

Dermatomiosite e polimiosite: da imunopatologia à imunoterapia (imunobiológicos)

Samuel Katsuyuki Shinjo¹, Fernando Henrique Carlos de Souza², Julio Cesar Bertacini de Moraes²

RESUMO

As miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), das quais fazem parte a dermatomiosite (DM) e a polimiosite (PM), são doenças sistêmicas crônicas associadas a alta morbidade e incapacidade funcional. O tratamento atual baseia-se na corticoterapia e no uso de imunossuppressores, porém uma parcela considerável dos pacientes é refratária à terapia tradicional. Isso tem levado à tentativa de uso de imunobiológicos nesses pacientes, tendo por fundamento a fisiopatogênese das MII. Do ponto de vista imunopatológico, há diferenças entre PM e DM: a primeira está mais relacionada à imunidade celular, enquanto na segunda o papel humoral parece mais importante. Em ambas, porém, são descritas concentrações elevadas de interleucinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1, IL-6) e aumento da expressão de moléculas relacionadas à coestimulação dos linfócitos T – nessas condições, parece racional o uso da terapia biológica. Considerando os imunobiológicos disponíveis, são escassos os dados de trabalhos abertos na literatura, compostos principalmente por séries e relatos de casos. Os bloqueadores do TNF apresentam resultados conflitantes sem evidência de boa resposta ao tratamento. A terapia anti-CD20 possui os resultados mais promissores. É extremamente escassa a informação sobre o bloqueio da coestimulação do linfócito T e a terapia anti-IL-6, que impede qualquer consideração. Dessa maneira, o uso de imunobiológicos em MII ainda permanece como fronteira a ser explorada. A terapia biológica pode ter papel relevante no tratamento das MII refratárias à terapia convencional; no entanto, novos estudos prospectivos com base em parâmetros objetivos de resposta ao tratamento são necessários. Até o momento, a terapia anti-CD20 parece ser a mais promissora no tratamento das MII refratárias.

Palavras-chave: dermatomiosite, polimiosite, tratamento biológico, imunoterapia.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A dermatomiosite (DM) e a polimiosite (PM) fazem parte das miopatias inflamatórias idiopáticas (MII), um grupo heterogêneo de miopatias autoimunes crônicas sistêmicas, associadas a alta morbidade e incapacidade funcional. Cada uma apresenta características epidemiológicas, histológicas, imuno-histoquímicas, patológicas, clínicas e evolutivas distintas.

Como são doenças incomuns, a terapia medicamentosa da DM e da PM é baseada sobretudo em relatos ou séries de casos. De modo geral, o uso de corticosteroides tem sido preconizado como droga de primeira escolha, e, como forma de evitar essas medicações, usam-se diversos imunossuppressores. Entretanto, uma parcela considerável dos pacientes não

responde satisfatoriamente a esses tratamentos tradicionais. Nesses casos, os imunobiológicos são utilizados tendo como base a fisiopatogênese da DM e PM.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática dos artigos disponíveis na literatura, incluindo-se artigos publicados até janeiro de 2012. A revisão foi baseada no levantamento bibliográfico junto ao banco de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System online* (MEDLINE). Os seguintes termos foram avaliados: dermatomiosite, biológicos, imunobiológicos, imunopatologia, polimiosite, terapia medicamentosa e tratamento.

Recebido em 16/11/2011. Aprovado, após revisão, em 26/11/2012. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

1. Doutor em Ciências; Médico Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HC-FMUSP; Professor Colaborador da Disciplina de Reumatologia, FMUSP

2. Médico Assistente do Serviço de Reumatologia, HC-FMUSP

Correspondência para: Samuel Katsuyuki Shinjo. Disciplina de Reumatologia. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3150 – Cerqueira César. CEP: 01246-903. São Paulo, Brasil. E-mail: samuel.shinjo@gmail.com

Imunopatologia

A PM caracteriza-se por um infiltrado de linfócitos T CD8+ e macrófagos em fibras musculares, os quais, por sua vez, expressam altos níveis de antígenos MHC classe I¹ e liberam grânulos de perforina, resultando em lise das próprias fibras musculares.² Na DM, os linfócitos B têm papel relevante na patogênese da doença pela presença de autoanticorpos, pela deposição de imunocomplexos em junção dermoepiderme das lesões cutâneas e pela presença de linfócitos B ao redor de fibras musculares inflamadas^{3,4} e de áreas perivasculares.^{5,6}

Citocinas e quimiocinas

As citocinas e as quimiocinas produzidas por fibras musculares, células inflamatórias e endoteliais podem contribuir para a patogênese das miopatias. As pró-inflamatórias, como as interleucinas 1 α (IL-1 α) e IL-1 β , fator de necrose tumoral α (TNF- α), interferons α e β (IFN- α e IFN- β), proteína do DNA não histona ligante de alta mobilidade do grupo 1 (HMGB1), além de quimiocinas (como α -quimiocinas: CXCL9 CXCL10 e β quimiocinas: CCL2, CCL3, CCL4, CCL19, CCL21), estão presentes no tecido muscular de pacientes com DM e PM.³⁻⁶

Outras citocinas têm sido recentemente descritas, como a IL-15 e IL-18, sugerindo que podem ter papel na patogênese e na atividade da miosite, com necessidade de serem mais bem estudadas.⁷⁻¹²

O bloqueio dessas citocinas e quimiocinas pode, pelo menos em teoria, ser alvo para o tratamento das miopatias refratárias ao tratamento convencional.

Fator de necrose tumoral

O TNF tem sido correlacionado à patogênese das MII.⁸⁻¹² Utilizando imuno-histoquímica e hibridização *in situ*, Kuru *et al.*⁸ mostraram que as fibras musculares de pacientes com DM e PM expressam e sintetizam TNF, enquanto Lundberg *et al.*⁹ mostraram aumento dos níveis de RNA mensageiro (RNAm) de TNF nas biópsias musculares. Já Shimizu *et al.*¹² observaram aumento de nível sérico de receptores solúveis de TNF em DM e PM. Os níveis de outras citocinas, como TNF β , IL-1 α , IL-1 β , IL-2 e IFN- γ , também estão aumentados em biópsia muscular de pacientes com DM e PM, contribuindo com a cascata de inflamação local.⁸⁻¹⁵

É ainda relevante que TNF, IL-1 e IFN induzem a expressão de MHC classe I pelas fibras musculares,¹ e que ambas regulam o metabolismo e a regeneração muscular.¹⁵

Interleucina 1

Sugere-se que a fraqueza muscular não se correlacione à presença de infiltrados de células inflamatórias; no entanto,

a presença de IL-1 detectada em células endoteliais de pacientes com fraqueza muscular sem infiltrado inflamatório sugere participação das interleucinas pró-inflamatórias.^{16,17} O TNF apresenta efeitos catabólicos e sinérgicos com a IL-1, levando, em última análise, à perda da massa muscular esquelética.¹⁸ O aumento da expressão de IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1 Ra), por sua vez, correlaciona-se ao aumento de receptor de IL-1 em fibras musculares,¹⁹ o que intensificaria o mecanismo imunológico de miosite.

A IL-1 α , marcadamente expressa no tecido muscular de pacientes com miosite, pode estimular a produção de prostaglandina E2 (PGE2) na musculatura esquelética.¹⁹

Interleucina 6

Os níveis séricos de IL-6 também se encontram elevados e correlacionam-se à atividade da DM.²⁰ Nesse contexto, notou-se aumento de expressão de RNAm de IL-6 em tecidos musculares de pacientes com PM e DM, mas não em músculos normais.²⁰ Ainda, Okiyama *et al.*²¹ demonstraram que a IL-6 é expressa em macrófagos que infiltram os tecidos musculares e que a administração de anticorpos monoclonais antirreceptor de IL-6 impediu o surgimento e a progressão da miopatia inflamatória.

Interferon

Na DM e PM, a expressão em gene do IFN tem sido observada no tecido muscular e no sangue periférico, podendo ser associada à atividade da doença.^{22,23}

O IFN ativa a citotoxicidade das células *natural killer*, promove a sobrevivência de linfócitos T ativados e a maturação de células dendríticas,^{22,23} além de promover aumento de expressão de MHC classe I pelas fibras musculares.¹ Por outro lado, as proteínas reguladas pelos IFN (IP-10, I-TAC, MCP-1 e MCP-2) encontram-se elevadas e desempenham função no recrutamento de linfócitos para os sítios de inflamação muscular.²⁴

O fato de as fibras musculares de pacientes com MII expressarem MHC classe I significa que tais fibras podem se comportar também como células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T CD8+. Com base nessa hipótese, Murata *et al.*²⁵ demonstraram que as fibras musculares de pacientes com PM expressam também células coestimulatórias BB-1. Em contrapartida, os linfócitos T CD8+ ao redor dessas fibras expressavam CD28 e CTLA-4 (CD152). Behrens *et al.*²⁶ observaram que as fibras musculares expressavam BB-1 após estimulação com IFN- γ ou TNF- α .

Por conta desses achados imunopatológicos, faz-se válido o uso de agentes biológicos, particularmente em casos

de MII refratárias à corticosteroide e às diversas drogas imunossupressoras.

Imunoterapia / Imunobiológicos

Terapia anti-TNF

Infliximabe

É um anticorpo monoclonal quimérico contra o TNF- α , composto por uma sequência de peptídeos 75% humanos e 25% de camundongos.²⁷

Alguns relatos demonstraram melhora da força muscular em pacientes com MII, bem como a diminuição do nível sérico de enzimas musculares, após tratamento com biológicos do tipo anti-TNF- α .²⁷⁻³⁸ Entretanto, os resultados não são homogêneos. Efthimiou *et al.*³⁹ publicaram estudo retrospectivo com 2 pacientes, ambos com DM, refratários ao tratamento convencional (metotrexato e azatioprina). Um dos pacientes havia utilizado previamente etanercepte e imunoglobulina intravenosa humana sem resposta do quadro miopático. Ambos foram tratados com infliximabe na dose de 3 mg/kg em intervalos semelhantes aos preconizados para a artrite reumatoide. Após acompanhamento médio de 15,2 meses, os pacientes não apresentaram redução significativa do nível sérico de creatinquinase, com melhora discreta da força muscular em apenas 1 deles nos primeiros 3 meses de tratamento. No entanto, resultados de um estudo aberto com infliximabe como primeira opção de tratamento, publicado por Hengstamn *et al.*,³⁴ no qual foi utilizada dose de 10 mg/kg de peso associada ao metotrexato, em intervalos de 0, 2, 6, 22, 38 e 46 semanas, não foram conclusivos devido à alta taxa de recidiva e dificuldade de inclusão de casos, levando ao encerramento precoce do estudo. Outro estudo piloto aberto utilizou infliximabe em 13 pacientes: 5 com PM, 4 com DM e 4 com miosite por corpúsculo de inclusão que não responderam ao tratamento convencional, sendo metotrexato o imunossupressor comum a todos os pacientes. A dose utilizada foi de 5 mg/kg de peso, nos tempos de 0, 2, 6 e 14 semanas. Quatro pacientes descontinuaram o estudo (3 devido a eventos adversos e 1 devido à presença de neoplasia ovariana). Dos 9 casos que completaram o estudo, apenas 3 tiveram melhora \geq 20% das 3 ou mais variáveis do IMACS (pontuação de atividade da doença).³⁵

Adalimumabe

É um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que bloqueia diretamente a molécula de TNF- α .⁴⁰

O uso de adalimumabe em doenças autoimunes sistêmicas, particularmente artrite reumatoide, pode induzir ao

desenvolvimento de miopatias inflamatórias, todas as descrições com DM.⁴⁰⁻⁴⁶ Provavelmente por esse motivo, pelo receio de exacerbar a miopatia inflamatória, não há na literatura descrição do uso de adalimumabe como terapia medicamentosa em casos de PM ou DM.

Etanercepte

É um receptor solúvel recombinante do TNF α , composto por proteína de fusão dimérica contendo uma região constante da IgG1 humana e regiões variáveis de anticorpo murino.⁴⁷

Iannone *et al.*³⁸ relataram 5 pacientes com DM refratária à corticoterapia e aos imunossupressores (combinação de metotrexato e azatioprina) que receberam etanercepte (25 mg, 2x/semana, subcutâneo, por período mínimo de 3 meses). Os pacientes não apresentaram melhora do quadro cutâneo, além de evoluírem com piora do quadro de fraqueza e aumento dos níveis séricos das enzimas musculares.

Sprott *et al.*³⁷ descrevem caso de PM refratária ao tratamento medicamentoso convencional (metotrexato, azatioprina e/ou imunoglobulina humana intravenosa em associação com corticosteroide). Devido à refratariedade da doença, foi iniciada etanercepte (25 mg, 2 x/semana, subcutânea) e, posteriormente, foi suspensa corticoterapia por causa da estabilidade clinicolaboratorial.

Efthimiou *et al.*³⁹ relatam 8 pacientes (3 com DM) refratários a metotrexato, azatioprina e imunoglobulina intravenosa humana que receberam terapia com etanercepte e/ou infliximabe, dos quais 6 foram respondedores. Dos pacientes, 6 receberam etanercepte (25 mg 2 x/semana), 1 recebeu infliximabe e 1 recebeu terapia sequencial com 2 agentes. A crítica a esse relato recai sobre o uso de terapias concomitantes que podem ser fator de confusão na melhora referida. Seis dos 8 pacientes do estudo receberam pulsoterapia mensal com metilprednisolona, além de todos receberem imunoglobulina humana intravenosa (2 g/kg de peso) associada ao etanercepte.

Rituximabe

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado contra o antígeno CD20 presente na superfície de células B. Sua administração leva à depleção seletiva de linfócitos B CD20+.

Recentemente tem sido utilizado o rituximabe em casos de DM e PM refratárias,^{7,48-56} considerando o importante papel dos linfócitos B e T na mediação da atividade da MII.⁵⁷⁻⁶⁰ Entretanto, a eficácia do rituximabe no tratamento da PM^{7,55,56} contradiz os modelos propostos na patogênese da doença, pois a depleção de linfócitos B em PM leva a uma resposta clinicolaboratorial satisfatória. No caso da PM, o predomínio de

infiltrado de linfócitos T CD8+ citotóxicos nos músculos^{6,57,60} sugere papel mais importante para os linfócitos B na patogênese da PM anteriormente reconhecida, atuando talvez como coestimulador ou apresentador de antígenos.

Em 2005, foi realizado pequeno estudo aberto com rituximabe (100 mg/m² por 4 semanas) em 6 pacientes com DM refratários ao tratamento medicamentoso convencional, sendo 1 desses sem tratamento medicamentoso prévio e 1 refratário ao uso preliminar de etanercepte.⁴⁸ Houve melhora de força muscular, enzimas musculares, lesões cutâneas, com pico de melhora da força muscular após 12 a 36 semanas de tratamento. Os linfócitos B foram depletados em todos os pacientes. Em 4 casos, a recidiva dos sintomas correlacionou-se ao retorno de linfócitos B. Houve melhora de outros parâmetros, incluindo *rash*, alopecia e capacidade vital forçada. Chung *et al.*⁵⁰ trataram 8 pacientes com DM refratários a múltiplos imunossuppressores, 1 deles após falha com etanercepte, com 2 infusões de rituximabe (1 g com intervalo de 2 semanas). Três apresentaram melhora da força muscular, mas não houve mudança significativa das enzimas musculares e da graduação de lesões cutâneas após 24 semanas de infusão da droga.

Em 2005, Lambotte *et al.*⁵⁵ relataram caso de PM que teve melhora clinicolaboratorial com a aplicação de rituximabe (375 mg/m²/semana por 4 semanas).

O tratamento (375 mg/m²/semana por 4 semanas) de outros 4 casos de pacientes com PM, que falharam ao tratamento com corticosteroide e metotrexato/azatioprina, foi relatado. Em análise de 28 semanas após uso da medicação, todos os pacientes apresentaram melhora da força muscular, com 2 casos atingindo força normal. O nível de creatinoquinase normalizou e a dose de corticosteroide foi reduzida em todos os os casos.⁵⁶

Tocilizumabe

É um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-6. O único relato de caso na literatura⁶¹ descreve 2 pacientes do gênero masculino com diagnóstico de PM, ambos com anticorpo anti-Jo-1 positivo. O primeiro, refratário a corticosteroide (1 mg/kg/dia), azatioprina (100 mg/dia) e ciclosporina (100–150 mg/dia), recebeu tocilizumabe (8 mg/kg, mensal, intravenosa). Após cerca de 1 ano de uso da medicação, o corticosteroide foi suspenso e mantido ciclosporina (100 mg/dia), com evidência de melhora progressiva da força muscular e do perfil laboratorial. O segundo paciente foi refratário a corticoterapia (1 mg/kg/dia), azatioprina, ciclosporina e/ou metotrexato. Recebeu inicialmente tocilizumabe (8 mg/kg, mensal, intravenoso), com redução do intervalo para 3 em

3 semanas após a 4ª dose. Após 12 ciclos de tocilizumabe, associado ao uso de metotrexato, houve estabilidade clinicolaboratorial.

Abatacepte

O abatacepte é uma proteína de fusão humana recombinante que contém o domínio extracelular do CTLA-4, que se liga ao receptor CD 80/86 de uma célula apresentadora de antígeno. Essa interação bloqueia a ativação do receptor CD 28 na célula T.⁶²

A revisão da literatura revela apenas 1 relato de caso⁶³ de paciente do gênero feminino, de 51 anos, com PM refratária à corticosteroide e a metotrexato/azatioprina, que recebeu abatacepte (750 mg mensal intravenosa). Houve melhora clinicolaboratorial logo ao início do tratamento, com normalização da creatinoquinase, aldolase e desidrogenase láctica passados 3 meses do início das aplicações, com manutenção de resposta em 3 anos de seguimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa maneira, o uso de imunobiológicos em casos de DM e PM ainda permanece como fronteira a ser explorada. A revisão da literatura se mostra escassa, com trabalhos pequenos e não controlados, formados principalmente por relatos e séries de casos. Os agentes bloqueadores de TNF têm resultados conflitantes, e há relatos de desenvolvimento de MII durante o uso desses fármacos. As evidências mais animadoras, até o momento, vêm da terapia anti-CD-20, com resultados satisfatórios nos trabalhos existentes, mas ainda necessitando de investigação mais criteriosa. A inibição da IL-6 e o bloqueio da coestimulação nas MII apresentam apenas raros relatos anedóticos, dos quais, por enquanto, não é possível tirar qualquer conclusão.

Assim, a terapia biológica pode ter papel relevante no tratamento das MII refratárias à terapia convencional; no entanto, somente com novos estudos prospectivos com base em parâmetros objetivos de resposta ao tratamento poder-se-á produzir evidências que justifiquem essa conduta. Até o presente momento, a terapia anti-CD20 parece ser a mais promissora no tratamento das MII refratárias.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Nyberg P, Wikman AL, Nennesmo I, Lundberg I. Increased expression of interleukin 1alpha and MHC Class I in muscle tissue of patients with chronic, inactive polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2000; 27(4):940–8.

2. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D, et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest* 1996; 97(12):2905–10.
3. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990; 27(4):343–56.
4. Engel AG, Arahata K. Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum Pathol* 1986; 17(7):704–21.
5. Botet JC, Grau JM, Casademont J, Urbano-Márquez A, Rozman C. Characterization of mononuclear exudates in idiopathic inflammatory myopathies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 412(4):371–4.
6. Dalakas MC. The future prospects in the classification, diagnosis and therapies of inflammatory myopathies: a view to the future from the 'bench-to bedside'. *J Neurol* 2004; 251(6):651–7.
7. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt M. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006; 33(5):1021–6.
8. Kuru S, Inukai A, Kato T, Liang Y, Kimura S, Sobue G. Expression of tumor necrosis factor-alpha in regenerating muscle fibers in inflammatory and non-inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol* 2003; 105(3):217–24.
9. Lundberg IE, Nyberg P. New developments in the role of cytokines in inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(6):521–9.
10. Prieur AM, Dayer A, Roux-Lombard P, Dayer JM. Levels of cytokine inhibitors: a possible marker of disease activity in childhood dermatomyositis and polymyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(2):211–4.
11. Werth VP, Callen JP, Ang G, Sullivan KE. Associations of tumor necrosis factor alpha and HLA polymorphisms with adult dermatomyositis: implications for a unique pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2002; 119(3):617–20.
12. Shimizu T, Tomita Y, Son K, Nishinarita S, Sawada S, Horie T. Elevation of serum soluble tumour necrosis factor receptors in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2000; 19(5):352–9.
13. Tateyama M, Nagano I, Yoshioka M, Chida K, Nakamura S, Itoyama Y. Expression of tumor necrosis factor-alpha in muscles of polymyositis. *J Neurol Sci* 1997; 146(1):45–1.
14. Lundberg I, Brengman JM, Engel AG. Analysis of cytokine expression in muscle in inflammatory myopathies, Duchenne dystrophy, and non-weak controls. *J Neuroimmunol* 1995; 63(1):6–16.
15. Lundberg IE, Barbasso S, Ulfgren AK, Gracie JA, McInnes IB. Expression of IL-18 in muscle tissue of patients with treatment resistant idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(Suppl 1):P57.
16. Lundberg I, Ulfgren AK, Nyberg P, Andersson U, Klareskog L. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997; 40(5):865–74.
17. Lepidi H, Frances V, Figarella-Branger D, Bartoli C, Machado-Baeta A, Pellissier JF. Local expression of cytokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24(1):73–9.
18. Garcia-Martínez C, Agell N, Llovera M, López-Soriano FJ, Argilés JM. Tumor necrosis factor-alpha increases the ubiquitination of rat skeletal muscle proteins. *FEBS Lett* 1993; 323(3):211–4.
19. Grundtman C, Salomonsson S, Dorph C, Bruton J, Andersson U, Lundberg IE. Immunolocalization of interleukin-1 receptors in the sarcolemma and nuclei of skeletal muscle in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2007; 56(2):674–87.
20. Fall N, Bove KE, Stringer K, Lovell DJ, Brunner HI, Weiss J, et al. Association between lack of angiogenic response in muscle tissue and high expression of angiostatic ELR-negative CXC chemokines in patients with juvenile dermatomyositis: possible link to vasculopathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10):3175–80.
21. Okiyama N, Sugihara T, Iwakura Y, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. Therapeutic effects of interleukin-6 blockade in a murine model of polymyositis that does not require interleukin-17A. *Arthritis Rheum* 2009; 60(8):2505–12.
22. Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, McNallan KT, Wilson JC, Koeuth T, et al. Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(11):3436–46.
23. De Paepe B, De Keyser K, Martin JJ, De Bleecker JL. Alpha-chemokine receptors CXCR1-3 and their ligands in idiopathic inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol* 2005; 109(6):576–82.
24. Caproni M, Torchia D, Cardinali C, Volpi W, Del Bianco E, D'Agata A, et al. Infiltrating cells, related cytokines and chemokine receptors in lesional skin of subjects with dermatomyositis. *Br J Dermatol* 2004; 151(4):784–91.
25. Murata K, Dalakas MC. Expression of the costimulatory molecule BB-1, the ligands CTLA-4 and CD28, and their mRNA in inflammatory myopathies. *Am J Pathol* 1999; 155(2):453–60.
26. Behrens L, Kerschensteiner M, Misgeld T, Goebels N, Wekerle H, Hohlfeld R. Human muscle cells express a functional costimulatory molecule distinct from B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86) in vitro and in inflammatory lesions. *J Immunol* 1998; 161(11):5943–51.
27. Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1594–602.
28. Hengstman G, Van Den Hooven F, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB, et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha preliminary observations. *Eur Neurol* 2003; 50(1):10–5.
29. Labioche I, Liozon E, Weschler B, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(4):531–2.
30. Uthman I, El-Sayad J. Refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(9):1198–9.
31. Anandacoomarasamy A, Howe G, Manolios N. Advanced refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(4):562–3.
32. 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(7):1186–8.
33. Musial J, Undas A, Celinska-Lowenhoff M. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(12):1566–8.

34. Hengstamn GJ, De Bleeker JL, Feist E, Vissing J, Denton CP, Manoussakis MN, et al. Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermato and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol* 2008; 59(3-4):159-63.
35. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Helmers SB, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(12):1670-7.
36. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; 326(21):1380-4.
37. Sprott H, Glatzel M, Michel BA. Treatment of myositis with etanercept (Enbrel), a recombinant human soluble fusion protein of TNF α type II receptor and IgG1. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(4):524-6.
38. Iannone F, Scioscia C, Falappone PCF, Covelli M, Lapadula G. Use of Etanercept in the Treatment of Dermatomyositis: A Case Series. *J Rheumatol* 2006; 33(9):1802-4.
39. 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(9):1233-6.
40. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):35-45.
41. Nagashima T, Minota S. Dermatomyositis in patients with rheumatoid arthritis during adalimumab therapy. *J Rheumatol* 2011; 38(3):574.
42. Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Kim B, Werth VP, Dunham J. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2010; 146(7):780-4.
43. Brunasso AM, Scocco GL, Massone C. Dermatomyositis during adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(7):1549-50.
44. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(4):242-51.
45. Souza FH, Levy-Neto M, Shinjo SK. Adalimumab induced-inflammatory myopathy in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port* 2011 (in press).
46. 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 J Rheumatol* 2007; 36(6):484-6.
47. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343(22):1586-93.
48. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):601-7.
49. Chiappetta N, Steier J, Gruber B. Rituximab in the treatment of refractory dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(5):264-6.
50. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2007; 143(6):763-7.
51. Feist E, Dörner T, Sörensen H, Burmester GR. Longlasting remissions after treatment with rituximab for autoimmune myositis. *J Rheumatol* 2008; 35(6):1230-1.
52. Yañez VJ, Cisternas MM, Saldías VH, Saldías PF. Dermatomiositis refractaria asociada a neumonia en organización tratada con rituximab. Reporte de um caso. *Rev Med Chile* 2009; 137(1):88-93.
53. Ramón SS, Ravell JC, la Torre I. Long-term remission of severe refractory dermatopolymyositis with a weekly-scheme of immunoglobulin followed by rituximab therapy. *Rheumatol Int* 2010; 30(6):817-9.
54. Lee MA, Hutchinson DG. Spontaneous pneumomediastinum secondary to refractory dermatomyositis successfully treated with rituximab. *Clin Rheumatol* 2010; 29(8):945-6.
55. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol* 2005; 32(7):1369-70.
56. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol* 2007; 34(9):1864-8.
57. Christopher-Stine L, Plotz PH. Adult inflammatory myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(3):331-44.
58. Rider LG, Miller FW. Laboratory evaluation of the inflammatory myopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2(1):1-9.
59. Eisenstein DM, O'Gorman MR, Pachman LM. Correlations between change in disease activity and changes in peripheral blood lymphocyte subsets in patients with juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1997; 24(9):1830-2.
60. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325(21):1487-98.
61. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A, Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(7):1344-6.
62. Mease PJ. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH (eds.). *Primer on the Rheumatic Diseases*. 3.ed. Springer/Arthritis Foundation; 2008.
63. Musuruana JL, Cavallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine* 2011; 78(4):431-2.