

LAVORO ORIGINALE

Terapia immunosoppressiva ab initio e risparmio nell'uso dello steroide nel trattamento dell'interstiziopatia polmonare in corso di sindrome da anticorpi antisintetasi*

Efficacy of immunosuppressive therapy and steroid sparing effect in interstitial lung disease associated to antisynthetase syndrome

N. Franzolini, L. Quartuccio, G. De Marchi, S. De Vita

Clinica di Reumatologia, DPMS, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine

SUMMARY

Objective: To evaluate the role of bronchoalveolar lavage (BAL) in patients with interstitial lung disease associated to antisynthetase syndrome.

Methods: We describe 5 patients, anti-Jo1 positive, with interstitial lung disease (lung fibrosis and/or diffusion capacity of CO <80%). Patients were monitored with lung function tests every 6 months, with high-resolution computed tomography (HRCT) every 12 months, and with bronchoalveolar lavage (BAL) at baseline and in the subsequent follow-up. Patients were treated as follows: a) azathioprine with colchicine, or cyclosporine alone b) cyclophosphamide when high neutrophil or eosinophil count on BAL was observed. Only low-dose steroids were used for mild muscular or articular involvement.

Results: Pulmonary involvement remained stable in all patients at months +24. Lung function remained unchanged compared to the baseline evaluation; HRCT was stable in patients with fibrosis and no progression into fibrosis was observed in patients with ground glass areas at baseline. Bacterial pneumonia occurred in one patient treated with cyclophosphamide and resolved after antibiotic therapy.

Conclusions: Clinical manifestations, instrumental tests and BAL may be of value to choose the best immunosuppressive therapy in the single case. An early less aggressive approach (azathioprine with colchicine, or cyclosporine alone) may be useful. BAL could be performed when a progression of the lung involvement is demonstrated in the subsequent follow-up. Cyclophosphamide may be a valid alternative treatment in the presence of a neutrophilic or eosinophilic alveolitis. Efficacy and safety of the aforementioned immunosuppressive approach were observed in our series, avoiding prolonged high-dose steroid administration.

Reumatismo, 2007; 59(3):202-208

INTRODUZIONE

Gli anticorpi anti-Jo1 sono stati identificati per la prima volta nel 1976 nel siero di un paziente affetto da polimiosite e interstiziopatia polmonare

*Lavoro premiato al XLII Congresso SIR, Verona 2005.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Nicoletta Franzolini
Clinica di Reumatologia, DPMS
Azienda Ospedaliero-Universitaria
S. Maria della Misericordia
Piazzale S. Maria della Misericordia, 1 - 33100 Udine
E-mail: nicoletta.franzolini@tin.it

(1). Successivamente si è evidenziato che tali anticorpi sono diretti contro l'istidil-tRNA sintetasi, enzima intracitoplasmatico responsabile dell'acetilazione del tRNA (2, 3). In 1990, Marguerie et al. (4) hanno definito la sindrome da antisintetasi sulla base di uno studio retrospettivo su 29 pazienti con positività anti Jo-1. Le manifestazioni cliniche della sindrome da antisintetasi includono polimiosite o dermatomiosite, interstiziopatia polmonare, poliartrite, fenomeno di Raynaud, e "mechanic hands". Tra tutte queste manifestazioni la più frequente è rappresentata dall'impegno polmonare, riscontrabile in oltre il 70% dei pazienti, secondo

le maggiori casistiche. Comuni sono anche i sintomi costituzionali, quali la febbre (in oltre l'80% dei pazienti), l'astenia ed il calo ponderale. Gli esami di laboratorio evidenziano spesso una moderata infiammazione sistemica (4-6). L'impegno polmonare, come si evince anche dai dati sulla polimiosite/dermatomiosite (PM/DM), è ancora considerato essere una comune causa di morbidità (7). In particolare, in corso di interstiziopatia polmonare possono subentrare complicanze quali l'insufficienza respiratoria, l'ipertensione polmonare secondaria o il cuore polmonare. L'evoluzione verso la fibrosi è la regola in assenza di un adeguato trattamento. La comparsa di tosse stizzosa seguita da dispnea è spesso uno dei sintomi d'esordio della malattia. Gli esami strumentali indispensabili per un corretto inquadramento del quadro polmonare sono rappresentati dalle prove di funzionalità respiratoria (PFR e DLCO) e dalla TAC torace ad alta risoluzione (HRCT). Il ruolo del broncolavaggio alveolare e della biopsia transbronchiale è ancora oggetto di discussione.

L'invasività delle procedure, la difficile accessibilità alle lesioni, spesso a livello delle basi polmonari e l'esiguità dei campioni rappresentano ostacoli importanti alla diagnosi. L'utilizzo dello steroide ad alte dosi rappresenta spesso la prima scelta terapeutica in questi pazienti (8); tuttavia l'impegno polmonare può risultare resistente alla monoterapia steroidea (8) e lo steroide può risultare di per sé causa di miopatia; da non trascurare inoltre l'aumento del rischio infettivo correlato alla terapia steroidea, e i rischi correlati alla terapia steroidea prolungata anche a dosi medio-basse. Sulla base di questi elementi abbiamo trattato *ab initio* 5 pazienti con sindrome da anticorpi antisintetasi a prevalente impegno polmonare con farmaci immunosoppressori, impiegando lo steroide a basse dosi unicamente per il controllo delle manifestazioni artromialgiche.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Abbiamo valutato 5 pazienti, di sesso femminile, di età compresa tra i 45 ed i 68 anni (età media 49 anni) afferite alla nostra Clinica con diagnosi di sindrome da anticorpi antisintetasi e impegno polmonare severo (presenza di fibrosi polmonare bi-basale e/o riduzione della capacità di diffusione del CO inferiore all'80% del predetto).

Follow-up strumentale

La valutazione basale dell'impegno polmonare è stata eseguita con le prove di funzionalità respiratoria (PFR), il test di diffusione del CO (DLCO), la TAC torace ad alta risoluzione (HRCT) in tutte le pazienti e con il broncolavaggio alveolare (BAL) in 4 su 5 pazienti. Per valutare la risposta alla terapia instaurata o l'eventuale progressione del danno d'organo le PFR e il DLCO sono stati ripetuti ogni 6 mesi in tutte le pazienti, la HRCT annualmente in tutte le pazienti ed il BAL dopo tre mesi di terapia immunosoppressiva in 2 su 5 pazienti (Tab. I). L'approccio terapeutico è stato diversificato in relazione ai dati strumentali e dove possibile in base alle caratteristiche del BAL.

Terapia

L'approccio terapeutico è stato in tal modo diversificato:

- terapia immunosoppressiva di prima linea, considerando anche la coesistenza di miosite attiva, usando azatioprina (AZA) e colchicina, o ciclosporina (CsA) in monoterapia (eventualmente tacrolimus nei casi di tossicità epatica o renale con i farmaci sopraelencati) nei pazienti che non eseguivano il BAL o che presentavano severe comorbidità (pregresse neoplasie, elevato rischio infettivo);
- nei pazienti che eseguivano il BAL, eventuale uso di ciclofosfamide, qualora vi fosse l'evidenza di fattori prognostici negativi al BAL (eosinofili e aumento dei neutrofili) e comunque considerando nella scelta terapeutica l'entità della coesistente miosite;

Sulla base di questo schema l'approccio terapeutico nelle singole pazienti è stato il seguente.

La paziente 1 è stata trattata con ciclofosfamide (CYC), per la presenza di componente eosinofila al BAL, e dopo riduzione della stessa al BAL di controllo dopo tre mesi, con terapia di mantenimento con ciclosporina A (CsA) al dosaggio di 2,5 mg/kg/die. La paziente 2 è stata trattata con azatioprina (AZA) al dosaggio di 2 mg/kg/die. La paziente 3 è stata trattata inizialmente con CsA al dosaggio di 2,5 mg/kg/die, quindi, dopo tre mesi, la CsA è stata sostituita con AZA al dosaggio di 2 mg/kg/die per una pregressa neoplasia del colon e in relazione alla riduzione della componente linfocitaria al BAL di controllo. Delle rimanenti 2 pazienti una è stata trattata con AZA 2 mg/kg/die, l'altra è stata trattata con tacrolimus al dosaggio di 1.5 mg/die, dopo interruzione di CYC e AZA per tossicità epatica e CsA per tossicità renale. Lo ste-

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti e follow-up strumentale.

Pz. N.	Età/sexo	Caratteristiche cliniche	Terapia	DLCO (basale)	DLCO (mese +24)	HRCT (basale)	HRCT (mese +24)	BAL (basale)	BAL (+3 mese)
1	45/F	dispnea, artrite, miosite	CYC (2 mg/kg/die) seguita da CsA (2,5 mg/kg/die)	45%	53%	Vetro smerigliato	invariata	26% eosinofili	13% eosinofili
2	64/F	dispnea, artrite	AZA (2mg/kg/die) + colchicina (1 mg/die)	60%	58%	fibrosi	invariata	NE	NE
3	64/F	dispnea, artrite, miosite	CsA (2.5 g/kg/die) seguita da AZA (2 mg/kg/die)	73%	79%	fibrosi	invariata	40% linfociti	20% linfociti
4	64/F	dispnea, artrite, miosite	FK506 (1 mg/die)	52%	42%	fibrosi	invariata	50% linfociti	NE
5	68/F	tosse secca, artrite, miosite	AZA (2 mg/kg/die) e CsA (2,5 mg/kg/die) associata in seguito	53%	43%	vetro smerigliato fibrosi	invariata	73% linfociti	NE

Legenda: pz, paziente; CsA, ciclosporina A; CYC, ciclofosfamide; AZA, azatioprina; DLCO, capacità di diffusione del monossido di carbonio; HRCT, high resolution computed tomography; BAL, broncolavaggio alveolare; NE, non eseguito.

roide (massimo 5 mg/die di equivalenti di prednisone) è stato utilizzato in 3 pazienti solo per il controllo delle manifestazioni artromialgiche (pazienti 1, 3, 5).

RISULTATI

Il follow-up clinico e strumentale delle 5 pazienti è di 24 mesi. La paziente 1 dopo 3 mesi di terapia con CYC per os alla dose di 2 mg/kg/die presentava una riduzione della componente eosinofila al BAL di controllo (dal 26% al 13%). Veniva quindi instaurata terapia di mantenimento con CsA alla dose di 2,5 mg/kg/die. Le prove di funzionalità respiratoria eseguite a 6 mesi dal basale risultavano essere stabili (DLCO 45% del predetto) e la HRCT eseguita dopo 12 mesi non evidenziava un'evoluzione fibrotica del quadro, pur persistendo aree a vetro smerigliato prevalentemente alle basi. A 24 mesi dal basale il quadro alle prove di funzionalità respiratoria e alla HRCT risulta sostanzialmente invariato.

La paziente sotto terapia con CsA ha sviluppato ipertensione arteriosa che ha richiesto l'introduzione di amlodipina. Durante il follow-up la paziente ha presentato una riattivazione miositica e artritica controllata con l'introduzione del metho-

trexate, sospeso dopo circa sei mesi con remissione della sintomatologia, e basse dosi di steroide (4 mg di 6-metilprednisolone).

La paziente 2 presentava una riduzione del DLCO del 50% del predetto e un quadro alla HRCT di fibrosi polmonare con interessamento prevalente dei segmenti postero-laterali. È stata trattata ab initio con azatioprina alla dose di 2 mg/kg/die e colchicina 1 mg al dì con stabilizzazione del quadro.

La paziente 3 è stata trattata inizialmente con CsA alla dose di 2,5 mg/kg/die per 3 mesi poi considerata la riduzione della componente linfocitaria al BAL (dal 40% al 20%) e considerata una progressiva neoplasia del colon si è stata sostituita la CsA con l'azatioprina alla dose di 2 mg/kg/die. Le prove di funzionalità respiratoria a 6 mesi mostravano una stabilizzazione del DLCO (73% del predetto) e la HRCT evidenziava la persistenza di fenomeni interstizipatici con presenza di tratte radiopache da ambo i lati più evidenti a carico del campo polmonare di destra, quadro non evoluto rispetto all'anno precedente. A 24 mesi dal basale il quadro alle prove di funzionalità respiratoria e alla HRCT risulta sostanzialmente invariato.

La paziente 4 che presentava alla TAC torace ad alta risoluzione un quadro di interstiziopatia bibasale ad evoluzione fibrotica e una riduzione del DLCO del 42% rispetto al predetto, con al BAL un

quadro di alveolite linfocitaria è stata trattata inizialmente con azatioprina tempestivamente sospesa per tossicità epatica, successivamente con CsA sospesa per rialzo della creatinina, CYC sospesa per tossicità epatica e infine con FK506 alla dose di 1,5 mg al dì con stabilizzazione del quadro polmonare. Sotto terapia immunosoppressiva la paziente si è complicata con alcuni episodi infettivi polmonari (1-2/anno), che in questo caso non hanno causato un aggravamento della patologia polmonare anche perchè rapidamente controllati dalla terapia antibiotica. Anche in questa paziente è stato associato per un periodo il methotrexate per il controllo delle manifestazioni artrositiche.

La paziente 5 presentava all'esordio un quadro radiologico polmonare con diffuse aree a vetro smerigliato e coesistenti aspetti fibrotici a livello del lobo medio e delle basi polmonari e in sede linguolare e al BAL un'alveolite linfocitaria (73% linfociti). È stata trattata con azatioprina alla dose di 2 mg/kg/die e in seguito all'evidenza alla TAC di controllo a 12 mesi di persistenza di tali aree è stata associata la CsA alla dose di 2,5 mg/kg/die, con evidenza a 24 mesi di miglioramento del DLCO (dal 58% al 63%) e quadro TAC invariato (sempre riconoscibile a livello del lobo medio e in sede basale bilateralmente ispessimento interstiziale con aspetto reticolare e con aree a vetro smerigliato, meno evidente ispessimento interstiziale reticolare a livello linguolare).

DISCUSSIONE

L'interstiziopatia polmonare è una delle complicanze più temute in corso di connettiviti e vasculiti sistemiche sia per la severità della prognosi sia per gli scarsi risultati terapeutici che emergono da vari studi, retrospettivi e prospettici. Al corretto inquadramento diagnostico deve essere associata anche una conoscenza precisa dell'eziopatogenesi, ancora oggetto di discussione, della polmonite interstiziale in cui è sempre stata ipotizzata la secondarietà della fibrosi alla infiammazione intra-alveolare od interstiziale.

Il TGF- β rappresenta il principale mediatore della fibrosi polmonare. A seguito infatti di un danno a carico dell'epitelio alveolare, l'induzione dell'espressione del TGF- β determina il reclutamento dei neutrofili, l'attivazione dei fibroblasti, l'induzione di p53 e, come conseguenza, l'aggregazione di Fas sulle membrane cellulari, l'indu-

zione dell'apoptosi nell'epitelio alveolare e l'essudazione plasmatica intra-alveolare (9-11). L'anormale riparazione tissutale esiterebbe in un eccesso di fibrosi tissutale. La cellularità del BAL è probabilmente il metodo più diretto per ottenere informazioni sul tipo di alveolite in atto. La letteratura oggi consente di affermare che la cellularità è spesso aumentata, che alveolite linfocitaria e neutrofila spesso coesistono e che la componente eosinofila è, almeno in corso di sclerosi sistemica, la più importante dal punto di vista prognostico essendo la presenza di eosinofili correlata con la mortalità dovuta alla fibrosi polmonare (12). Attualmente sono pochi i dati relativi alle caratteristiche del BAL nei pazienti con PM/DM con impegno polmonare ed il significato delle differenti popolazioni cellulari nel BAL rimane controverso in corso di PM/DM (13, 14). Nello studio di Marie et al. (15) emerge che tutti i pazienti con alveolite neutrofila all'esordio, in corso di PM/DM, hanno una prognosi scarsa e mostrano un deterioramento del quadro polmonare, suggerendo che il profilo del BAL potrebbe essere di aiuto come indicatore prognostico in pazienti con PM/DM con impegno polmonare. Sulla base di queste premesse è quindi ipotizzabile un approccio terapeutico che tenga conto delle caratteristiche del BAL, al fine di migliorare la terapia nelle fasi iniziali di malattia. Il broncolavaggio alveolare generalmente evidenzia nelle fasi precoci di malattia una prevalente componente linfocitaria (alveolite linfocitaria), con prevalenti linfociti T CD8+. La presenza di neutrofili o di eosinofili è meno frequente e si associa maggiormente a fibrosi (14).

La scomparsa dei linfociti dal BAL è spesso indicativa di una progressione fibrotica della malattia polmonare (14, 16-18). Ad oggi la terapia migliore per i pazienti con impegno polmonare in corso di sindrome da anticorpi antisintetasi non è nota. Dai dati della letteratura per l'induzione della remissione è spesso impiegata la terapia steroidea (8), che può però essere insufficiente e aumentare di molto il rischio infettivo respiratorio, che a sua volta può indurre un peggioramento dell'interstiziopatia polmonare. Inoltre la malattia polmonare tende a rispondere lentamente allo steroide (da qui la necessità di mantenerlo per diversi mesi), steroide che comunque sembra avere uno scarso effetto sulla progressione dell'interstiziopatia polmonare e raramente mantiene un effetto a lungo termine (19). La prevalenza inoltre di refrattarietà alla terapia steroidea nei pazienti con PM/DM è più alta nei pazienti con impegno polmonare rispetto a

quelli senza (75% vs 55%) (15). In sintesi, sulla base della letteratura (15, 19, 20) una monoterapia steroidea, benché utile in alcuni casi, appare spesso solo parzialmente efficace, rischiosa e di difficile gestione nel lungo termine. La combinazione immunosoppressore e steroide *ab initio* è stata dimostrata essere più efficace dello steroide in monoterapia, ma il farmaco migliore da associare allo steroide non è ancora stato identificato. Inoltre con tutti i regimi terapeutici adottati sono stati evidenziati numerosi insuccessi, suggerendo che probabilmente esiste un subset di pazienti con PM/DM con interstiziopatia polmonare refrattario al trattamento immunosoppressivo (19-21).

Studi osservazionali di pazienti con pneumopatia interstiziale steroide-resistente mostrano risultati variabili con CYC, AZA e methotrexate (22-24). La CsA utilizzata nel trattamento della pneumopatia interstiziale ad eziologia sconosciuta o associata a miosite sia nell'adulto che nel bambino, ed anche il tacrolimus, hanno dato risultati favorevoli (25-27). In considerazione dell'aumentata morbilità nei pazienti con impegno polmonare in corso di sindrome da anticorpi antisintetasi e in relazione ai possibili rischi nell'impiego della terapia steroidea ad alte dosi, i nostri dati supportano fortemente un approccio terapeutico che prediliga *ab initio* l'immunosoppressore, utilizzando lo steroide possibilmente a dosi medio-basse per il tratta-

mento della coesistente miosite, a cui segue nel follow-up la sospensione dello stesso. La terapia immunosoppressiva può essere differenziata in relazione agli elementi clinici, biologici e strumentali raccolti. Dati confortanti su un approccio differenziato che tenga conto delle caratteristiche del BAL e degli aspetti radiologici emersi alla HRCT emergono dal lavoro di Schnabel et al. (24) in cui i pazienti vengono stratificati a ricevere terapia di induzione con CYC e steroide ad alte dosi verso AZA (se miosite attiva) o methotrexate (se artrite attiva) sulla base della presenza di aree a vetro smerigliato alla HRCT o di aumento della componente neutrofila al BAL, identificando tali pazienti come aventi un quadro di interstiziopatia polmonare in progressione (24) e suggerendo come questi due elementi possano avere un valore prognostico sull'evoluitività del quadro polmonare. I nostri dati supportano il ruolo del BAL come possibile elemento di differenziazione della terapia dell'impegno polmonare in corso di sindrome da anticorpi antisintetasi.

L'approccio terapeutico, attualmente da noi seguito (Fig. 1), poiché meno invasivo, prevede sempre l'utilizzo *ab initio* della terapia meno aggressiva (AZA e colchicina, o CsA in monoterapia) eseguendo il BAL solo in caso di deterioramento polmonare clinico o evidenziato dalle indagini strumentali con uno stretto follow-up (a 6 e 12 mesi).

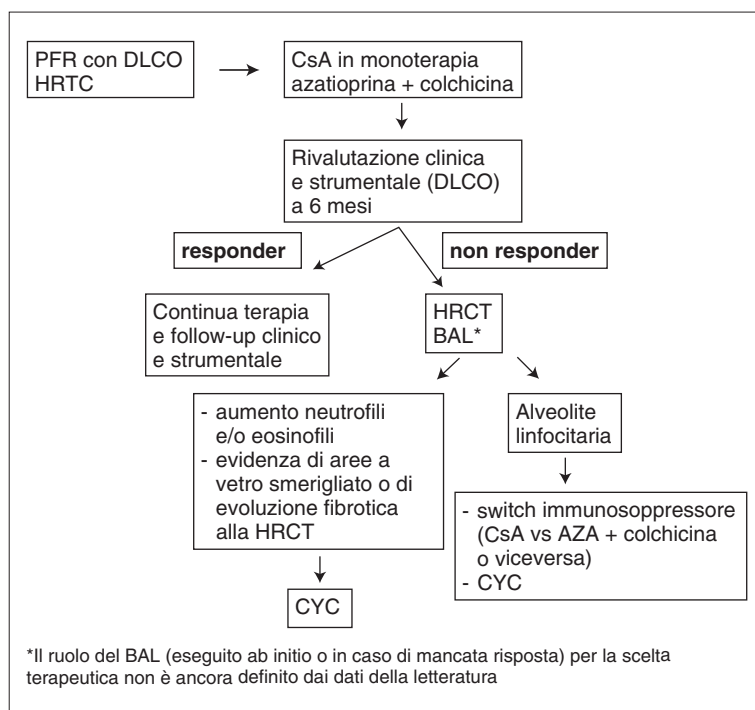


Figura 1 - Flow-chart utilizzata presso il nostro Centro e proposta per l'approccio diagnostico e terapeutico nell'interstiziopatia polmonare in corso di sindrome da anticorpi antisintetasi.

In tali casi la terapia successiva è stata decisa in base al BAL. La CYC potrebbe rappresentare il farmaco di scelta eventualmente anche ab initio qualora si decidesse di eseguire subito il BAL (Fig. 1). Altri immunosoppressori (CsA, tacrolimus, AZA) potrebbero essere riservati a pazienti con preva-

lente componente linfocitaria e a minor rischio. Studi controllati sono necessari per meglio definire l'approccio diagnostico e terapeutico ottimale, di induzione e di mantenimento, nell'impegno respiratorio e miositico in corso di sindrome da anticorpi antisintetasi.

RIASSUNTO

A tutt'oggi la migliore terapia dell'impegno polmonare in corso di sindrome da anticorpi antisintetasi non è stata definita. La terapia steroidea continua a rappresentare spesso la prima scelta per l'induzione della remissione, ma è raramente efficace in monoterapia, gravata da effetti collaterali e di difficile gestione nel lungo termine. Risultati favorevoli sono stati ottenuti nel presente studio con la terapia immunosoppressiva ab initio riducendo o evitando l'uso dello steroide. La scelta dell'immunosoppressore da utilizzare può dipendere inoltre dalla coesistente miosite e dalle possibili comorbidità del paziente.

Parole chiave - Sindrome da anticorpi antisintetasi, Jo-1, interstiziopatia polmonare, ciclofosfamide, azatioprina, steroide.

Key words - *Antisynthetase syndrome, Jo-1, interstitial lung disease, cyclophosphamide, azathioprine, steroids.*

BIBLIOGRAFIA

1. Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-Jo1 prototype. *Am J Med* 1984; 76: 538-44.
2. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibodies system. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 881-8.
3. Mathews M, Berstein R. Myositis auto-antibodies inhibits hystidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature* 1983; 83: 304-17.
4. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Huges JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990; 77: 1019-38.
5. Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagata H, et al. The precipitating antibody to an acid nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue disease. A marker for subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 604-11.
6. 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.
7. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U et al. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1336-43.
8. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 161-8.
9. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman Te, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182-85.
10. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypothesis about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Int Med* 2001; 134: 136-51.
11. Sheppard D. Pulmonary fibrosis: a cellular overreaction or a failure of communication? *J Clin Invest* 2001; 107: 1501-2.
12. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, Rubens MB, Cailles J, Black CM, et al. Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1474-82.
13. Grau JM, Miro O, Pedrol E, Miro O, Pedrol E, Casademont J, Masanes F, Herrero C, et al. Interstitial lung disease related to dermatomyositis: comparative study with patients without lung involvement. *J Rheumatol* 1996; 23: 1921-6.
14. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 574-80.
15. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 614-22.
16. Wells AU, Hansell DM, Haslam DM. Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1474-82.
17. Sauty A, Rochoat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J* 1997; 10: 2907-12.

18. Wallaert B, Hatron PY, Devulder B, Voisin C. Attente pulmonaire des dermatomyosites. Interet du lavage broncho-alveolaire. *Presse Med* 1986; 15: 1247.
19. Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and-sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol* 2002; 129: 541-8.
20. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol* 1999; 26: 1527-33.
21. Tubery M, Lauque D, Murriss M, Didier A, Adoue D, Estivals M, et al. Evolution des pneumopathies interstitielles associees aux myopathies inflammatoires. A propos de 5 observations. *Ann Med Interne* 1997; 148: 2-10.
22. Grau JM, Miro O, Pedrol E, Casademont J, Masanes F, Herrero C, et al. Interstitial lung disease related to dermatomyositis: comparative study with patients without lung involvement. *J Rheumatol* 1996; 23: 1921-6.
23. Yoshida T, Koga H, Saitoh F, Sakamoto M, Harada M, Yoshida H, et al. Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis. *Intern Med* 1999; 38: 733-8.
24. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215-20.
25. Moolman JA, Bardin PG, Rossoux DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown etiology. *Thorax* 1991; 46: 592-5.
26. Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Cyclosporin treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 24-9.
27. Schnabel A, Reuter M, Biederer J. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 273-84.