

Perfil Clínico Radiológico de 18 Pacientes con Síndrome Antisintetasas Atendidos en Policlínico de Pulmón Reumatológico, Instituto Nacional del Tórax

VERÓNICA WOLFF C*^(1,2,3) MATÍAS FLORENZANO V⁽¹⁾ OLIVARES F⁽⁴⁾

Clinic and Radiologic Profile of 18 Patients with Antisynthetase Syndrome, Treated in a Rheumatologic Lung Disease Clinic, Instituto Nacional del Torax

Summary

Connective Tissue Diseases (CTD) can manifest as Interstitial lung disease (ILD). ILD is a common manifestation of Anti-synthetase syndrome (AS). The main pattern of ILD in AS is nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) with or without elements of organizing pneumonia (OP). Other less common forms include usual interstitial pneumonia (UIP) and nonspecific forms. Objectives: Describe radiological and clinical profile of 18 patients with ILD due to AS, evaluated in Instituto Nacional del Torax (INT) between 2013 and 2015. Highlighting the importance of Myositis Panel in patients being evaluated for ILD. Methods: Review of clinical records and lung CT of 76 patients with ILD and suspected AS, seen at INT between august 2013 and july 2015. Results: The diagnosis of AS was made in 18 of 76 patients, with female predominance and mean age of 46.5 years . In most patients the diagnosis of AS and ILD was simultaneous. The most frequent AS antibody was Jo-1, followed by PL-12. Less than half had ANA (+). The predominant radiographic pattern was NSIP / OP. Half of the patients had myositis. Conclusions: AS should be suspected in patients under study for ILD, especially NSIP / OP, and may occur without myositis and with negative ANA. It is essential to have new immunological tests such as a Myositis Panel, which will allow us to diagnose AS with subtle clinical features and negative or inconclusive serology.

Keywords: *Interstitial lung disease, Connetive tissue disease, Anti-synthetase syndrome*

Resumen

Las Enfermedades del tejido conectivo (ETC) se pueden manifestar como Enfermedad Pulmonar Difusa (EPD). El Síndrome Antisintetasas (SAS) con mucha frecuencia presenta EPD. La forma de expresión más frecuente en SAS es la neumonia intersticial no especifica (NSIP) con o sin elementos de neumonia

⁽¹⁾ Unidad de Pulmón Reumatológico, INT. ⁽²⁾ Reumatología Hospital del Salvador. ⁽³⁾ Depto. Medicina Oriente Universidad de Chile ⁽⁴⁾ Becado Medicina Interna Hospital Fach.

en organización (OP). Otras formas menos frecuentes son la neumonía intersticial usual (UIP) y formas inespecíficas. **Objetivos:** Describir el perfil clínico radiológico de 18 pacientes con EPD secundaria a SAS, atendidos en el Instituto Nacional del Tórax (INT) entre los años 2013 y 2015. Destacar la importancia del Panel de Miositis en pacientes con EPD en estudio. **Métodos:** Revisión de ficha clínica y TAC pulmonar de 76 pacientes con EPD y sospecha de SAS, atendidos en INT entre agosto 2013 y julio 2015. **Resultados:** En 18 de 76 pacientes se hizo el diagnóstico de SAS, predominio femenino, edad promedio 46,5 años. En la mayoría el diagnóstico reumatológico y pulmonar fue simultáneo, el anticuerpo antisintetasa más frecuente fue Jo-1, seguido de PL-12. Menos de la mitad tuvo ANA (+). El patrón radiológico predominante fue NSIP/OP. La mitad de los pacientes no presentaron miositis. **Conclusiones:** El SAS debe ser sospechado en el estudio de pacientes con EPD, especialmente NSIP/OP y se puede presentar sin miositis y ANA (-). Es indispensable contar con nuevos exámenes inmunológicos como el Panel de Miositis, que permite diagnosticar SAS con clínica sutil y serología habitual negativa o no concluyente.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar difusa, Enfermedad del tejido conectivo, Síndrome Antisintetasa

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC) son patologías sistémicas que con mucha frecuencia comprometen el aparato respiratorio, en cualquiera de sus estructuras (pleura, vía aérea, vasculatura y parénquima).

Una de las principales formas de compromiso pulmonar en ETC es la Enfermedad Pulmonar Intersticial o Difusa (EPD) y se presenta con las mismas formas histopatológicas descritas para las EPD idiopáticas.⁽¹⁾

Entre las ETC que con mayor frecuencia presentan EPD encontramos principalmente Artritis Reumatoide, Esclerodermia y las Miopatías Inflamatorias: Polimiositis, Dermatomiositis, el subgrupo Síndrome Antisintetasa (SAS) y síndromes de sobreposición, especialmente con esclerodermia⁽²⁾.

El SAS es un subgrupo entre las Miopatías Inflamatorias que se caracteriza por presentar síntomas y signos de frecuencia muy variable: inflamación muscular (miositis), fenómeno de Raynaud, rash característico llamado “manos de mecánico”, artritis no erosiva, fiebre, y EPD. A los hallazgos clínicos se asocia la presencia de anticuerpos antisintetasa (AcAS), enzimas involucradas en la síntesis proteica. El más frecuente de estos anticuerpos es Anti Jo-1 (anti-histidil tRNA sintetasa) que se presenta en alrededor de un 30% de los pacientes con SAS,^(3,4) y está incluido en la mayoría de los kits comerciales del perfil de anticuerpos anti ENA y disponible en la mayoría de los hospitales y clínicas de Chile.

Se han descrito otros anticuerpos antisintetasa como

el anti PL-12 (anti-alanil) y anti PL-7 (anti-treonil), presentes en aproximadamente el 5% de los pacientes con SAS^(3,4) y otros menos frecuentes como anti-OJ (anti-iso-leucil), anti-EJ (anti-glicil), anti-KS (anti-asparaginil), anti-ZO (anti-fenilalanil) y anti-YRS (anti-tirosil), presentes en <2% de los casos.^(3,4)

Los AcAS se asocian a diferentes subfenotipos de SAS, con prevalencia variable de miositis, compromiso cutáneo y muy alto riesgo de EPD.

Dependiendo del método utilizado para el diagnóstico, la prevalencia de EPD en los pacientes con SAS varía desde un 20% a 80%, y su forma de presentación puede ir desde formas muy leves y asintomáticas hasta formas muy graves y fulminantes.⁽⁴⁾

La forma histopatológica más frecuente es la Neumonía Intersticial no Específica (NSIP) habitualmente asociada a elementos de Neumonía en organización (OP). Otras formas menos frecuentes son la Neumonía intersticial usual (UIP) y formas inespecíficas.^(3,4)

Es importante destacar que muchos pacientes con SAS tienen anticuerpos antinucleares negativos y si solo determinamos anti Jo-1 entre los AcAS, habrá un gran porcentaje de estos pacientes que quedarán sin diagnóstico claro desde el punto de vista reumatológico, especialmente si su presentación clínica es oligosintomática, sin miopatía (forma amiopática), hallazgos cutáneos sutiles y con EPD como la principal (o única) manifestación clínica.^(3,4)

Es por ello que es muy importante contar con nuevas herramientas de estudio que nos permitan diagnosticar con mayor precisión casos de EPD con alta sospecha clínica de una ETC subyacente.

A partir de febrero de 2014, una institución de salud privada de Santiago incorporó entre sus exámenes un Panel de Miositis (Inmunoblot, Euroline) que incluye 11 anticuerpos: cinco antisintetasas (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ y OJ), dos específicos de miositis (Mi-2 y SRP) y cuatro asociados a miositis y síndromes de sobreposición (Ku, PM-Scl 75, PM-Scl 100 y Ro-52) (Tabla 1). A la fecha, esta es la única institución de salud en Chile que realiza este examen.

Tabla 1. Panel de Miositis	
Anticuerpo	Significado
Mi-2	Específico de Miositis
SRP	Específico de Miositis
PM/Scl 75	Sd sobreposición Miositis - Esclerodermia
PM/Scl 100	Sd sobreposición Miositis - Esclerodermia
Ku	Sd sobreposición Miositis - Esclerodermia
Jo-1	Sd. Antisintetasa
PL-12	Sd. Antisintetasa
PL-7	Sd. Antisintetasa
EJ	Sd. Antisintetasa
OJ	Sd. Antisintetasa
Ro-52	Asociado a Miositis

OBJETIVOS

Describir el perfil clínico y radiológico de 18 pacientes con EPD secundaria a SAS, atendidos en el INT entre los años 2013 y 2015.

Además, destacar la importancia del Panel de Miositis en pacientes con EPD en estudio y sospecha clínica de ETC en el espectro de las Miopatías Inflamatorias.

MÉTODOS

Revisión de ficha clínica y TAC pulmonar de 76 pacientes con EPD y sospecha de ETC en el espectro de las miopatías inflamatorias, atendidos en INT entre agosto de 2013 y julio de 2015. En 34 de 76 pacientes se pudo realizar el Panel de Miositis. En los 42 pacientes restantes, en los que no se pudo realizar el panel, los resultados de la serología habitual no permitieron hacer un diagnóstico reumatológico definitivo a la fecha.

RESULTADOS

En 18 de los 34 pacientes en que se realizó Panel de Miositis se hizo el diagnóstico de SAS, y en 16 pacientes se diagnosticó otra ETC. Hubo 15 mujeres y tres hombres, con edad promedio al diagnóstico de SAS de 46,5 años. En cinco pacientes el diagnóstico de ETC fue previo al de EPD, en dos el de EPD previo a ETC y en 11 diagnóstico simultáneo.

El AcAS mas frecuente fue Jo-1, presente en 11 de 18 pacientes, seguido de PL-12 en seis y EJ en dos pacientes. En relación a otros anticuerpos, siete pacientes tuvieron Ro-52 (+) y 11 de 18 pacientes ANA (+).

En lo clínico, de 18 pacientes con SAS, 15 presentaron tos y disnea, 12 manos de mecánico, 10 Raynaud, 9 telangectasias periungueales, 9 miositis, 6 fiebre, 6 artritis y solo tres pacientes presentaron rash de cara y tronco típico de dermatomiositis (Tabla 2).

En cuanto a los patrones de compromiso pulmonar, en cuatro pacientes el patrón radiológico fue OP, en cinco pacientes NSIP/OP, en cinco NSIP, tres UIP y uno inespecífico.

Todos fueron tratados con esteroides seguido de inmunosupresores entre los cuales están ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato.

CONCLUSIONES

El SAS debe ser sospechado en el estudio de pacientes con EPD, especialmente frente a los patrones de NSIP con o sin elementos de OP, y se puede presentar con alteraciones cutáneas sutiles y frecuentemente sin miopatía. Para ello es indispensable contar con nuevos exámenes inmunológicos como el **Panel de Miositis**, que permite diagnosticar SAS con clínica extrapulmonar muy sutil o ausente, y con serología habitual negativa o no concluyente.

Tabla 2. Resultados	
	N = 18
Edad promedio al diagnóstico de SAS	46,5 años
Mujeres	15
Hombres	3
Síntomas	
Raynaud	10
Artritis	6
Manos de mecánico	12
Telangectasias periungueales	9
Rash de tronco y cara	3
Fiebre	6
Miositis	9
Disnea	15
Tos	15
Patrón radiológico	
NO	4
NO/NINE	5
NINE	5
NIU	3
Inespecífico	1
Serología	
ANA positivo	7
Jo-1	11
PL-12	6
EJ	2
Ro-52	7

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
2. Fischer A, Du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380:689-98.
3. Fischer A, Swigris J, *et al.* Anti-synthetase syndrome in ANA and anti Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2009; 103:1719-24.
4. Hallowell R, Ascherman D, *et al.* Pulmonary Manifestations of Polymyositis/Dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:239-48.

Correspondencia:
 Dra. Verónica Wolff C
 vero.wolff@yahoo.es