

Miopatías inflamatorias. Nuevos conceptos

Francisco Javier López Longo

Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid. España.

Las miopatías son enfermedades caracterizadas por afectar de forma primaria al músculo esquelético. En general cursan con debilidad, dolor, contractura, calambres, rigidez o fatiga. Pueden ser hereditarias, como las miopatías distróficas, congénitas, miotónicas, metabólicas y miasténicas, o adquiridas. Entre estas últimas se incluyen las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), tóxicas, endocrinas o infecciosas y la miastenia gravis. Actualmente, se acepta que existe un solapamiento clínico e histopatológico considerable entre algunas distrofias musculares y algunas MII. Sin embargo, el perfil molecular del músculo es diferente y característico en cada miopatía, por lo que el estudio de los patrones de expresión de genes en el músculo puede ser útil en su diagnóstico diferencial, incluso en las MII.

Palabras clave: Miopatía. Polimiositis. Dermatomiositis. Antisintetetasas.

Inflammatory Myopathies. New Concepts

Myopathies are diseases characterized by the primary affection of skeletal muscle. In general they present with muscle weakness, pain, contracture, paresthesias, rigidity, or fatigue. They can be hereditary, such as muscle dystrophies, congenital, myotonic, metabolic, and myasthenic, or acquired. Among the latter ones we include idiopathic inflammatory myopathies (IIM), toxic, endocrine, or infectious myopathies and myasthenia gravis.

There is a current acceptance of considerable clinical and histopathological overlap among some muscle dystrophies and some IIM. However, the molecular profile is different and characteristic in each myopathy and the study into the patterns of expression of genes in the muscle can be useful in their differential diagnosis, including that of IIM.

Key words: Myopathy. Polimiositis. Dermatomyositis. Antisynthetases.

Correspondencia: Dr. F.J. López Longo.
Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: fjlopezlongo@hotmail.com

Introducción

Las miopatías inflamatorias idropáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares autoinmunitarias en el que se incluyen la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la miositis de cuerpos de inclusión (MCI). Cursan de forma aislada o asociadas a otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas o a neoplasias y se caracterizan por su inicio agudo (días) o subagudo (semanas a meses), debilidad muscular de predominio proximal, manifestaciones cutáneas y sistémicas, aumento de enzimas musculares, patrón electromiográfico miopático y biopsia con infiltrados de linfocitos, necrosis y regeneración de fibras musculares y otras alteraciones. El diagnóstico definitivo lo da la biopsia muscular.

Clasificación de las miopatías inflamatorias idiopáticas

Los avances de la inmunopatología han hecho que los criterios de clasificación de Bohan y Peter hayan quedado obsoletos. No incluyen la MCI ni la mayoría de los síndromes de solapamiento con miositis. Los criterios de Tanimoto (1995) incluyen los síndromes de solapamiento pero no la MCI, aunque pueden ser útiles realizando sistemáticamente biopsia muscular. Las nuevas clasificaciones tienen en cuenta las manifestaciones clínicas, las alteraciones inmunológicas, los criterios histopatológicos, los mecanismos patogénicos y la respuesta al tratamiento¹. Con dichos parámetros se define la DM como una microangiopatía mediada por complemento, con infiltrados inflamatorios secundarios a isquemia y anticuerpos específicos de miositis, casi siempre crónica o recidivante (92%) y con buena respuesta inicial a glucocorticoides (87%)². La PM siempre es crónica y en la mitad de los casos, resistente a los glucocorticoides; se detectan anticuerpos específicos de miositis y el daño muscular se debe a linfocitos T CD8 citotóxicos. La MCI es una enfermedad degenerativa caracterizada por vacuolas e inclusiones tubulofilamentosas de ubiuitina y amiloide en el núcleo y en el citoplasma e infiltrados inflamatorios similares a los observados en la PM. No se suele detectar anticuerpos, pero puede haberlos. Se ha comunicado que entre un 11 y un 40% de los pacientes con PM-DM y un 15% de los pacientes con

MCI tienen una conectivopatía asociada. En estos síndromes de solapamiento las manifestaciones clínicas y los hallazgos histológicos son los propios de las MII, pero los anticuerpos pueden ser diferentes. Casi siempre responden a glucocorticoides (90-100%). Se ha comunicado miositis en un 16-79% de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), un 5-37% de los pacientes con esclerodermia y un 4-16% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Según las series, asocian neoplasias entre un 4 y un 40% de las miositis, en la mayoría de los casos DM^{3,4}. Se ha señalado que los anticuerpos anti-155/140 kDa y los dirigidos contra el fragmento N-terminal de Mi-2 son característicos de estos pacientes^{2,4}. En general, las manifestaciones responden sólo al tratamiento de la neoplasia. En los pacientes con DM suelen ser tumores de ovario, pulmón, páncreas, linfoma no hodgkiniano, estómago y colon. En los pacientes con PM predominan linfomas no hodgkiniano, pulmón y vejiga.

Autoanticuerpos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas

Los pacientes con MII suelen presentar anticuerpos antinucleares o anticitoplásmicos. Entre un 38 y un 58% de los pacientes presentan anticuerpos específicos de miositis y entre un 18 y un 40%, anticuerpos que se

asocian a miositis pero no son específicos de la enfermedad. Entre los anticuerpos específicos, destacan los dirigidos contra antígenos citoplásmicos, como enzimas sintetetas, partícula señal de reconocimiento (SRP) o el factor de elongación EF1 alfa. Otros son anticuerpos antinucleares como los anticuerpos anti-Mi-2, anti-PMS 1 y 2, anti-ADN-CPKS (subunidad catalítica proteinasa), anti-155/140 y anti-56 kDa⁴⁻⁷. Los anticuerpos asociados a miositis se detectan en un 18-39% de los pacientes y están dirigidos contra antígenos nucleares o nucleolares como PM-Scl, Ku, RNP (U1-RNP y U2-RNP, U4/U6-RNP y U5-RNP), Ro 52 kDa, Ro 60 kDa y La⁵⁻⁸ (tabla 1).

Los anticuerpos específicos o asociados a miositis pueden definir subgrupos clínicos homogéneos. Los principales síndromes relacionados con los anticuerpos son:

1. *Síndrome antisintetasa*. Los principales anticuerpos dirigidos contra enzimas aminoacil-ARNt sintetetas son los antihistidil-ARNt sintetasa o anti-Jo-1. Los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 o dirigidos contra otras sintetetas presentan miositis, enfermedad intersticial pulmonar, poliartritis, fiebre, fenómeno de Raynaud y "manos de mecánico". Al inicio de la enfermedad, los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 presentan enfermedad intersticial pulmonar (52%), artralgias o artritis (24%), pero sólo el 15% presenta manifestaciones cutáneas o musculares típicas. Con frecuencia son diag-

TABLA 1. Anticuerpos específicos de miopatías inflamatorias idiopáticas

	Series	MII (%)	PM (%)	DM (%)	MCI (%)	Solapamiento (%)
Anticuerpos específicos						
Anti-Jo-1	4-6,8	18-33	22-55	12-22	5	12
Otros antisintetetas	4-6	3-6	1-4	1-6	3	1
Anti-Mi-2	4-6,8	6-14	1-9	16-33	8	-
Anti-SRP	4-6,8	4-5	4-11	2-3	3	-
Anti-155/140	4	-	-	18,4	-	-
Anticuerpos asociados						
Anti-PM-Scl	4-6	2-6	4-7	5-6	-	25-27
Anti-Ku	4,6	2	-	2	-	4-25
Anti-Mas	5	2	3	1	-	-
Anti-Ro 52 kD	5	25	27	24	21	-
Anti-Ro 60 kD	5,6	4-28	3-30	4-21	11	12
Anti-La	5	5	6	3	8	-
Anti-U1RNP	4-6	6-9	4-9	3-10	3	25-28
Anti-U3RNP	4	-	-	1,9	-	2,9
Ningún anticuerpo	4	-	58	29	-	29

DM: dermatomiositis; MCI: miopatía con cuerpos de inclusión; MII: miopatías inflamatorias idiopáticas; PM: polimiositis; SRP: partícula señal de reconocimiento.

nosticados de artritis reumatoide (AR), fibrosis pulmonar primaria o neumonía. Por tanto, la detección de los anticuerpos anti-Jo-1 está indicada en todos los pacientes con PM, DM, síndromes de solapamiento con miositis e enfermedad intersticial pulmonar con artritis, fenómeno de Raynaud, AR o síndrome de Sjögren primario.

2. *Síndrome anti-SRP*. Se caracteriza por el desarrollo de una miopatía grave y cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca congestiva. Hengstman et al⁹ revisan a pacientes con anticuerpos anti-SRP y los encuentran asociados a PM con debilidad muscular proximal grave y simétrica, artromialgias intensas, disfagia, enzimas musculares muy elevadas en suero, fibrosis pulmonar y respuesta moderada al tratamiento inmunosupresor. En este subgrupo la supervivencia es muy inferior que en el resto de los pacientes con MII.

3. *Síndrome anti-Mi-2*. Los anticuerpos anti-Mi-2 son más frecuentes en DM (27%) y tienen sensibilidades y especificidades de un 4-18% y un 98-100%, respectivamente⁶. Los pacientes suelen presentar una miopatía leve que responde bien al tratamiento y pocas complicaciones extramusculares, pero las manifestaciones cutáneas son prominentes y, a menudo, pertinaces. Casi siempre aparece un eritema fotosensible en V en el cuello y en un 60% de los pacientes se acompaña del signo de la toquilla por eritema en los hombros y la parte superior de la espalda. No hay diferencias entre anticuerpos dirigidos contra distintos fragmentos del antígeno Mi beta, excepto por el aumento de riesgo de cáncer en los pacientes con anticuerpos contra el fragmento N-terminal².

4. *Otros subgrupos serológicos*. Se detectan anticuerpos anti-155/140 kDa en el 13-21% de los pacientes con miositis, incluyendo DM juvenil (29%), síndrome de solapamiento con PM juvenil (33%), DM (21%), DM con neoplasia (75%) y síndrome de solapamiento con PM (15%)^{10,11}. En este grupo de pacientes son más frecuentes la erupción en heliotropo, las pápulas de Gottron, el eritema en latigazo y, especialmente, las neoplasias. En japoneses, los anticuerpos anti-140 kDa se asocian con DM amiopática y enfermedad intersticial rápidamente progresiva¹².

Los anticuerpos anti-PM/Scl son poco frecuentes y aparecen en el 23-55% de los pacientes con solapamiento PM-esclerodermia, en el 3-13% con esclerodermia, en el 7-8% con PM, y en algunos pacientes con LES, síndrome de Sjögren o conectivopatía indefinida¹³. Los anticuerpos anti-Ku se asocian a síndromes de solapamiento PM-esclerodermia aunque, como en el caso de los anticuerpos anti-PM/Scl, existen diferencias étnicas importantes. Aparecen en el 50% de los japoneses y sólo en el 10% de los caucásicos. Pueden detectarse en pacientes con LES, EMTC y esclerodermia. Los pacientes suelen presentar una enfermedad sensible a

glucocorticoides, esclerodermia limitada a los antebrazos, artralgiyas y fenómeno de Raynaud y tienen un pronóstico relativamente bueno.

Tratamiento de las miopatías inflamatorias idiopáticas

El tratamiento debe ser individualizado y busca mantener la función muscular y conseguir la remisión completa de la actividad inflamatoria. Por ello debe incluir:

Programas de rehabilitación y terapia física

El entrenamiento muscular, con ejercicios contra resistencia en los pacientes con PM-DM estable, es seguro, no reactiva la enfermedad y mejora la función muscular y la calidad de vida¹⁴. La administración de creatina oral mejora los resultados del ejercicio activo y no tiene efectos adversos¹⁵.

Tratamiento farmacológico

Existe un consenso general en cuanto a la eficacia de los glucocorticoides, que constituyen el tratamiento de elección al inicio de la enfermedad. Para inducir la remisión se comienza con dosis altas de metilprednisolona intravenosa (250-500 mg/día, 3 días) o 30-60 mg/día de prednisona oral o equivalente, en 3 dosis, hasta la normalización de las enzimas. Los glucocorticoides no siempre logran inducir la remisión de la enfermedad y se ha indicado que el aumento de expresión de granulosa en las células CD8 del endomisio se relaciona con la resistencia a los glucocorticoides¹⁶. Además, hasta un 40% de los pacientes presentan efectos adversos graves y la morbilidad y la mortalidad de las MII siguen siendo elevadas por la gravedad de las manifestaciones pulmonares, cardíacas o gastrointestinales.

Los inmunosupresores están indicados en pacientes con manifestaciones extramusculares graves o MII resistente a glucocorticoides y siempre deben utilizarse precozmente para reducir las dosis de éstos. En la mayoría de los casos, las únicas evidencias son estudios abiertos con un número pequeño de casos. No existen estudios controlados contra placebo que demuestren la superioridad de uno u otro inmunosupresor, por lo que la elección depende de la toxicidad del fármaco y la comorbilidad del paciente. El más utilizado es el metotrexato oral o intramuscular (15-20 mg/semana), ya que consigue una disminución rápida de la dosis de glucocorticoides y controla bien la actividad de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. En caso de no conseguir la remisión, puede añadirse azatioprina oral (2 mg/kg/día) o ciclosporina A oral (hasta 5 mg/kg/día). El micofenolato

to oral (1-2 g/día), el tacrolimus oral (3 mg/día), la leflunomida oral (20 mg/día) y la ciclofosfamida intravenosa (500 mg/mes por vía intravenosa durante 3-6 meses) pueden ser eficaces, aunque en la mayoría de los casos la toxicidad es importante.

Tratamiento de la MII resistente

Alrededor de un 25% de los pacientes con PM-DM y la mayoría de los pacientes con MCI no responden o presentan recidivas con los tratamientos habituales. En estos pacientes pueden utilizarse inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) o terapias biológicas.

Los estudios abiertos indican que la administración de IGIV, 2 g/kg/día en 5 días cada mes, permite controlar los síntomas en pacientes con DM-PM resistentes. Dalakas et al¹⁷ confirmaron su eficacia en un estudio controlado contra placebo, tanto de la miopatía como de las manifestaciones cutáneas, demostrando también una mejoría histológica y de las alteraciones inmunológicas. La eficacia puede mantenerse con dosis menores (0,8 g/kg/mes en 1 día).

El bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad. Los pacientes con PM-DM presentan en el suero concentraciones elevadas de receptores solubles de TNF α , en las biopsias de músculo se ha demostrado un aumento de la expresión de TNF α y de sus receptores solubles en los músculos inflamados y el aumento de TNF α puede ser tóxico para las fibras musculares y alterar su regeneración. Además, el TNF α puede inducir o aumentar la producción de otras citocinas proinflamatorias. Los estudios abiertos señalan que tanto el etanercept (50 mg/semana, subcutáneo)¹⁸ como el infliximab (pauta idéntica a la utilizada en la AR)¹⁹ son seguros y eficaces en el tratamiento de las MII. Efthimiou et al¹⁸ tratan con terapias anti-TNF α a 8 pacientes con PM o DM resistentes a corticoides, una media de 4 inmunosupresores e IGIV, 6 con etanercept, 1 con infliximab y 1 con ambos en secuencia. En 6 casos se obtiene mejoría de la miopatía y reducción de las enzimas séricas. Sin embargo, Iannone et al²⁰ tratan con etanercept a 5 pacientes con DM resistente a corticoides e inmunosupresores y no obtienen mejoría.

El rituximab ha sido eficaz en pacientes con PM, DM o síndrome antisintetasa²¹. Se utilizan infusiones semanales a dosis de 100 mg/m² o una pauta similar a la aprobada para la AR. Los 7 pacientes del estudio abierto de Levine²² mejoraron, pero en 4 reaparecieron los síntomas al recuperarse los linfocitos. Noss et al²³ comunican una buena respuesta terapéutica en 3 pacientes con PM-DM resistente tratados con dicha pauta. La fuerza se recupera en unos 2 meses y las enzimas son normales en 3-8 meses. Los 3 disminuyeron las dosis de glucocorticoides y 2 suspendieron el metotrexato.

Un paciente permanecía libre de síntomas al año del tratamiento y los otros dos precisaron una nueva infusión de rituximab a los 6 meses, que en ambos casos fue eficaz.

En algunos pacientes la enfermedad ha remitido después de un trasplante autólogo de médula ósea, pero los resultados son inciertos y las complicaciones, muy graves.

Tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar

Un 30-50% de los pacientes con PM-DM presentan enfermedad intersticial pulmonar aguda, subaguda o crónica. En 11 de los 17 pacientes tratados con ciclofosfamida por Yamasaki et al²⁴ mejoró la disnea y en 8, la capacidad vital. De los 7 pacientes que necesitaban oxigenoterapia, 6 pudieron suspenderla. La extensión de las lesiones en la tomografía computarizada de alta resolución disminuyó de un 24 a un 13%. No se observaron efectos adversos graves. Se ha utilizado también con éxito la administración secuencial de ciclofosfamida oral como inductor de remisión y azatioprina o ciclosporina A como tratamiento de mantenimiento. En casos graves o resistentes, se han comunicado buenos resultados con tacrolimus, anti-TNF α o trasplante autólogo de médula ósea.

Tratamiento de las manifestaciones cutáneas recalcitrantes

Algunos pacientes con manifestaciones cutáneas resistentes a corticoides e inmunosupresores mejoran con hidroxiquina (200-400 mg/día) y en un subgrupo hay que asociar quinacrina (100 mg/día) o isotretinoína (0,5-1 mg/kg/día, oral). El tacrolimus tópico 0,1% parece ser eficaz en algunos pacientes con DM, pero en un pequeño estudio controlado no se ha confirmado su eficacia²⁵. Algunos pacientes con manifestaciones cutáneas graves responden a IGIV o rituximab.

Pronóstico de las miopatías inflamatorias idiopáticas

El 60% de los pacientes con DM juvenil tienen una evolución monofásica; el 32%, policíclica y el 8%, crónica. En adultos, la respuesta es mejor en los pacientes con síndrome antisintetasa y peor en los pacientes con MCI. Después de un seguimiento medio de 5 años, el 20% está en remisión sin tratamiento, el 80% sigue un curso policíclico, el 20% sobrelleva una evolución crónica y el 66% tiene una incapacidad evidente²⁶. Ponyi et al²⁷ demuestran que los pacientes con PM-DM tienen peor calidad de vida que la población general, aunque no encuentran diferencias entre los distintos subgrupos clínicos, serológicos o histopatológicos. Sólo un 17,5% de los

pacientes tiene una capacidad funcional normal y el 12,5% está muy incapacitado. El 70% presenta una incapacidad leve o moderada. Los factores relacionados independientemente con un peor pronóstico funcional son el tiempo de evolución, la poliartritis y la osteoporosis²⁷. La mortalidad es 3 veces mayor en los pacientes con PM-DM que en la población general. Airio et al²⁸ encuentran una supervivencia a los 5 años del 75% en la PM y el 63% en la DM. A los 10 años la supervivencia es del 55 y el 53%, respectivamente. Torres et al²⁹ revisan a 107 pacientes con MII, de los que 38 (26%) han fallecido. La supervivencia total es el 80% a los 5 años y el 71% a los 10 años. Las principales causas de muerte son las neoplasias y las complicaciones cardiopulmonares^{26,29}. Los factores asociados con la mortalidad son la edad, las neoplasias, el retraso en iniciar el tratamiento, la neumonía por aspiración, la enfermedad intersticial pulmonar, la miocarditis y la detección de anticuerpos anti-SRP.

Bibliografía

1. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. 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.
2. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:242-5.
3. Ponyi A, Constantin T, Garami M, Andrés C, Tállai B, Váncsa A, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:64-71.
4. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. 2007; doi:10.1136/ard.2006.068502
5. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:116-23.
6. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L, Bendo R, Briani C, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity*. 2006;39:217-21.
7. Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine*. 2006;73:646-54.
8. Hengstman GJ, Brouwer R, Egberts WT, Seelig HP, Jongen PJ, Van Venrooij WJ, et al. Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol*. 2002;249:69-75.
9. Hengstman GJ, Ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1635-8.
10. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3682-9.
11. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K, 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.
12. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1571-6.
13. Schilders G, Egberts WV, Rajmakers R, Pruijn GJ. C1D is a major autoantibody target in patients with the polymyositis-scleroderma overlap syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2449-54.
14. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:768-77.
15. Chung YL, Alexanderson H, Pipitone N, Morrison C, Dastmalchi M, Ståhl-Hallengren C, et al. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;57:694-702.
16. Ikezoe K, Ohshima S, Osoegawa M, Tanaka M, Ogawa K, Nagata K, et al. Expression of granulysin in polymyositis and inclusion-body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1187-90.
17. Dalakas MC. The role of high-dose immune globulin intravenous in the treatment of dermatomyositis. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:550-6.
18. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1233-6.
19. Dold S, Justiniano ME, Marquez J, Espinoza LR. Treatment of early and refractory dermatomyositis with infliximab: a report of two cases. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1186-8.
20. Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol*. 2006;33:1802-4.
21. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:974-5.
22. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:601-7.
23. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2006;33:1021-6.
24. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoaka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:124-30.
25. García-Doval I, Cruces M. Topical tacrolimus in cutaneous lesions of dermatomyositis: lack of effect in side-by-side comparison in five patients. *Dermatology*. 2004;209:247-8.
26. Bronner IM, Van der Meulen MF, De Visser M, Kalmijn S, Van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1456-61.
27. Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Vancsa A, Gergely L, Danko K. Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:83-8.
28. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol*. 2006;25:234-9.
29. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 205-215.