

Síndrome antisintetasa y afección pulmonar intersticial.

Descripción de 6 casos

R. Santiago Villalobos, J.L. López-Campos Bodineau, E. Rodríguez Becerra, E. Laserna Martínez, E. Luque Crespo y G. Borja Urbano

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Presentamos los casos de 6 pacientes, 4 varones y 2 mujeres, diagnosticados de síndrome antisintetasa con afección pulmonar. La edad media era de 60 años. El síntoma guía desde el punto de vista respiratorio fue la disnea progresiva, presente en 4 pacientes. De los otros dos pacientes, uno tenía hemoptisis y el otro estaba asintomático. Respecto a la clínica sistémica, 2 pacientes presentaban fenómeno de Raynaud, 3 artritis de manos y 4 afección muscular. La radiografía del tórax revelaba la presencia de infiltrados intersticiales lineales de distinto grado en todos los casos menos en un paciente, quien además padecía una silicosis. La exploración funcional respiratoria demostró una alteración ventilatoria restrictiva en 4 casos, de carácter obstructivo en un paciente afectado de EPOC y normal en otro. El anticuerpo antisintetasa (ACAS) detectado fue el anti-Jo1 en 4 casos y el anti-PL12 en otro. En el sexto caso no se determinó la naturaleza del ACAS. La evolución de los enfermos fue favorable en todos los casos menos en uno. La determinación de los ACAS es de utilidad dentro del estudio de las neumo patías intersticiales idiopáticas.

Palabras clave: *Enfermedad pulmonar intersticial. Síndrome antisintetasa. Enfermedad sistémica.*

Antisynthetase syndrome and interstitial lung involvement. Report of 6 cases

The cases of 6 patients (4 men, 2 women) with antisynthetase syndrome are reported. The mean age was 60 years and the most frequent symptom was increasing dyspnea (4 patients). One of the remaining 2 patients had hemoptysis and the last was asymptomatic. Systemic symptoms included Raynaud's phenomenon (2 patients), arthritis in hands (3) and muscle impairment (4). Chest films showed linear interstitial infiltrates of varying severity in 5 patients; the patient without such infiltrates also suffered silicosis. Functional assessment showed restrictive impairment in 4 patients; of the remaining 2 patients, 1 had chronic obstructive pulmonary disease and 1 had normal function. The antisynthetase antibody (ASAB) detected was anti-Jo-1 in 4 cases, anti-PL-12 in 1 case, and unidentified in 1 case. The course of disease was satisfactory for 5 patients. ASAB analysis is useful for studying idiopathic interstitial lung disease.

Key words: *Interstitial lung disease. Antisynthetase syndrome. Systemic disease.*

Introducción

El síndrome antisintetasa (SAS) es un trastorno no bien definido, poco frecuente, incluido hasta ahora dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas, que se caracteriza por presentar anticuerpos antisintetasa (ACAS) en el suero. Los ACAS son anticuerpos tipo IgG dirigidos contra la enzima sintetasa, que media la unión del ARN con un determinado aminoácido, para formar el ARN transferente (ARNt). En los estudios de inmunofluorescencia para anticuerpos antinucleares (ANA) se presentan con un patrón citoplasmático^{1,2}. Los principales ACAS descritos en la bibliografía hasta la fecha son 6 y figuran en la tabla I. De ellos, el primero descrito y más frecuentemente encontrado es el anti-Jo1, documentado por Nishikai y Reichlin³, que va dirigido contra la sintetasa que media la unión entre el ARN y la histidina.

El estudio de estos ACAS se ha relacionado en diverso grado con distintas afecciones sistémicas, en especial con las enfermedades colágeno-vasculares, como es el caso del anticuerpo anti-Jo1 y la dermatopolimiositis. Sin embargo, en la década de los noventa se empezaron a describir pacientes con miositis, ACAS en suero y algunas características clínicas más o menos comunes, que vinieron a denominarse SAS. Estos síntomas asociados varían entre las distintas series publicadas⁴⁻⁶ y se resumen en las tablas II y III.

El interés de este síndrome, desde el punto de vista neumológico, es su asociación con un cuadro de afección

TABLA I
Tipos de anticuerpos antisintetasa descritos

Nombre	Antígeno	Frecuencia (%)	Autor
Anti-Jo1	Histidina	15-30	Nishikai y Reichlin ³
Anti-PL7	Treonina	3-4	Okada et al ¹⁵
Anti-PL12	Alanina	3-4	Bunn et al ¹⁶
Anti-EJ	Glicina	< 2	Hirakata et al ¹⁷
Anti-OJ	Isoleucina	< 2	Suwa et al ¹⁸
Anti-KS	Asparagina		Hirakata et al ¹⁹

Correspondencia: Dra. R. Santiago.
Bami, 27, 4º D. 41013 Sevilla.

Correo electrónico: rsantiago_villalobos@hotmail.com

Recibido: 27-12-2001; aceptado para su publicación: 19-3-2002.

TABLA II
Manifestaciones clínicas del síndrome antisintetasa

Clinica	Esta serie n = 6	Bernstein et al ⁴ n = 19	Marguerie et al ⁵ n = 29	Love et al ⁶ n = 47
Miositis	66	90	83	100
Neumonitis	100	79	79	89
Artritis	50	56	90	94
Manos de mecánico	16	0	0	71
Exantema cutáneo	0	11	38	54
Fenómeno de Raynaud	33	89	93	62
Esclerodactilia	0	20	72	0
Calcinosis	0	0	24	0
Síndrome seco	16	56	59	0

Las cifras expresan porcentajes. (Modificado de Maddison¹.)

TABLA III
Criterios diagnósticos del síndrome antisintetasa

Miopatía inflamatoria, que puede manifestarse clínicamente como debilidad muscular de predominio proximal, o permanecer subclínica, detectándose sólo alteraciones enzimáticas o electromiográficas
Enfermedad pulmonar intersticial, que puede ocasionar desde formas paucisintomáticas hasta fallo respiratorio agudo rápidamente progresivo. La histología pulmonar puede presentar varios patrones:
Infiltrados intersticiales con predominio de células plasmáticas y linfocitos
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (la de mayor supervivencia)
Fibrosis pulmonar difusa, que tiene peor pronóstico
Artritis inflamatoria no erosiva, con frecuente afección de las articulaciones interfalángicas distales
“Manos de mecánico”: lesiones hiperqueratóticas que se acompañan de fisuración, hiperpigmentación y escamas en la cara lateral y palmar de los dedos y palmas
Otros síntomas frecuentes: fiebre, síndrome de Raynaud y síndrome seco

ción pulmonar intersticial difusa que muchos de estos pacientes presentan (tabla II), cuyo pronóstico es mejor que el de la fibrosis pulmonar idiopática. En el presente trabajo describimos 6 casos de pacientes con SAS diagnosticados en nuestro hospital con afección pulmonar intersticial.

Observaciones clínicas

Paciente 1

Mujer de 56 años evaluada en el servicio de reumatología por presentar poliartritis en las manos y los tobillos, en tratamiento con metotrexato y antiinflamatorios no esteroides (AINE) durante 18 meses. Se remitió a nuestra unidad para el estudio de un infiltrado intersticial de predominio en las bases pulmonares. En la exploración destacaba un eccema irritativo con grietas en la cara lateral de los dedos de las manos y crepitantes basales. Desde el punto de vista analítico, resaltaba la presencia de ANA positivos, con patrón citoplasmático moteado mayor de 1/320, y con anticuerpos anti-Jo1 positivos de 1/320. En la TC se evidenciaba un patrón de fibrosis peribronquial e intersticial de predominio central. La espirometría revelaba un FVC del 57%. La prueba de difusión y la gasometría arterial eran normales. El electromiograma evidencia-

ba rasgos miopáticos inespecíficos y la CPK era normal. En función de estos hallazgos se estableció el diagnóstico de SAS y se instauró tratamiento con AINE. Durante el primer año de seguimiento la paciente presentó una disnea de esfuerzo, por lo que se inició tratamiento con corticoides orales. Desde entonces la evolución de la paciente ha sido satisfactoria, manteniéndose asintomática, salvo por la presencia de un dolor muscular en el brazo derecho. Las lesiones de las manos desaparecieron con el tratamiento.

Paciente 2

Mujer de 56 años, evaluada en el servicio de reumatología por presentar una poliartritis seronegativa, con ANA positivos con patrón citoplasmático y anticuerpos anti-Jo1 positivo en tratamiento con AINE. Fue remitida a nuestra unidad por presentar un patrón intersticial periférico en la radiografía simple, sin clínica respiratoria. En la anamnesis destacaba la presencia de sequedad de boca y fenómeno de Raynaud. En la exploración se objetivó una artritis en las articulaciones interfalángicas proximales y distales de las manos y crepitantes en el tercio inferior de ambos hemitórax. La espirometría, la prueba de difusión, los volúmenes pulmonares y la gasometría arterial fueron normales. En la TC se confirmó la presencia de un leve incremento de la trama intersticial en la periferia de ambos lóbulos inferiores. En la analítica destacaba un aumento de la CPK. Con estos datos se estableció el diagnóstico de SAS y se comenzó tratamiento con corticoides (7,5 mg diarios de deflazacort), en pauta descendente, e inmunosupresores (azatioprina). Posteriormente, la paciente permaneció asintomática, quejándose sólo de un dolor en ambos brazos, pero sin limitación funcional. No ha vuelto a requerir nuevas dosis de corticoides.

Paciente 3

Varón de 69 años, fumador y minero jubilado, diagnosticado de silicosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) muy evolucionada, de predominio enfisematoso, que fue visitado en la consulta de neumología por presentar tos moderada y disnea de esfuerzo como sintomatología predominante. En la radiografía simple de tórax aparecía un patrón micronodular subpleural. Desde el punto de vista funcional, la espirometría evidenciaba un patrón de obstrucción grave (FVC 46% y FEV₁ 23%), los volúmenes pulmonares estáticos estaban muy aumentados (FRC 186%, RV 225%) y en la gasometría arterial presentaba hipoxemia e hiperapnia (69 y 48 mmHg, respectivamente). Se inició tratamiento con 15 mg de deflazacort/día. El cuadro evolucionó mal, el paciente continuó con una insuficiencia respiratoria global que requería oxigenoterapia domiciliaria, con numerosas agudizaciones, que en algunos casos fueron motivo de hospitalización con disnea a mínimos esfuerzos. En el estudio inmunológico se detectó un anticuerpo anti-PL12 positivo. Tras interrogar al paciente de nuevo, éste refería debilidad muscular. La CPK no estaba elevada. La evolución de este paciente continúa un curso desfavorable a pesar del tratamiento intensivo.

Paciente 4

Varón de 59 años, fumador de 20 cigarrillos/día, hipertenso y diabético, diagnosticado de poliartritis, síndrome prostático y tromboflebitis superficial de repetición, que acudió a nuestras consultas por presentar disnea de esfuerzo progresiva, dolor en las articulaciones interfalángicas proximales de ambas manos y fenómeno de Raynaud de 3 años de evolución. En la exploración física destacaban crepitantes finos en los tercios inferiores de ambos hemitórax y artritis de las articulaciones

interfalángicas proximales de las manos. La radiografía simple y la TC de tórax objetivaban un patrón intersticial alveolar en ambos campos inferiores. En la gasometría arterial había una discreta hipoxemia (PaO_2 , 77 mmHg). En la analítica se objetivaban ANA positivos con patrón citoplasmático moteado a títulos de 1/320. Las pruebas funcionales demostraban un patrón restrictivo moderado (FVC 54%, FEV_1 57%, FRC 79%, RV 73%), y la de difusión estaba ligeramente disminuida (76%). En el lavado broncoalveolar se objetivó una alveolitis macrofágica con discreta elevación de los eosinófilos. Con estos datos se catalogó al paciente de SAS. En la actualidad su enfermedad se encuentra estabilizada y no recibe ningún tratamiento con corticoides.

Paciente 5

Varón de 58 años, ex bebedor y fumador de 20 cigarrillos/día, con tos y expectoración habitual, diagnosticado de déficit de proteína S, con varios episodios de trombosis venosa profunda, sin tromboembolismo pulmonar asociado, en tratamiento con dicumarínicos. Acudió a nuestra consulta por disnea de esfuerzo progresiva de 4 años de evolución. En la exploración física destacaban crepitantes finos bilaterales. Las pruebas funcionales evidenciaban un patrón de obstrucción leve (FEV_1 61%), con la capacidad residual funcional y la prueba de la difusión disminuidas. El hemograma, la bioquímica básica y la gasometría arterial fueron normales. En la placa de tórax había signos de hipertensión pulmonar precapilar y un discreto atrapamiento aéreo. La TC de tórax revelaba un patrón en vidrio deslustrado en las zonas declives del pulmón derecho. En el estudio inmunológico presentaba ANA positivos con patrón citoplasmático, a títulos de 1/320, y anticuerpos anti-Jo1 positivos. Las enzimas musculares estaban aumentadas (CPK 772, LDH 586) y el paciente refería debilidad muscular. Se diagnosticó al paciente de SAS y durante su evolución se instauró tratamiento con corticoides inhalados (beclometasona 500 $\mu\text{g}/\text{día}$), con lo que actualmente se encuentra asintomático desde el punto de vista respiratorio. Por lo demás, refiere artralgiás en las rodillas, los hombros y las muñecas.

Paciente 6

Varón de 62 años, evaluado en nuestras consultas en 1996 por una expectoración hemoptoica. Como antecedentes refería ser trabajador de una fundición y ser ex fumador de 20 cigarrillos/día desde hacía 10 años. En la exploración física destacaba la presencia de crepitantes finos en los planos posteriores de los campos pulmonares inferiores. En la TC de tórax se objetivó un patrón intersticial reticular fino bibasal, signos de tuberculosis residual en ambos vértices y algunas bronquiectasias en el LID y la llingula. Dos años más tarde ingresó a causa de una neumonía de aparición comunitaria de presentación grave, que se resolvió con tratamiento empírico de amplio espectro. En las revisiones posteriores se observó un patrón mixto con disminución de la FVC (59%) y el FEV_1 (45%). La gasometría arterial demostraba la presencia de hipoxemia con hipercapnia. No se midieron los volúmenes pulmonares. Las imágenes radiológicas habían aumentado, haciéndose más difusas, de aspecto reticular amplio y diseminado, con algunas imágenes micronodulares. El estudio inmunológico básico fue negativo y en el estudio de ANA se encontró un patrón citoplasmático con anticuerpo anti-PL12 positivo. El paciente no refería ningún otro síntoma en relación con este proceso. Se le realizó un electromiograma, que no evidenció afección muscular, aunque no se determinaron las enzimas musculares. En la actualidad, continúa estable de su proceso respiratorio, en tratamiento con corticoides orales.

Discusión

Aunque la presencia de los ACAS se ha considerado específica de la polimiositis y la dermatomiositis, desde hace unos años se ha ido definiendo un síndrome compuesto por la presencia de estos autoanticuerpos, junto con enfermedad pulmonar intersticial, artritis, fiebre, lesiones hiperqueratósicas en las manos (“manos de mecánico”) y fenómeno de Raynaud, al que se ha llamado SAS⁷.

Desde el punto de vista clínico, el síndrome se manifiesta por la combinación completa o incompleta de los síntomas que aparecen en las tablas II y III⁸. En nuestra serie aparecen estos síntomas en una frecuencia similar. Sin embargo, comparando las series descritas, puede observarse que existen unos síntomas que tienden a aumentar en las series conforme aumenta el número de pacientes (tabla II), como son la miositis, la artritis, el exantema cutáneo y el fenómeno de Raynaud, por lo que estos síntomas pueden estar infravalorados en nuestra serie. Otros, sin embargo, tienen una distribución más irregular entre las series, como la esclerodactilia, la calcinosis, las “manos de mecánico” y el síndrome seco, del que sólo hay un caso en nuestra serie. La presencia de neumonitis en nuestra serie no es comparable con la de otros trabajos, ya que el criterio de selección de los pacientes fue precisamente su existencia, pero aparece como el dato más constante al comparar las distintas series entre sí (tabla II). Esta variabilidad en la presentación clínica del síndrome ya ha sido descrita por otros autores⁵, que concluyen que es difícil que se observen todos los signos del síndrome en un solo paciente. Incluso la miositis, que debería ser el síntoma guía, está ausente en algunos pacientes⁵. En particular, Targoff y Arnett⁹ han descrito un grupo de pacientes en los que la aparición de una neumonitis precede en años a la miositis. Estos casos estaban relacionados con el anticuerpo anti-PL12.

Los estudios radiológicos demuestran la presencia de signos de neumatía intersticial en diversos estadios, menos en un caso (paciente 3) que estaba previamente diagnosticado de silicosis. La asociación de silicosis y SAS no es nueva y ya ha sido puesta de manifiesto¹⁰. Esta relación ocupacional del síndrome no se limita sólo a los silicatos, sino que se han descrito diversos casos tras la exposición a diferentes sustancias^{11,12}, lo que sugiere un origen ambiental del cuadro, pero que aún no se ha demostrado.

Las pruebas de función respiratoria objetivan típicamente los hallazgos de una afección intersticial con disminución de la difusión en estadios iniciales y, posteriormente, del FVC y de los volúmenes pulmonares. Tan sólo en casos excepcionales se comporta de otra manera, como puede ser el caso presentado del paciente 3, que además de una silicosis padecía una EPOC, y el caso del paciente 5, también afectado de una EPOC.

El estudio de autoanticuerpos de estos pacientes demuestra la presencia de una fluorescencia con patrón citoplasmático característico. En nuestra serie, tres pacientes tenían el anticuerpo anti-Jo1, dos el anti-PL12 y en un caso existía el patrón de inmunofluorescencia,

pero no se determinó la naturaleza del ACAS (paciente 4). Estos hallazgos coinciden con los de otras series, que concuerdan en que el anti-Jo1 es el más frecuente^{1,2}. Sin embargo, estudios recientes apuntan hacia otra dirección, sugiriéndose la idea de que en distintos cuadros clínicos pueden predominar distintos ACAS¹³. En este sentido, Friedman et al¹³ describieron una serie de 10 pacientes con neumopatía intersticial difusa en la que predominaba el PL12.

Un hecho importante a la hora de valorar a los pacientes con ACAS es que la frecuencia de estos anticuerpos en los sujetos con otras neumopatías intersticiales no está determinada, por lo que no se conoce ni la frecuencia ni el papel de estos ACAS en la patogenia de otras enfermedades similares, si es que tienen alguno. Para su determinación se requeriría la realización de estudios prospectivos de pacientes con diversas neumopatías intersticiales.

Poco se sabe sobre el tratamiento óptimo del SAS, que suele tener buen pronóstico con la administración de antiinflamatorios y/o inmunosupresores. En nuestra serie, todos los pacientes presentaron una buena evolución, menos el paciente 3, que tenía otros factores asociados que empeoraban el pronóstico desde un principio. Esta evolución hacia la curación o la estabilización del cuadro es la habitual dentro del síndrome y es la descrita por otros autores^{5,13}. Sin embargo, se sabe que mientras la afección muscular tiene peor pronóstico en los pacientes con polimiositis y ACAS que en los pacientes sin estos anticuerpos, la afección pulmonar de este síndrome tiene mejor pronóstico que la fibrosis pulmonar idiopática¹⁴. Este fenómeno es trascendental, ya que el pronóstico de estos pacientes suele ir determinado por la afección pulmonar. Basándonos en esto, parece razonable determinar la presencia de estos ACAS como parte del estudio de las neumopatías intersticiales idiopáticas, con objeto de separarlos de otras neumopatías intersticiales con pronóstico más desfavorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maddison PJ. Aminoacyl-tRNA histidil (Jo-1) synthetase autoantibodies. En: Peter JB, Shoenfeld Y, editors. Autoantibodies. Elsevier Science, 1996; p. 31-5.
2. Targoff IN. Aminoacyl-tRNA (other than histidil) synthetase autoantibodies. En: Peter JB, Shoenfeld Y, editors. Autoantibodies. Elsevier Science, 1996; p. 36-46.
3. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis: characterization of the Jo-1 antibody system. Arthritis Rheum 1980;23:881-8.
4. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, Bunn CC, Mathews MB, Turner-Warwick M, et al. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. BMJ (Clin Res Ed) 1984; 289:151-2.
5. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med 1990;77:1019-38.
6. Love LA, Reff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine (Baltimore) 1991;70:360-74.
7. Miller FW. Classification and prognosis of inflammatory muscle disease. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:811-26.
8. Campos Fernández C, Calvo Catalá J, González-Cruz Cervellera MI, Parra Ródenas JV, García Rodríguez M, et al. Síndrome anti-sintetasa. Presentación de 3 casos. Rev Esp Reumatol 1998; 25:106-8.
9. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). Am J Med 1990;88:241-51.
10. Osterode W, Rudiger H, Graninger W, Petzl DH, Rappersberger K, Dekan G, et al. Anti PL-12 and pulmonary fibrosis in a patient ten years after silica/silicate dust exposure. Clin Exp Rheumatol 1998;16:622.
11. Sánchez Román J, Wichmann I, Salaberri J, Valera JM, Núñez-Roldán A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. Ann Rheum Dis 1993;52:534-8.
12. Serratrice J, Granel B, Pache X, Disdier P, De Roux-Serratrice C, Pellissier JF. A case of polymyositis with anti-histidyl-tRNA synthetase (Jo-1) antibody syndrome following extensive vinyl chloride exposure. Clin Rheumatol 2001;20:379-82.
13. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. Semin Arthritis Rheum 1996;26:459-67.
14. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine and methotrexate and a comparison of their efficacy. Am J Med 1993;94:379-87.
15. Okada N, Mukai R, Harada F, Kabashima T, Nakao Y, Yamane K, et al. Isolation of a novel antibody, which precipitates ribonucleoprotein complex containing threonine tRNA from a patient with polymyositis. Eur J Biochem 1984;139:425-9.
16. Bunn CC, Bernstein RM, Mathews MB. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNAAla coexist and are associated with myositis. J Exp Med 1986;163:1281-91.
17. Hirakata M, Suwa A, Takeda Y, Matsuoka Y, Irimajiri S, Targoff IN. Autoantibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in myositis. Association with dermatomyositis and immunologic heterogeneity. Arthritis Rheum 1996;39:146-51.
18. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Ezaki T, Mimori T, Inada S. A case of polymyositis with anti-OJ (isoleucyl-transfer RNA synthetase) antibodies. Clin Exp Rheumatol 1999;17:755-6.
19. Hirakata M, Suwa A, Nagai S, Kron MA, Trieu EP, Mimori T et al. Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. J Immunol 1999;162:2315-30.