

Síndrome antisintetasa: diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento. La evidencia hasta ahora

Antisynthetase syndrome. Diagnosis, clinical manifestations and treatment. The evidence so far.

Gonzalo Alemán-Fernández del Campo,¹ Pablo Alagón-Fernández del Campo²

Resumen

En 1992 se propuso por primera vez el concepto de síndrome antisintetasa, una enfermedad autoinmunitaria incluida entre las miopatías inflamatorias. Se caracteriza por enfermedad pulmonar intersticial, artritis no erosiva, miositis, síndrome de Raynaud, fiebre de origen desconocido y manos de mecánico. Hay 10 anticuerpos antisintetasa conocidos, el anti-Jo-1 es el más común. Desde 1975 se establecieron criterios para clasificar las miopatías inflamatorias, pero en 2010 Connors y su grupo publicaron los criterios para el diagnóstico del síndrome antisintetasa. En la actualidad deben cumplirse criterios específicos de anticuerpos, hallazgos clínicos y enfermedad muscular para el diagnóstico del síndrome antisintetasa, considerada una enfermedad diferente a la dermatomiositis y la polimiositis. Se ha informado que los hallazgos clínicos diferirán entre pacientes según el tipo de anticuerpo presente o positivo. No existe un consenso internacional ni ensayos con distribución al azar para el tratamiento de pacientes con síndrome antisintetasa, pero existen reportes de casos con resultados positivos en pacientes tratados con diferentes fármacos inmunomoduladores.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antisintetasa; miopatías inflamatorias; dermatomiositis; fármacos inmunomoduladores.

Abstract

In 1992, the concept of antisynthetase syndrome was proposed for the first time, an autoimmune disease included on the inflammatory myopathies. It is characterized by interstitial lung disease, non-erosive arthritis, myositis, Raynaud syndrome, fever of unknown origin and mechanic's hands. There are 10 known antisynthetase antibodies, anti-Jo-1 is the most prevalent. Since 1975, criteria to classify the inflammatory myopathies were established, but in 2010 the criteria for the diagnosis of antisynthetase syndrome were published by Connors et al. At present, specific antibodies, clinical findings and muscle disease criteria need to be met for the diagnosis of antisynthetase syndrome, considered a different disease than dermatomyositis and polymyositis. It has been reported that clinical findings will differ among patients according to the type of antibody present or positive. There are no international consensus nor randomized trials for the management of patients with antisynthetase syndrome, but there are case reports of positive outcomes in patients treated with different immunomodulatory drugs.

KEYWORDS: Antisynthetase syndrome; Inflammatory myopathies; Dermatomyositis; Immunomodulatory drugs.

¹ Hospital Santa Coleta, Ciudad de México, México.

² Universidad Anáhuac México Campus Norte, Estado de México, México.

Recibido: 10 de junio 2020

Aceptado: 4 de octubre 2020

Correspondencia

Gonzalo Alemán Fernández del Campo G,
gafcreumatologia@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Alemán-Fernández del Campo G, Alagón-Fernández del Campo P. Síndrome antisintetasa: diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento. La evidencia hasta ahora. Med Int Méx 2022; 38 (4): 840-846.



ANTECEDENTES

La primera caracterización del síndrome antisintetasa la hizo Marguerite y su grupo al describir un grupo de pacientes con miositis, enfermedad pulmonar inflamatoria, artritis, fenómeno de Raynaud, cambios cutáneos de esclerodermia, queratoconjuntivitis sicca, elevación de enzimas hepáticas y calcificaciones de tejidos blandos, asociados con la existencia de autoanticuerpos contra enzimas sintetasa aminoacil-tARN, que catalizan la unión de aminoácidos al ARN de transferencia afín.¹ Se conocen 10 anticuerpos anti-sintetasa: anti-histidina (anti-Jo-1), anti-treonina (anti-PL-7), anti-alanina (anti-PL-12), anti-glicina (anti-EJ), anti-isoleucina (anti-OJ), anti-asparagina (anti-KS), anti-fenilalanina (anti-Zo), anti-tirosina (anti-YRS), anti-glutamina (anti-JS), anti-lisina (anti-SC), de los que el más común es anti-Jo-1.² Los anticuerpos antisintetasa se describieron originalmente en el contexto de miopatías inflamatorias (dermatomiositis-polimiositis), pero en 1992 se propuso el término síndrome anti-sintetasa, englobando miositis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fiebre, fenómeno de Raynaud, artritis y manos de mecánico.³

En 1975 Peter y Bohan establecieron criterios para el diagnóstico de dermatomiositis y polimiositis con base en resultados de biopsia muscular, electromiografía, análisis serológico y hallazgos a la exploración física. Durante décadas estos criterios sirvieron para clasificar a las miopatías inflamatorias, pero en 2010 se establecieron criterios para el diagnóstico de síndrome anti-sintetasa. Recientemente se propusieron nuevos sistemas de clasificación en las miopatías inflamatorias, enfocándose en la existencia de anticuerpos específicos, manifestaciones clínicas y afección muscular, donde se considera al síndrome antisintetasa un padecimiento específico diferente de la dermatomiositis y la polimiositis.^{4,5,6} En esta revisión abordamos la clasificación, diagnóstico, asociaciones clí-

nicas con anticuerpos específicos, pronóstico y tratamiento del síndrome antisintetasa.

DIAGNÓSTICO

Connors y colaboradores

Requieren la existencia de un anticuerpo anti-sintetasa (por ejemplo, anti-Jo-1, anti-EJ), además de una o más de las siguientes características clínicas: fenómeno de Raynaud, artritis, enfermedad pulmonar intersticial, fiebre (no atribuible a alguna otra causa) y manos de mecánico (engrosamiento y agrietamiento de la piel de las manos, particularmente en la punta de los dedos).⁷

Solomon y colaboradores

Propusieron criterios de clasificación que dan la misma importancia a la existencia de enfermedad pulmonar intersticial y miositis. Requieren la existencia de algún anticuerpo antisintetasa más dos criterios mayores, o un criterio mayor más dos menores.⁸

- Criterios mayores:

1. Enfermedad pulmonar intersticial (no explicada por exposición ambiental, ocupacional o drogas y no asociada con ninguna enfermedad subyacente).
2. Polimiositis o dermatomiositis de acuerdo con los criterios de Bohan y Peter.^{9,10}

- Criterios menores:

3. Artritis.
4. Fenómeno de Raynaud.
5. Manos de mecánico.

Estos criterios (Connors y Solomon) fueron evaluados recientemente por Greco y su grupo en pacientes con sospecha de síndrome antisintetasa o con miositis asociada con anticuerpos antisintetasa. Sugieren utilizar los criterios de Connors como tamizaje y consideran los criterios de Solomon como el patrón de referencia para el diagnóstico. También encontraron asociación con la existencia de enfermedad pulmonar intersticial o manos de mecánico y el cumplimiento de los criterios de Solomon.¹¹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANTICUERPOS

Anticuerpos anti-Jo-1

En la cohorte más grande hasta el momento de pacientes con síndrome antisintetasa y anticuerpos anti-Jo-1 positivos (n = 225) se encontró que la manifestación más común al inicio del padecimiento fue la artritis (64.5%), del tipo poliarticular simétrica, la miositis ya sea clásica o hipomiotópica (elevación de enzimas musculares, sin debilidad muscular clínica) fue la segunda manifestación más prevalente (55.5%) y en tercer lugar la enfermedad pulmonar intersticial que afectó a aproximadamente la mitad de los pacientes, menos de un tercio de los pacientes manifestó fiebre, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud al inicio. La edad media de aparición fue de 53 años. La manifestación completa del síndrome (artritis, miositis y enfermedad pulmonar intersticial) al inicio fue del 19.5%. La mitad de los pacientes solo tuvo una manifestación al inicio, la más común fue la artritis (49%), seguida por enfermedad pulmonar intersticial y miositis (25.5% cada una), el resto de la manifestación (31.5% del total de formas incompletas) tuvieron: artritis y miositis (39.5% de este subgrupo), artritis y enfermedad pulmonar intersticial (25% de este subgrupo), enfermedad pulmonar intersticial y miositis (35.5% de este subgrupo), también la positiv-

dad de anti-Ro fue más frecuente en las formas completas que en las incompletas ($p = 0.026$). La existencia de factor reumatoide-IgM (IgM-FR) y anticuerpos contra péptidos citrulinados (APCC) se asoció con erosiones. La existencia de una sola manifestación fue el principal factor de riesgo de progresión del patrón clínico.¹² Debido a la alta prevalencia de poliartritis simétrica aislada al inicio del padecimiento, el mismo grupo sugiere que todos los pacientes con poliartritis sean evaluados para la existencia de anticuerpos anti-Jo-1, aunque el diagnóstico de artritis reumatoide sea más probable.¹³ También se ha sugerido seguir con atención a los pacientes con poliartritis y fenómeno de Reynaud en espera de progresión al síndrome completo.¹⁴ Otra cohorte grande española demostró que los anticuerpos más comúnmente asociados con Jo-1 son los anti-Ro, tanto anti-Ro/SSA como anti-Ro52, y su positividad se asoció con artritis y fenómeno de Raynaud, y la poliartritis fue el signo aislado más común.¹⁵ En cuanto a la afección pulmonar, Marie y su grupo analizaron retrospectivamente a 91 pacientes anti-Jo-1 positivos, el 72.5% tuvo enfermedad pulmonar intersticial, el principal patrón tomográfico fue la neumonía intersticial no específica, seguida por neumonía intersticial usual y neumonía criptogénica organizada; se realizó biopsia pulmonar a 22 pacientes, la mitad de éstos tuvo neumonía intersticial no específica, seis tuvieron neumonía criptogénica organizada y cinco neumonía intersticial usual. Casi el 60% de los pacientes mostró alivio de los síntomas pulmonares después de iniciado el tratamiento.¹⁶ El patrón tomográfico de neumonía intersticial no específica es el predominante en pacientes anti-Jo-1 positivos.^{17,18}

Anticuerpos anti-PL7/PL12

En un análisis retrospectivo de 18 pacientes con síndrome antisintetasa positivos para anti-PL7, dos tercios de los pacientes tuvieron artritis y miositis, un poco más de la mitad manifestó



enfermedad pulmonar intersticial, la mitad de los pacientes tuvieron derrame pericárdico sin otra causa subyacente;¹⁹ esta asociación con derrame pericárdico la corroboró el estudio de Shi y su grupo; además, demostró asociación entre la coexistencia de anti-Ro52 y anti-PL7 con enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva.²⁰ Se ha sugerido que la existencia de anti-PL7 pueda ser un marcador de resistencia al tratamiento con esteroides y la necesidad de administración concomitante de inmunosupresores.²¹ También se ha encontrado una prevalencia alta de síntomas constitucionales en pacientes anti-PL7 positivos.²² En otro estudio retrospectivo de 31 pacientes positivos a anti-PL12, las manifestaciones más frecuentes fueron: enfermedad pulmonar intersticial (90%), artralgia-artritis (58%), fenómeno de Reynaud (65%), miositis (52%); casi la mitad de los pacientes tuvo fiebre y solo 5 pacientes (16%) manifestaron manos de mecánico. En cuanto a las características radiológicas, a 15 pacientes se les hizo tomografía de alta resolución, el engrosamiento septal fue el hallazgo más común (73%), seguido por bronquiectasias de tracción (59%), panal de abeja (41%) y opacidades en vidrio despulido (36%). Se realizó biopsia pulmonar en seis pacientes, que evidenció neumonía intersticial usual en cuatro pacientes y neumonía intersticial no específica en dos.²³ Otra cohorte sugiere una menor prevalencia de miositis, pero con mayor severidad en pacientes anti-PL12 positivos.²⁴ Los mismos autores compararon las características clínicas de pacientes con síndrome antisintetasa positivos a anti-Jo-1 y los positivos a anti-PL7/PL12, encontraron que la afección muscular y articular fue menor en estos últimos, pero mayor afección gastrointestinal y peor pronóstico en enfermedad pulmonar intersticial.²⁵

Anticuerpos anti-EJ, anti-KS, anti-OJ

Hamaguchi y su grupo analizaron 166 pacientes positivos para anticuerpos antisintetasa, en-

contrando anticuerpos anti-EJ en 38 pacientes (23%), anti-KS en 13 (8%) y anti-OJ en 8 (5%); encontraron una estrecha asociación entre enfermedad pulmonar intersticial y la existencia de anticuerpos anti-KS y anti-OJ, la mayoría parte de estos pacientes tuvo EPI como primera y única manifestación, además de poca asociación con miositis en estos dos grupos. Al término del seguimiento, el 55% de los pacientes positivos a anti-EJ tenían afección muscular y el 97% enfermedad pulmonar intersticial.²⁶ En contraste con este estudio está el de Noguchi y colaboradores, quienes encontraron asociación entre anti-OJ y afección muscular severa.²⁷ Los pacientes anti-EJ positivos parecen tener un patrón de afección pulmonar intersticial en zonas medias y bajas y bronquiectasias de retracción con densidades reticulares subpleurales.^{28,29} En pacientes anti-KS positivos el patrón tomográfico encontrado es de neumonía intersticial usual.³⁰ En cuanto a la detección de anti-OJ la técnica más efectiva es la inmunoprecipitación, la utilización de otros métodos puede llevar a errores y a menor detección del anticuerpo, lo que podría explicar su baja prevalencia.³¹

Capilaroscopia en síndrome antisintetasa

En el único estudio multicéntrico de los hallazgos capilaroscópicos en síndrome antisintetasa se analizaron imágenes de 190 pacientes, se observaron capilares gigantes (diámetro de la ramificación mayor o igual a 50 micrómetros) y zonas avasculares (distancia intercapilar mayor a 500 micrómetros) solo en el grupo de SA en comparación con los controles; los capilares ramificados fueron más comunes en el grupo de SA (49.5 vs 6.7%, $p < 0.005$) y no hubo diferencia significativa en cuanto a microhemorragias. El 35.3% de los pacientes en el grupo de SA tuvieron un patrón tipo esclerodermia (*SSc-like*), el 73.8% de estos pacientes tenían capilares gigantes y ramificados. La existencia de por lo menos una anomalía en la videocapilarosco-

pia se asoció con la existencia de anticuerpos anti-Jo-1 y enfermedad pulmonar intersticial.³² En otro estudio pequeño (n = 12) no se encontró relación con la existencia de capilares gigantes, ni desorganización vascular en SA.³³

Anticuerpos anticitoplásmicos

Un estudio retrospectivo de la universidad de Pittsburg, Estados Unidos, sugiere la utilización de anticuerpos anticitoplásmicos como tamizaje en pacientes con sospecha de síndrome antisintetasa cuando los anticuerpos antinucleares son negativos, o en combinación; esto aumenta la sensibilidad hasta un 90%, pero la especificidad baja hasta el 0.4%. La positividad de anticuerpos anticitoplásmicos fue más acentuada en pacientes con anticuerpos distintos a anti-Jo-1 (PL-12, PL-7, etc.).³⁴

TRATAMIENTO

El tratamiento de las miopatías inflamatorias y del síndrome antisintetasa no tiene consenso internacional y no se han llevado al cabo estudios con distribución al azar; series de caso han demostrado la efectividad de la administración de corticosteroides (0.5-1 mg/kg al día de prednisona o equivalente) y fármacos inmunosupresores.^{35,36} En el caso del síndrome antisintetasa un metanálisis reciente reportó efectividad en la enfermedad pulmonar intersticial asociada con miopatías inflamatorias de más del 80% con la administración únicamente de corticosteroides.³⁷ En una cohorte longitudinal grande se demostró la efectividad de metotrexato y de azatioprina en el manejo de la miopatía asociada con síndrome antisintetasa, la mayoría de los pacientes eran positivos a anti-JO-1. No hubo diferencia significativa en los eventos adversos, ambos tienen capacidad ahorradora de esteroide similar. Los principales efectos adversos fueron elevación de enzimas hepáticas (17% AZA vs 12% MTX), alteraciones gastrointestinales (10%

AZA vs 7% MTX), leucopenia (4% AZA vs 2% MTX), pancitopenia (2% AZA vs 1% MTX); se reportó un caso de pneumonitis asociada con metotrexato, que remitió al suspender el medicamento.³⁸ También se ha comparado azatioprina con micofenolato de mofetil que, al parecer, tienen efectividad comparable en EPI asociada con miositis, aunque la azatioprina parecer ser mejor ahorrador de esteroide a largo plazo.³⁹ Otra cohorte de miositis analizó de manera dirigida a 15 pacientes positivos para anticuerpos antisintetasa (13 positivos a anti-Jo-1 y 2 a anti-PL-12) y EPI tratados con inhibidores de calcineurina (ciclosporina 2-5 mg/kg y tacrolimus 0.075 mg/kg), 11 de estos pacientes eran resistentes a corticosteroides y por lo menos un inmunosupresor. Se encontró que 6 pacientes mostraron mejoría en las pruebas de función pulmonar (aumento mayor o igual al 10% en la capacidad vital forzada), 7 se estabilizaron y 2 se deterioraron. Un paciente tuvo efectos adversos gastrointestinales con tacrolimus y se cambió a ciclosporina sin más eventos adversos.⁴⁰ Otra cohorte española analizó 18 pacientes con SA y EPI resistente a corticosteroides, todos los pacientes mostraron alivio de los síntomas respiratorios al año de tratamiento, con mejoría significativa en la capacidad vital forzada, la mayoría pudo reducir la dosis de corticosteroide, los efectos adversos más comunes fueron hipertensión arterial y elevación de creatinina.⁴¹ Series de casos sugieren la efectividad de anticuerpos monoclonales como rituximab en el tratamiento de la EPI resistente asociada con SA, pero se requieren estudios con distribución al azar para corroborarlo.⁴²⁻⁴⁵

CONCLUSIONES

El síndrome antisintetasa es una afección poco frecuente con alta morbilidad, pero con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, por lo que debemos estar familiarizados con sus diversas manifestaciones clínicas, anticuerpos asociados y criterios diagnósticos. Las opciones terapéuticas

siguen siendo los corticosteroides y los fármacos inmunomoduladores, pero mientras se conozca con mayor profundidad la fisiopatología, se podrán establecer tratamientos dirigidos.

REFERENCIAS

1. Marguerite C, Bunn C, Beynon H, Bernstein R, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990; 77: 1019-1038. doi: 10.1093/qjmed/77.1.1019.
2. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome. *Clin Pulm Med* 2016; 23: 218-226. doi: 10.1097/CPM.0000000000000171.
3. Targoff IN. Autoantibodies in polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18 (2): 455-82.
4. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, et al. Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific autoantibodies. *JAMA Neurol* 2018; 75 (12): 1528-1537. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.2598.
5. Shigeaki S, Akinori U, Norihiro S, Ichizo N. Integrated diagnosis Project for inflammatory myopathies: an association between autoantibodies and muscle pathology. *Autoimmun Rev* 2017; 16 (7): 693-700. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.003.
6. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel H-H, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2017; 43 (1): 62-81. doi: 10.1111/nan.12380.
7. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff S. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010; 138: 1464-1474. doi: 10.1378/chest.10-0180.
8. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol* 2011; 37: 100-109. doi: 10.1590/s1806-37132011000100015.
9. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-347. doi: 10.1056/NEJM197502132920706.
10. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403-407. doi: 10.1056/NEJM197502202920807.
11. Greco M, García de Yébenes MJ, Alarcón I, et al. AB0656 Antisynthetase syndrome: clinical value of Solomo's and Connor's diagnosis criteria. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1789.
12. Cavagna L, Nuño L, Sciré CA, Govoni M, et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome: *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (32): e1144. doi: 10.1097/MD.0000000000001144.
13. Cavagna L, Nuño L, Sciré CA, Govoni M. Serum Jo-1 autoantibody and isolated arthritis in the antisynthetase syndrome: review of the literature and report of the experience of AENEAS collaborative group. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52 (1): 71-80. doi: 10.1007/s12016-016-8528-9.
14. Lefèvre G, Meyer A, Launay D, Machelart I, et al. Seronegative polyarthritis revealing antisynthetase syndrome: a multicenter study of 40 patients. *Rheumatology* 2015; 54: 927-932. doi: 10.1093/rheumatology/keu404.
15. Tallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburo A, García-Hernández FJ, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46 (2): 225-231. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.011.
16. Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65 (5): 800-8. doi: 10.1002/acr.21895.
17. Debray MP, Borie R, Revel MP, Naccache JM, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol* 2015; 84 (3): 516-523. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.11.026.
18. Zamora AC, Hoskote SS, Abascal-Bolado B, White D, et al. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome. *Respir Med* 2016; 118: 39-45. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.009.
19. Labirua-Iturburo A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, Dankó K, et al. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a european multicenter study (EUMYONET) and review of literature. *Medicine* 2012; 91: 206-211. doi: 10.1097/MD.0b013e318260977c.
20. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, et al. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase antibodies. *J Rheumatol* 2017; 44 (7): 1051-1057. doi: 10.3899/jrheum.161480.
21. Marie I, Josse S, Decaux O, Diot E, et al. Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome. *Eur J Intern Med* 2013; 24 (5): 474-9. doi: 10.1016/j.ejim.2013.01.002.
22. Souza FH, Cruellas MG, Levy-Nieto M, Shinjo S. Antisynthetase syndrome: anti-PL-7, anti-PL-12, and anti-EJ. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53 (4): 352-7. doi: 10.1590/s0482-50042013000400007.
23. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib S, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody: cohort study and review of the literature. *Chest* 2009; 135: 1150-1556. doi: 10.1378/chest.08-2233.
24. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, et al. Outcome of anti-PL2 positive patients with antisynthetase syndrome. *Presse Med* 2013; 42 (6 Pt 1): e153-8. doi: 10.1016/j.lpm.2012.12.003.
25. Marie I, Josse S, Decaux O, Diot E, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo-1 and anti-PL7/PL12 posi-

- ve patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11 (10): 739-45. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.006.
26. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 2013; 8 (4): e60442. doi: 10.1371/journal.pone.0060442.
 27. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, Hamanaka K, et al. Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome. *JAMA Neurol* 2017; 74 (8): 992-999. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0934.
 28. Schneider F, Yousem SA, Bi D, Gibson K, et al. Pulmonary pathologic manifestations of anti-glycyl-tRNA synthetase (anti-EJ)-related inflammatory myopathy. *J Clin Pathol* 2014; 67: 678-683. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202367.
 29. Ota M, Kihara M, Takamura A, Kohsaka H. Anti-EJ antibody positive lung disease with skin changes at the fingertips. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2016; 39 (2): 150-3. doi: 10.2177/jsci.39.150.
 30. Schneider F, Aggarwal R, Bi D, Gibson K, et al. The pulmonary histopathology of anti-KS transfer RNA synthetase syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 122-125. doi: 10.5858/arpa.2013-0667-OA.
 31. Vulsteke JB, Satoh M, Malyavantham K, Bossuyt X, et al. Anti-OJ autoantibodies: rare or underdetected? *Autoimmun Rev* 2019; 18 (7): 658-664. doi: 10.1016/j.autrev.2019.05.002.
 32. Sebastiani M, Triantafyllidis K, Manfredi A, González-Gay MA, et al. Nailfold capillaroscopy characteristics of anti-synthetase syndrome and possible clinical associations: results of a multicenter international study. *J Rheumatol* 2019; 46 (3): 279-284. doi: 10.3899/jrheum.180355.
 33. Soubrier C, Segulier J, Di Costanzo MP, Ebbo M, et al. Nailfold videocapillaroscopy alterations in dermatomyositis, antisynthetase syndrome, overlap myositis, and immune-mediated necrotizing myopathy. *Clin Rheumatol* 2019; 38 (12): 3451-3458. doi: 10.1007/s10067-019-04710-2.
 34. Aggarwal R, Dhillon N, Fertig N, Koontz D, et al. A negative antinuclear antibody does not indicate autoantibody negativity in myositis: role of anticytoplasmic antibody as a screening test for antisynthetase syndrome. *J Rheumatol* 2017; 44 (2): 223-229. doi: 10.3899/jrheum.160618.
 35. Choy EH, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41 (1): 7-13. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.7.
 36. Griger Z, Nagy-Vince M, Dankó K. Pharmacological management of dermatomyositis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10 (10): 1109-1118. doi: 10.1080/17512433.2017.1353910.
 37. Barba T, Fort R, Cottin V, Provencher S, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2019; 18 (2): 113-122. doi: 10.1016/j.autrev.2018.07.013.
 38. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Huapaya J, Albayda J, et al. Efficacy and adverse effects of methotrexate compared with azathioprine in the antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (5): 858-861.
 39. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernández I, Casal-Domínguez, et al. Long-term treatment with azathioprine and mycophenolate mofetil for myositis-related interstitial lung disease. *Chest* 2019; 156 (5): 896-906. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.023.
 40. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, et al. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (3): 436-9.
 41. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, Dore R, et al. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013; 40 (4): 484-92. doi: 10.3899/jrheum.121026.
 42. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, Marie I, et al. Efficacy of rituximab in refractory inflammatory myopathies associated with anti-synthetase auto-antibodies: an open label, phase II trial. *PLoS One* 2015; 10 (11): e0133702. doi: 10.1371/journal.pone.0133702.
 43. Andersson H, Sem M, Lund MB, Aaløkken T, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase-related interstitial lung disease. *Rheumatology* 2015; 54: 1420-1428. doi: 10.1093/rheumatology/kev004.
 44. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, Cabral F, et al. Rituximab in the treatment of interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome: a multicenter retrospective case review. *J Rheumatol* 2018; 45 (6): 841-850. doi: 10.3899/jrheum.170541.
 45. Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard J. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med* 2012; 106 (4): 581-7. doi: 10.1016/j.rmed.2012.01.001.