



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de Revisão

# Três casos de miosite induzida pelo anti-TNF e revisão da literatura



Orhan Zengin<sup>a,\*</sup>, Mustafa Erkut Onder<sup>a</sup>, Samet Alkan<sup>b</sup>, Gezmiş Kimyon<sup>a</sup>, Nergis Hüseynova<sup>a</sup>, Zeynep Hanım Demir<sup>c</sup>, Bünyamin Kısacık<sup>a</sup> e Ahmet Mesut Onat<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Gaziantep University, School of Medicine, Department of Rheumatology, Gaziantep, Turquia

<sup>b</sup> Gaziantep University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Gaziantep, Turquia

<sup>c</sup> NYU School of Medicine, Center for Cognitive Neurology, Nova York, Estados Unidos

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de agosto de 2015

Aceito em 8 de dezembro de 2015

On-line em 6 de março de 2016

Palavras-chave:

Fármacos antifator de necrose tumoral (anti-TNF)

Miosite

Jo-1

### R E S U M O

Os fármacos antifator de necrose tumoral (anti-TNF) são frequentemente preferidos no tratamento de doenças reumatológicas e outras doenças inflamatórias. O desenvolvimento de miosite após o uso de anti-TNF é uma condição clínica rara. Este estudo objetivou descrever casos de pacientes que desenvolveram miosite após o uso de anti-TNF e fazer uma revisão da literatura atual. Descrevem-se dois casos de artrite reumatoide (AR) e um caso de espondilite anquilosante (EA) que desenvolveram miopatia inflamatória idiopática após o tratamento com anti-TNF. Em conclusão, pode haver desenvolvimento de miosite durante o tratamento com anti-TNF, de modo que esses pacientes devem ser cuidadosamente avaliados inicialmente à procura de miosite e devem ser cuidadosamente monitorados em razão do potencial de desenvolvimento de miosite no processo de tratamento

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Three cases of anti-TNF induced myositis and literature review

#### A B S T R A C T

Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) drugs are frequently preferred in the treatment of rheumatologic diseases and other inflammatory diseases. The development of myositis after using anti-TNF is a rare clinical condition. Here we aimed to report cases who developed myositis after using anti-TNF and review the current literature. We report two cases of rheumatoid arthritis (RA) and a case of ankylosing spondylitis (AS) developed idiopathic inflammatory myopathy following anti-TNF therapy. In conclusion, myositis could develop during anti-TNF therapy, so these patients should be evaluated carefully initially for myositis and should be closely monitored due to the potential for developing myositis in treatment process.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) drugs

Myositis

Jo-1

\* Autor para correspondência.

E-mail: [drorhanzengin@gmail.com](mailto:drorhanzengin@gmail.com) (O. Zengin).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.12.005>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel importante na patogênese da AR e de muitas outras doenças inflamatórias. Em razão de sua influência no processo inflamatório, os anti-TNF são frequentemente preferidos no tratamento de doenças reumatológicas e outras doenças inflamatórias.<sup>1</sup>

Embora os fármacos anti-TNF geralmente demonstrem seus efeitos anti-inflamatórios por antagonização ao TNF- $\alpha$ , eles têm efeitos diferentes sobre o sistema imune e inflamação, a depender de suas estruturas químicas e características fisiológicas. Essa eficácia distinta determina tanto as indicações clínicas quanto o perfil de efeitos colaterais dos fármacos. Os principais efeitos colaterais dos medicamentos são a predisposição a infecções, reações alérgicas, doenças malignas, doenças desmielinizantes, insuficiência cardíaca congestiva, depressão da medula óssea e doenças autoimunes.<sup>2</sup> O desenvolvimento de miosite após o uso de anti-TNF é uma condição clínica rara.<sup>3</sup>

Este estudo objetivou apresentar os casos de três pacientes com o diagnóstico de EA e AR que desenvolveram miosite depois de usar fármacos anti-TNF.

## Caso 1

Um paciente do sexo masculino de 30 anos era acompanhado havia 10 anos pelo diagnóstico de EA. Ele tinha usado fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAID) por 10 anos. Iniciou-se tratamento com 25 mg de etanercept duas vezes por semana conforme suas queixas aumentaram. O paciente tinha tomado 20 (2,5 meses) doses de etanercept quando relatou queixas de fraqueza, fadiga e dificuldade para subir escadas nas últimas três semanas. Seu exame físico detectou fraqueza nos músculos proximais dos membros superiores e inferiores, mas não foi encontrado envolvimento dermatológico. Os valores da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinina-quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH) foram de 536 U/L, 535 U/L, 6.035 U/L e 739 U/L, respectivamente. A tireotropina e outros testes bioquímicos estavam normais. O ANA era positivo (1/160), o anti-Jo-1 era positivo e o anti-dsDNA, anti-SSA e anti-RNP eram negativos. Os resultados da eletromiografia (EMG) revelaram miopatia nos músculos proximais. A biópsia do músculo deltoide foi consistente com polimiosite. O etanercept foi interrompido, foi iniciado tratamento de três dias com esteroides em pulso (1 g) e foi determinado o diagnóstico de miosite inflamatória; subsequentemente, foi iniciado tratamento com 1 g/mês de ciclofosfamida. No primeiro mês de tratamento, a CK, AST, ALT e LDH diminuíram. A dose de esteroides foi gradualmente diminuída e o tratamento foi interrompido. O tratamento com ciclofosfamida foi mantido durante um ano; no fim de um ano, o paciente passou a ser seguido com o uso apenas de AINE.

## Caso 2

Uma paciente do sexo feminino de 20 anos era acompanhada havia dois anos pelo diagnóstico de AR. Havia sido

introduzido adalimumabe para a paciente, que era resistente ao metotrexato. Após o tratamento com adalimumabe, as queixas relacionadas às articulações tinham regredido completamente; no sexto mês de tratamento, a paciente teve queixas de fraqueza, fadiga, dor nos braços e pernas e dificuldade para subir escadas, que tinham piorado gradualmente nas últimas duas semanas. Ao exame físico, havia fraqueza nos membros superiores e inferiores. A paciente não apresentava envolvimento dermatológico. A AST, ALT, CK e LDH foram de 1.024 U/L, 307 U/L, 4.772 U/L e 1.701 U/L, respectivamente. A tireotropina e outros testes bioquímicos estavam normais. O ANA (título de 1/320) e o anti-Jo-1 eram positivos. O anti-SSA, anti-RNP, c-ANCA e p-ANCA eram negativos. Os achados da EMG revelaram miopatia nos músculos proximais. A biópsia do músculo deltoide foi consistente com miosite. O tratamento com adalimumabe foi interrompido. Foi iniciado tratamento de três dias com esteroides em pulso (1 g), com o diagnóstico de polimiosite (PM); subsequentemente, foi iniciado tratamento com 1 g/mês de ciclofosfamida. O adalimumabe foi trocado por rituximabe. Após o tratamento, os níveis de CK diminuíram rapidamente. No segundo mês após o tratamento, a dose de esteroides foi diminuída até 5 mg/dia. No controle feito no 16º mês, não havia queixas e a paciente é acompanhada atentamente enquanto em uso de rituximabe e metotrexato.

## Caso 3

Uma mulher de 44 anos era acompanhada havia sete anos pelo diagnóstico de AR. A paciente usava 40 mg/duas vezes por semana de adalimumabe havia três anos. Após o tratamento com adalimumabe, todas as queixas relacionadas com as articulações tinham diminuído. No entanto, a paciente teve queixas de erupções nos braços, na testa e ao redor do nariz e sobre as articulações metacarpofalângicas, além de fadiga, dificuldade para subir escadas e dispnéia que piorava aos esforços nas últimas quatro semanas. Em seu exame físico, detectou-se fraqueza na musculatura proximal de todos os membros e erupções consistentes com eritema nos braços. Não havia artrite nem deformidade articular. A avaliação clínica revelou crepitações pulmonares difusas. A velocidade de hemossedimentação era de 40 mm/h (5-20) e a proteína C-reativa (PCR) era de 45 mg/L (0-5). A AST era de 169 U/L; a CK era de 1563 U/L. Os ANA eram de 1/320 em padrão homogêneo e o anti-Jo-1 era positivo. O anti-SSA, anti-RNP, c-ANCA e anti-dsDNA eram negativos. Foi encontrada infiltração bilateral na radiografia de tórax. A TCAR de tórax foi consistente com doença intersticial pulmonar. A EMG confirmou a presença de miopatia proximal. A biópsia muscular foi consistente com miosite. Todos esses achados sugerem o diagnóstico de dermatomiosite e envolvimento pulmonar intersticial induzidos pelo TNF. Foi iniciado tratamento de três dias com esteroides em pulso (1 g), seguidos pelo tratamento com 1 g de ciclofosfamida e rituximabe. Após o tratamento, os níveis séricos de CK diminuíram rapidamente. No primeiro mês após o tratamento, os escores dos testes bioquímicos diminuíram. No entanto, houve melhora apenas parcial da dispnéia. A paciente está no oitavo mês após o tratamento e seus sintomas relacionados com a doença pulmonar intersticial persistem.

## Material e métodos

Pesquisou-se a base de dados PubMed com os termos “TNF- $\alpha$ ”, “anti-TNF- $\alpha$ ”, “dermatomiosite”, “polimiosite”, “miopatia inflamatória”, “etanercept”, “lenercept”, “infiximabe”, “adalimumabe”, “golimumabe” e “certolizumabe”. Considerou-se o período de 2003 até o presente. Foram selecionados artigos com texto completo no idioma inglês. Em seguida, usaram-se os seguintes termos de coindexação: “patogênese”, “fisiopatologia”, “tratamento” ou “terapia”. Não foram considerados resumos de congressos ou resultados inéditos. Foram incluídos todos os casos em que foi feito o diagnóstico de base claro e o aparecimento de dermatomiosite (DM)/PM foi registrado após o uso de agentes anti-TNF- $\alpha$ .

## Discussão

Este estudo apresenta dois casos de AR e um caso de EA em que se desenvolveram PM e DM após o uso de anti-TNF. Houve melhoria clínica proeminente em dois pacientes; no entanto, em um paciente que desenvolveu DM houve melhoria apenas parcial nos achados pulmonares, embora os achados clínicos de miosite tenham regredido.

Foram encontrados na literatura 21 pacientes que desenvolveram miosite associada aos anti-TNF (tabela 1).<sup>4-17</sup> Com a adição de nossos casos, totalizam-se 24 pacientes, cinco do sexo masculino e 14 do feminino. Cinco não tinham gênero identificado. A média de idade dos pacientes foi de  $43,83 \pm 11,19$ . Havia 19 pacientes com AR, dois com EA, um com artrite soronegativa, um com doença de Crohn e um com artrite idiopática juvenil. A duração da doença primária na maior parte dos pacientes era substancialmente mais longa. Doze dos pacientes desenvolveram polimiosite e outros 12 desenvolveram dermatomiosite. Quatro pacientes não receberam DMARD (fármacos antirreumáticos modificadores da doença). A maior parte dos pacientes estava em uso de metotrexato como DMARD (11). Dez pacientes usavam etanercept, seis infiximabe, cinco adalimumabe e dois lenercept. Dez pacientes tinham envolvimento pulmonar. Encontrou-se positividade no ANA em 18 pacientes, anti-Jo1 em sete, anti-PM-Scl em um, anti-dsDNA em um, anti-PL-7 em um, anti-PL-12 em um e anti-U1 RNP em um.

Administrou-se tratamento com corticosteroides a todos os pacientes. Seis receberam esteroides em pulso e cinco esteroides em doses elevadas. A maior parte dos pacientes apresentou resposta ao tratamento. Apenas dois tiveram uma resposta parcial ao tratamento. Portanto, o tratamento com esteroides parece ser bem-sucedido na miosite induzida por TNF. Após o bloqueio do TNF, a duração do desenvolvimento da miosite variou de duas semanas a dois anos em todos os pacientes. Os autoanticorpos mais comuns nos pacientes eram os anticorpos ANA e anti-Jo-1.

O anti-Jo-1 (histidil-tRNA sintetase) é um autoanticorpo específico da miosite que é mais frequentemente positivo em miopatias inflamatórias idiopáticas (PM e DM). Embora seja positivo em uma taxa de 20 a 30% na PM, torna-se positivo em uma taxa de 60 a 70% nos pacientes com PM que desenvolvem fibrose pulmonar intersticial.<sup>18</sup> Na polimiosite, a expressão do

MHC I aumenta no músculo que foi lesionado em decorrência de uma causa desconhecida, como uma infecção viral, um trauma mecânico ou uma lesão isquêmica. Por fim, surge o Jo-1 solúvel. Pela ativação de linfócitos CD4+ e CD8+ pelo Jo-1 solúvel, tanto a resposta imune humoral quanto a celular são ativadas e isso pode causar danos ao músculo.<sup>19</sup>

A estratégia de terapia atual para o paciente com miopatias inflamatórias imunomediadas envolve o tratamento de primeira linha com corticosteroides, isolados ou em combinação com um imunossupressor, como o metotrexato, a azotioprina ou o micofenolato, e, em casos mais resistentes, a imunoglobulina intravenosa ou a terapia biológica.<sup>20</sup> Estudos anedóticos sugeriram que os agentes anti-TNF- $\alpha$  (ou seja, infiximabe, etanercept, adalimumabe) podem ser úteis no tratamento de pacientes com PM/DM ativa refratária.<sup>21</sup> Todos os ensaios clínicos feitos para avaliar os antagonistas do TNF- $\alpha$  usaram um desenho aberto não controlado. Obtiveram-se resultados conflitantes tanto com o anticorpo monoclonal infiximabe quanto com o inibidor de receptor solúvel etanercept.<sup>22</sup> Contudo, os estudos abertos mais recentes mostram que os agentes anti-TNF- $\alpha$  claramente não apresentam qualquer benefício na PM/DM.<sup>21</sup>

Há desenvolvimento de diferentes efeitos colaterais, a depender do uso de anti-TNF. As doenças autoimunes associadas ao uso de anti-TNF são um dos possíveis efeitos colaterais. As doenças autoimunes mais comumente observadas são síndromes vasculíticas, síndromes do tipo lúpus, lesões de pele psoriásicas, doenças pulmonares intersticiais, sarcoidose, hepatite autoimune, uveíte e síndrome antifosfolípide.<sup>4,7,8,10,11,15,17,18,23</sup> Dessas, o lúpus e a vasculite são as mais comuns, em conjunto compreendem 60% dos casos documentados de doenças autoimunes induzidas pelo anti-TNF.<sup>11</sup> Contudo, a dermatomiosite induzida pelo anti-TNF é rara, constitui menos de 1% dos casos de autoimunidade induzida pelo anti-TNF. Em estudos e séries de caso prévios, o tratamento com anti-TNF mostrou aumentar a fraqueza muscular e exacerbar a doença.<sup>24</sup> Além disso, a incidência de positividade no ANA aumentou três vezes com a terapia anti-TNF, mesmo na ausência de uma síndrome do tipo lúpus. Uma das condições clínicas autoimunes que se desenvolvem secundariamente ao uso do anti-TNF é a positividade de autoanticorpos. Os anticorpos autoimunes mais comumente positivos são o ANA e o anti-dsDNA. Embora observe-se o desenvolvimento de autoanticorpos com todos os agentes anti-TNF, relata-se que é mais frequente com o uso de infiximabe.<sup>25</sup> A positividade do ANA e do Jo-1 antes do uso de anti-TNF nos dois pacientes com AR descritos no presente estudo era previamente conhecida. Assim, a positividade do ANA e do Jo-1 não foi decorrente do uso de anti-TNF. No entanto, os autoanticorpos do paciente com EA não tinham sido avaliados antes do uso dos anti-TNF. Este estudo analisou todas as publicações e adicionou os três casos relatados, descreve a DM/PM de início recente após a terapia com anti-TNF (24 pacientes); a positividade do ANA foi de 33% (oito casos) e a positividade do Jo-1 foi de 20,3% (cinco). Na opinião dos autores, a positividade no ANA e no Jo-1 inicialmente não é uma contraindicação para a terapia anti-TNF isolada. No entanto, esses pacientes devem ser cuidadosamente avaliados inicialmente à procura de miosite e devem ser atentamente



Tabela 1 – (Continuação)

	Diagnóstico primário/duração	DMARD	Duração do tratamento com anti-TNF	Quadro clínico	Env. Pulm.	Tratamento	Desfecho do tratamento	Anticorpos
Liu 2013 <sup>17</sup> 46/m	AJ 36 a	Mtx	Etanercept 10 a Adalimumabe 2 s	DM	(-)	MP, Mtx	Melhoria	Não

a, ano; m, mês; EA, espondilite anquilosante; AR, artrite reumatoide; AJ, artrite idiopática juvenil; PM, polimiosite; HCQ, hidroxicloroquina; Mtx, metotrexato; Buc, bucilamina; Tac, tacrolimo; AZP, azatioprina; MP, metilprednisolona; CY, ciclofosfamida; ANA, Anticorpo antinuclear; Anti-dsDNA, anti-DNA de cadeia dupla; Env. Pulm., envolvimento pulmonar; m, sexo masculino; f, sexo feminino; ASN, artrite soronegativa; s, semana; PSL, prednisolona; DMARD, fármacos antirreumáticos modificadores da doença.

<sup>a</sup> Não feito ou não descrito.

monitorados em razão do potencial de desenvolvimento de miosite no processo de tratamento.

Na série de casos descrita no presente trabalho, a PM ou DM se desenvolveu em pacientes que usaram terapia anti-TNF. Os pacientes não tinham quaisquer achados clínicos associados à miosite antes do tratamento com anti-TNF. Dois pacientes tinham artrite inflamatória havia anos e acreditava-se que essa estava associada à AR. A artrite inflamatória também pode ocorrer na miosite. Portanto, é difícil determinar se a miosite é um sintoma precoce da artrite ou se é decorrente de outra doença nos dois pacientes estudados. O paciente com EA estudado tem envolvimento axial, de modo que é fácil distinguir da miosite. Portanto, é mais fácil associar o tratamento com anti-TNF à miosite nesse paciente. No entanto, se a miosite tivesse sido decorrente da artrite desde o princípio, seria de se esperar que as queixas do paciente piorassem rapidamente nos pacientes com AR. No entanto, inicialmente os pacientes estudados apresentaram resposta clínica ao tratamento com anti-TNF. O padrão de artrite, deformidade e erosão ajudará no diagnóstico diferencial.

Outra possibilidade é uma síndrome de sobreposição. Pode-se observar a presença de miosite inflamatória como parte da síndrome de sobreposição com outras doenças reumatológicas. A miosite mais frequentemente se sobrepõe à AR, ao lúpus eritematoso sistêmico e à esclerodermia. Aguila et al.<sup>26</sup> avaliaram 220 casos de miosite inflamatória em casos de síndrome de sobreposição. Eles detectaram síndrome de sobreposição em 31 pacientes (nove DM, 22 PM); no entanto, foi detectada esclerose sistêmica em 15, SLE em nove e AR em sete. A miosite raramente se sobrepõe a outras doenças do tecido conjuntivo, mas a incidência exata não é conhecida.

O TNF- $\alpha$  é uma citocina produzida principalmente por macrófagos ativados e linfócitos-T. Ele é um mediador pró-inflamatório essencial e está implicado na patogênese de vários transtornos inflamatórios imunomediados, incluindo miopatias inflamatórias. Há cada vez mais evidências de que a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, e em particular do TNF- $\alpha$ , pode estar envolvida na patogênese das miopatias inflamatórias idiopáticas.<sup>27</sup> O TNF- $\alpha$  e seus receptores estão aumentados na miosite. Isso sugere um papel nessa doença e eles poderiam ser usados como tratamento; contudo, ao contrário, observou-se que o tratamento com anti-TNF pode potencializar a exacerbação. A razão para isso não é completamente compreendida. Sugerem-se duas causas possíveis. Em primeiro lugar, de acordo com a hipótese do deslocamento da citocina, a inibição do TNF- $\alpha$  irá alterar o equilíbrio na produção de citocinas, como linfócitos T auxiliares 1 e 2, e irá promover a produção de interferon do tipo 1. Mostrou-se que o interferon tipo 1 está aumentado e atua na patogênese em pacientes com miosite. A segunda causa possível é o aumento na produção de autoanticorpos com o bloqueio do TNF que interfere na apoptose. Por exemplo, após o bloqueio do TNF em pacientes com AR, sabe-se que há aumento nos anticorpos ANA e anti-dsDNA.<sup>13</sup>

Os inibidores do TNF são importantes fármacos usados no tratamento de doenças autoinflamatórias. Em casos raros eles podem induzir ao desenvolvimento de miosite, além de seus efeitos colaterais conhecidos, como infecções, insuficiência cardíaca congestiva, doenças desmielinizantes e doenças autoimunes. Quando surgirem queixas como falta

de ar, fraqueza muscular e erupções na pele, os pacientes em tratamento com TNF devem ser avaliados à procura de miosite.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

- Reimold AM. New indications for treatment of chronic inflammation by TNF-alpha blockade. *Am J Med Sci.* 2003;325:75-92.
- Kochbati S, Boussema F, Ben Miled M, Ktari S, Daoud L, Ben Rhouma S, Ben Amor G, Chérif O, Rokbani L. TNF alpha modulators in the treatment of RA. *Tunis Med.* 2004;82(10):893-904.
- Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Usui T, Mimori T. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with RA: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2010 May;29(5):563-6.
- Musial J, Undas A, Celinska-Lowenhoff M. Polymyositis associated with infliximab treatment for RA. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:1566-8.
- Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMC, Den Broeder AA, VanRiel PLCM. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in RA. *Ann of the Rheum Dis.* 2003;62(2):30-3.
- Flendrie M, Vissers WHPM, Creemers MCW, de Jong J, Van de EMG, Kerkhof KCM, Van Riel PLCM. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with RA: a prospective study. *Arth Res & Ther.* 2005;7(3):R666-76.
- Urata Y, Wakai Y, Kowatari K. Polymyositis associated with infliximab treatment for RA. *Mod Rheumatol.* 2006;16:410-1.
- Hall HA, Bernard Z. Evolution of dermatomyositis during therapy with a tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor. *Arthritis & Rheum.* 2006;55:982-4.
- Liozon E, Ouattara B, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Severe polymyositis and flare in autoimmunity following treatment with adalimumab in a patient with overlapping features of polyarthritis and scleroderma. *Scand Jour of Rheum.* 2007;36(6):484-6.
- Kiltz U, Fendler C, Braun J. Neuromuscular involvement in rheumatic patients treated with anti-TNF therapy—three examples. *J Rheum.* 2008;35:2074-5.
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapies. *Best Prac and Res.* 2008;22(5):847-61.
- Brunasso AG, Lo Scocco G, Massone C. Dermatomyositis during adalimumab therapy for RA. *Jour of Rheum.* 2010;37(7):1549-50.
- Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Kim B, Werth VP, Dunham J. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Archives of Dermatology.* 2010;146(7):780-4.
- Ishiguro T, Takayanagi N, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Antisynthetase (anti PL-7 antibody) syndrome presenting as a skin rash and exacerbation of interstitial pneumonia during treatment for RA. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2010;48(3):240-6.
- Ishikawa Y, Yukawa N, Kawabata D, Ohmura K, Fujii T, Usui T, Mimori T. A case of antisynthetase syndrome in a RA patient with anti-PL-12 antibody following treatment with etanercept. *Clin Rheumatol.* 2011;30(3):429-32.
- Riolo G, Towheed TE. Anti-tumor necrosis factor inhibitor therapy-induced dermatomyositis and fasciitis. *Jour of Rheum.* 2012;39(1):192-4, 2012.
- Liu SW, Velez NF, Lam C, Femia A, Granter SR, Townsend HB, Vleugels RA. Dermatomyositis induced by anti-tumor necrosis factor in a patient with juvenile idiopathic arthritis. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1204-8.
- Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, Tarricone E, Gambari PF, Doria A. Anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity.* 2005; Feb;38(1):73-8.
- Ascherman DP. The role of Jo-1 in the immunopathogenesis of polymyositis: current hypotheses. *Curr Rheumatol Rep.* 2003; Dec;5(6):425-30.
- Moran EM, Mastaglia FL. Cytokines in immune mediated inflammatory myopathies: cellular sources, multiple actions and therapeutic implications. *Clin Exp Immunol.* 2014;178:405-15.
- Marie I. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Presse Med.* 2011;40 4 Pt 2:e257-70.
- Tournadre A, Dubost JJ, Soubrier M. Treatment of inflammatory muscle disease in adults. *Joint Bone Spine.* 2010;77:390-4.
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(4):242-51.
- 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(9):1802-4.
- St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, Keystone EC. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in RA: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1451.
- Aguila LA, Lopes MR, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos de Souza FH, Borba EF, Shinjo SK. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or RA. *Clin Rheumatol.* 2014;33(8):1093-8.
- Efthimiou P. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in inflammatory myopathies: pathophysiology and therapeutic implications. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Dec;36(3):168-72.