

Síndrome antissintetase anti-Jo-1

Samuel Katsuyuki Shinjo¹, Mauricio Levy-Neto¹

RESUMO

Objetivo: Devido à escassez de estudos populacionais, apresentamos um estudo epidemiológico em síndrome antissintetase anti-Jo-1 (SAS). **Pacientes e Métodos:** Estudo coorte retrospectivo realizado em um centro de 1980 a 2010. Dados clínico-laboratoriais e demográficos foram obtidos dos prontuários médicos. Todos os pacientes preenchiam critério de Bohan e Peter (1975) e apresentavam anti-Jo-1, além de envolvimento articular, muscular e pulmonar. Dezoito pacientes com SAS anti-Jo-1 foram analisados. **Resultados:** A média de idade ao início da doença foi de $39,9 \pm 15,7$ anos, e a média da duração da doença, $9,7 \pm 7,0$ anos. Todos os pacientes eram brancos, e 94,4% eram mulheres. Sintomas constitucionais ocorreram em metade dos casos. Envolvimento cutâneo e do trato gastrointestinal ocorreram, respectivamente, em 66,6% e 55,6% dos casos. Não houve casos de envolvimento neurológico ou cardíaco. Metade dos pacientes apresentava pneumopatia incipiente, opacidade em vidro-fosco e fibrose pulmonar basal. Houve um caso de tuberculose, três de herpes zoster e um linfoma não Hodgkin. Um óbito ocorreu devido ao choque séptico (broncopneumonia hospitalar). Todos os pacientes receberam prednisona (1mg/kg/dia) e 12 (66,7%) receberam pulsoterapia com metil prednisolona (1 g/dia, 3 dias). Diferentes imunossupressores foram utilizados como poupadores de corticosteroide, dependendo da tolerância, efeitos colaterais e/ou refratariedade da doença. Embora a recidiva da doença (clínica e/ou laboratorial) tenha ocorrido em 87,5% dos casos, 12 dos 16 pacientes (75%) estavam com a remissão da doença no desfecho do presente estudo. **Conclusão:** A maioria dos pacientes eram mulheres brancas e com alta taxa de recidiva da doença.

Palavras-chave: aminoacil tRNA sintetases, estudo epidemiológico, doença pulmonar intersticial, miosite.

INTRODUÇÃO

Síndrome antissintetase (SAS) é um miopatia inflamatória crônica e idiopática, doença autoimune sistêmica com a presença de anticorpos antissintetase tais como anti-Jo-1.¹⁻³

A SAS anti-Jo-1 é caracterizada por envolvimento sistêmico de músculos (miosite), pulmões (doença pulmonar intersticial) e articular (poliartrite crônica), além de febre, fenômeno de Raynaud e “mãos mecânicas”.¹⁻³

Devido à raridade da síndrome, sua prevalência na população geral é desconhecida. Além disto, estudos epidemiológicos em SAS⁴⁻⁶ são escassos na literatura, exceto pelas poucas séries de casos e relato de casos.^{3,7-11}

Portanto, apresentamos um estudo de coorte retrospectiva de 18 pacientes com SAS anti-Jo-1 do nosso serviço terciário.

PACIENTES E MÉTODOS

Dezoito pacientes consecutivos com SAS anti-Jo-1, no período entre 1980 e 2010, na nossa unidade de miopatia foram analisados. Todos os pacientes preenchiam o critério de Bohan e Peter¹² e apresentavam sorologia positiva para anti-Jo-1, além de terem envolvimento muscular, pulmonar e articular.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética local (HC n° 0039/10). Os dados demográficos, terapêuticos, clínicos e laboratoriais foram obtidos dos prontuários dos pacientes.

Os exames laboratoriais analisados foram realizados no início do diagnóstico da doença e antes da introdução de corticosteroide. A creatino quinase (variação normal: 24 - 173 U/L), desidrogenase láctica (variação normal: 20 - 350 U/L), alanina aminotransferase (variação normal: 10-36 U/L),

Recebido em 21/07/2010. Aprovado, após revisão, em 25/08/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil – HCFMUSP.

1. Médicos Assistentes, Serviço de Reumatologia do HCFMUSP.

Endereço para correspondência: Samuel Katsuyuki Shinjo. Av. Dr. Arnaldo, 455, 3° andar, sala 3190, São Paulo, Brasil. CEP 01246-903. Tel: 55 (11) 3061-7492, Fax: 55 (11) 3061-7490. E-mail: samuel.shinjo@gmail.com.

aspartato aminotransferase (variação normal: 10-36 U/L) e aldolase (variação normal: 1,0 – 7,5 U/L) foram dados obtidos por método cinético automatizado. O fator antinuclear (FAN) foi determinado por imunofluorescência indireta, utilizando células Hep-2 cells como substrato. O anticorpo anti-Jo-1 foi realizado, utilizando-se de técnica de imunoblotting. Os anticorpos anti-Ro e anti-La foram realizados por contraímuno-eletoforese contra o baço de cão.^{13,14}

Exames complementares (radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax, eletrocardiograma, eletromiografia, biópsia muscular de bíceps braquial) foram realizados como procedimento de rotina nas consultas médicas iniciais.

A recidiva da doença foi definida como a recorrência de manifestações clínicas e/ou aumento de enzimas musculares atribuídas a atividade da doença, progressão de lesão pulmonar (clínica ou radiológica), após a exclusão de possíveis processos neoplásicos ou infecciosos.

Corticosteroide foi a terapia inicial utilizada (prednisona, 1 mg/kg/dia, oral) por 4-6 semanas, seguida de redução progressiva da dose de acordo com resultados clínicos e laboratoriais. Em casos de gravidade da doença (progressão da dispneia, disfagia, perda significativa de força muscular), pulsoterapia com metal prednisolona (1 g/dia por 3 dias consecutivos). Os imunossuppressores utilizados foram azatioprina (2-3 mg/kg/dia), metotrexato (20-25 mg/semana), ciclosporina (2-5 mg/kg/dia), micofenolato de mofetil (2-3 g/dia), leflunomida (20 mg/dia), ciclofosfamida mensal (0.5-1.0 g/m² intravenosa) e difosfato de cloroquina (4 mg/kg/dia).

Os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão (DP) ou como porcentagens.

RESULTADOS

Dezoito pacientes consecutivos foram analisados ao longo de 30 anos. A Tabela 1 mostra as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes.

SAS anti-Jo-1 afetou brancos (100%), mulheres (94,4%), idade entre 21 e 80 anos, com duração média da doença de 10 anos.

O tempo de seguimento/duração da doença foi de 9,7 ± 7,0 anos. Sintomas constitucionais ocorreram em 72,2% dos casos. Envolvimento cutâneo foi observado em 66,7%, e envolvimento do trato gastrointestinal foi visto em 55,6%.

Eletromiografia foi realizada em todos os pacientes, mas o padrão de miopatia inflamatória foi detectado em 14 casos. Biópsia muscular foi feita em 11 pacientes, todas com alterações anatomopatológicas compatíveis com miopatia inflamatória.

Tabela 1. Características demográficas e clínico-laboratoriais dos pacientes com síndrome antissintetase anti-Jo-1

Idade* ± DP, variação (anos)	39,9 ± 15,7 (21-80)
Duração da doença ± DP, variação (anos)	9,7 ± 7,0 (0-30)
Sexo: mulher (%)	17 (94,4)
Etnia: branca (%)	14 (100)
Manifestação clínica	
Sintomas constitucionais (%)	13 (72,2)
Perda de peso (%)	9 (50,0)
Febre (%)	10 (55,6)
Fenômeno de Raynaud (%)	12 (66,7)
Pulmonar	
Dispneia (%)	15 (83,3)
Disfonia (%)	3 (16,7)
Cutânea** (%)	12 (66,7)
Envolvimento de trato gastrointestinal (%)	10 (58,8)
Disfagia (%)	4 (22,2)
Dispepsia (%)	6 (33,3)
Exames complementares	
Anticorpos	
Antinuclear (%)	10 (55,6)
Anti-Ro (%)	2 (11,1)
Nível de enzimas musculares	
Creatino quinase (U/L)	6.537,8 ± 7.524,3
Aldolase (U/L)	34,2 ± 28,0
Desidrogenase láctica (U/L)	1.213,0 ± 1.078,1
Alanina aminotransferase (U/L)	219,0 ± 280,8
Aspartato aminotransferase (U/L)	262,1 ± 338,2
Tomografia computadorizada	
Pneumonia incipiente (%)	8 (44,4)
Lesão em vidro-fosco (%)	12 (33,7)
Micronódulos (%)	0
Fibrose basal (%)	7 (38,9)
Teste de função pulmonar	
Padrão restritivo	6 (33,3)
Difusão de monóxido de carbono	1 (5,6)
Eletrocardiograma – alteração (%)	0
Hipertensão pulmonar (%)	1 (5,6)

*idade no início da doença; **cutânea: úlceras, calcinose, vasculite, rash, "mãos mecânicas"; DP: desvio-padrão.

Entre autoanticorpos, a presença de anti-Ro foi vista em dois pacientes (11,1%) com fibrose pulmonar basal, e sem história de recidiva da doença.

Em relação ao achado de imagens pulmonares, pelo menos metade dos pacientes tinha a evidência de pneumopatia incipiente, lesões em vidro-fosco e/ou fibrose pulmonar basal. Havia um caso de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) que teve êxito satisfatório após corticoterapia. Padrão restritivo em prova de função pulmonar foi observado em 33,3%. Um paciente apresentou hipertensão pulmonar, baseando-se em ecocardiograma, e não havia casos de alterações cardíacas a eletrocardiograma.

Em relação às comorbidades, hipertensão arterial sistêmica foi observada em 22,2% dos casos, dislipidemia em 5,6%, e diabetes mellitus não associada à corticoterapia em 5,6%. Um (5,6%) paciente teve tuberculose, e três (16,7%), herpes zoster. Neoplasia ocorreu em um (5,6%) caso, confirmado como

linfoma não Hodgkin. Neste caso, a neoplasia precedeu SAS e manifestou após um ano de quimioterapia.

Não houve eventos cardiovasculares (síndrome coronariana, trombose venosa profunda ou acidente cerebrovascular). Durante o seguimento, um paciente morreu devido a choque séptico (broncopneumonia hospitalar).

Em relação ao tratamento inicial, todos os pacientes receberam corticosteroide (prednisona 1 mg/kg/dia), e 12 pacientes (66,7%) receberam pulsoterapia adicional com metil prednisona (1 g/dia, intravenosa, por 3 dias consecutivos). Vários imunossuppressores foram utilizados (Tabela 2), dependendo da tolerância, efeitos colaterais e refratariedade. Em metade dos pacientes (55,6%), foi possível a redução da dose de corticosteroide (prednisona 0,2~1,0 mg/kg/dia). Os imunossuppressores utilizados foram: azatioprina (33,3%), metotrexato (33,3%), difosfato de cloroquina (22,2%), micofenolato de mofetil (16,7%), ciclosporina (16,7%), leflunomida (5,6%) e ciclofosfamida parenteral (11,1%), como monoterapia ou em associação entre si.

A recidiva da doença (clínica e/ou laboratorialmente) ocorreu em mais de 2/3 dos casos. No presente estudo coorte, a maioria dos pacientes (75,0%) encontrava-se em remissão da doença, mas somente dois (11,2%) sem o uso de qualquer medicamento.

DISCUSSÃO

Este estudo apresentou características de 18 pacientes com SAS anti-Jo-1, uma entidade rara, com poucos relatos epidemiológicos na literatura.⁴⁻⁶ Portanto, o presente estudo fornece uma visão geral de SAS anti-Jo-1.

SAS afeta principalmente indivíduos adultos na proporção de 2,3 mulheres: 1 homem.^{1,15} Todos os pacientes tinham idade acima de 18 anos no início da doença, e nosso estudo coorte teve apenas um do sexo masculino.

SAS podem apresentar anticorpos contra diferentes aminoacil-tRNA sintetases. Estas proteínas citoplasmáticas pertencem à família de enzimas, cuja função é catalisar a união de aminoácidos específicos para tRNA.^{2,16} A presença destes anticorpos é encontrada em aproximadamente 20-40% de polimiosite e 5% dos adultos com dermatomiosite. O mais frequente é a anti-Jo-1 contra histidil-tRNA sintetase.¹⁷⁻¹⁹ No presente estudo, ASS apenas com anti-Jo-1 foi avaliada.

A manifestação clínica da SAS é relativamente homogênea, com uma ou mais das seguintes características: miosite, doença intersticial pulmonar e envolvimento articular. A presença de febre, fenômeno de Raynaud e “mãos mecânicas” também pode ser observada.^{18,19}

Tabela 2. Tratamento inicial utilizado em pacientes com síndrome antissintetase anti-Jo-1 no início da doença, e evolução clínica

Terapia	
Corticosteroide (%)	12 (33,7)
Azatioprina (%)	13 (72,2)
Metotrexato (%)	11 (61,1)
Ciclofosfamida (%)	9 (50,0)
Ciclosporina (%)	7 (38,9)
Difosfato de cloroquina (%)	5 (27,8)
Leflunomida (%)	2 (11,1)
Micofenolato de mofetil (%)	3 (16,7)
Evolução clínica	
Estável (atual) (%)	12/16 (75,0)
Recidiva (%)	14/16 (87,5)

O acometimento muscular é encontrado em mais de 90% dos casos com manifestações de mialgias, fraqueza muscular, atrofia e fibrose. O sintoma inicial em geral envolve muscular proximal dos membros.¹ Essas alterações são evidentes na biópsia muscular, eletromiografia e aumento das enzimas musculares. Nossos pacientes apresentaram aumento de enzimas musculares, enquanto a mialgia e / ou fraqueza muscular ocorreu em 94,4% dos casos.

O comprometimento pulmonar é encontrado em mais de 60% dos casos e é a principal causa de morbidade,^{20,21} onde esta participação pode ocorrer na ausência de alterações musculares. Portanto, em alguns casos de doença intersticial pulmonar é predominante na SAS. Isso pode mostrar início rápido e levar à insuficiência respiratória aguda. A condição é, por vezes, altamente refratária a tratamentos.^{22,23} As manifestações pulmonares incluem dispneia, tosse, dor torácica, intolerância a exercícios físicos e insuficiência respiratória.²¹ Imagens radiológicas dos pulmões podem revelar um padrão intersticial. Lesão em vidro fosco, opacidades lineares, consolidações parenquimatosas, micronódulos também pode ser visto na tomografia computadorizada.^{21,24} A prova de função pulmonar mostra um padrão restritivo. Os pacientes com BOOP geralmente apresentam um prognóstico mais favorável em comparação com aqueles com lesões difusas alveolar ou intersticial pneumonia.^{25,26} Em nossos pacientes, houve um quadro clínico compatível com BOOP que teve um bom resultado após a terapia com corticosteroides. A presença de hipertensão pulmonar é relatada na literatura e está associado à doença pulmonar intersticial.²⁷ Na nossa casuística, houve um caso de hipertensão pulmonar.

A presença de anticorpos anti-Ro tem sido associado à fibrose pulmonar em SAS.^{5,6} Tivemos dois pacientes com o anticorpo anti-Ro. Um deles tinha fibrose pulmonar, mas teve uma boa resposta à terapia de corticosteroides e ciclo-

fosfamida. Nenhum desses pacientes apresentou sintomas de síndrome *sicca*.

Envolvimento articular afeta 50% dos casos, com artralgia e/ou artrite, com ou sem erosões ósseas. Todos os pacientes apresentaram sintomas articulares no início da doença.

O fenômeno de Raynaud, “mãos mecânicas”, fotossensibilidade, *rash* malar podem também estar presentes. Vasculite cutânea também foi descrita.²⁸ Envolvimento cardíaco também tem sido observado, mas sua prevalência não parece diferir da polimiosite/dermatomiosite.²⁹ No presente estudo, dois terços dos pacientes apresentaram alterações cutâneas. Não houve casos de acometimento cardíaco. Embora não tivéssemos caso de envolvimento renal no presente estudo, glomerulonefrite mesangial proliferativa tem sido observada em SAS, onde sua manifestação é rara e apresenta um bom prognóstico.³⁰

A corticoterapia é o tratamento de primeira linha para miosite e também para a pneumopatia intersticial em SAS. No presente estudo, todos os pacientes usaram corticosteroides. Além disso, metade dos pacientes necessitou de pulsoterapia com corticosteroide, principalmente devido ao envolvimento pulmonar. Quanto ao uso de imunossuppressores, nenhum consenso foi alcançado. A evidência disponível é fraca, sendo baseada em relatos de caso e revisões.^{27,33,35,37-39} Os imunossuppressores mais rotineiramente utilizados são a ciclofosfamida,

azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclosporina e tacrolimus. Neste estudo, os imunossuppressores foram selecionados com base na tolerância, efeitos colaterais e refratariedade.

Após a administração de corticosteroides, todos os pacientes apresentaram remissão inicial da doença, em contraste com relatos da literatura que descrevem a taxa de remissão de 21% e 68%.^{31,32} Essa discrepância pode ser explicada pelo uso mais frequente de pulsoterapia com corticosteroide na estudo. No entanto, uma maior frequência de recidiva da doença (82,4%) foi encontrada no presente estudo em relação às taxas relatadas na literatura (6% a 43%).^{31,32} Não obstante, a maioria dos pacientes se manteve estável e não apresentava atividade da doença ainda.

A taxa de mortalidade varia de 12% a 40%.^{4,31,33,34} Além disso, positivo anti-Jo-1 e/ou pneumopatia intersticial como fatores prognósticos continuam controversos.³⁴⁻³⁷ em nossos pacientes, houve uma morte atribuída à choque séptica (broncopneumonia hospital).

Em conclusão, SAS anti-Jo-1 em nossa população afetou predominantemente adultos brancos do sexo feminino. A alta taxa de recorrência da doença foi observada juntamente com a necessidade do uso da terapia com corticosteroides e imunossuppressores a longo prazo, mas a maioria dos pacientes manteve-se estável clinicamente e em exames laboratoriais até o final do estudo.

2. Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:692-9.
3. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70:161-8.
4. Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G *et al.* The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol* 2004; 251:859-4.
5. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006; 39:249-53.
6. Vánca A, Csípo I, Németh J, Dévényi K, Gergely L, Dankó K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int* 2009; 29:989-94.
7. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Halloun A, Delangle MH, Audrain M *et al.* Antisynthetase syndrome. Three cases and a review of the literature. *Ann Med Interne* 2003; 154:483-8.
8. Martínez E, Luque Crespo E, Borja Urbano G. Antisynthetase syndrome and interstitial lung involvement. Report of 6 cases. *Arch Bronconeumol* 2002; 38:495-8.
9. Gran JT. Antisynthetase syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122:2270-2.
10. Rozelle A, Trieu S, Chung L. Malignancy in the setting of the anti-synthetase syndrome. *J Clin Rheumatol* 2008; 14:285-8.
11. Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M *et al.* The antisynthetase syndrome: a subgroup of inflammatory myopathies not to be unrecognized. *Rev Med Interne* 2002; 23:273-82.
12. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292:344-7.
13. Kurata N, Tan EM. Identification of antibodies to nuclear acidic antigens by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 1976; 19:574-80.
14. Elkon KB, Culhane L. Partial immunochemical characterization of the Ro and La proteins using antibodies from patients with the sicca syndrome and lupus erythematosus. *J Immunol* 1984; 132:2350-6.
15. Hengstman GJD, van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BGM. The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:141-2.
16. Plotz PH, Targoff I. Myositis associated antigens. Aminoacyl-tRNA synthetases. *In: Manual of Biological Markers of Disease.* Eds, WJ Van Venrooij, R Maini. The Netherlands: Kluwer Academic Publications; 1994; 1:1-18.
17. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 1980; 23:881-8.
18. Brouwer R, Hengstman GJD, 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.
19. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH *et al.* A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:360-74.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Medsger TA, Oddis CV. Inflammatory muscle disease. Clinical features. *In: Rheumatology.* Eds JH Klippel, PA Dieppe. London, UK: Mosby; 1994.

20. Maire I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25:1336-13.
21. Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N, Takeuchi N, Ichikado K, Nakamura H. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imaging* 1999; 11:250-9.
22. Gugliemi S, Merz M, Gugger M, Suter C, Nicod LP. Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. *Eur Respir J* 2008; 31:213-7.
23. Clawson K, Oddis CV. Adult respiratory distress syndrome in polymyositis patients with the anti-Jo-1 antibody. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1519-23.
24. Akira M, Hara H, Sakatani M. Interstitial lung disease in association with polymyositis-dermatomyositis: long-term follow-up CT evaluation in seven patients. *Radiology* 1999; 210:333-8.
25. Kalenian M, Zweiman B. Inflammatory myopathy, bronchiolitis obliterans/organizing pneumonia, and anti-Jo-1 antibodies: an interesting association. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4:236-40.
26. Tazellar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histological findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:727-33.
27. Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M *et al.* Long-term clinical course of a patient with anti-PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. *Intern Med* 2005; 44:319-25.
28. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med* 1990; 88:241-51.
29. Poveda Gomez F, Merino JL, Mate I, Sobrino JA, Camacho J, Gamallo C. Polymyositis associated with anti-Jo1 antibodies: severe cardiac involvement as initial manifestation. *Am J Med* 1993; 94:110-1.
30. Frost NA, Morand EF, Hall CL, Maddison PJ, Bhalla AK. Idiopathic polymyositis complicated by arthritis and mesangial proliferative glomerulonephritis: case report and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1993; 32:929-31.
31. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Pilar Simeon-Aznar C, Martinez-Gomez X, Viardell-Tarres M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2006; 55:791-8.
32. Lee W, Zimmermann B 3rd, Lally EV. Relapse of polymyositis after prolonged remission. *J Rheumatol* 1997; 24:1641-4.
33. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D *et al.* Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008; 63:53-9.
34. Bronner IM, van der Meulen MFG, 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.
35. Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olensinka M, Chwalinska-Sadowska H, Zabek J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity* 2006; 39:243-7.
36. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D *et al.* Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39:233-41.
37. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR *et al.* Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1182-5.
38. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2439-46.
39. Kenji N, Masayoshi H, Masako H, Yasuyuki Y, Takao K, Nobuyuki M. Efficacy of cyclosporine treatment to interstitial pneumonitis associated with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:S353 (Abstract 1804).