|  |
| --- |
| Paraneoplastische dermatomyositis bij rectumcarcinoom:  Belang van snelle diagnose en therapie, maar onduidelijkheid over de beste aanpak.  P. Lemmens1, G. Mertens2,3, L. Mortier2, L. Van Overbeke2, F. Vanhoenacker4     1. ASO gastro-enterologie, Universiteit Leuven, België 2. Dienst gastro-enterologie, AZ Sint-Maarten ziekenhuis, Mechelen, België 3. Correspondentieadres: dr. G. Mertens, dienst gastro-enterologie, AZ Sint-Maarten, Liersesteenweg 435, 2800 Mechelen; e-mail: [geertrui.mertens@emmaus.be](mailto:geertrui.mertens@emmaus.be) 4. Dienst Radiologie, AZ Sint-Maarten ziekenhuis, Mechelen, België |

In een oogopslag

Dermatomyositis is een zeldzame aandoening gekenmerkt door inflammatie van zowel de huid als spieren. Zo dit zich voordoet op volwassen leeftijd moet men steeds bedacht zijn op een paraneoplastisch syndroom.

Samenvatting

Een 55-jarige vrouw in opvolging voor een peritoneaal gemetastaseerd rectaal adenocarcinoom, ontwikkelde kort na start van chemotherapie een huiduitslag t.h.v. haar gelaat, handen en thoracaal, alsook progressieve proximale myalgie. Op basis van het typisch klinisch beeld, de verhoogde creatinekinases (CK) op biochemie en de karakteristieke afwijkingen op EMG, werd de diagnose van dermatomyositis gesteld. Dermatomyositis is een zeldzame auto-immuunziekte gekenmerkt door inflammatie van de huid en spieren, die tevens gepaard kan gaan met systemische manifestaties. De etiologie is niet volledig gekend, doch op oudere leeftijd treedt het vaak op als een paraneoplastisch syndroom. Het verloop kan snel en ernstig zijn. Snelle diagnose en een adequate behandeling zijn primordiaal. De symptomen, de diagnostiek en de behandelingsopties worden besproken aan de hand van de huidige literatuur.

|  |
| --- |
| Paraneoplastic dermatomyositis in rectal carcinoma:  Importance of rapid diagnosis and therapy, but uncertainty about the best approach.  P. Lemmens, G. Mertens, L. Mortier, L. Van Overbeke, F. Vanhoenacker |

Abstract

*A 55-year-old woman, recently diagnosed with peritoneal metastasized rectal adenocarcinoma, developed a rash on her face, hands and torso shortly after starting chemotherapy, as well as progressive proximal myalgia. Based on the typical symptoms,, the increased creatine kinases (CK) levels on biochemistry and the characteristic abnormalities on EMG, the diagnosis of dermatomyositis was made. Dermatomyositis is a rare autoimmune disease characterized by inflammation of the skin and muscles, which may also be accompanied by systemic manifestations. The etiology of dermatomyositis is still not fully understood, but when dermatomyositis develops at older age, it is often a paraneoplastic syndrome. It is a disease that can have a rapid and severe course. Thereby fast recognition and adequate treatment are extremely important. The symptoms, diagnosis and treatment options are discussed on the basis of the current literature.*

Inleiding

Dematomyositis (DM) is een zeldzame idiopathische auto-immuunziekte, gekenmerkt door myopathie en typische huidafwijkingen (1,2). De myopathie situeert zich typisch symmetrisch t.h.v. de de proximale spiergroepen. De pathognomische huidafwijkingen zijn een heliotrope, paarse rash ter hoogte van de oogleden, en een rode rash ter hoogte van de halslijn en de hoge rug. Daarnaast ziet men typisch Gottronse papels thv de vingers, periunguale teleangiectasieën, alsook kloofvorming en hyperkeratosis ter hoogte van de handpalmen (1,2). Systemische manifestaties, zoals interstitieel longlijden (ILD), cardiale complicaties (myocarditis, aritmie, coronair lijden, congestief hartfalen) en vasculitis kunnen bijkomend optreden (1,2). Al deze symptomen kunnen zowel acuut, als traag progressief ontstaan.

De ziekte treedt bij volwassenen op tussen de leeftijd van 40 en 60 jaar. Vrouwen zijn tweemaal vatbaarder dan mannen. De etiologie van DM is nog steeds niet geheel opgeklaard, doch op oudere leeftijd is DM vaak een paraneoplastisch syndroom, en kan het zo het eerste teken zijn van een onderliggende maligniteit (1–3).

Casus

Een 55-jarige vrouw werd gediagnosticeerd met een beperkt peritoneaal gemetastaseerd rectaal adenocarcinoom, waarvoor chemotherapie in vorm van modified Folfox (Infusor Oxaliplatin 85mg/m² Levofolinezuur 200mg/m² Fluorouracil 400mg/m² IV + 2400mg/m²/46u Infusor q2w) in combinatie met Bevacuzimab (5mg/m2) werd gestart. De tumor was RAS gemuteerd en microsatelliet stabiel. Echter na de eerste chemotoediening ontwikkelde ze een jeukende rash retro-auriculair, thoracaal en ter hoogte van de onderste ledematen. Een week later ontwikkelde ze progressieve proximale myalgie, een heliotrope rash rond de ogen, Gottronse papels en periunguale teleangiectasieen (fig. 1).

Laboratoriumresultaten onthulden een ernstig verhoogd creatine kinase (CK) van 24 097 U/L (normaalwaarde < 170 U/L), samen met beperkt gestegen transaminasen, lactaat dehydrogenase en alkalische fosfatase. CEA was opgelopen tot 97 mcg/L (normaalwaarde ≤ 3 mcg/L). Een elektromyografie (EMG) aan de rechter deltoideus spier toonde kleine polyfasische motoreenheid actiepotentialen (MUAPs) met vroege rekrutering, een karakteristiek kenmerk van myositis (2). Ook T2-gewogen MRI-beelden met vetsuppressie van de schouder- en bekkengordel waren suggestief voor myositis (fig. 2).

Op basis van 1) de pathognomonische symptomen, 2) de verhoogde CK's en 3) de afwijkingen op EMG en MRI, werd de diagnose van dermatomyositis gesteld. Een behandeling met corticosteroïden intraveneus (40mg per dag) werd gestart, dit in combinatie met een maximale supportieve behandeling (adequate pijnstilling, hydratatie en totale parenterale nutritie). Omdat er geen klinische verbetering optrad, werd de dosis corticosteroïden verder opgehoogd tot 80mg daags. Dit was echter zonder gunstig effect. De CK’s stegen verder door (fig 3) en de myositis was progressief, met optreden van een spontane spierbloeding in de linker triceps spier, waarvoor nood tot transfusie. Tevens ontwikkelde ze dysfagie en odynofagie, met geobjectiveerde slikstoornissen op radiografische slikact. Laryngoscopie was normaal. Daarnaast traden er sensibiliteitsstoornissen op paragluteaal. Tenslotte werd op screening-CT interstitieel longlijden vastgesteld, evenwel zonder respiratoire klachten. Spirometrie werd niet uitgevoerd vanwege de algemene zwakke conditie van de patiënt. Cardiaal nazicht was geruststellend. Uitgebreide auto-immuun-screening met ANF, ANCA, myositis-specifieke autoantilichamen (MSA) (anti-M2, anti-MDA5, anti-TIF1y, anti-NXP2, anti-SRP, anti-SRP, anti-Jo1, anti-PL12, anti-PL7, anti-EJ, anti-SEA1, anti-SEA2) en myositis-geassocieerde autoantilichamen (anti-Ro52) was negatief.

Gezien snelle klinische deterioratie werd na multidisciplinair overleg gestart met Rituximab (2x1000mg, interval van 2 weken), in combinatie met hoge dosis steroïden. De spierkracht verbeterde en de CK-spiegels namen af (fig. 3). Helaas bleef de dysfagie bestaan en verslechterde haar respiratoire toestand met optreden van recidiverende aspiratiepneumonie. Klinisch, biochemisch, alsook radiografisch was er een significante ziekteprogressie. Poging tot start van tweedelijns chemotherapie op dag 58 onder de vorm van modified Folfiri (Irinotecan 180mg/m² Levofolinezuur 200mg/m² Fluorouracil 400mg/m² IV + 2400mg/m²/46u Infusor) was helaas onsuccesvol. Er was een snelle deterioratie van haar toestand met overlijden enkele dagen later.

Postmortem autopsie bevestigde de diagnose van DM op spierbiopsie met typische perifasciculaire spieratrofie, hoge HLA-ABC expressie op spiervezels en hoge C5-b9 depositie op bloedvaten. Een perivasculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat, dat meestal ook kenmerkend is, was slechts beperkt zichtbaar.

Bespreking

**Etiologie**

DM is een zeldzame inflammatoire myopathie. De etiologie van DM is nog steeds niet volledig gekend. Doch blijkt dat bij één derde van de patiënten met DM er simultaan een maligniteit teruggevonden wordt, voornamelijk bij oudere patiënten. Meestal betreft het dan een paraneoplatische manifestatie. Er zijn echter ook enkele zeldzame casussen beschreven waarbij DM getriggerd wordt door het chemotherapeuticum 5-fluorouracil (5-FU), of een prodrug ervan (5,6). In deze casus wordt er toch verondersteld dat DM niet werd uitgelokt door de 5-FU maar dat het een paraneoplastisch fenomeen was, enerzijds omdat de ziekte sterk progressief was tot lang na het staken van 5-FU, en anderzijds omdat de ziekteactiviteit van de DM nauw correleerde met de progressie van het rectumcarcinoom, geïnterpreteerd op basis van de CEA-spiegels.

**Klinisch beeld en diagnose**

De patiënte vertoonde zowel de typische proximale myopathie als de karakteristieke huidmanifestaties die geassocieerd zijn met DM. Op basis van deze symptomen en de resultaten van de bijkomende technische onderzoeken, werd de diagnose van DM gesteld. Een spierbiopsie werd niet uitgevoerd vanwege het verhoogde risico op bloedingen onder Bevacuzimab. Dit is evenmin een vereiste is voor diagnosestelling volgens de criteria van Bohan en Peter (1975) (tabel 1), de meest gebruikte criteria voor idiopathische inflammatoire myopathie (7). Volgens deze criteria zijn de pathognomonische symptomen, de verhoogde CK's en de EMG-abnormaliteiten voldoende bewijs voor de aanwezigheid van DM (7,8). De Bohan en Peter criteria worden vaak als verouderd en onvolledig omschreven (1). In 2017 werden door de EULAR/ACR nieuwe criteria voor classificatie voorgesteld (tabel 2), maar zij vermelden duidelijk dat deze criteria niet bedoeld zijn voor diagnostiek, enkel voor classificatie in studies en klinische trials (7). Ook binnen deze criteria is een spierbiopsie geen vereiste, wanneer de typische huidafwijkingen aanwezig zijn samen met voldoende andere kenmerken. Het meest opmerkelijke aan deze nieuwere criteria is dat ze ook myositis specifieke auto-antistoffen als een criterium toevoegen. In de beschreven casus, waren er echter geen DM-specifiek antistoffen (anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF1y, anti-NXP2) aanwezig. Uit de literatuur blijkt dat deze slechts bij 30-40% van de patiënten met DM aanwezig zijn (2,8). Ook volgens deze nieuwe criteria voldoet de besproken patiënt aan de vereisten voor de diagnose van DM, zelfs zonder spierbiopsie en zonder aanwezige auto-antistoffen (7,8).

Het serieel optreden van de verschillende zeldzame complicaties maken deze casus uniek. Vooreerst trad er een hemorragische myositis op, een complicatie die in de literatuur slechts zeldzaam beschreven is bij DM-patiënten (9) . Deze spierbloedingen zijn vermoedelijk het gevolg van microvasculaire schade uitgelokt door de ziekte zelf (10). Vervolgens ontwikkelde de patiënt een progressieve dysfagie, een complicatie die een incidentie kent tot 30% (2,11). Tenslotte traden er gluteale sensibiliteitsstoornissen op. Perifere neuropathie is echter geen frequent voorkomende complicatie van DM. Het is evenwel een gekend symptoom bij andere auto-immuunfenomenen, zoals systeemlupus en systeemsclerose, en wordt bij nalezen van de literatuur toch in enkele DM-casussen teruggevonden. Het pathogeen mechanisme hiervan is nog onduidelijk. Is het ten gevolge van een auto-immuunreactie tegen de eigen zenuwen, of ontstaat er neuronale schade ten gevolge ischemie door vasculitis? Of is de zenuwschade slechts indirect een gevolg van DM, bijvoorbeeld door geassocieerde malnutritie of een andere auto-immuunziekte in kader van een overlap syndroom (12–14)?

**Behandeling**

Systemische chemotherapie is de hoeksteen voor de behandeling van een acute paraneoplatische DM. Bijkomend kreeg de patiënt corticosteroïden en Rituximab. Omdat er slechts een paar gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies zijn over de behandeling van idiopathische inflammatoire myositis, worden de aanbevelingen grotendeels bepaald door kleine ongecontroleerde studies, retrospectieve case reports en adviezen van deskundigen (2). Dit maakt het moeilijk om te beslissen welke behandeling het beste is. In onze casus werd initieel gestart met hoge dosis corticosteroïden, wat ook de voorkeurs-eerstelijnsbehandeling is in de literatuur (2,3,15). Echter, noch de initiële dosis, noch de snelheid waarmee deze moet afgebouwd worden, zijn duidelijke gedocumenteerd in richtlijnen. In de huidige casus werden de klinische respons en de CK-spiegels gebruikt als leidraad. Omdat haar ziekte zo agressief en snel progressief was en onvoldoende reageerde op corticosteroïden, werd besloten om na vier weken een tweedelijnsbehandeling toe te voegen. Omdat er evenmin duidelijke richtlijnen zijn over de precieze timing en het optimale product voor tweedelijnsbehandelingen, werd de keuze voor de tweedelijnsbehandeling gebaseerd op expertadvies. Er werd besloten om Rituximab te starten. Kleinere studies en de grotere RIM-studie hebben geen overtuigend succes van Rituximab bij idiopatische inflammatoire myopathieën kunnen aantonen, maar lijken toch aan te geven dat Rituximab een gunstig effect kan hebben op de symptomen en de dosis steroïden bij sommige patiënten die onvoldoende reageren op corticosteroïden, al dan niet in combinatie met andere immunosuppressiva. Volgens deze studies zou Rituximab vooral goed werken bij patiënten met aanwezige auto-antistoffen en bij patiënten met een kortere ziekteduur (16–19). Bij DM lijkt Rituximab een gunstiger effect te hebben op de myositis-klachten dan op de huidmanifestaties (17,20). Opmerkelijk is dat in de RIM studie de therapierespons pas blijkt op te treden na een gemiddelde van 20 weken, een tijdsinterval dat deze patiënte omwille van snel overlijden niet heeft kunnen bereiken (16). Azthioprine, mycofenolaat, ciclosporine, cyclofosfamide, tacrolimus, intraveneuze immunoglobulines zijn andere therapeutische opties (1,2,15). In de literatuur worden intraveneuze immunoglobulines en Rituximab aangeraden bij een zeer ernstig verloop en/of dysfagie. Ciclosporine, cyclofosfamide en tacrolimus worden aangeraden bij geassocieerd interstitieel longlijden, maar hebben een ongunstiger nevenwerkingsprofiel (3,15). De finale therapeutische keuze wordt bepaald door de ernst van de ziekte, de aanwezigheid van systemische complicaties, het resultaat van de auto-immuun screening, het nevenwerkingsprofiel en de ervaring van de behandelende arts.

**Prognose**

De casus kende een snel progressief en fataal verloop. Dit is helaas typerend voor een paraneoplastische DM getriggerd door een snel progressief onderliggend oncologisch proces. Andere negatief prognostische factoren zijn een hogere leeftijd, mannelijk geslacht, aanwezigheid van bepaalde MSA (b.v. anti-Jo-1) en een late start van therapie (1,2,8). In deze casus waren de fors verhoogde CK’s opmerkelijk, doch eerdere studies hebben aangetoond dat er geen correlatie is tussen waarde van de CK-stijging en de ernst van de ziekte. Wel kunnen bij een individuele patiënt de fluctuaties in CK-waarden een weergave zijn van de persoonlijke ziekteactiviteit (1).

Besluit

De casus betrof een uniek verloop van paraneoplastische DM met typische klinische symptomen en zeldzame ernstige systemische complicaties. De casus leert ons drie belangrijke aspecten van dermatomyositis: 1) DM op oudere leeftijd is vaak een paraneoplastisch fenomeen met een slechte prognose. 2) het belang van correcte herkenning en diagnose. Hoewel er geen eenduidige diagnostische criteria bestaan, blijven de pathognomonische huidmanifestaties van DM een hoeksteen van de diagnose. 3) het belang van een snelle en agressieve therapie, omdat onomkeerbare weefselschade kan ontstaan met frequent een snel progressief ziekteverloop. Op vandaag ontbreken er éénduidige therapeutische richtlijnen, zowel wat betreft productkeuze als de wijze van toediening. Verdere gerandomiseerde studies zijn noodzakelijk om het behandelingstraject verder te verfijnen.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Afkortingen

CEA: carcino-embryonaal antigen

CK: creatinine kinase

CT: computer tomografie

DM: dermatomyositis

EULAR/ACR: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

EMG: elektromyografie

HIPEC: ​Hypertherme Intra Peritoneale Chemoperfusie

ILD: interstitieel longlijden (interstitial lung disease)

MRI: magnetic resonance imaging, kernspintomografie

MSA: myositis-specifieke autoantilichamen

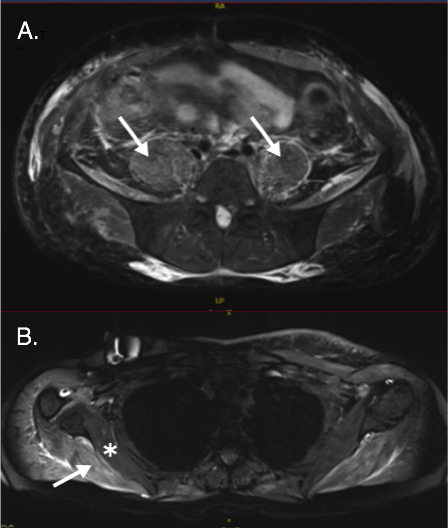
MUAP: polyfasische motoreenheid actiepotentiaal

5-FU: 5-fluorouracil

Figuren:



*Fig. 1*: Patiënt presenteerde zich met typische huidmanifestaties van dermatomyositis: Gottronse papels (a), heliotrope rash (b), teleangiectasieën t.h.v. de nagels (c) en een erythemateuze rash t.h.v. de borst, ook wel V-teken genoemd (d).



*Fig. 2*: Op deze T2-gewogen MRI beelden met vetsuppressie van de schouder- en bekkengordel ziet men een diffuus perifasciculair oedeem ter hoogte van de bovenarmen en het bekken, een aspecifiek kenmerk van myositis. (A) Diffuus multifocaal fasciaal en musculair oedema rondom de spieren van de bekkengordel. In het bijzonder is er ook een belangrijk perifasciaal en musculaire oedeem in de iliopsoas bilateraal (pijlen). (B) Bilateraal perimusculair fasciaal en musculaire oedeem in de schoudergordelspieren van de rotator cuff (pijl) en thoraxwand met relatief sparen van de subscapularis spier (\*).



*Fig. 3*: Evolutie van CK-spiegels in de loop van de tijd. Therapie met Solu-Medrol werd gestart op 19-02-2018. Eerste dosis Rituximab werd gegeven op 20-03-2018.

Tabellen:

|  |
| --- |
|  |
| Tabel 1  Bohan en Peter criteria 1975 voor diagnose van dermatomyositis (1) |

|  |
| --- |
| 1. Symmetrische proximale  spierzwakte  2. Gestegen spierenzymen  3. Specifieke EMG-afwijkingen  4. Afwijkingen op spierbiopsie  5. Typische huiduitslag  Progressief over enkele weken tot maanden, met of zonder dysfagie en/of verzwakte ademhalingsspieren  CK, AST, LDH, aldolase  Korte, kleine polyfasische motoreenheden, fibrillaties, positieve scherpe golven, verhoogde insertionele irritabiliteit, repetitieve hoge frequentie ontladingen  Necrose, fagocytose, regeneratie, perifasciculaire spieratrofie, perivasculair ontstekingsinfiltraat  Eén van de typische DM-geassocieerde huidafwijkingen, o.a. heliotrope rash, gottronse papels |

|  |
| --- |
| Zo voldaan is aan de volgende criteria, is de diagnose van dermatomyositis   * Zeker: 5 + drie van 1-4 * Waarschijnlijk: 5 + twee van 1-4 * Mogelijk: 5 + één van 1-4 |

|  |
| --- |
|  |
| Tabel 2  EULAR/ACR classificatie criteria 2017 voor idiopatische inflammatoire myopathieën (7) |

Variabele

Leeftijd bij optreden van symptomen

≥18 jaar en < 40j

≥ 40 jaar

Spierzwakte

Symmetrisch, meestal progressief, van de bovenste ledematen

Symmetrisch, meestal progressief, van de onderste ledematen

Nekflexoren relatief zwakker dan nekextensoren

In de benen, proximale spieren relatief zwakker dan distale spieren

Huidmanifestaties

Heliotrope rash

Gottronse papels

Gottronse teken

Andere klinische manifestaties

Dysfagie of dismotiliteit van de slokdarm

Score-punten

Met spierbiopsie Zonder spierbiopsie

1,3 1,5

2,1 2,2

0,7 0,7

0,8 0,5

1,9 1,6

0,9 1,2

3,1 3,2

2,1 2,7

3,3 3,7

0,7 0,6

Laboratorium resultaten

Anti-Jo-1 antistoffen aanwezig

Verhoogde CK of LDH of ALT of AST

Spierbiopsie

Endomysiale infiltratie van mononucleaire cellen die de spiervezels omgeven, maar niet invaderen

Perimysiale en/of perivasculaire infiltratie van mononucleaire cellen

Perifasciculaire atrofie

|  |
| --- |
|  |
| Wanneer er geen betere verklaring is voor de symptomen, kan de patient bij een dergelijke score geclassificeerd worden als idiopatische inflammatoir myopathie:   * Zeker: score ≥ 7,5 zonder spierbiopsie, score ≥ 8,7 met spierbiopsie * Waarschijnlijk: score ≥5,5 zonder spierbiopsie, score ≥ 6,7 met spierbiopsie * Mogelijk: score ≥ 5,3 zonder spierbiopsie, score ≥ 6,5 met spierbiopsie |

Omrandde vacuolen

3,9 3,8

1,3 1,4

1,7

1,2

1,9

3,1

*\*CK = creatinine kinase, LDH = lactaat dehydrogenase, ALT= aspartaat aminotransferase, AST = alanine aminotransferase*

Literatuur

1. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. Muscle Nerve 2015;51:638–56.

2. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. Neurotherapeutics 2018;15:976–94.

3. Isak V, Jorizzo JL. Recent developments on treatment strategies and the prognosis of dermatomyositis: a review. J Dermatolog Treat 2018;29:450–9.

4. Pinal-Fernandez I, Ferrer-Fabregas B, Trallero-Araguas E, et al. Tumour TIF1 mutations and loss of heterozygosity related to cancer-associated myositis. Rheumatol (United Kingdom) 2018;57:388–96.

5. Chen FW, Zhou X, Egbert BM, Swetter SM, Sarin KY. Dermatomyositis associated with capecitabine in the setting of malignancy. J Am Acad Dermatol 2014;70.

6. Seidler AM, Gottlieb AB. Dermatomyositis induced by drug therapy: A review of case reports. J Am Acad Dermatol 2008;59:872–80.

7. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) 2017;69:2271–82.

8. Strowd LC, Jorizzo JL. Review of dermatomyositis: Establishing the diagnosis and treatment algorithm. J Dermatolog Treat 2013;24:418–21.

9. Van Gelder H, Wu KM, Gharibian N, et al. Acute Hemorrhagic Myositis in Inflammatory Myopathy and Review of the Literature. Case Rep Rheumatol 2014;2014:1–8.

10. Miwa Y, Muramatsu M, Takahashi R, et al. Dermatomyositis complicated with hemorrhagic shock of the iliopsoas muscle on both sides and the thigh muscle. Mod Rheumatol 2010;20:420–2.

11. Kwon KM, Lee JS, Kim YH. A case report of life-threatening acute dysphagia in dermatomyositis. Med (United States) 2018;97.

12. Nomura M, Watanabe T, Mikami H, et al. Adult dermatomyositis with severe polyneuropathy: Does neuromyositis exist. Neurol Sci 2010;31:373–6.

13. Hurliman E, Groth D, Wendelschafer-Crabb G, et al. Small-fibre neuropathy in a patient with dermatomyositis and severe scalp pruritus. Br J Dermatol 2017;176:209–11.

14. Mathis S, Magy L, Corcia P, et al. Simultaneous Combined Myositis, Inflammatory Polyneuropathy, and Overlap Myasthenic Syndrome. Case Rep Neurol Med 2016;2016:1–11.

15. Selva-O’Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Lancet Neurol 2018;17:816–28.

16. Oddis C V, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. Arthritis Rheum 2013;65:314–24.

17. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: A review. Rheumatol (United Kingdom) 2017;56.

18. Barsotti S, Cioffi E, Tripoli A, et al. The use of rituximab in idiopathic inflammatory myopathies: Description of a monocentric cohort and review of the literature. Reumatismo 2018;70:78–84.

19. Andersson H, Sem M, Lund MB, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1420–8.

20. Rider LG, Yip AL, Horkayne-Szakaly I, et al. Novel assessment tools to evaluate clinical and laboratory responses in a subset of patients enrolled in the Rituximab in Myositis trial. Clin Exp Rheumatol n.d.;32:689–96.