



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARTA FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

***ANTICORPO ANTI-MDA5 NA DERMATOMIOSITE E DOENÇA INTERSTICIAL
PULMONAR COM PNEUMOMEDIASTINO – CASO CLÍNICO***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA GONÇALO

DOUTORA JOANA CRUZ MATOS CALVÃO DA SILVA

FEVEREIRO/2020

***ANTICORPO ANTI-MDA5 NA DERMATOMIOSITE E DOENÇA INTERSTICIAL
PULMONAR COM PNEUMOMEDIASTINO – CASO CLÍNICO***

Marta Fernández Fernández¹, Maria Margarida Gonçalo^{2*}, Joana Cruz Matos Calvão da
Silva³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Serviço de Dermatologia e
Venereologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

³ Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra,
Portugal

*Autor correspondente:

Maria Margarida Gonçalo

Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

Praceta Prof Mota Pinto

3000-075 Coimbra

E-mail: mgoncalo@fmed.uc.pt

Resumo

Introdução: A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória idiopática, rara, que atinge maioritariamente os músculos extensores proximais e a pele. Em 70% dos casos é possível identificar autoanticorpos específicos de doença, sendo que diferentes autoanticorpos estão associados a diferentes manifestações clínicas e prognóstico.

Caso clínico: Doente do sexo feminino de 64 anos, com quadro de eritema heliotropo, sinal de Gottron, pápulas de Gottron, sinal do coldre, “mãos de mecânico”, eritema periungueal, artralguas de carácter inflamatório e fraqueza muscular proximal. Foi diagnosticada com dermatomiosite hipomiopática com positividade para o anticorpo anti-MDA5 associada a doença intersticial pulmonar (DIP) que respondeu bem à corticoterapia e micofenolato de mofetil. Recentemente, a DIP complicou com um pneumomediastino associado a enfisema subcutâneo, contudo com resolução favorável.

Conclusão: Este caso permite realçar a forte associação entre o autoanticorpo anti-MDA5, um padrão de lesões cutâneas característico (pápulas de Gottron inversas e ulceradas), a DIP e uma complicação grave desta, o pneumomediastino. A realização de mais estudos deve ser incentivada no que diz respeito aos biomarcadores e à evolução desta patologia, seu prognóstico e possíveis alvos terapêuticos.

Palavras-chave

Dermatomiosite; MDA5; Doença Intersticial Pulmonar; Pneumomediastino

Abstract

Introduction: Dermatomyositis is a rare idiopathic inflammatory myopathy that affects mostly the proximal extensor muscles and the skin. Disease specific autoantibodies are identified in 70% of the cases, and different autoantibodies are associated with different clinical presentations and prognosis.

Case report: A 64-year-old woman presented with heliotrope rash, inverted and ulcerated Gottron's papules, Gottron' and Holster sign, "mechanic hands", periungueal erythema, inflammatory arthritis and proximal muscle weakness. She was diagnosed with hypomyopathic dermatomyositis with positive anti-MDA5 antibody associated with interstitial lung disease (ILD) that were stabilized with oral steroids and, micophenolate mofetil. Recently, ILD complicated with a pneumomediastinum and subcutaneous emphysema, that had a favorable improvement with no changes in therapy.

Conclusion: This case highlights the strong association of some cutaneous symptoms and ILD in positive anti-MDA5 autoantibody patients and even the occurrence of pneumomediastinum which is a rare complication of ILD. Further studies should be encouraged with regard to biomarkers and the evolution of this pathology, its prognosis and possible therapeutic targets.

Keywords

Dermatomyositis; MDA5; Interstitial Lung Disease; Pneumomediastinum

Introdução

A dermatomiosite é uma miopatia inflamatória idiopática que atinge maioritariamente os músculos extensores proximais e a pele, podendo ainda atingir outros órgãos, tais como o coração e os pulmões. A sua patogénese aparenta estar relacionada com um processo imune desencadeado por fatores externos em doentes geneticamente predispostos.(1) Este processo imune inclui a produção de autoanticorpos específicos de doença, encontrados em 70% dos doentes com dermatomiosite, sendo que diferentes autoanticorpos estão associados a diferentes manifestações clínicas e prognóstico.(2)

Relata-se o caso de uma doente do sexo feminino de 64 anos, diagnosticada com dermatomiosite hipomiopática com positividade para o anticorpo anti-MDA5, associada a doença intersticial pulmonar (DIP) com complicações pouco habituais.

Dado que se trata de uma doença considerada relativamente rara em todo o mundo, cuja causa ainda é merecedora de investigação, nomeadamente quanto à associação entre os autoanticorpos presentes e a consequente evolução clínica e tratamento, torna-se relevante descrever e partilhar este caso clínico.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 64 anos, iniciou, no fim de fevereiro de 2018, quadro de prurido intenso periorbicular e nas mãos bilateralmente, artralguas de carácter inflamatório nas articulações distais das mãos, com rigidez matinal de 15 a 30 minutos e ainda fraqueza muscular proximal. Negou perda de peso, anorexia, outras queixas musculares ou osteoarticulares, dispneia ou tosse. Sem antecedentes pessoais de revelo, além de hipertensão arterial controlada com enalapril e varizes dos membros inferiores, e sem alergias medicamentosas.

Ao exame objetivo apresentava eritema violáceo e discreto edema palpebral, pápulas eritemato-descamativas nos cotovelos, joelhos, sobre as articulações interfalângicas proximais (IFP) e metacarpo-falângicas (MCF), e ainda poiquilodermia na zona do decote. O estudo complementar revelou leucopenia ($2,6 \cdot 10^9/L$) com neutropenia ($1,2 \cdot 10^9/L$) e trombocitopenia ($116 \cdot 10^9/L$), proteína C reativa e velocidade de sedimentação normais, elevação discreta das transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) 60 U/L (normal 15-40 U/L) e glutâmico-pirúvica (TGP) 54 U/L (normal 10-40 U/L), da lactato desidrogenase (LDH) 319 U/L, com creatinina quinase (CK) e aldolase normais, assim como a eletromiografia. O estudo da autoimunidade revelou anticorpos antinucleares (ANA) positivos, com anti-dsDNA negativos, mas com anticorpo anti-Ro52 e anti-MDA5 positivos em título baixo. Observou-se

hipergamaglobulinemia G (19,2 g/L, normal 7,0-16,0 g/L) que na imunofixação mostrou ser biclonal, sem alteração das outras classes de imunoglobulinas, e com biópsia medular normal, sugerindo o diagnóstico de MGUS (gamapatia monoclonal de significado indeterminado). Os exames de imagem para despistar patologia associada (ecografias abdomino-pélvica, endovaginal e tiroideia, mamografia, endoscopia digestiva alta, colonoscopia e ecocardiograma) foram negativos. A tomografia computadorizada (TC) torácica de alta resolução (Fig.1) mostrou várias imagens em vidro despolido de aspecto inflamatório nos lobos superior e médio e áreas compatíveis com fibrose nos segmentos basais de ambos os lobos inferiores, sugestivo de DIP, mas a gasometria e as provas de função respiratória foram normais. Perante lesões cutâneas que sugerem eritema heliotropo, sinal de Gottron e pápulas de Gottron, um discreto rebate muscular e autoanticorpos anti-MDA5 e anti-Ro52, foi colocada a hipótese de diagnóstico de dermatomiosite hipomiopática, e iniciou prednisolona oral 40mg/dia.



Figura 1 – TC torácica de alta resolução de abril de 2018; observam-se várias imagens em vidro despolido de aspecto inflamatório nos lobos superior e médio e áreas compatíveis com fibrose nos segmentos basais de ambos os lobos inferiores, sugestivo de DIP.

Apesar da melhoria da rigidez articular matinal, a partir de maio de 2018, surgiram queixas de cansaço fácil, sem dispneia ou tosse, mas com discretos ferveores subcrepitantes bibasais à auscultação pulmonar, aumento da aldolase (10,9 U/L) e agravamento das manifestações cutâneas. Às lesões previamente descritas associaram-se lesões purpúricas dolorosas, umas papulosas outras ulceradas, localizadas a nível das polpas digitais e face palmar e dorsal dos dedos e articulações interfalângicas distais (IFD) e IFPs. Coexistiam áreas de hiperqueratose com fissurações nas faces laterais e palmar dos dedos, sugerindo “mãos de mecânico” e eritema periungueal com hiperqueratose e hemorragia das cutículas (Fig.2). Nesta data adicionou-se hidroxiquina 400mg/dia e pentoxifilina 1200 mg/dia e creme de betametasona 2 aplicações/dia nas mãos.



Figura 2 - Lesões inflamatórias e purpúricas, algumas ulceradas e dolorosas, a nível das polpas digitais e face palmar e dorsal dos dedos e articulações IFD e IFPs, áreas de hiperqueratose com fissurações nas faces laterais e palmar dos dedos, sugerindo “mãos de mecânico” e eritema periungueal com hiperqueratose e hemorragia das cutículas.

Notou-se alguma melhoria das lesões cutâneas das mãos, contudo agravamento das lesões da face, persistência das queixas musculares e cansaço fácil. O estudo funcional respiratório, revelou síndrome restritivo ligeiro, com pequena diminuição da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCO) e a TC torácica de alta resolução mostrou

progressão da doença com áreas de fibrose sobretudo nas bases e formação de bronchiolectasias de tração (Fig. 3). Iniciou micofenolato de mofetil (MMF) 2gr/dia, com uma melhoria significativa dos sintomas cutâneos, desaparecimento das queixas musculares e diminuição progressiva das queixas respiratórias. Manteve o MMF sem efeitos adversos, a hidroxicloroquina, e diminuiu-se progressivamente a dose de prednisolona de 40mg para 10mg com bom controlo da doença.

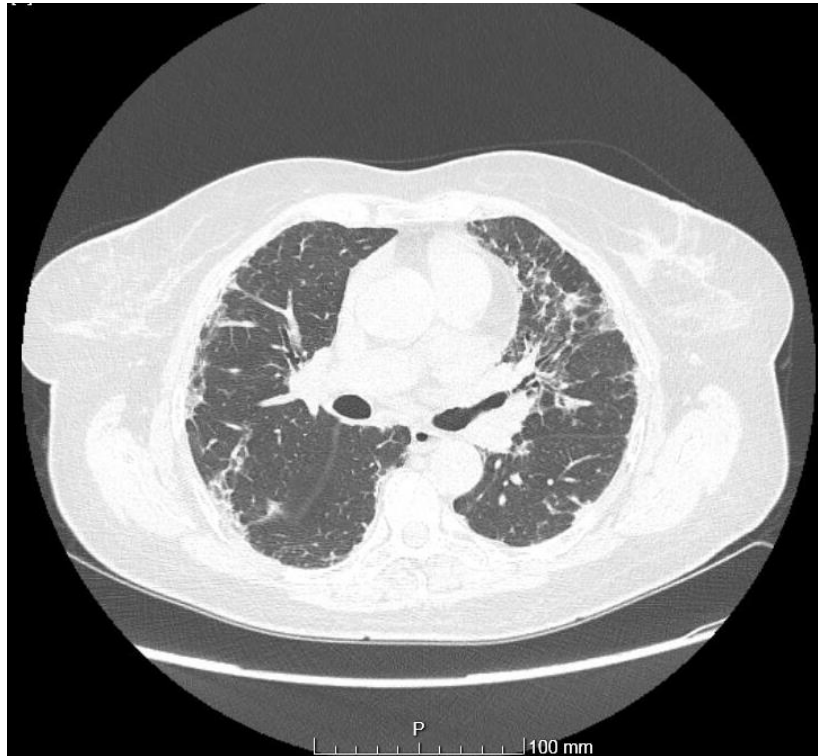


Figura 2 – TC torácica de alta resolução de março 2019 mostrando progressão da doença com áreas de fibrose sobretudo nas bases e formação de bronchiolectasias de tração.

Em outubro de 2019, uns dias após uma viagem de avião de 4 horas, foi observada de urgência por edema súbito e progressivo do pescoço e face, sem dispneia, mas com crepitação típica de enfisema subcutâneo. O estudo imagiológico mostrou pneumomediastino e extenso enfisema subcutâneo (Fig.4), o que motivou observação imediata pela cirurgia cardiotorácica, onde permaneceu 10 dias em repouso e vigilância, com resolução favorável.

Em janeiro 2020 mantém-se em tratamento com prednisolona 10 mg/dia, hidroxicloroquina 400mg/dia e MMF 2gr/dia, sem queixas pulmonares significativas mas com persistência das lesões das mãos, nomeadamente múltiplas pápulas de Gottron, telangiectasias periungueais e sulcos de Beau e, ainda, queixas de prurido na face e muito discretas queixas musculares, com um aumento da TGP (68 U/L) e da gama glutamil transferase 160 U/L mas negatização dos autoanticorpos anti-Ro52 e anti-MDA5 detetados em 2018.

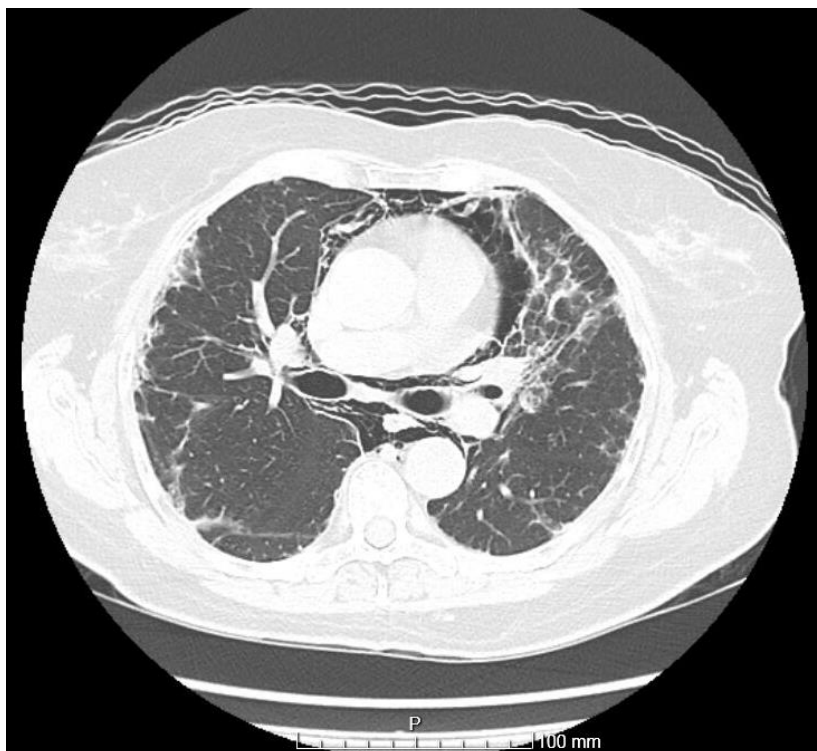


Figura 4 – TC torácica de alta resolução de outubro de 2019, com pneumomediastino e enfisema subcutâneo.

Discussão

A dermatomiosite é uma doença relativamente rara, com uma incidência de 2 a 8 por milhão, sendo que afeta as mulheres duas vezes mais que os homens. A idade média do diagnóstico tem uma distribuição bimodal, entre os 4 e 14 anos (dermatomiosite juvenil) e entre os 40 e 60 anos (dermatomiosite do adulto).(3) O início desta doença pode ser agudo ou insidioso,(4) geralmente com aparecimento de lesões cutâneas e fraqueza muscular proximal, denominando-se, assim, dermatomiosite clássica.(1) No entanto, podemos apenas encontrar manifestações cutâneas, sem evidência clínica ou laboratorial de envolvimento muscular, ou apenas com evidência laboratorial, sendo assim designadas de dermatomiosite amiopática e hipomiopática, respetivamente. Por este motivo, estas formas de apresentação têm sido recentemente denominadas *skin predominant dermatomyositis*.(4,5) Os critérios de diagnóstico de Bohan e Peter, apesar da elevada especificidade e sensibilidade no diagnóstico da dermatomiosite clássica, exigem alterações musculares, excluindo assim casos de apresentação maioritariamente cutânea.(4) Porém, em 2017, a EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology) propôs novos critérios de classificação para as miopatias inflamatórias, de forma a incluir estas formas de dermatomiosite, mas que ainda não abrangem cerca de 25% dos doentes com dermatomiosite amiopática. Desta forma, existe uma necessidade em continuar os estudos e

procurar novas ferramentas que permitam aumentar a sensibilidade e especificidade dos atuais critérios, podendo ser uma delas a inclusão dos autoanticorpos.(5)

Esta patologia é comumente caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos que ajudam no diagnóstico, mas que, por estarem associados a diferentes fenótipos da doença, também fornecem informação quanto ao seu prognóstico e possíveis comorbidades.(4,5) Uns são autoanticorpos associados às miosites, tais como os anticorpos anti-dsDNA, anti-Ro52 e anti-PM-Scl outros são autoanticorpos específicos de miosite apenas encontrados nas miopatias inflamatórias, sendo os mais recentes os anti-MDA5, anti-TIF1, anti-NXP2 e anti-SAE.(2) O autoanticorpo *anti-melanoma differentiation-associated gene 5* (anti-MDA5), anteriormente designado anti-CADM140, foi descrito pela primeira vez em 2005. O MDA5 é um recetor citoplasmático tipo RIG-1 (retinoic acid-inducible gene 1-like receptor), envolvido na resposta imune antiviral que desencadeia a produção de interferão tipo I (IFN1) e citocinas inflamatórias.(6) Esta função antiviral do MDA5 sustenta a hipótese de que o evento desencadeante na patogénese da dermatomiosite possa ser uma infeção viral.(7) Os anticorpos anti-MDA5 estão presentes em 10 a 30% dos doentes com dermatomiosite, a maioria com formas predominantemente cutâneas, e estão também associados a um maior risco de desenvolver DIP que, em alguns casos, pode ser rapidamente progressiva, constituindo este o principal fator de mau prognóstico nestes doentes.(3,8) Estes autoanticorpos anti-MDA5 não se associam a outros autoanticorpos específicos, o que sugere que esta resposta imune específica esteja diretamente relacionada com este subtipo de dermatomiosite. Ainda, os níveis séricos de anti-MDA5 correlacionam-se com a atividade da doença, podendo tornar-se negativos em doentes em remissão. Desta forma, poderão ser usados como biomarcadores de doença, permitindo monitorizar a resposta terapêutica e prever recaídas.(7)

Os doentes com autoanticorpos anti-MDA5, para além de apresentarem manifestações cutâneas típicas de dermatomiosite clássica, apresentam outras alterações distintas típicas deste autoanticorpo, algumas delas consequentes ao desenvolvimento de vasculopatia cutânea.(3) Estas incluem ulcerações cutâneas, paniculite, pápulas palmares dolorosas (designadas de pápulas de Gottron inversas que tendem a evoluir para lesões ulceradas necróticas), erosões orais recorrentes, alopecia difusa e mãos de mecânico.(2,3,7,8) Algumas destas manifestações encontram-se presentes no caso referido. As lesões mais características e frequentemente associadas ao autoanticorpo anti-MDA5, as ulcerações cutâneas sobre as pápulas de Gottron, na região periungueal e polpas digitais, ocorrem em 82% dos doentes anti-MDA5 positivos e podem evoluir para amputações digitais por gangrena ou osteomielite.(7,9) Ainda, a presença destas úlceras aumenta o risco de DIP nos doentes MDA5 positivos (1,2,4,7) que, além das manifestações cutâneas, referem

frequentemente artralguas e artrite, tipicamente simétrica, das pequenas articulações das mãos, fadiga, febre e outros sintomas constitucionais inespecíficos.(7,8)

As principais enzimas musculares que se detetam no sangue periférico são a CK e a aldolase, mas a TGO, TGP e LDH também se encontram elevadas, como tradução do dano muscular.(1) No entanto, a miosite tem uma menor expressão quando o autoanticorpo anti-MDA5 é positivo (66%), comparativamente a doentes negativos para este autoanticorpo (81%).(7,10) Uma possível causa desta diferença poderá ser a presença de óxido nítrico sintase 2 (NOS2) nas fibras musculares, parecendo ter um papel protetor na recuperação de tecido muscular danificado. Tal facto poderá ser importante no surgimento de novas estratégias terapêuticas em doentes que apresentem miopatia.(9)

Neste caso clínico as manifestações cutâneas e musculares, ainda que associadas a discretas alterações laboratoriais, permitiram o diagnóstico de dermatomiosite hipomiopática ou *Skin predominant dermatomyositis*. A expressão clínica (pápulas de Gottron inversas e ulceradas, “mãos de mecânico” e doença pulmonar) é aquela habitualmente associada ao autoanticorpo anti-MDA5.(1,3,7) A doente apresentou ainda positividade para o anticorpo anti-Ro52, um autoanticorpo associado às miosites que surge frequentemente associado a outros autoanticorpos específicos de miosite, nomeadamente o anti-MDA5. Apesar de não se conhecer o papel do anti-Ro52 na severidade do atingimento muscular, sabe-se que, em associação ao MDA5, confere pior prognóstico, sobretudo devido à DIP.(8)

A DIP pode apresentar-se desde uma forma aguda, rapidamente progressiva, resistente ao tratamento e potencialmente fatal, até uma forma crónica sem evolução significativa, inclusive sem tratamento.(9) Tosse seca e dispneia progressiva são os sintomas geralmente associados.(1). A prevalência da DIP na dermatomiosite anti-MDA5 positiva estima-se entre 42%-100%, superior à prevalência da dermatomiosite clássica. Devido à elevada prevalência de DIP na dermatomiosite, principalmente nos doentes com anti-MDA5, todos os doentes devem ser estudados. O exame complementar de imagem com elevada sensibilidade na deteção de DIP é a TC de alta resolução do tórax onde é possível observar fibrose e opacidades em vidro despolido, como resultado da inflamação e fibrose do parênquima pulmonar. O estudo funcional respiratório mostra habitualmente um padrão restritivo e uma diminuição da DLCO.(7) Neste caso, a doente apresentou alterações na TC torácica de alta resolução e no estudo funcional respiratório com a DLCO, compatíveis com o diagnóstico de DIP. Como complicação, desenvolveu um pneumomediastino seguido de enfisema subcutâneo. O pneumomediastino surge por rotura dos alvéolos devido à elevada pressão intra-alveolar na presença de DIP e vasculite pulmonar ou paredes alveolares enfraquecidas por corticosteróides (11) e ocorre, em particular, na dermatomiosite amiopática

e nos doentes com autoanticorpos anti-MDA5, sendo a incidência de 15.06%.(11,12) Indica frequentemente uma exacerbação da doença original e uma maior probabilidade de um resultado fatal.(12) No presente caso a viagem de avião pode ter sido o fator precipitante para a rotura de bronquiolectasias observadas na TC prévia, pois nesta data não houve agravamento significativo da doença pulmonar, ainda que tenha ocorrido ligeira elevação das enzimas musculares.

Devido à variabilidade fenotípica existente nos doentes com dermatomiosite anti-MDA5, existe a necessidade de identificar novos biomarcadores capazes de prever a evolução da doença.(13) Um estudo recente demonstrou que níveis séricos de quitotriosidase ≥ 23.5 ng/ml, ferritina ≥ 800 ng/ml e Krebs von den Lungen-6 (KL-6) ≥ 720 U/ml estão significativamente associados a mau prognóstico em doentes com dermatomiosite anti-MDA5 e DIP. Particularmente, a quitotriosidase poderia ser um alvo terapêutico da fibrose pulmonar.(14) Outros estudos apontam também os níveis séricos elevados do autoanticorpo anti-MDA5, a proteína 1 do tipo quitinase-3 (YKL-40), citocinas, como IL-6, IL-8 e IL-10, assim como baixa contagem de linfócitos periféricos, gradiente de oxigénio alvéolo-arterial elevado e ulcerações cutâneas como fatores de mau prognóstico para a DIP rapidamente progressiva em doentes com dermatomiosite.(13)

O tratamento da dermatomiosite anti-MDA5 deve ser adaptado atendendo ao grau de severidade da doença e a presença ou ausência de manifestações sistémicas. O *gold standard* inicial para o tratamento da dermatomiosite com miopatia são os corticosteróides sistémicos, como utilizado no caso desta doente. Estes devem ser reduzidos gradualmente, sendo que, em termos gerais, a doença fica controlada 2 a 4 semanas após o início do tratamento.(1) Contudo, se não há controlo da doença ou as manifestações cutâneas persistem apesar do controlo da miopatia, podem associar-se antimaláricos e/ou agentes poupadores de corticosteróides,(15) como foi o caso desta doente em que se associou à prednisolona, hidroxicloroquina e MMF, respetivamente. O MMF é um agente poupador de corticosteróide e imunomodulador particularmente útil na dermatomiosite anti-MDA5, uma vez que reduz a expressão de citocinas pró-fibróticas, atenuando, em consequência, a progressão da DIP.(7,15) No caso descrito foi ainda associada pentoxifilina, visto que terapêuticas auxiliares destinadas a melhorar a vasculopatia subjacente, bem como a circulação periférica, parecem melhorar a cicatrização de úlceras cutâneas.(7) As imunoglobulinas intravenosas, o rituximab, o metotrexato e a ciclosporina constituem terapêuticas alternativas disponíveis.(1,7) É de grande relevo que o tratamento seja iniciado o mais precocemente possível, pois mesmo já existindo DIP aquando do diagnóstico, a evolução dos danos pulmonares pode ser reduzida e até reverter com uma intervenção agressiva.(7)

Conclusão

Este caso realça a importância da pesquisa dos autoanticorpos específicos ou associados às miosites que, para além de apresentarem diferentes associações às manifestações clínicas e implicações prognósticas, permitem adaptar a abordagem diagnóstica e terapêutica. Existe uma forte associação a certas manifestações cutâneas e DIP nos doentes com o autoanticorpo anti-MDA5, sendo importante destacar neste caso a ocorrência do pneumomediastino, que se trata de uma complicação rara da DIP. Desta forma, deve ser incentivada a realização de mais estudos, no que diz respeito aos biomarcadores e à evolução desta patologia, seu prognóstico e possíveis alvos terapêuticos. Por fim, o conhecimento desta patologia, dadas as múltiplas formas de apresentação possíveis, não é apenas relevante para a Dermatologia, como também para outras especialidades, como a Reumatologia e Pneumologia, que poderão ser o primeiro contacto destes doentes com o médico, bem como estabelecer o elo de ligação com a Dermatologia.

Consentimento Informado

O termo de consentimento informado foi lido e assinado pela própria doente.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Maria Margarida Gonçalo e à Doutora Joana Calvão da Silva pela disponibilidade e colaboração demonstradas ao longo da elaboração deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Jorizzo J, Vleugels R. Dermatomyositis. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier Inc; 2018. p. 681–92.
2. Calvão J, Rafael A, Azeiteiro I, Gonçalo M. A Importância dos Novos Autoanticorpos Específicos da Dermatomiosite. *J Port Soc Dermatology Venereol*. 2019;77(January):15–24.
3. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis Part I: Clinical Features and Pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;82(2):267–81.
4. Alves F, Gonçalo M. Suspected inflammatory rheumatic diseases in patients presenting with skin rashes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2019;33(4):101440. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101440>
5. Concha JSS, Tarazi M, Kushner CJ, Gaffney RG, Werth VP. The diagnosis and classification of amyopathic dermatomyositis: a historical review and assessment of existing criteria. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1001–8.
6. Motegi S-I, Sekiguchi A, Toki S, Kishi C, Endo Y, Yasuda M, et al. Clinical features and poor prognostic factors of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease. *Eur J Dermatol*. 2019;29(October):511–7.
7. Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):776–85.
8. Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, Giudizi MG, Cammelli D, Parronchi P. Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clin Mol Allergy*. 2018;16(1):1–17.
9. Sontheimer RD. MDA5 autoantibody-another indicator of clinical diversity in dermatomyositis. *Ann Transl Med*. 2017;5(7):1–11.
10. Temmoku J, Sato S, Fujita Y, Asano T, Suzuki E, Kanno T, et al. Clinical significance of myositis-specific autoantibody profiles in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. 2019;20(November 2018).
11. Yamaguchi K, Yamaguchi A, Itai M, Kashiwagi C, Takehara K, Aoki S, et al. Clinical features of patients with anti-melanoma differentiation-associated gene-5 antibody-positive dermatomyositis complicated by spontaneous pneumomediastinum. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3443–50.

12. Zhou M, Ye Y, Yan N, Lian X, Bao C, Guo Q. Noninvasive positive pressure ventilator deteriorates the outcome of pneumomediastinum in anti-MDA5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol*. 2020;5.
13. Jiang L, Wang Y, Peng Q, Shu X, Wang G, Wu X. Serum YKL-40 level is associated with severity of interstitial lung disease and poor prognosis in dermatomyositis with anti-MDA5 antibody. *Clin Rheumatol*. 2019;38(6):1655–63.
14. Fujisawa T, Hozumi H, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, et al. Clinical significance of serum chitotriosidase level in Anti-MDA5 antibody–positive dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2019;46(8):935–42.
15. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis Part 2: Diagnosis and Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2019;82(2):283–96.