

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a miopatías inflamatorias idiopáticas. Estudio multicéntrico en la provincia de Córdoba, Argentina

Interstitial Lung Disease Associated with Idiopathic Inflammatory Myopathies Multicenter Study Conducted in the Province of Córdoba, Argentina

Nigra, Natalia Paola^{1,2}; Moyano, Viviana^{1,2}; Cuestas, Érica²; Farrell, Pamela¹; Tissera, Yohana^{3,4}; Savio, Verónica³; Casas, Juan Pablo²; Uribe Echeverría, Malisa¹; Alba, Paula^{3,5}; Meras, Nidia³; Babini, Alejandra²; Arismendi Ferla, María Virginia¹

Recibido: 13/03/2025

Aceptado: 11/07/2025

Correspondence

Natalia Paola Nigra. E-mail:
natipnigra@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un conjunto de enfermedades autoinmunes que se caracterizan por debilidad muscular y manifestaciones extra-musculares. La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una complicación común de las MII, asociándose a un peor pronóstico y mayor mortalidad. Los objetivos de nuestro estudio fueron 1- Describir las características clínicas, radiológicas, serológicas, funcionales respiratorias y el tratamiento de pacientes con EPID asociada a MII 2- Comparar los subgrupos de pacientes con MII con y sin EPID.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y multicéntrico, incluyendo a pacientes con diagnóstico de MII (con y sin EPID asociada) dentro del periodo 2017 a 2021 de 3 centros de la ciudad de Córdoba (Hospital Córdoba, Hospital Italiano y Sanatorio Allende).

Resultados: Se incluyeron 47 pacientes con MII con una edad promedio de 44,7 años, el 74,5 % de sexo femenino. El 55,3 % tenía EPID, con el síndrome antisintetasa más frecuentemente (46,2 %), el anticuerpo Jo-1 el más prevalente (38,5 %) y el patrón tomográfico de NINE (57,79 %). La FVC media inicial fue del 62,2 % del predicho, la DLCO media del 52,5 % y un 50 % presentó caída de la saturación de oxígeno en el test de la marcha. El esquema terapéutico inicial más utilizado fueron los corticoides sistémicos con micofenolato en el 68 % y en los casos refractarios, el Rituximab. Al comparar los subgrupos, los pacientes con EPID presentaron mayor prevalencia de síndrome antisintetasa y síntomas respiratorios, mientras que aquellos sin EPID mostraron mayor compromiso muscular y anticuerpos ANA positivos.

Conclusiones: En nuestro estudio de pacientes con EPID asociada a MII predominaron las mujeres de edad media con perfil autoinmune anti Jo-1 positivo y patrón tomográfico de NINE. Los tratamientos utilizados en estos pacientes demostraron ser efectivos y seguros.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar intersticial difusa; Miopatías inflamatorias idiopáticas; Síndrome antisintetasa; Anticuerpo Jo-1

¹ Servicio de Neumonología, Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba, Argentina.

² Servicio de Neumonología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.

³ Servicio de Reumatología, Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba, Argentina.

⁴ Servicio de Reumatología, Instituto Médico Strusberg.

⁵ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are a group of autoimmune diseases characterized by muscle weakness and extra-muscular manifestations. Diffuse interstitial lung disease (DILD) is a common complication of IIMs, associated with a worse prognosis and higher mortality rates. The objectives of our study were: 1- To describe the clinical, radiological, serological, respiratory functional characteristics, and treatment of patients with DILD associated with IIM. 2- To compare subgroups of IIM patients with and without DILD.

Materials and Methods: An observational, descriptive, multicenter study was conducted, including patients diagnosed with IIM (with and without associated DILD) between 2017 and 2021 from three centers in the city of Córdoba (Hospital Córdoba, Hospital Italiano, and Sanatorio Allende).

Results: The study included a total of 47 patients with IIM, with a mean age of 44.7 years; 74.5% of them were female. DILD was present in 55.3% of patients, most frequently in association with antisynthetase syndrome (46.2%). The Jo-1 antibody was the most prevalent (38.5%), and the most common CT pattern was NSIP (non-specific interstitial pneumonia) (57.79%). The mean baseline FVC (forced vital capacity) was 62.2% of predicted, the mean DLCO (diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide) was 52.5%, and 50% of patients showed a drop in oxygen saturation during the six-minute walk test (6MWT). The most frequently used initial treatment regimen was systemic corticosteroids combined with mycophenolate (68%). In refractory cases, Rituximab was administered. When comparing subgroups, patients with DILD showed a higher prevalence of antisynthetase syndrome and respiratory symptoms, whereas those without DILD had more pronounced muscle involvement and ANA-positive antibodies.

Conclusions: In our study of patients with IIM-associated DILD, there was a predominance of middle-aged women, with an autoimmune profile of anti-Jo-1 positivity and an NSIP CT pattern. The treatments used in these patients proved to be effective and safe.

Key words: Diffuse interstitial lung disease; Idiopathic inflammatory myopathies; Antisynthetase syndrome; Jo-1 antibody

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo de entidades heterogéneas de comportamiento variable, con características clínicas, funcionales y radiológicas similares.¹

Por otra parte, las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un conjunto de enfermedades autoinmunes que se caracterizan por debilidad muscular y otras manifestaciones sistémicas. Actualmente, se reconocen cinco tipos principales de miopatías inflamatorias: dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrosante inmunomediada (MN), miositis por superposición (incluye al síndrome antisintetasa) y por cuerpos de inclusión (MCI).² Su diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, laboratorio (enzimas musculares y autoanticuerpos), electromiografía e histopatología del músculo esquelético.^{3, 4} Se es-

tima que el 50%-60% de los pacientes presentan autoanticuerpos específicos (MSA) que reafirman el diagnóstico, definen fenotipos y se correlacionan con las manifestaciones clínicas.⁵

La EPID es una de las complicaciones más comunes de las MII y se asocia a un peor pronóstico y mayor mortalidad.

El curso y la gravedad de las MII es muy variable, ya que existe desde formas leves hasta casos extremadamente refractarios.⁶ Con la excepción de MCI, el pilar del tratamiento de las MII se basa en la administración de glucocorticoides e inmunosupresores, tales como el metotrexato, azatioprina y micofenolato. En casos de enfermedad refractaria, se han utilizado inmunoglobulina endovenosa, rituximab, ciclofosfamida, ciclosporina A y tacrolimus. Actualmente, el conocimiento respecto al tratamiento es limitado, ya que estas drogas no han sido comparadas entre sí en ensayos clínicos.^{2, 7}

Los objetivos de nuestro estudio fueron describir las características clínicas, radiológicas, serológicas, funcionales respiratorias y el tratamiento de pacientes con EPID asociada a MII, y comparar los subgrupos de pacientes con MII con EPID y sin esta.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes y recolección de datos. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y multicéntrico de pacientes de tres centros de la ciudad de Córdoba (Hospital Córdoba, Hospital Italiano y Sanatorio Allende) que consultaron dentro del período 2017 a 2021. Se incluyeron individuos mayores de 18 años con diagnóstico de miopatías inflamatorias idiopáticas (con EPID asociada y sin esta). Se excluyeron pacientes con síndrome de superposición con otra enfermedad autoinmune, con EPID secundaria a otra enfermedad del tejido conectivo y con neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF, *interstitial pneumonia with autoimmune features*). También se excluyeron aquellos con diagnóstico de miopatía por cuerpos de inclusión (MCI).

Procedimientos. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con MII y se describieron los siguientes ítems:

- Datos demográficos:** Sexo y edad al momento del diagnóstico.
- Tipo de miopatía:** Polimiositis, dermatomiositis y síndrome antisintetasa de acuerdo a los criterios diagnósticos publicados en el 2017 por la European League Against Rheumatism (EULAR) y American College of Rheumatology (ACR).⁸
- Manifestaciones clínicas.**
- Serología autoinmune:** Los pacientes fueron estudiados con un panel autoinmune comprendido por los anticuerpos ANA y el panel de miositis (incluía a los anticuerpos Jo-1, PM-Scl, PL-7, PL-12, Mi-2, Ku y SRP). Dentro del subgrupo de los pacientes con EPID asociada se recabaron, además, los siguientes datos:
 - Patrón tomográfico:** Se realizaron tomografías de tórax de alta resolución que fueron evaluadas por un especialista en diagnóstico por imágenes. Los patrones tomográficos se clasificaron sobre la base de la guía de neumonía intersticial idiopática de la American Thoracic Society (ATS) y European Respiratory Society (ERS) en neumonía intersticial usual (NIU), neumonía intersticial no específica (NINE), neumonía intersticial linfocítica (NIL), neumonía organizada (NO), neumonía intersticial aguda (NIA), bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPID) y neumonía intersticial descamativa (NID). Se evaluaron las imágenes al momento del diagnóstico y al seguimiento.⁹ Se consignaron la estabilidad, mejoría o progresión (aumento o aparición de nuevas reticulaciones, «vidrio esmerilado», bronquiectasias-bronquioloectasias por tracción, panalización y pérdida de volumen pulmonar).
 - Pruebas funcionales respiratorias (PFR):** Se valoraron las realizadas en el diagnóstico mediante la realización de espirometría, difusión de monóxido de carbono (DLCO) y prueba de la caminata de los 6 minutos. La capacidad vital forzada (CVF) y la DLCO se registraron como porcentajes (%) del valor predicho. En cuanto a la prueba de caminata se determinó la caída de oxigenación.
 - Tratamiento farmacológico:** Glucocorticoides sistémicos (CS), metotrexato (MTX), azatioprina (AZA), micofen-

lato (MMF), inmunoglobulina endovenosa (IgIV), rituximab (RTX), ciclofosfamida (CTX), hidroxiclolorquina (HCQ) y leflunomida (LFN). El tratamiento inicial fue definido como el primero recibido luego del diagnóstico y que se mantuvo, por lo menos, durante 3 meses. Por otro lado, el tratamiento de segunda línea fue indicado ante la falta de respuesta inicial.

Metodología estadística. Con los datos recopilados, se creó una base de datos de tipo Excel, que posteriormente se utilizó para los procesamiento estadísticos. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralización y dispersión (media y desviación estándar), y para las variables categóricas se calcularon las distribuciones absolutas y porcentuales. En las comparaciones de variables según respuesta al tratamiento, se aplicó la prueba de chi-cuadrado. En todos los casos, se utilizó un nivel de significancia igual a 0,05. Para los procesamiento estadísticos, se utilizó el *soft* estadístico InfoStat (v.2020).

Consideraciones éticas. Se solicitó la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigaciones en Salud del Sanatorio Allende para la realización del presente trabajo. Los estudios complementarios realizados forman parte del seguimiento habitual en estos pacientes. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante la correcta utilización de historias clínicas y se mantuvo la confidencialidad de los participantes.

RESULTADOS

Características generales. Se recopiló información de 47 pacientes con MII cuya edad promedio fue de 44,7 años. El 74,5% de los individuos correspondía al sexo femenino. En relación con el tipo de miopatía, el 40,4% de los pacientes tenían diagnóstico de dermatomiositis, el 34,1% de polimiositis y el 25,5% de síndrome antisintetasa. Un 55,3% (26 pacientes) tenían EPID (Figura 1). Los anticuerpos con mayor prevalencia fueron ANA en el 40,4% seguidos por Jo-1 (27,7%), Ro (6,4%),

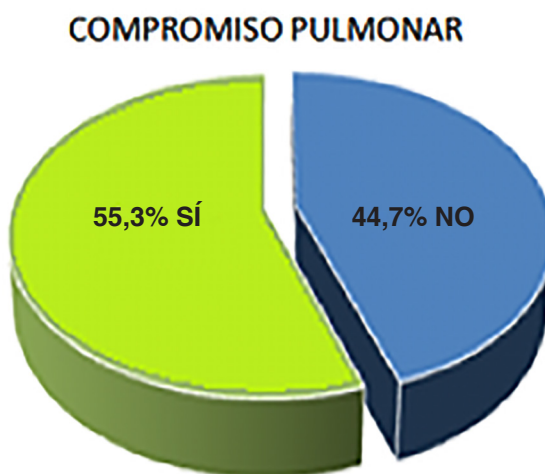


Fig. 1. – Distribución de la muestra según compromiso pulmonar (EPID).

AMA (6,4%), PL-12 (4,3%) y Mi-2 (4,2%). Menos frecuente fueron SRP, Rib P, Pm-Scl100 y RNP presentes en un 2,1%.

Subgrupo con EPID Entre los 26 pacientes con EPID, la edad promedio fue de 48,3 años y el 80,8% correspondía al sexo femenino. La mayoría tenía diagnóstico de síndrome antisintetasa (46,2%), seguido de polimiositis (30,8%) y dermatomiositis (23,1%).

Los síntomas reportados con mayor frecuencia fueron disnea (84,6%), tos (50%), debilidad muscular (50%), compromiso articular (42,3%), SICCA y afectación cutáneo-mucosa (42,3%). Otras manifestaciones clínicas presentes fueron el fenómeno de Raynaud (23,1%) y la disfagia (15,4%).

El anticuerpo más prevalente fue Jo-1 en un 38,5%, seguido por ANA en el 26,9% de los casos. Otros anticuerpos presentes fueron: AMA (7,7%), Ro (7,7%), Pm-Scl100 (4%), SRP (4%) y RNP (3,8%).

El patrón tomográfico más frecuente fue NINE en un 57,79%, seguido de NIU en el 34,61%. Del 7,60% restante no se disponen datos.

En relación con la función pulmonar, los pacientes tenían al momento del diagnóstico una FVC media del 62,2% del predicho, una DLCO media del 52,5% del predicho y caída de saturación de oxígeno significativa en la prueba de marcha en un 50% de los casos.

Tratamiento farmacológico. Se analizó el tratamiento recibido por los pacientes con EPID que contaban con un seguimiento clínico, funcional respiratorio o de imágenes desde el inicio; quedó un total de diecinueve pacientes.

Tratamiento inicial

El esquema terapéutico inicial más utilizado fueron los CS asociados al MMF en el 68% de los pacientes. En 2 pacientes (10,48%) se agregó una tercera droga, el MTX. Otros 2 pacientes recibieron CS con HCQ. Menos frecuentes fueron las combinaciones de CS con AZA y con MTX + RTX (5,24% en ambos casos).

Tratamiento de segunda línea

En cuanto al tratamiento farmacológico recibido por aquellos casos refractarios (9 pacientes), el RTX fue el principal: representó en total un 75%. En un 50% de estos casos, en monoterapia y en otro 25%, asociado a IgIV (Tabla 1). Otras opciones menos prevalentes fueron los CS combinados con MMF y con AZA.

Los cambios en la medicación se debieron principalmente a la falta de respuesta al tratamiento. No se registraron casos de toxicidad asociada a las drogas utilizadas.

Mortalidad

Se registraron dos fallecimientos en el grupo analizado. Uno de ellos era un paciente con Sd. anti-sintetasa en tratamiento inicial con CS + AZA que debido a su refractariedad se rotó a IgIV + RTX + CS sin éxito. El otro caso fue de dermatomiositis, cuyo primer esquema terapéutico fue CS con MMF, escalando finalmente a RTX sin conseguir tampoco una respuesta favorable.

Subgrupo sin EPID

De los veintidós pacientes sin EPID, la edad promedio fue de 39,8 años y el 57,1% correspondía

TABLA 1. Distribución de la muestra según tratamiento de primera y segunda línea

Tratamientos	Esquema terapéutico	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
Tratamiento inicial (n=19)	CS+MMF	13	68,40%
	CS+MMF+RTX	2	10,50%
	CS+HCQ	2	10,50%
	CS+MTX+RTX	1	5,30%
	CS+AZA	1	5,30%
Tratamiento de 2da línea (n=8)	CS+MMF	4	44,40%
	RTX	2	22,20%
	CS+AZA	2	22,20%
	RTX+IgIV	1	11,10%

al sexo femenino. El síntoma más prevalente fue la debilidad muscular (90,5%). En relación con el perfil autoinmune predominaron los anticuerpos ANA (57,1%), seguidos por Jo-1 (14,3%), Mi-2 (9,5%), AMA y Ro (4,8%).

Comparación entre subgrupos

Entre los individuos con EPID asociada a MII encontramos mayor prevalencia del síndrome antisintetasa, síntomas respiratorios y anticuerpos Jo-1 positivos como los más frecuentes.

Los pacientes sin EPID presentaron mayor compromiso muscular, disfagia y anticuerpos ANA positivos entre los más frecuentes (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, describimos las principales características de los pacientes con EPID asociado a las MII.

Nuestra prevalencia de EPID entre los pacientes con MII fue del 55,3%, concordando con la descrita en la bibliografía del 20% al 86%.^{10, 11} Lo mismo ocurrió con la esperada predominancia de mujeres de edad media que padecen esta patología.

Respecto a las manifestaciones clínicas, cabe destacar que la debilidad muscular se presentó tan solo en la mitad de los pacientes con EPID, hubo hallazgos similares a los de otras publicaciones.^{12, 13}

TABLA 2. Comparación entre los subgrupos de MII con EPID y sin este

Variables	Categorías	Total (n=47)	EPID		p-valor
			Sí	No	
Edad (años)	Edad	44,7 +/- 16	48,3 +/- 13,6	39,8 +/- 17,9	0,081
Sexo	Femenino	74,50%	80,80%	57,10%	0,27
	Masculino	25,50%	19,20%	33,30%	
Diagnóstico	Dermatomiositis	40,40%	23,10%	61,90%	
	Polimiositis	34%	30,80%	38,10%	
	Sd. antisintetasa	25,50%	46,20%	0%	
Manifestaciones clínicas	Disnea	53,20%	84,60%	14,30%	0,0001
	Tos	34%	50%	14,30%	0,013
	Debilidad muscular	68,10%	50%	90,50%	0,001
	SICA	25,50%	34,60%	14,30%	0,096
	Comp mucocutáneo	42,60%	34,60%	52,40%	0,382
	Comp articular	34%	42,30%	23,80%	0,153
	Raynoud	68,10%	23,10%	9,50%	0,201
Función pulmonar	Disfagia	25,50%	15,40%	47,60%	0,016
	FVC %	-	61,10%	-	
	DLCO%	-	52,20%	-	
	Caída de SpO ₂ en MWT 6	-	50%	-	
Patrón tomográfico	NIU	-	57,70%	-	
	NINE	-	34,60%	-	
	Sin datos	-	7,70%	-	
Perfil autoinmune	ANA	40,40%	26,90%	57,10%	0,015
	Jo-1	27,70%	38,50%	14,30%	0,042
	AMA	6,40%	7,70%	4,80%	0,612
	Mi2	4,30%	0%	9,50%	0,026
	Pm-Scl 100	2,10%	3,80%	0%	0,336
	Ro	6,40%	7,70%	4,80%	0,612
	PL-12	4,30%	7,70%	0%	0,179
	RNP	2,10%	3,80%	0%	0,285

Los ANA solo resultaron positivos en un 40,4% de la población total en estudio y en un 26,9% en aquellos con EPID. El hallazgo de ANA negativo en presencia de anticuerpos antisintetasa no es infrecuente debido a la localización citoplasmática de los autoantígenos. Este hecho, en ausencia de síntomas extrapulmonares, podría llevar a una presunción errónea de EPID idiopática, lo que retrasa su diagnóstico y tratamiento oportuno.^{14, 15}

El anti-Jo1 fue el anticuerpo específico más frecuente, mientras que el anti-Ro fue el principal anticuerpo asociado a miositis registrado. Existen controversias en cuanto a su asociación con el curso de la enfermedad.¹⁶

El patrón tomográfico de NINE fue el más frecuente, en coincidencia con publicaciones previas.¹⁶ También se registraron casos de NIU, pero estuvo ausente el patrón de NO reportado en la bibliografía como el segundo más prevalente en esta patología.

En nuestro trabajo también analizamos el tratamiento recibido por los pacientes con EPID asociada a las MII; el esquema inicial más utilizado es el de los CS junto con otros inmunosupresores, principalmente MMF, y, en los casos refractarios, el RTX fue el principal. Actualmente no existen ensayos clínicos que comparen la eficacia de estas drogas, por lo cual la elección depende principalmente de estudios observacionales, opinión de expertos, experiencia local, tolerancia y la disponibilidad.^{17, 18}

Dentro de las limitaciones de nuestro trabajo se encuentra su diseño retrospectivo y multicéntrico lo cual pudo haber generado pérdida de datos. Por otro lado, hubo heterogeneidad en el perfil autoinmune disponible en los distintos centros a lo largo del tiempo.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio multicéntrico la EPID asociada a las MII predominó en mujeres de edad media con perfil autoinmune anti Jo-1 positivo, patrón tomográfico de NINE y compromiso funcional pulmonar compatible con restricción. Se destaca la mayor prevalencia de anticuerpos Jo-1 positivos en aquellos pacientes con EPID y de anticuerpos ANA y clínica muscular en el grupo de pacientes sin compromiso pulmonar. Los tratamientos utilizados en estos pacientes demostraron ser efectivos y seguros.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés relacionado a esta publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Margallo Iribarnegaray J, Churrua Arróspide M, Mate-sanz López C, Pérez Rojo R. Enfermedad pulmonar intersticial difusa [Interstitial Lung Disease]. *Open Respir Arch* 2023;5:100248. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2023.100248>.
2. 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0).
3. Carstens PO, Schmidt J. Diagnosis, pathogenesis and treatment of myositis: recent advances. *Clin Exp Immunol*. 2014;175:349-58. <https://doi.org/10.1111/cei.12194>.
4. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015;51:638-56. <https://doi.org/10.1002/mus.24566>.
5. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:209. <https://doi.org/10.1186/ar3275>.
6. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*. 2001;28:2230-7.
7. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5:109-29. <https://doi.org/10.3233/JND-180308>.
8. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al; International Myositis Classification Criteria Project Consortium, the Euromyositis Register, and the Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:2271-82. doi: 10.1002/art.40320. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1532. <https://doi.org/10.1002/art.40691>.
9. Hovinga M, Sprengers R, Kauczor HU, Schaefer-Prokop C. CT Imaging of Interstitial Lung Diseases. *Multidetector-Row CT of the Thorax* 2016;27:105-30. https://doi.org/10.1007/978-3-319-30355-0_7.
10. ij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143:814-24. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0741>.
11. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52:20-33. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8511-x>.
12. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Mejía M, et al. Prognostic factors in a cohort of antisynthetase syndrome (ASS): serologic profile is associated with mortality in patients with interstitial lung disease (ILD). *Clin Rheumatol*. 2015;34:1563-9. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3023-x>.
13. Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical

- phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13:883-91. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.004>
14. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2009;103:1719-24. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.05.001>
 15. Fidler L, Doubelt I, Kandel S, et al. Screening for myositis antibodies in idiopathic interstitial lung disease. *Lung.* 2019;197:277-84. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00212-9>
 16. Johnson C, Connors GR, Oaks J, et al. Clinical and pathologic differences in interstitial lung disease based on antisynthetase antibody type. *Respir Med.* 2014;108:1542-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.003>
 17. Waseda Y, Johkoh T, Egashira R, et al. Antisynthetase syndrome: pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *Eur J Radiol.* 2016;85:1421-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.05.012>
 18. Moghadam-Kia S, Aggarwal R, Oddis CV. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11:1265-75. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1082908>.