

Enfermedad pulmonar intersticial en dermatomiositis



PILAR ORTIZ

Residente 4° año Hospital Universitario Virgen del Rocío



MARCO ANTONIO MONTES

Facultativo Hospital Universitario Virgen del Rocío

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (IIM) incluyen dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis como parte de un síndrome de overlap de enfermedad reumática, miositis del síndrome antisintetasa, miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM) y miositis por cuerpos de inclusión (IBM). Con la excepción de IBM, estas enfermedades comparten la manifestación clínica de debilidad muscular progresiva y el hallazgo histopatológico de infiltrado inflamatorio en el tejido muscular. Más recientemente, se ha reconocido que algunos pacientes con las manifestaciones cutáneas clásicas de DM tienen afectación muscular mínima (hipomiopática) o nula (amiopática), denominada DM clínicamente amiopática (CADM).^[1]

Variaciones en las manifestaciones clínicas extramusculares, biopsia con hallazgos específicos en el músculo y anomalías serológicas específicas de la enfermedad ayudan a distinguir estas entidades de otras.

La DM y la PM son miopatías inmunomediadas, caracterizadas por debilidad del músculo esquelético proximal y evidencia de inflamación muscular. La DM, a diferencia de la PM, se caracteriza por la presencia de diversas manifestaciones cutáneas. La DM y la PM también pueden estar asociadas con artritis inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, fenómeno de Raynaud y la presencia de autoanticuerpos. El papel de los autoanticuerpos en las miopatías inflamatorias se perfila como una importante herramienta de diagnóstico y pronóstico.

Las vías de señalización inmunológica y la inmunopatogénesis implicadas en DM y PM se han revisado extensamente. En la DM, el principal objetivo es el endotelio vascular. La activación temprana del complemento C3 por los supuestos anticuerpos dirigidos contra las células endoteliales conduce a la formación y deposición de

C3b, C3bNEO, fragmentos C4b y el complejo de ataque de membrana (MAC) C5b-9 en las células endoteliales. Estos marcadores se pueden detectar en el suero y el músculo de pacientes en las primeras fases de la enfermedad. Secuencialmente, los depósitos de complemento inducen inflamación de las células endoteliales, vacuolización, necrosis capilar, inflamación perivascular, isquemia y destrucción de las fibras musculares, lo que hace que los capilares restantes desarrollen lúmenes dilatados para compensar la isquemia. Al mismo tiempo, la activación del complemento conduce a la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Como resultado, tanto las células inmunes innatas como las adquiridas se reclutan en los espacios perimisial y endomisial a través de una mayor expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales que interactúan con las integrinas en las células inmunitarias, lo que conduce a un ataque inmunológico agravado y a la producción de anticuerpos.^[2]

Se cree que los autoanticuerpos juegan un papel clave en la patogenia de la miositis y se han identificado en más del 50% de los pacientes con IIM. Estos se pueden dividir en 2 subconjuntos: anticuerpos específicos de miositis (MSA), que generalmente son específicos de miositis y mutuamente excluyentes, y anticuerpos asociados a miositis (MAA), que también se encuentran en otras enfermedades del tejido conectivo. En su conjunto, no forman parte de los criterios actuales de diagnóstico para la miositis, aunque es bien sabido que los autoanticuerpos específicos confieren fenotipos clínicos distintos. Varios MSA, en particular los anticuerpos anti-aminoacil-tRNA sintetasa (ARS) y el factor de diferenciación anti-melanoma 5 (MDA5), se caracterizan por una alta prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial, mientras que otros, como anti-TIF1- γ y anti-NXP2, se asocian con un mayor riesgo de malignidad.^[1]

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de trastornos que se clasifican juntos debido a manifestaciones clínicas, radiográficas, fisiológicas o patológicas similares.^[3] Entre los pacientes con DM o PM, la EPI es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

La prevalencia de la EPI varía ampliamente (del 20 al 80%) entre las series de casos de pacientes con DM. Esta variabilidad está relacionada con varios factores, incluidos los métodos utilizados para identificar la EPI, la presencia de los diferentes subtipos de y la presencia de una neoplasia maligna subyacente.

Los patrones histológicos que se han observado en estudios de biopsia y autopsia de pacientes con DM incluyen la Neumonía intersticial inespecífica (NSIP), Neumonía intersticial habitual (NIU).

Neumonía organizada (OP) (anteriormente conocida como bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BOOP)) y el Daño alveolar difuso (DAD), visto en pacientes con neumonía intersticial aguda. Estos patrones son indistinguibles histopatológicamente de las neumonías intersticiales idiopáticas y las formas de enfermedad pulmonar intersticial que ocurren en otras enfermedades reumáticas sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la esclerosis sistémica. Aunque los datos son limitados, la neumonía intersticial inespecífica es el patrón histopatológico más común de EPI en pacientes con DM.^[4]

Anticuerpos Anti-MDA5

Estos anticuerpos se descubrieron originalmente contra un polipéptido de 140 kDa en pacientes con CADM y, por lo tanto, anteriormente se denominaron anti-CADM-140. Más tarde se determinó que el autoantígeno era una ARN helicasa codificada por el gen MDA5, que desempeña un papel importante en la respuesta inmune innata a la infección viral intracelular. Aunque originalmente se identificaron en pacientes con CADM, los autoanticuerpos anti-MDA5 también están presentes en pacientes con DM con enfermedad muscular activa; sin embargo, no están presentes en pacientes con PM. La prevalencia de anticuerpos anti-MDA5 es mucho mayor en las cohortes de DM de Asia oriental que en las cohortes de EE. UU. y Europa. Se ha demostrado que la presencia de anticuerpos anti-MDA5 es muy específica para el desarrollo de EPI y se asocia con mayor frecuencia a enfermedad pulmonar de inicio agudo y enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva. Los pacientes con anticuerpo anti-MDA5 también tienen más probabilidades de presentar hallazgos cutáneos característicos de DM, como eritema heliotropo y pápulas de Gottron, incluyendo también pápulas y úlceraciones digitales y palmares (figura 1), alopecia y úlceras orales. La enfermedad anti-MDA-5 puede estar presente en ausencia de anomalías de las enzimas musculares u otros autoanticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-MDA5 se ha asociado con un aumento de la mortalidad a los 90 días y es un marcador de baja supervivencia general. Entre los pacientes con anticuerpos anti-MDA5,

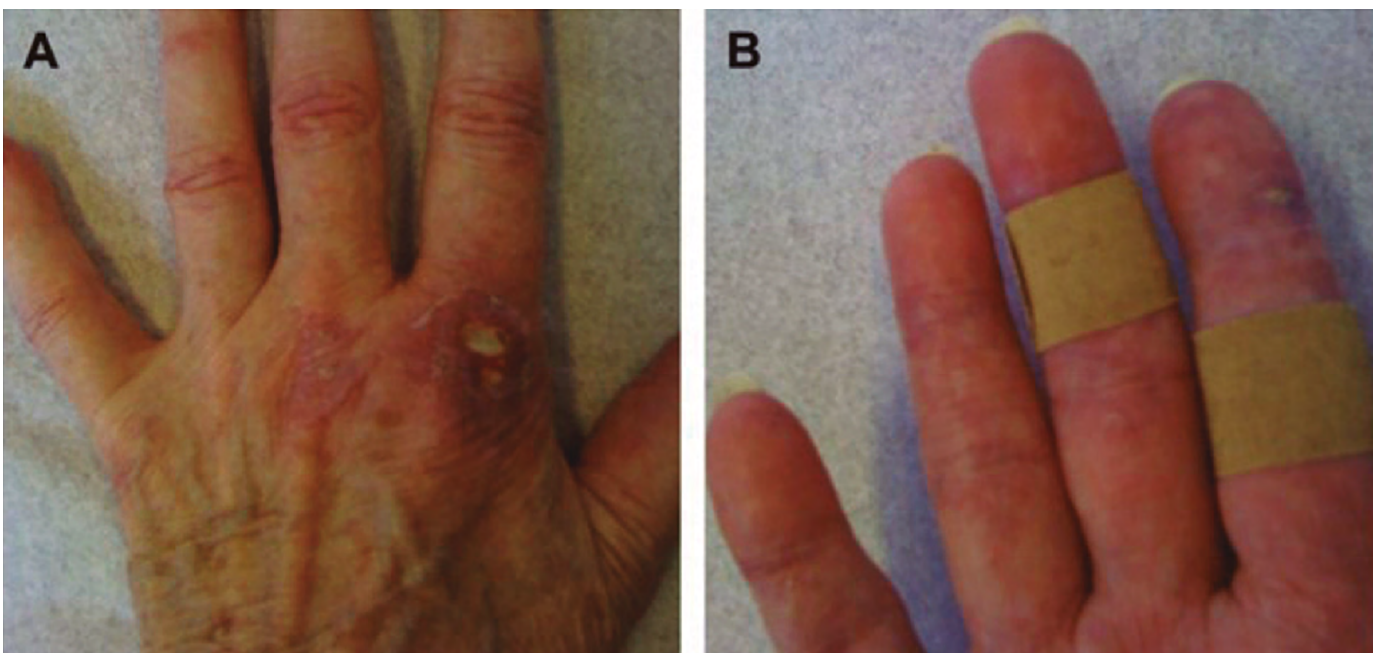


Figura 1. Ulceraciones cutáneas de 2 pacientes (A, B) con anticuerpo anti-MDA5. La presencia de ulceraciones cutáneas se asocia con el desarrollo de RP-ILD.^[1] (Figura de elaboración propia)

Tabla 1. Datos de pacientes de la serie recogida en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre	Mujer
Edad	41	53		72	53	42	40
Origen/étnia	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico	Caucásico
Clínica cutánea	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Si	Si
DM Amiopática	No	No	Si	No	Si	No	Si
Anticuerpos Anti-sintetasa	Negativos	Negativos	Negativo	Negativos	Negativos	Negativos	Negativos
TACAR	EPID	EPID	Sin hallazgos	Neumonía Organizada	Sin hallazgos	EPID	Sin hallazgos
BAL	No realizado	Sí	No realizado	Sí	No realizado	No realizado	No realizado
PFP (FCV%)	82	64	78	No realizado	76	67	No realizado
DLCO	48	No Concluyente	75	No realizado	75	No realizado	No realizado
Biopsia Pulmonar	No realizada	Neumonía Organizada	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada	No realizada
EIP Rápidamente Progresiva	Si	SI (Éxitus)	No	Sí (Éxitus)	No	Si (Éxitus)	No
Tratamiento	Prednisona Micofelonato	Metilprednisolona Ciclofosfamida IGIV	Prednisona Rituximab	Metilprednisolona	Prednisona Rituximab	Metilprednisolona Azatioprina	Metilprednisolona Rituximab

aquellos con títulos iniciales más altos fueron menos probable que respondieran a la terapia y tenían un mayor riesgo de muerte aguda.^{40,41} Curiosamente, un estudio mostró que los títulos de anti-MDA5 disminuyeron con el tratamiento, mientras que los aumentos recurrentes en los títulos se correlacionaron con la recaída de la enfermedad, lo que indica su uso potencial como marcador de seguimiento del estado de la enfermedad.^[1,5,6,7]

En nuestro centro hemos recogido durante los últimos 5 años una serie de 7 pacientes con DM con Anti-MDA5 positivos, de los cuales 4 presentaron EPI rápidamente progresiva. Sus características se encuentran recogidas en la [Tabla 1](#).

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

Clínicamente los pacientes con EPI refieren disnea y tos no productiva, aunque algunos pueden presentarse asintomáticos y se sospecha la enfermedad debido a un examen pulmonar o una radiografía de tórax anormal^[8]. Las manifestaciones respiratorias de la EPI en pacientes con DM son similares a las descritas para pacientes con neumonías intersticiales idiopáticas, aunque la debilidad

muscular asociada a estas miopatías puede influir en el grado de disnea y riesgo de aspiración. Ocasionalmente, la EPI relacionada con DM se presenta con un inicio y una progresión rápida, particularmente en pacientes con dermatomiositis amioipática^[9].

La relación temporal entre la aparición de la EPI y la miositis es variable. La EPI puede preceder al diagnóstico de miositis en meses o años, aparecer simultáneamente con la miositis o desarrollarse después de la enfermedad muscular, por lo general dentro de los primeros meses desde el inicio de la debilidad. En algunos pacientes, la EPI aparece en ausencia de síntomas musculares (clínicamente amioipática).

La evaluación generalmente incluye pruebas de laboratorio, tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), pruebas de función pulmonar (PFP) y, a veces, lavado broncoalveolar (BAL). Una minoría de pacientes puede necesitar una biopsia de pulmón para aclarar el diagnóstico basándose en la histopatología.

Cuando se sospecha EPI, las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir un hemograma completo y diferencial, pruebas de función hepática y renal, y si se sospecha congestión vascular pulmonar, un péptido natriurético

cerebral o N-terminal-proBNP. El papel principal de las pruebas de laboratorio adicionales es establecer el diagnóstico de la miopatía inflamatoria subyacente.

Para los pacientes que no tienen un diagnóstico confirmado de DM, generalmente obtenemos enzimas musculares séricas (creatina quinasa y aldolasa), una prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) y un panel de otros autoanticuerpos específicos de miositis, como los anti-ARS.

Dentro de los patrones de ANA, los principalmente encontrados en MII son de tipo citoplasmático, según el consenso internacional de los patrones de ANA, destacando el AC-19 (Citoplasmático granular fino denso) con sus antígenos asociados PL-7, PL-12, Proteína P ribosomal Y el AC-20 (Citoplasmático granular fino) asociados a Jo-1. Si se sospecha un síndrome de overlap, también analizamos otros autoanticuerpos específicos como anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro / SSA, anti-La / SSB, anti-U1 ribonucleoprotein (RNP), anti-topoisomerasa (anti-Scl-70), anti-PM-Scl y anti-Ku. (Figura 2)^[10]

Una radiografía de tórax convencional se obtiene cuando un paciente con DM presenta tos o disnea, crepitaciones en el examen pulmonar, pruebas de función pulmonar anormales o pruebas positivas para anticuerpos antisintetasa, pero la TACAR es preferida debido a la mayor sensibilidad y capacidad para caracterizar la extensión y el patrón de los cambios intersticiales. Además, normalmente obtenemos una tomografía computarizada del abdomen y la pelvis si hay sospecha clínica de malignidad pulmonar.

Los hallazgos más comunes en la radiografía de tórax son opacidades reticulares y nodulares difusas, predominantemente en las bases pulmonares. Los pacientes con enfermedad fulminante pueden tener opacidades irregulares en "vidrio esmerilado". Los patrones radiográficos de la TACAR incluyen opacificación en parches en vidrio esmerilado, consolidación basilar, engrosamiento del tabique, formación de panales y opacidades lineales irregulares.^[11] Podemos ver un ejemplo en el estudio de uno de nuestros pacientes de la corte estudiada. (Figura 3)

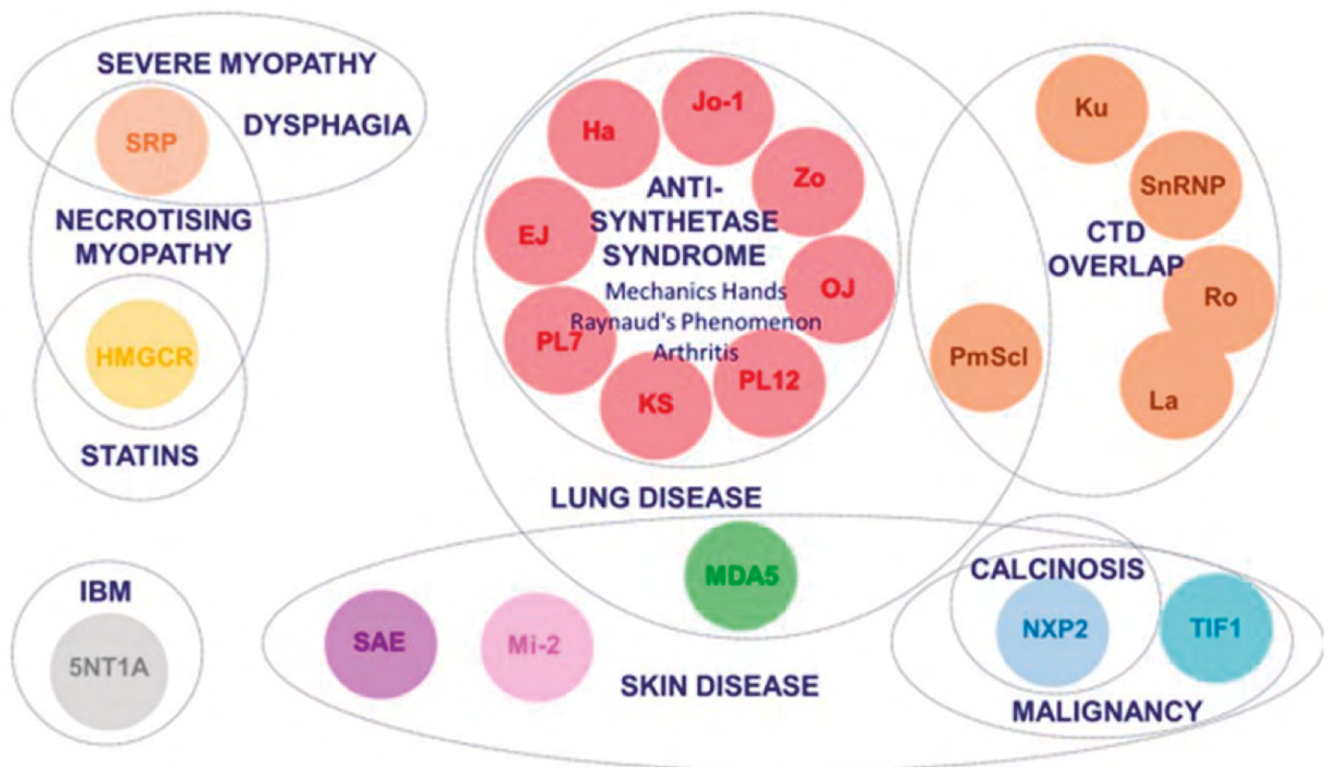


Figura 2. Autoanticuerpos de miositis y sus asociaciones clínicas. IBM, miositis por cuerpos de inclusión; CTD, enfermedad del tejido conectivo enfermedad; SRP, partícula de reconocimiento de señales; HMGCR, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa; TIF1, factor intermedio 1 de traducción; NXP2, proteína de matriz nuclear 2; MDA5, gen 5 asociado a la diferenciación de melanoma; SAE, enzima pequeña activadora del modificador de tipo ubiquitina; 5NT1A, 5'nucleotidasa 1A citosólica; Mi-2, complejo de desacetilasa remodeladora de nucleosomas, Jo-1, histidil tRNA sintetasa; PL7, treonil tRNA sintetasa; PL12, alanil tRNA sintetasa; DO, ARNt de isoleucilo sintetasa; EJ, glicil tRNA sintetasa; KS, asparaginil tRNA sintetasa; Zo, fenilalanil tRNA sintetasa, Ha; tirosilo ARNt sintetasa; snRNP, proteína ribonucleica nuclear pequeña.^[10] (Figura de elaboración propia)

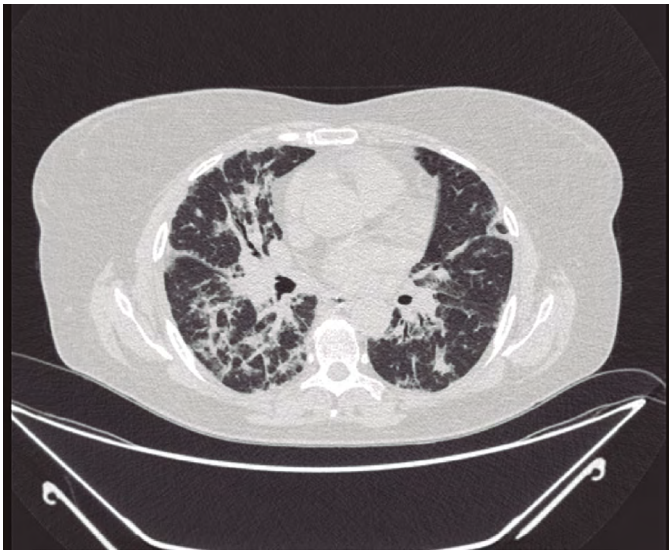


Figura 3. TACAR de uno de los pacientes de la serie recogida en nuestro Hospital, con diagnóstico de DM con anticuerpos anti-MDA5 positivos y posterior desarrollo de EIP rápidamente progresiva. Se aprecia parénquima pulmonar con opacidades difusas peribroncovasculares, con densidad de vidrio deslustrado que asocian cambios fibróticos en algunas localizaciones. Bronquiectasias de tracción y opacidades irregulares de morfología estriada. (Figura de elaboración propia)

Las PFP se utilizan para ayudar a identificar la causa de la disnea y para evaluar la gravedad de la insuficiencia respiratoria. En pacientes con EPI, las PFP suelen mostrar un patrón restrictivo (capacidad vital forzada baja (FVC) y capacidad pulmonar total baja (TLC)) y una capacidad de difusión (DLCO) disminuida. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial temprana pueden tener PFP normales o casi normales. Por el contrario, los pacientes con debilidad de los músculos respiratorios sin EPI pueden tener un patrón restrictivo, pero por lo general tendrán una capacidad de difusión normal y campos pulmonares claros en la TACAR.^[12]

La broncoscopia con lavado broncoalveolar puede ayudar a excluir otras causas de opacidades difusas del parénquima pulmonar, como infección y hemorragia alveolar. Esto es particularmente importante en pacientes que presentan un empeoramiento de la función pulmonar después del tratamiento con fármacos inmunosupresores o un rápido deterioro de la función pulmonar.

Tratamiento

El enfoque del tratamiento de la EPI asociada a DM se basa en la gravedad de la insuficiencia respiratoria y la progresión de la enfermedad.

Para pacientes con DM que tienen EPI radiográfica, pero son asintomáticos y tienen reducciones mínimas en los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión, sugere-

rimos un período de observación y evaluación seriada del estado clínico y PFP.

Para pacientes con DM que desarrollen EPI sintomática, recomendamos iniciar glucocorticoides sistémicos o aumentar la dosis si el paciente ya está tomando glucocorticoides para la miositis. La dosis inicial habitual es prednisona oral a una dosis de 1 mg/kg de peso corporal hasta una dosis diaria máxima de 80 mg. Se pueden usar glucocorticoides intravenosos en dosis altas (por ejemplo, Metilprednisolona 1 gramo al día durante tres días) al comienzo del tratamiento para pacientes con insuficiencia respiratoria inminente debido a neumonitis intersticial rápidamente progresiva.

Los pacientes tienen una alta probabilidad de requerir un segundo agente para controlar la EPI o permitir la disminución gradual de los glucocorticoides. La azatioprina o el micofenolato son los que se utilizan con mayor frecuencia.

Para pacientes con EPI severa y rápidamente progresiva, sugerimos agregar un segundo agente a los glucocorticoides sistémicos en lugar de administrar glucocorticoides solos. Generalmente elegimos inmunoglobulina intravenosa (IGIV), tacrolimus o ciclofosfamida en este contexto.

Para los pacientes que tienen una enfermedad menos grave, pero que no responden a los glucocorticoides y la azatioprina o el micofenolato, sugerimos sustituir uno por otro, o agregar un tercer agente, siendo tacrolimus es una opción alternativa. Además, cuando la EPI es refractaria a los glucocorticoides más otro agente inmunosupresor, se puede añadir rituximab como tercer agente. Alternativamente, se puede agregar IVIG a la terapia con glucocorticoides.

Los pacientes que son positivos para anticuerpos anti-MDA5 pueden presentar una EPI rápidamente progresiva que es refractaria al tratamiento convencional con dosis altas de glucocorticoides, ciclosporina, tacrolimus y ciclofosfamida. A menudo, se necesita una combinación de terapias inmunosupresoras. Para los pacientes cuya enfermedad continúa progresando, las terapias adicionales pueden incluir Rituximab, Tofacitinib ó Basiliximab.

En un estudio pacientes con anticuerpos MDA-5 y EPI fueron tratados con el inhibidor de JAK tofacitinib (5 mg dos veces al día) y se compararon con controles históricos. A los seis meses, la supervivencia en el grupo de tofacitinib (18 pacientes) fue del 100 por ciento; la supervivencia entre los controles históricos, que habían sido tratados de forma variable con glucocorticoides, ciclosporina, micofenolato, ciclofosfamida o azatioprina, fue de 25 de 32 pacientes (78 por ciento, $p = 0,04$). También se observó una mejora en la capacidad de difusión del monóxido de carbono y los hallazgos de la TACAR.

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la cadena alfa (CD25) del complejo receptor de interleucina-2 (IL-2), lo que interfiere con la replicación de los linfocitos T y la activación de los linfocitos B. En una serie de casos de pacientes con DM Amiopática con anticuerpos anti-MDA-5 y EPI rápidamente progresiva a pesar de prednisona, ciclosporina e IGIV, la adición de basiliximab fue seguida de una mejoría en los hallazgos de la TACAR y la función pulmonar en tres de cuatro pacientes. Se desconoce si la mejoría respiratoria en tres pacientes se debió a la adición de basiliximab o al retraso

en la respuesta al tratamiento con prednisona, ciclosporina e IGIV.^[13,14,15,16,17]

En nuestra serie de pacientes, todos fueron manejados en primera línea con corticoterapia, seguidos por una segunda línea de tratamiento, 3 de 7 recibieron Rituximab y otros 3 de 7 recibieron algún inmunosupresor como segunda línea. 4 de los 7 paciente con Anti-MDA5 positivos desarrollaron algún tipo de neumopatía intersticial, de los cuales 3 de ellos progresaron a EPI rápidamente progresiva de los cuales todos fallecieron a pesar de los esfuerzos terapéuticos.

REFERENCIAS

- Long K, Danoff SK. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis. *Clin Chest Med.* 2019 Sep;40(3):561-572.
- Yang SH, Chang C, Lian ZX. Polymyositis and dermatomyositis-challenges in diagnosis and management. *J Transl Autoimmun.* 2019 Oct 8;2:100018.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15;183(6):788-824.
- Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, Hirani N, Hubbard R, Lake F, Millar AB, Wallace WA, Wells AU, Whyte MK, Wilsher ML; British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008 Sep;63 Suppl 5:v1-58.
- Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, Sun L. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Aug;65(8):1316-24.
- Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Tincani A, Selmi C, Chan JY, Chan EK, Satoh M, Franceschini F. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Nov-Dec;32(6):891-7. Epub 2014 Aug 15.
- Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Is Associated With Rapidly Progressive Lung Disease and Poor Survival in US Patients With Amyopathic and Myopathic Dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 May;68(5):689-94.
- Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, Humbert M, Couderc LJ, Wallaert B, Cadranet J. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax.* 2008 Jan;63(1):53-9.
- Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, Kuwana M. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):2193-200.
- Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med.* 2016 Jul;280(1):8-23.
- Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, Nakazono T, Satoh T, Fukuno Y, Aragane N, Tada Y, Koarada S, Ohta A, Nagasawa K. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008 Feb;35(2):260-9.
- Morganroth PA, Kreider ME, Okawa J, Taylor L, Werth VP. Interstitial lung disease in classic and skin-predominant dermatomyositis: a retrospective study with screening recommendations. *Arch Dermatol.* 2010 Jul;146(7):729-38.
- Catoggio LJ, Soriano ER, Rosa JE. Tratamiento y pronóstico [Treatment and prognosis]. *Reumatol Clin.* 2009 Nov;5 Suppl 3:35-9. Spanish.
- Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, Devulder B, Herson S, Levesque H, Courtois H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec 15;47(6):614-22. doi: 10.1002/art.10794. PMID: 12522835.
- So H, Wong VTL, Lao VWN, Pang HT, Yip RML. Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2018 Jul;37(7):1983-1989.
- Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jul 18;381(3):291-293.
- Zou J, Li T, Huang X, Chen S, Guo Q, Bao C. Basiliximab may improve the survival rate of rapidly progressive interstitial pneumonia in patients with clinically amyopathic dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1591-3.