Antisynthetasesyndrome

Jutta Bauhammer & Christoph Fiehn

Zeitschrift für Rheumatologie

ISSN 0340-1855

Z Rheumatol
DOI 10.1007/s00393-019-0665-0

Springer

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com”.

Springer

Z Rheumatol
https://doi.org/10.1007/s00393-019-0665-0

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Wissenschaftliche Leitung
J. Wollenhaupt, Hamburg (Leitung)
O. Distler, Zürich
M. Fleck, Bad Abbach
J. Grifka, Bad Abbach

Check for updates

Author's personal copy

© bfw tailormade communication GmbH

springermedizin.de CME

Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten
Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.
Teilnehmen können Sie:
– als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
– als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung
Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich
Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Jutta Bauhammer[1] · Christoph Fiehn[2]
[1] Abteilung für Innere Medizin/Rheumatologie, ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland
[2] Praxis für Rheumatologie, Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie, Medical Center, Baden-Baden, Deutschland

Antisynthetasesyndrome

Zusammenfassung
Die Antisynthetasesyndrome (ASS) sind seltene Autoimmunerkrankungen. Kennzeichnend ist das Vorhandensein mindestens eines der 3 Hauptsymptome Myositis, interstitielle Lungenerkrankung, Arthritis, die möglichen Nebensymptome Mechanikerhände/-füße, Raynaud-Syndrom und/oder Fieber zusammen mit dem Nachweis eines Aminoacyl-tRNA(Transfer-Ribonukleinsäure)-Synthetaseantikörpers im peripheren Blut. Neben der Myositis ist die ILD (interstitielle Lungenerkrankung) eine häufige, oft dominierende Organbeteiligung und maßgeblich für Morbidität und Mortalität. Elf Antisynthetaseantikörper sind bekannt, wovon bisher 8 dem klinischen Auftreten eines ASS zugeordnet wurden. Der Jo-1-Antikörper ist mit Abstand der häufigste. Zwischen den einzelnen Antikörpern bestehen Unterschiede bezüglich Rate und Schwere der Haupt- und Nebensymptome. Die Therapie richtet sich in der Auswahl der Immunsuppression nach der Organbeteiligung und deren Schwere. Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 90 % ist die Prognose für das Jo-1-Syndrom am besten.

Schlüsselwörter
Antisynthetaseantikörper · Polymyositis · Interstitielle Lungenerkrankung · Jo-1 · Mechanikerhände

Published online: 25 July 2019

Author's personal copy

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags …

- **sind Ihnen die typischen klinischen Zeichen der Antisynthetasesyndrome bekannt,**
- **wissen Sie, wie Sie diagnostisch bei dem Verdacht auf ein Antisynthetasesyndrom vorgehen,**
- **kennen Sie die prognostisch bedeutsamen Organbeteiligungen dieser Erkrankungsgruppe,**
- **haben Sie eine Vorstellung über das therapeutische Vorgehen bei Antisynthetasesyndromen.**

Einleitung

Die Organbeteiligungen sind maßgeblich für die Prognose

Die Antisynthetasesyndrome (ASS) werden durch eine Myositis, Lungen- und/oder Gelenkbeteiligung sowie in einem Teil der Fälle durch typische Hautzeichen, ein Raynaud-Syndrom und/oder Fieber manifest. Die Organbeteiligungen, insbesondere der Lungenbefall, können schwer und rasch progredient verlaufen und sind maßgeblich für die Prognose.

Klassifikation, Epidemiologie und Historie

Das mittlere Erkrankungsalter liegt um das 50. Lebensjahr

Die ASS haben eine geschätzte Prävalenz von 1,5–9/100.000 und eine Inzidenz von 1,25–2,5/1 Mio. Einwohner [1]. Sie werden den **idiopathischen inflammatorischen Myopathien** (IIMs) zugeordnet und machen einen Anteil von ca. 30–35 % an den IIMs aus [2, 3]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt um das 50. Lebensjahr [4, 5]. Frauen sind in einem Verhältnis von 3:1 bis 3:2 häufiger betroffen als Männer [4, 5, 6]. ASS werden in allen ethnischen Bevölkerungsgruppen beschrieben. In Kohortenanalysen hatten schwarze Patienten häufiger eine schwere ILD (interstitielle Lungenerkrankung) als weiße Kaukasier und tendenziell häufiger Anti-PL-12-Antikörper (Ak) [7]. In 2 asiatischen Kohorten bestand eine höhere Rate an Anti-EJ-Ak als in Kohorten von weißen Kaukasiern und Schwarzen: 15–23 % vs. 4–7 % [3, 6, 7, 8, 9].

Jo-1-Ak wurden 1980 bei Myositispatienten erstmals beschrieben [10], 1984 die auffällige Koinzidenz mit einer ILD [11]. Im Jahr 1990 folgte die vollständige Beschreibung und Benennung des Krankheitsbilds „Antisynthetasesyndrom“ durch Marguerie et al. [12].

Merke. Die ASS sind seltene Erkrankungen und gehören zu den idiopathischen inflammatorischen Myopathien. Sie kommen in allen ethnischen Gruppen vor. Schwarze haben häufiger eine schwere ILD als weiße Kaukasier.

Antisynthetase syndromes

Abstract

Antisynthetase syndromes (ASS) are rare autoimmune diseases. Characteristic is the presence of at least one of the three main symptoms myositis, interstitial lung disease (ILD) and arthritis with possible accompanying symptoms, such as mechanic's hands and feet, Raynaud's disease and/or fever in combination with detection of an aminoacyl-tRNA synthetase antibody in peripheral blood. In addition to myositis, ILD is a frequent and often predominant organ involvement and is responsible for morbidity and mortality. Autoantibodies to 11 aminoacyl-tRNA synthetases are known of which 8 have so far been associated with the clinical manifestation of ASS. The Jo-1 antibody is by far the most frequent one. The antibodies differ in the rate and severity of the main and accompanying symptoms. Treatment with selected immunosuppressive medication depends on the extent and severity of organ involvement. With a 5-year survival rate of approximately 90%, the Jo-1 syndrome has the best prognosis.

Keywords

Antisynthetase antibodies · Polymyositis · Interstitial lung disease · Jo-1 · Mechanic's hands

Author's personal copy

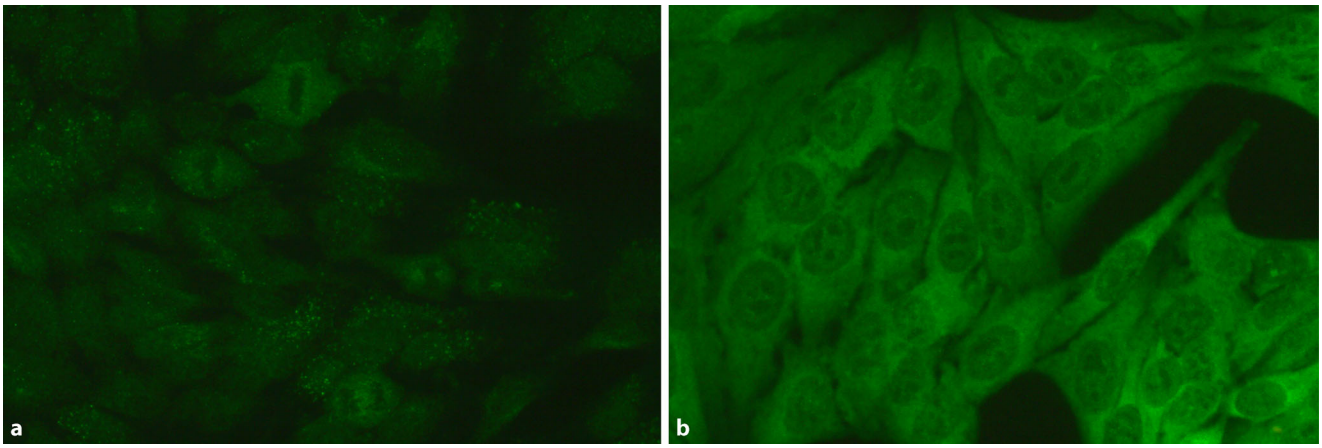

Abb. 1 ▲ Bild der indirekten Immunfluoreszenz aus dem Serum je eines Patienten mit Anti-Jo-1-Antikörper (Ak) (**a**) und Anti-PL-7-Ak (**b**). Man sieht das fein gesprenkelte zytoplasmatische Muster („Sternenhimmel") der Jo-1-Ak mit einem deutlich feineren bis homogenen Muster der Anti-PL-7-Ak mit einer sich zum Kern hin verdichtenden Fluoreszenz

Ätiologie

Bei einem Teil der Patienten ist in der Anamnese eine Exposition gegenüber organischen oder mineralischen Stäuben und Dämpfen eruierbar [13]. Diskutiert wird daher, dass bei gegebener genetischer Disposition (gehäuftes Vorkommen der *HLA*-Gene *HLA-DR3, HLA-DRw52, HLA-DQA1*0501, HLA-DRB1*03*) diese Exposition und/oder gehäufte bronchopulmonale Infekte eine **Entzündungsreaktion in der Lunge** auslösen könnten, im Rahmen derer tRNA(Transfer-Ribonukleinsäure)-Synthetasen durch Caspasen vermehrt gespalten werden und hierdurch als Trigger der Autoimmunreaktion Neoantigene entstehen [13, 14].

Merke. Möglicherweise ist die Lunge Entstehungsort der Autoimmunreaktion.

Antisynthetaseantikörper

Laborchemisch sind 11 Antisynthetase-Ak bekannt, von denen 8 dem klinischen Auftreten eines ASS zugeordnet wurden [2, 6]. Die klinische Bedeutung der 3 weiteren Antisynthetase-Ak ist bisher unklar. Zielantigen sind Aminoacyl-tRNA-Synthetasen, zytoplasmatische Enzyme der Translation. Die Antisynthetase-Ak schließen sich gegenseitig aus; ein zeitgleiches Vorkommen ist eine Rarität. Mit Abstand am häufigsten ist der Anti-Jo-1-Ak (◘ **Abb. 1a**). Noch relativ häufig in der kaukasischen Bevölkerung sind Anti-PL-7- (◘ **Abb. 1b**), Anti-PL-12- und Anti-OJ-Ak. Eine vollständige Auflistung der Antisynthetase-Ak inklusive phänotypischer Merkmale findet sich in ◘ **Tab. 1**.

Die Antisynthetase-Ak schließen sich gegenseitig aus; ein zeitgleiches Vorkommen ist eine Rarität

Merke. Am häufigsten ist der Anti-Jo-1-Antikörper, gefolgt vom Anti-PL-7- und Anti-PL-12-Antikörper.

Hinweisend auf das Vorliegen eines Antisynthetase-Ak ist ein zytoplasmatisches, fein gesprenkeltes Muster bei der indirekten Immunfluoreszenz. Das Muster wird bildhaft als „Sternenhimmel" bezeichnet (◘ **Abb. 1a, b**) und unterscheidet sich von anderen zytoplasmatischen Mustern, wie z. B. antimitochondrialen Antikörpern. Bei ca. 50 % der Patienten sind zeitgleich auch ANAs (antinukleäre Antikörper) nachweisbar (z. B. SS-A/Ro52-Antikörper). Die Differenzierung und quantitative Messung der einzelnen Antisynthetase-Ak erfolgt durch **Immunoassays**. Durch die Kombination aus indirekter Immunfluoreszenz mit Beachtung einer zytoplasmatischen Anfärbung und einem Immunoassay für Anti-Jo-1-Ak werden für die Diagnose eines ASS eine Sensitivität von 92 %, eine Spezifität von 89 % und ein negativer prädiktiver Wert von 98 % erreicht [21].

Das Muster bei der indirekten Immunfluoreszenz wird bildhaft als „Sternenhimmel" bezeichnet

Merke. Hinweisend in der Diagnostik ist ein zytoplasmatisch fein gesprenkeltes Muster in der indirekten Immunfluoreszenz.

Author's personal copy

Tab. 1 Auflistung der bekannten Antisynthetaseantikörper und deren Merkmale. Zusammengestellt auf Basis von [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 15, 16, 17, 18, 19, 20]

Bezeichnung	Antigen	Anteil (%)	Phänotypische Merkmale
Anti-Jo-1	Histidyl-tRNA-Synthetase	50–80	Häufiger Vollbild ASS, z. T. schwer verlaufende Myositis und/oder (Poly-)Arthritis
Anti-PL-7	Threonyl-tRNA-Synthetase	12–20	Häufiger schwere akute ILD, Myositis seltener und milder, häufiger Perimyokarditis, GI-Beteiligung, Raynaud
Anti-PL-12	Alanyl-tRNA-Synthetase	12–20	Häufiger (schwere) akute ILD, Myositis seltener und milder, z. T. amyopathisch, häufiger GI-Beteiligung, Raynaud, häufiger bei Schwarzen
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA-Synthetase	5–10	Führend ILD, seltener Myositis, Arthritis
Anti-EJ	Glycyl-tRNA-Synthetase	4–20	Häufig DM, auch amyopathisch, Einzelfallberichte mit nekrotisierender Myositis, Neigung zu Rezidiven, häufiger bei Asiaten
Anti-KS	Asparaginyl-tRNA-Synthetase	5	Führend ILD, oft keine/nur milde Myositis
Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase	<1	
Anti-Ha, Anti-YRS	Tyrosyl-tRNA-Synthetase	<1	
Anti-SC	Lysyl-tRNA-Synthetase	≪1	Klinische Bedeutung?
Anti-JS	Glutaminyl-tRNA-Synthetase	≪1	Klinische Bedeutung?
Anti-Tryptophanyl	Tryptophanyl-tRNA-Synthetase	≪1	Klinische Bedeutung?

DM Dermatomyositis, *ILD* interstitielle Lungenerkrankung, *ASS* Antisynthetasesyndrom, *tRNA* Transfer-Ribonukleinsäure, *GI* gastrointestinal

Klinisches Erscheinungsbild und Diagnose

Das klinische Bild kann sich im Krankheitsverlauf ändern

Die Diagnose ASS wird gestellt durch den Nachweis eines Antisynthetaseantikörpers im peripheren Blut in Kombination mit dem Vorliegen der Hauptsymptome Myositis, ILD oder Arthritis und zusätzlich den möglichen Nebensymptomen Mechanikerhände/-füße, Raynaud-Syndrom, Fieber (**Tab. 2**). Die ACR(American College of Rheumatology)/EULAR(European League Against Rheumatism)-Klassifikationskriterien werden derzeit erarbeitet. Das klinische Bild kann sich im Krankheitsverlauf ändern. So weisen z. B. bei Erstmanifestation eines Jo-1-Syndroms nur ca. 20 % der Patienten ein Vollbild mit allen 3 Hauptsymptomen auf, im weiteren Krankheitsverlauf ca. 50 % [4]. Des Weiteren unterscheidet sich das klinische Bild bezüglich Rate und Schwere der Haupt- und Nebensymptome zwischen den einzelnen Antisynthetase-Ak (**Tab. 1**).

Tab. 2 Charakteristische Befunde des Antisynthetasesyndroms

Hauptsymptome	Myositis
	Interstitielle Lungenerkrankung
	Arthritis
Nebensymptome	Mechanikerhände/-füße
	Raynaud-Syndrom
	Fieber/subfebrile Temperatur
+ Nachweis eines Antisynthetaseantikörpers im peripheren Blut	

Merke. Die Diagnose ASS basiert auf der Kombination charakteristischer klinischer Symptome mit dem Nachweis eines Antisynthetase-Ak. Die einzelnen Antisynthetase-Ak unterscheiden sich im Phänotyp.

Myositis

Elektromyographie und/oder MRT des Muskels sind obligate Suchtests bei Verdacht auf Myositis

Eine Myositis tritt bei 75–80 % der Jo-1-Patienten und bei ca. 60 % der Nicht-Jo-1-ASS-Patienten auf ([3, 19] **Tab. 3**). Das klinische Bild entspricht im Allgemeinen dem einer Polymyositis bzw. Dermatomyositis. Frühe Symptome sind muskelkaterartige Schmerzen, CK(Kreatinkinase)-Anstieg im Blut und ggf. proximal betonte Muskelschwäche. Schwere Myositisverläufe finden sich v. a. bei Anti-Jo-1- und Anti-EJ-positiven Patienten (**Tab. 1**). Hypo- bis amyopathische Verläufe machen 10–30 % der Fälle aus [4]. Eine (Peri-)Myokarditis findet sich in 3–4 % [19, 22]. Die **Muskelhistologie** zeigt typischerweise eine Makrophagen-dominierte Entzündung betont im perimysialen Bindegewebe mit perifaszikulärer Nekrose und Atrophie sowie unauffälliger Kapillardichte [6, 23, 24]. Seltener ist eine nekrotisierende Myositis [6]. Elektromyographie und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Muskels sind obligate Suchtests bei Verdacht auf

Author's personal copy

Tab. 3 Häufigkeit der Organbeteiligungen beim Jo-1-Syndrom und den Nicht-Jo-1-Antisynthetasesyndromen (ASS). Zusammengestellt auf Basis von [3, 4, 5, 6, 7, 19, 22, 25]

	Jo-1-Syndrom (%)	Nicht-Jo-1-ASS (%)
Myositis	75–80	Ca. 60
Perimyokarditis	3–4	
ILD	60–80	>80
PH	8–10	8–20
Arthritis	Ca. 70	Ca. 50
Raynaud	Ca. 40	
Mechanikerhände	30–40	
Fieber	Ca. 35	

ILD interstitielle Lungenerkrankung, *PH* pulmonale Hypertonie

Myositis. Bei typischen Befunden und Laborergebnissen ist die Muskelbiopsie in der Regel verzichtbar.

Merke. Eine Myositis findet sich bei ca. 75 % der Jo-1-Patienten und bei ca. 60 % der Ncht-Jo-1-Patienten. Typische Histologie ist eine Makrophagen-dominierte Myositis perimysial mit perifaszikulärer Nekrose.

Interstitielle Lungenbeteiligung, pulmonale Hypertonie

Die ILD in Form einer **Alveolitis** und **Lungenfibrose** kommt in ca. 60–80 % der Jo-1-Patienten [4, 19] und bei >80 % der Nicht-Jo-1-ASS-Patienten vor, hier oft als einzige oder zumindest dominierende Organbeteiligung (**Tab. 3**). Die High-resolution(hr)-CT(Computertomographie)-Thorax-Untersuchung sowie eine Lungenfunktionsuntersuchung im Bodyplethysmograph mit Messung der CO(Kohlenmonoxid)-Diffusion sind der diagnostische Standard. Morphologische Veränderungen finden sich führend basal, peripher und peribronchovaskulär. Am häufigsten zeigen sie sich als NSIP(nicht spezifische interstitielle Pneumonie)-Muster (60–70 %), weniger häufig als COP (kryptogen organisierende Pneumonie) oder OP (organisierende Pneumonie) mit Fibrose (20–30 %), seltener als UIP(gewöhnliche interstitielle Pneumonie)-Muster (2–6 %) [20, 25, 26, 27]. Auch histologisch überwiegen eine NSIP oder OP [6, 27, 28]. In einigen Arbeiten war eine UIP mit einer schlechteren Prognose assoziiert [6].

Morphologische Veränderungen finden sich führend basal, peripher und peribronchovaskulär

Merke. Eine ILD haben ca. 70 % der Jo-1-Patienten und >80 % der Nicht-Jo-1-Patienten, oft als dominierenden Organbefall. CT-morphologisch und histologisch findet sich am häufigsten eine NSIP oder OP.

Klinisch wird die ILD unterteilt in eine akute Form (10–30 %) mit (per)akutem Beginn, häufig Fieber, raschem Progress bis hin zum akuten respiratorischen Versagen, eine chronische Verlaufsform (40–50 %) mit schleichendem Beginn und langsamem Progress und eine asymptomatische Form (20–25 %), in der pathologische Lungenfunktionswerte oder eine ILD in der CT bestehen ohne korrelierende klinische Symptomatik [4, 19]. Sofern die Akutphase überstanden ist, unterscheidet sich die Langzeitprognose dieser 3 klinischen Verlaufsformen jedoch nicht [19].

Merke. Klinisch werden eine akute, chronische und asymptomatische Verlaufsform unterschieden. Ihre Langzeitprognose unterscheidet sich nicht.

Eine pulmonale Hypertonie (PH) wird in 8–10 % der Fälle beim Jo-1-Syndrom [3, 4] und in 8–20 % der Fälle beim Nicht-Jo-1-ASS [3] beschrieben. Sie kann durch Echokardiographie, Stressechokardiographie oder Rechtsherzkatheteruntersuchung nachgewiesen werden. Die Patienten haben meist **Atemnot** bei Belastung. Erhöhte BNP(„brain natriuretic peptide“)-Werte im Serum oder Abfall der Diffusionskapazität DLCO in der Lungenfunktion können auf eine PH hinweisen. In der invasiven Messung besteht im Allgemeinen eine präkapilläre PH, z. T. in Form einer Out-of-proportion-PH, ggf. auch ohne zeitgleichen Nachweis einer ILD [25]. Eine PH geht mit einer schlechten Prognose einher, mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von nur 58 %, ggf. mitbedingt durch eine z. T. hohe zeitliche Latenz bis zur Diagnose [25].

Die PH kann durch Echokardiographie, Stressechokardiographie oder Rechtsherzkatheteruntersuchung nachgewiesen werden

Merke. Eine pulmonale Hypertonie findet sich in 8–20 % der Patienten. Sie ist mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Arthritis

Eine Gelenkbeteiligung kommt beim Jo-1-Syndrom in ca. 70 %, bei nicht-Jo-1-ASS-Patienten in ca. 50 % vor (**Tab. 3**; [3, 5, 19]). Das Befallsmuster ist zum größeren Teil (ca. 70 %) symmetrisch

Author's personal copy

Abb. 2 ◄ Mechanikerhände mit trockener Haut und Rissen der Fingerbeeren bei einem Patienten mit Jo-1-Syndrom

Das Befallsmuster ist zum größeren Teil symmetrisch polyartikulär

polyartikulär und kann einer rheumatoiden Arthritis entsprechen. Ein asymmetrisch oligoartikulärer Befall findet sich bei ca. 30 % der Fälle [4, 5]. Bei Jo-1-Patienten mit Arthritis sind in 6–9 % auch **Anti-CCP-Ak** und in 23 % Rheumafaktoren nachweisbar [4, 29]. Die Koinzidenz von Anti-CCP-Ak geht mit einem schweren Arthritisverlauf inklusive einer signifikant höheren Rate an Erosionen einher [29].

Merke. Eine Arthritis besteht bei ca. 70 % der Jo-1-Patienten und ca. 50 % der nicht-Jo-1-Patienten. Bei koinzidenten Anti-CCP-Ak besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe und Erosionen.

Nebensymptome

Die Hautveränderungen sind im Allgemeinen unter der immunsuppressiven Systemtherapie rückläufig

Typisches Hautzeichen sind die sog. Mechanikerhände, die in einem symmetrischen, nicht juckenden Erythem der radial-palmaren Seite der Finger, Fingerkuppen und Handballen mit (schmerzhaften) Rhagaden und Hyperkeratosen bestehen (◘ **Abb. 2**). Sie kommen bei 30–40 % der ASS-Patienten vor (◘ **Tab. 3**; [4, 19]). Gleichartige Hautveränderungen können auch an den Füßen auftreten und werden als „hikers feet" bezeichnet [30]. Die Hautveränderungen sind im Allgemeinen unter der immunsuppressiven Systemtherapie rückläufig, nur selten ist der Einsatz einer kortikosteroidhaltigen Lokaltherapie notwendig [6]. Neben den Mechanikerhänden und „hikers feet" als spezifischeres Zeichen für ein ASS können die **Hautzeichen einer Dermatomyositis** auftreten (Gottron-Papeln, heliotropes Exanthem).

Ein **Raynaud-Syndrom** besteht bei ca. 40 % der ASS-Patienten [4, 7, 19]. Eine Sklerodaktylie und digitale Ulzera können auftreten, sind aber verhältnismäßig selten. In ca. 30 % bestehen im akuten Schub Fieber oder subfebrile Temperaturen, häufiger bei Patienten mit akuter ILD [4, 6, 7, 19].

Merke. Die 3 Nebensymptome bestehen jeweils bei 30–40 % der Patienten. Mechanikerhände bzw. „hikers feet" sind spezifische Hautzeichen.

Weitere häufige Symptome

Regelmäßig wird eine **Sicca-Symptomatik** berichtet, des Weiteren Symptome des oberen GI(Gastrointestinal)-Trakts, insbesondere Reflux und Dysphagie, dies häufiger beim PL-7- und PL-12-Syndrom [6, 7].

Therapie

Die Auswahl der **immunsuppressiven Therapie** richtet sich nach Organbefall und Schwere. Folgende Substanzen kommen regelhaft zum Einsatz, im Allgemeinen zu Beginn kombiniert mit einem Steroidstoß: Azathioprin (AZA), Calcineurininhibitoren, Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF, in Deutschland „off-label"), Cyclophosphamid, Rituximab (RTX, in

Author's personal copy

Tab. 4 Überlebensraten, zusammengestellt nach [3, 19, 25, 27]

	Jo-1-ASS	Nicht-Jo-1-ASS ($n = 80$)
5-Jahres-ÜL (95%-KI)	90 % ($n = 122$; [1]), 88 % ($n = 148$; [2]) (Nur ILD-Patienten Jo-1: 86 %, $n = 103$; [3])	70 % ($n = 80$; [1])
10-Jahres-ÜL (95%-KI)	75 % ($n = 122$; [3]), 75 % ($n = 148$; [19]) (Nur ILD-Patienten Jo-1: 68 %, $n = 103$; [27])	47 % ($n = 80$; [3])
5-/10-Jahres-ÜL-Raten	–	*KS > PL-12 > OJ > PL-7 > EJ* ($n = 6 – 35 – 5 – 25 – 9$; [3])
Pulmonale Hypertonie: 3-Jahres-ÜL: 58 % (Jo-1, PL-7, PL-12; $n = 16$; [25])		

ÜL Überleben, *KI* Konfidenzintervall, *ASS* Antisynthetasesyndrom, *ILD* interstitielle Lungenerkrankung

Deutschland „off-label"), bei schweren Myositisverläufen auch i.v.-Immunglobuline. Bezüglich der **Lungenbeteiligung** haben sich neben dem traditionell eingesetzten Cyclophosphamid Calcineurininhibitoren und RTX gut wirksam gezeigt, Letzteres auch in bisher therapierefraktären Fällen [31, 32, 33, 34, 35]. Zum Einsatz von AZA bei der Lungenbeteiligung liegen weniger Daten vor. In einer Metaanalyse war das Ansprechen im Vergleich zu den Calcineurininhibitoren tendenziell schlechter [36]. TNF-(Tumor-Nekrose-Faktor)α-Inhibitoren können bezüglich einer Gelenkbeteiligung wirksam sein, haben jedoch keinen ausreichenden Effekt gegenüber einer Myositis oder ILD [29]. Die Steroiddosis wird ebenfalls abhängig von Organbefall und Schwere gewählt und kann bei z. B. isolierter Arthritis in niedriger bis mäßiger Höhe analog der Therapie der rheumatoiden Arthritis erfolgen. Bei Bestehen einer Myositis oder ILD werden je nach Schweregrad initiale Prednisolon-Dosierungen von 0,5–1 mg/kg Körpergewicht p.o. bis 500–1000 mg i.v. pro Tag eingesetzt. Unterstützend sollten eine konsequente Physiotherapie und Atemgymnastik erfolgen.

Unterstützend sollten eine konsequente Physiotherapie und Atemgymnastik erfolgen

Merke. Die Auswahl der Immunsuppression erfolgt nach Organbeteiligung und deren Schwere. Bei der ILD haben sich Calcineurininhibitoren und Rituximab bewährt.

Prognose

Prognostisch bedeutsam sind das Vorliegen und die Schwere einer Lungenbeteiligung. Patienten mit einer IIM (idiopathische inflammatorische Myopathie) und ILD weisen eine höhere Mortalität auf als Patienten ohne ILD [37]. Die Prognose der ILD beim ASS ist aber deutlich besser als z. B. bei Vorliegen einer idiopathischen Lungenfibrose, selbst bei Bestehen einer UIP [27, 28, 38]. Die Prognose der Myositis beim ASS wird im Vergleich zur Anti-SRP-Antikörper- und Anti-Mi2-Antikörper-positiven Myositis als intermediär eingestuft [7]. In **Tab. 4** sind die verfügbaren 5- und 10-Jahres-Überlebensraten zusammengestellt. Nicht-Jo-1-ASS-Patienten haben eine schlechtere Prognose als Anti-Jo-1-positive ASS-Patienten [3, 17]. Als Grund können die häufig schwere ILD und eine längere Latenz bis zur Diagnosestellung angenommen werden [3]. Die häufigste Todesursache war ein respiratorisches Versagen (Jo-1 = Nicht-Jo-1), gefolgt von Malignomen, Infektionen, schwerer Myositis und kardiovaskulären Ereignissen [3, 19].

Die häufigste Todesursache war ein respiratorisches Versagen

Merke. Prognostisch bedeutsam ist die ILD. Jo-1-Patienten haben eine bessere Prognose als Nicht-Jo-1-Patienten.

Anti-Ro52-Antikörper

Bei 40–70 % der Jo-1-Patienten werden Anti-Ro52-Ak nachgewiesen [4, 15, 19, 20, 32]. Die Rate ist etwas niedriger bei Nicht-Jo-1-ASS [7, 20]. In manchen retrospektiven Analysen wurde für diese Patienten eine schlechtere Prognose mit schwerem Verlauf der Lungen-, Gelenkbeteiligung und Myositis [39, 40], schlechtem Therapieansprechen [32, 40], erhöhter Malignominzidenz [39] und Mortalität [39, 40] beschrieben. Diese Auffälligkeiten waren allerdings in anderen Kohorten nicht nachweisbar [7, 17, 19], wobei offensichtlich auch die Konzentrationen der Antikörper eine Rolle spielen [32]. Auch gibt es Hinweise darauf, dass bei Anti-Ro52-Ak-positiven Patienten das

Author's personal copy

Die prognostische Bedeutung der Anti-Ro52-Ak ist noch unsicher

gute Ansprechen auf RTX trotz Versagen konventioneller Immunsuppressiva erhalten bleibt [32]. Letztendlich ist die prognostische Bedeutung der Anti-Ro52-Ak jedoch noch unsicher.

Malignome

In einzelnen Analysen wurde eine erhöhte **Malignominzidenz** im Vergleich zur Normalbevölkerung beschrieben [15]. In den größeren Kohorten bestand diese jedoch nicht [7, 19, 20]. Passend hierzu wurde in Metaanalysen zu IIMs bei Bestehen einer ILD, Arthritis, eines Raynaud-Syndroms oder Anti-Jo-1-Ak ein vermindertes Malignomrisiko errechnet [41], sodass auf Basis der neueren Daten eher keine erhöhte Malignominzidenz bei den ASS besteht.

Merke. In den größeren Kohorten wurde keine erhöhte Malignomrate beobachtet.

Fazit für die Praxis

- **Antisynthetasesyndrome (ASS) zeichnen sich aus durch mindestens eines der 3 Hauptsymptome Myositis, interstitielle Lungenerkrankung (ILD), Arthritis, die möglichen Nebensymptome Raynaud-Syndrom, Mechanikerhände, Fieber und den Nachweis eines Antisynthetaseantikörpers.**
- **Bei entsprechender Klinik kann ein zytoplasmatisches Muster bei der Immunfluoreszenz (IIF) hinweisend sein.**
- **Die häufigsten Antisynthetaseantikörper in der kaukasischen Bevölkerung sind der Anti-Jo-1-, Anti-PL-7- und Anti-PL-12-Antikörper. Die weiteren sollten nachgeschaltet je nach Symptomkonstellation und ethnischer Herkunft bedacht werden.**
- **Vorhandensein und Verlauf einer ILD und ebenso einer pulmonalen Hypertonie sind prognostisch bedeutsam.**
- **Nach neueren Daten besteht für die ASS eher keine erhöhte Malignominzidenz.**
- **Die immunsuppressive Therapie richtet sich nach dem Organbefall und dessen Schwere. Bei der ILD haben sich Calcineurininhibitoren und Rituximab als gut wirksam hervorgetan.**

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jutta Bauhammer
Abteilung für Innere Medizin/Rheumatologie, ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden
Rotenbachtalstr. 5, 76530 Baden-Baden, Deutschland
J.Bauhammer@acura-kliniken.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. J. Bauhammer: Finanzielle Interessen: Janssen-Cilag GmbH, Referentenhonorar 11/2018; Roche Pharma AG, Referentenhonorar 09/2016; medac GmbH, Referentenhonorar 12/2015; Janssen-Cilag GmbH, Referentenhonorar 11/2014; Pfizer Pharma GmbH, bezahlte Teilnehmergebühr 10/2015; Pfizer Pharma GmbH, bezahlte Teilnehmergebühr, Reise- und Übernachtungskosten 01/2015; Bristol-Myers Squibb GmbH, bezahlte Teilnehmergebühr, Reise- und Übernachtungskosten 09/2014. Nichtfinanzielle Interessen: Leitende Oberärztin, Klinik für Innere Medizin/Rheumatologie, ACURA-Kliniken Baden-Baden | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). **C. Fiehn**: Finanzielle Interessen: Referenten- und Beraterhonorare von AbbVie, BMS, Celgene, Janssen-Cilag, Lilly, Novartin, MSD, Medac, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB. Nichtfinanzielle Interessen: Niedergelassener Rheumatologe | Mitgliedschaften: DGRh (Beirat), DGIM Berufsverband der Rheumatologen.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des

Author's personal copy

Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C et al (2003) Antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine 70:161–168
2. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ (2014) Idiopathic inflammatory myopathies and the antisynthetase syndrome: A comprehensive review. Autoimmun Rev 13:367–371
3. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N et al (2014) Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. Ann Rheum Dis 73:227–232
4. Cavagna L, Nuno L, Scire CA et al (2015) Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome. Medicine 94(32):e1144. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001144
5. González-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A et al (2018) Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisynthetase syndrome. Clin Exp Rheumatol 36:44–49
6. Hervier B, Benveniste O (2013) Clinical heterogeneity and outcomes of antisynthetase syndromes. Curr Rheumatol Rep 15:349
7. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA et al (2017) A longitudinal cohort study of the antisynthetase syndrome: Increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL-12 autoantibodies. Rheumatology 56:999–1007
8. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T et al (2013) Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: Heterogeneity within the syndrome. PLoS One 8:e60442
9. Shi J, Shanshan L, Hanbo Y et al (2017) Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. J Rheumatol 44:1051–1057
10. Nishikai M, Reichlin M (1980) Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. Arthritis Rheum 23(8):881–888
11. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J et al (1984) Anti-Jo-1 antibody: A marker for myositis with interstitial lung disease. Br Med J (Clin Res Ed) 289(6438):151–152
12. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL et al (1990) Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med 77(282):1019–1038
13. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Zock JP et al (2014) Occupational exposure in patients with antisynthetase syndrome. Clin Rheumatol 33:221–225
14. Gallay L, Gayed C, Hervier B (2018) Antisynthetase syndrome pathogenesis: Knowledge and uncertainties. Curr Opin Rheumatol 30:664–673
15. Marie I, Josse S, Decaux O et al (2012) Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. Autoimmun Rev 11:739–745
16. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M et al (2012) 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 the literature. Medicine 91:206–211
17. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Mejía M et al (2015) Prognostic factors in a cohort of antisynthetase syndrome (ASS): Serologic profile is associated with mortality in patients with interstitial lung disease. Clin Rheumatol 34:1563–1569
18. Giannini M, Notarnicola A, Dastmalchi M et al (2016) Heterogeneous clinical spectrum of interstitial lung disease in patients with anti-EJ antisynthetase syndrome: A case series. Clin Rheumatol 35:2363–2367
19. Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A et al (2016) 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 46:225–231
20. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R et al (2012) Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. Autoimmun Rev 12:210–217
21. Aggarwal R, Dhillon N, Fertig N et al (2017) A negative antinuclear antibody does not indicate autoantibody negativity in myositis: Role of anticytoplasmic antibody as a screening test for antisynthetase syndrome. J Rheumatol 44:223–229
22. Dieval C, Deligny C, Meyer A et al (2015) Myocarditis in patients with antisynthetase syndrome. Prevalence, presentation and outcomes. Medicine 94:e798
23. Mozaffar T, Pestronk A (2000) Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: Pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:472–478
24. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S et al (2017) Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome. JAMA Neurol 74:992–999
25. Hervier B, Meyer A, Dieval C et al (2013) Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: Prevalence, aetiology and survival. Eur Respir J 42:1271–1282
26. Waseda Y, Johkoh T, Egashira R et al (2016) Antisynthetase syndrome: Pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA-antisynthetase. Eur J Radiol 85:1421–1426
27. Zamora AC, Hoskote SS, Abascal-Bolado B et al (2016) Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome. Respir Med 118:39–45
28. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R et al (2017) The long-term outcome of interstitial lung disease with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoanbtibodies. Respir Med 127:57–64
29. Meyer A, Lefevre G, Bierry G et al (2015) In antisynthetase syndrome, ACPA are associated with severe and erosive arthritis. Medicine 94:e523
30. Cox JT, Gullotti JM, Mecoli CA et al (2017) "Hiker's feet": A novel cutaneous finding in the inflammatory myopathies. Clin Rheumatol 36:1683–1686
31. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R et al (2018) Rituximab in the treatment of interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome: A multicenter retrospective case review. J Rheumatol 45:841–850
32. Bauhammer J, Blank N, Max R et al (2016) Rituximab in the treatment of Jo1 antibody-associated antisynthetase syndrome: Anti-Ro52 as a marker of severity and treatment response. J Rheumatol 43:1566–1574
33. Andersson H, Sem M, Lund MB et al (2015) Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. Rheumatology 54:1420–1428
34. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X et al (2013) Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated lung disease. Clin Exp Rheumatol 31:436–439
35. Cavagna L, Caporali R, Abdì-Alì L et al (2013) Cyclosporine in anti-Jo-1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. J Rheumatol 40:484–492
36. Barba T, Fort R, Cottin V et al (2019) Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 18:113–122
37. Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R et al (2016) Assessment of mortality in autoimmune myositis with and without interstitial lung disease. Lung 194:733–737
38. Aggarwal R, McBurney C, Schneider F et al (2017) Myositis-associated usual interstitial pneumonia has a better survival than idiopathic pulmonary fibrosis. Rheumatology 56:384–389
39. Marie I, Hatron PY, Dominique S et al (2012) Short-term and long-term outcome of anti-Jo1-positive patients with anti-Ro52-antibody. Semin Arthritis Rheum 41:890–899
40. Váncsa A, Csípo I, Németh J et al (2009) Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. Rheumatol Int 29:989–994
41. Tiniakou E, Mammen AL (2017) Idiopathic inflammatory myopathies and malignancy: A comprehensive review. Clinic Rev Allerg Immunol 52:20–33

Author's personal copy

springermedizin.de CME

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

Ein 55-jähriger Mann hat klinisch typische Symptome einer Polymyositis mit proximal betonter Muskelschwäche, klagt des Weiteren über Schmerzen in den Fingern bei Kälte seit dem letzten Winter und neuerdings über Reizhusten und Belastungsdyspnoe. Sie denken an ein Antisynthetasesyndrom (ASS). Nach welchem Symptom sollte zusätzlich gefragt werden?
- Visusschwankungen
- Kopfschmerzen
- Gelenkschwellungen und -schmerzen
- Taubheitsgefühle in den Beinen
- Haarausfall

Welcher Befund bei der körperlichen Untersuchung ist am ehesten typisch für ein Antisynthetasesyndrom (ASS)?
- Mechanikerhände
- Herzgeräusch
- Auffällige Schuppung der Kopfhaut
- Verminderte Wirbelsäulenbeweglichkeit
- Urtikaria

Sie werden als Konsiliarius zur Mitbeurteilung auf die pulmologische Intensivstation gerufen. Bei einer 28-jährigen Frau wurde eine akut aufgetretene interstitielle Lungenerkrankung (ILD) diagnostiziert. Bei Durchsicht des Labors fallen Ihnen konstant erhöhte CK(Kreatinkinase)-Werte um 2000 U/l auf. Welcher Laborparameter würde am ehesten zur Diagnose eines Antisynthetasesyndroms (ASS) beitragen?
- Positiver antinukleärer zytoplasmatischer Antikörper (ANCA)
- Auffällige Eiweißelektrophorese
- Positive indirekte Immunfluoreszenz
- Positive Kryoglobuline
- Positiver Rheumafaktor

Was ist der häufigste Antisynthetaseantikörper in der kaukasischen Bevölkerung?
- Anti-OJ-Antikörper
- Anti-Jo-1-Antikörper
- Anti-Pm-Antikörper
- Anti-PL-7-Antikörper
- Anti-PL-12-Antikörper

Sie haben bei einem 45-jährigen Patienten ein Antikörper-positives Antisynthetasesyndrom (ASS) mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD), Polymyositis und Mechanikerhänden diagnostiziert. Die ILD hat akut begonnen, der Patient ist jedoch nicht sauerstoffpflichtig. Die CK(Kreatinkinase)-Werte lagen maximal bei 2500 U/l. In der Computertomographie (CT) des Thorax zeigt sich eine mäßiggradige Alveolitis, bisher keine Fibrose. Auf die Gabe von Prednisolon 60 mg pro Tag sind die muskulären und pulmonalen Symptome deutlich gebessert, die CK hat sich bereits normalisiert. Das weitere internistische Labor ist unauffällig. Es bestehen keine chronischen Vorerkrankungen. Welche Immunsuppression sollte eingesetzt werden?
- Leflunomid
- Methotrexat
- Etanercept
- Ciclosporin A
- Hydroxychloroquin

Bei einer 30-jährigen schwarzen Patientin besteht ein Antisynthetasesyndrom (ASS) mit alleiniger schwerer, akut begonnener interstitieller Lungenerkrankung (ILD). Die Patientin war initial beatmungspflichtig. Auf Hochdosissteroide hat sich ihr Zustand stabilisiert. Sie ist weiterhin sauerstoffpflichtig. Sie haben bereits 6 Zyklen Cyclophosphamid i.v. nach dem Austin-Schema verabreicht ohne bisher signifikantes Ansprechen angesichts eines persistierend hohen Prednisolon- und Sauerstoffbedarfs. In der Computertomographie (CT) des Thorax zeigten sich eine nur bedingte Besserung der Alveolitis und eher eine Zunahme der Lungenfibrose. Bei welcher folgenden therapeutischen Strategie besteht die größte Chance auf ein Ansprechen?
- Zusätzlich Methotrexat
- Weitere Cyclophosphamid-Boli
- Monotherapie mit Steroiden
- Umstellung auf Mycophenolsäure
- Umstellung auf Rituximab

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PH) ist eine wichtige Komplikation des Antisynthetasesyndroms (ASS). Welcher Befund in der Bodyplethysmographie (Lungenfunktion) ist typisch?
- Abfall der Vitalkapazität (VC)
- Abfall des Residualvolumens (RV)
- Abfall der Einsekundenkapazität (FEV_1)
- Abfall des Atemzugvolumens (AZV)
- Abfall der Diffusionskapazität (DLCO)

Author's personal copy

Welche Aussage zur Myositis beim Antisynthetasesyndrom (ASS) ist richtig?

- ○ Eine Muskelbiopsie ist zur Sicherung der Diagnose immer notwendig.
- ○ Das Elektromyogramm zeigt in der Regel normale Befunde.
- ○ In der Magnetresonanztomographie (MRT) des Muskels findet sich ein Ödem der betroffenen Muskelpartien.
- ○ Amyopathische Verläufe gibt es beim Antisynthetasesyndrom (ASS) nie.
- ○ Die Myositis spricht in der Regel nicht auf immunsuppressive Therapie an.

Bei Herrn Meier wird ein Jo-1-positives Antisynthetasesyndrom (ASS) diagnostiziert. Wie ist die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate?

- ○ Etwa 10 %
- ○ Etwa 30 %
- ○ Etwa 50 %
- ○ Etwa 70 %
- ○ Etwa 90 %

Welches Muster liegt radiologisch und histologisch bei der Lungenbeteiligung des Antisynthetasesyndroms (ASS) am häufigsten vor?

- ○ UIP (gewöhnliche interstitielle Pneumonie)
- ○ NSIP (nichtspezifische interstitielle Pneumonie)
- ○ SIP (spezifische interstitielle Pneumonie)
- ○ COP (kryptogen organisierende Pneumonie)
- ○ DIP (desquamative interstitielle Pneumonie)