;33:1021-6.
60. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:913-20.
61. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:974-5.
62. Oryoji K, Himeji D, Nagafuji K, et al. Successful treatment of rapidly progressive pneumonia with autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2005;24:637-40.
63. Suzuki F, Nanki T, Iami T, et al. Inhibition of CX3CL1 (fractalkine) improves experimental autoimmune myositis in SJL/J mice. *J Immunol.* 2005;175:6987-96.