

Síndrome antisintetasa: Serie de casos diagnosticados en un hospital comarcal

Antisynthetase Syndrome: Series of cases diagnosed in a comarcal hospital

Ignacio Lasierra Lavilla¹, Julien Paola Caballero Castro¹, Mario Nicolás Albani Pérez², Juan Salas Jarque¹, Lidia Estopiñán Fortea³, Ignacio Vallés Tormo¹

¹ Servicio Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

² Servicio Neumología. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

³ Servicio de Reumatología. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

ABSTRACT

Introduction: The antisynthetase syndrome is a rare autoimmune disease that affects multiple organs. It typically presents with polymyositis, interstitial lung disease, and antisynthetase autoantibodies. Fever, arthritis, and Raynaud's phenomenon are also common features. Various specific antibodies aid in diagnosis. Treatment involves the use of corticosteroids combined with other immunosuppressive agents.

Material and methods: Case series describing three patients with antisynthetase syndrome.

Results: Three cases of antisynthetase syndrome are presented, each exhibiting the classic triad of clinical manifestations. However, they presented with different specific antibodies and interstitial patterns. Each case required a different therapeutic approach with various immunosuppressive drugs. These cases underline the variability in clinical presentation and the need for individualized management of antisynthetase syndrome.

Conclusion: The antisynthetase syndrome is a rare condition that is important to consider in patients presenting with polymyositis and interstitial lung disease. Requesting antisynthetase antibodies testing is crucial for achieving an early diagnosis. This is essential for ensuring timely and appropriate therapeutic interventions, thereby improving the prognosis and quality of life for affected patients.

Keywords: antisynthetase syndrome, antisynthetase antibodies, interstitial lung disease.

RESUMEN

Introducción: El síndrome antisintetasa es una enfermedad autoinmune rara que afecta a múltiples órganos. Suele presentarse con polimiositis, enfermedad pulmonar intersticial y autoanticuerpos antisintetasa. También son frecuentes la fiebre, la artritis y el fenómeno de Raynaud. Varios anticuerpos específicos ayudan al diagnóstico. El tratamiento consiste en el uso de corticosteroides combinados con otros agentes inmunosupresores.

Material y métodos: Serie de casos que describe tres pacientes con síndrome antisintetasa.

Resultados: Se presentan tres casos de síndrome antisintetasa, cada uno de los cuales exhibe la tríada clásica de manifestaciones clínicas. Sin embargo, se presentaron con anticuerpos específicos y patrones intersticiales diferentes. Cada caso requirió un enfoque terapéutico diferente con diversos fármacos inmunosupresores. Estos casos subrayan la variabilidad de la presentación clínica y la necesidad de un tratamiento individualizado del síndrome antisintetasa.

Conclusiones: El síndrome antisintetasa es una afección poco frecuente que es importante tener en cuenta en pacientes que presentan polimiositis y enfermedad pulmonar intersticial. La solicitud de pruebas de anticuerpos antisintetasa es crucial para lograr un diagnóstico precoz. Esto es esencial para garantizar intervenciones terapéuticas oportunas y adecuadas, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Palabras clave: síndrome antisintetasa, anticuerpos antisintetasa, enfermedad pulmonar intersticial.

INTRODUCCIÓN

El síndrome antisintetasa (SA) es una enfermedad autoinmune que afecta múltiples órganos y que se describió por primera vez como una tríada de polimiositis, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la presencia de autoanticuerpos (Ac) antisintetasa contra el complejo aminoacil-RNA_t (anti-ARS).¹

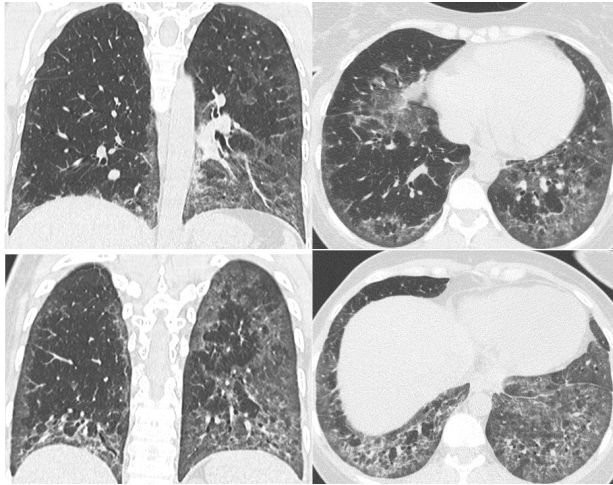
Se trata de una enfermedad rara, por lo que no existen muchos datos epidemiológicos. Se sabe que el 30% de los pacientes con miositis presentan Ac antisintetasa, por lo se estima que su incidencia es de 0,6 cada 100.000 personas. Afecta más a mujeres que a hombres (2:1) y su edad de presentación típica suele ser por encima de los 50 años.²

Además de la tríada clásica, es frecuente que estos pacientes presenten otros síntomas como fiebre, artritis, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico.³

Existen varios Ac relacionados con el SA. El anti Jo-1 es el más frecuente, seguido del anti PL7, que se relaciona con EPI de mayor gravedad. También podemos encontrar otros menos comunes como los anti-PL12, anti-DO, anti-EJ, anti-SK o anti-Zo.^{3,4}

El tratamiento se basa en el uso de corticoides asociados a inmunosupresores (Tacrólimus, Azatioprina, Micofenolato, ...) para conseguir disminuir las dosis de estos. También se ha descrito la utilidad de las

Imagen 1. TACAR (cortes coronales y axiales) con patrón NIU.



inmunoglobulinas, que resultan especialmente eficaces para combatir los síntomas musculares y articulares.^{4,5}

MATERIAL Y MÉTODOS

Serie de casos en la que se revisaron las historias clínicas de 3 pacientes con SA en un hospital comarcal.

RESULTADOS

CASO 1

Mujer de 28 años, gestante de 18 semanas, sin antecedentes de interés, que presentaba artralgiyas y rigidez de unos 3 meses de evolución. Comenzaron en la mano derecha y fueron ascendiendo de forma progresiva hasta ambos hombros, causando dolor y debilidad de extremidades superiores. Presentaba también debilidad en cintura pélvica y disnea de moderados esfuerzos en las últimas semanas. No fiebre, no lesiones cutáneas ni fenómeno de Raynaud. En la exploración física destacó la debilidad con disminución de movilidad en todas sus extremidades, y dolor a la palpación de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, además a la auscultación pulmonar presentaba crepitantes bibasales. Analíticamente se objetivó discreta elevación de PCR (44 mg/l) con CPK de 1067 IU/L. Se solicitó un estudio de autoinmunidad con positividad para los Ac. Anti Jo-1, siendo el resto negativo. De forma complementaria, se realizó una tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) torácica en el que se objetivó enfermedad pulmonar intersticial usual (NIU) con patrón en vidrio deslustrado y reticulación (Imagen 1) y un EMG con signos inflamatorios en musculatura proximal. La paciente fue diagnosticada de SA y se inició tratamiento con pulsos de corticoides (125 mg/día de metilprednisona durante 3 días) e inmunoglobulinas en pauta de 5 días, presentando mejoría clínica, pudiendo ser dada de alta con tratamiento corticoideo a dosis bajas (Prednisona 5 mg/día) y Azatioprina. En los meses posteriores la paciente recibió ciclos mensuales de Inmunoglobulinas con buen control de los síntomas.

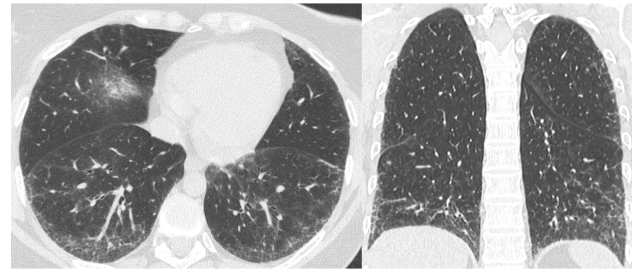
CASO 2

Mujer de 41 años, con antecedente de lupus diagnosticado el año previo por cuadro de mialgias, fiebre y tumefacción de manos con

Imagen 2. Eritema maculopapular en la cara lateral (Signo de Holster).



Imagen 3. TACAR (corte coronal y axial) con patrón NINE.



ANAs y antiRO 52 positivos, iniciando tratamiento con Azatioprina. En una nueva valoración, la paciente refirió persistencia de fiebre, mialgias generalizadas, fenómeno de Raynaud, artralgiyas y disnea de moderados esfuerzos. Al examen físico destaca artritis, hiperqueratosis en dedos de manos, debilidad y dolor a la palpación muscular, en especial en cuádriceps, y crepitantes en ambas bases pulmonares a la auscultación. Analíticamente se objetivó CPK de 1700 IU/L, por lo cual se solicita un nuevo estudio de autoinmunidad con positividad para Ac anti Jo-1, siendo diagnosticada de SA. Se completó el estudio con un TACAR compatible con neumonía intersticial no específica (NINE). Se inició tratamiento con corticoides a dosis elevadas (60 mg/día) y ácido micofenólico. Ante la persistencia de síntomas se administraron pulsos de corticoides, inmunoglobulinas mensuales y Tacrólimus, con discreta mejoría de la sintomatología articular y muscular. Pasados unos meses tras abandono del tratamiento, paciente cursa con un nuevo brote de su enfermedad, acompañado de un eritema maculopapular en la cara lateral del muslo derecho, conocido como signo de holster (Imagen 2), motivo por el cual fue necesario asociar al tratamiento Rituximab con mejoría franca de la clínica muscular y normalización de los parámetros inflamatorios. La paciente ha presentado mayor afectación pulmonar en los últimos controles radiológicos, con repercusión clínica, decidiendo iniciar tratamiento con Nintedanib.

CASO 3

Mujer de 32 que fue derivada a consultas por hallazgos en analítica de control de ANAs y Ac antiPL7 positivos. La paciente refería fenómeno de Raynaud que controlaba con medidas físicas, leves molestias musculares en extremidades superiores y lesiones descamativas

Tabla 1. Resumen de las principales características de los casos presentados.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3
SEXO	Mujer	Mujer	Mujer
EDAD	28	41	32
AFECTACIÓN MUSCULAR	Moderada	Severa	Leve
AFECTACIÓN PULMONAR (TACAR)	Disnea moderados esfuerzos (NIU)	Disnea moderados esfuerzos (NINE)	Mínima disnea (NINE)
ANTICUERPO	Anti JO-1	Anti JO-1	Anti PL7
OTROS SÍNTOMAS	Artralgias, debilidad, manos de mecánico	Artralgias, debilidad, manos de mecánico	Raynaud
TRATAMIENTO	Corticoides + Azatioprina + inmunoglobulinas	Corticoides + ácido micofenólico Se modifico a: Inmunoglobulinas + Tacrólimos	Corticoides + Tacrólimus. Posteriormente Rituximab.

en los dedos de ambas manos. La exploración resultó anodina. Ante la sospecha de posible SA se solicitaron pruebas de función respiratoria donde se apreciaba un patrón restrictivo, y un TACAR en el que se objetivó un patrón NINE (Imagen 3). Se realizaron pulsos de corticoides (Metilprednisona 500 mg) durante 5 días en hospital de día, y a continuación se inició tratamiento con Prednisona 15 mg/día en pauta descendente asociado a Tacrolimus. La paciente se encontraba asintomática pero el TACAR de control presentó progresión de enfermedad intersticial, por lo que se pautó tratamiento con Rituximab, consiguiendo estabilidad radiológica parcial en posteriores controles. A pesar de que la paciente continúa asintomática, se ha producido un aumento de fibrosis en los últimos TACAR, por lo que se ha iniciado tratamiento con Nintedanib.

DISCUSIÓN

El SA es una patología autoinmune que se caracteriza por la presencia de miositis, EPI y anticuerpos específicos del síndrome¹. Su incidencia es baja y afecta con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad². Los tres casos expuestos presentaban la tríada diagnóstica clásica y son mujeres jóvenes, con una edad media de presentación menor a la habitual.

Existen varias clases diferentes de Ac antisintetasa. El Ac anti Jo-1 es el más frecuente, seguido por el Ac anti PL7. Este último, se relaciona con una mayor afectación pulmonar y una miositis más leve^{3,4,6,7}. Los dos primeros casos presentaban un anti Jo-1 positivo, cursando con mayor afectación muscular, mientras que el tercer caso cuenta con anti PL7 positivos y una importante afectación respiratoria valorada mediante las PFR y en el TACAR.

El SA se distingue de otras miopatías inflamatorias por un mayor compromiso pulmonar, presentado una neumopatía intersticial que puede cursar con una rápida progresión. El TACAR se utiliza para valorar dicha afectación en el momento inicial y seguimiento de estos pacientes. El patrón radiológico que se encuentra de forma más habitual es el NINE (hasta en el 55% de los casos) seguido de neumonía organizada (BONO)⁸. El patrón NIU, que cursa con imagen en panal de abejas y bronquiectasias por tracción es poco frecuente⁹. De las tres pacientes presentadas, dos de ellas presentaban patrón NINE (el más frecuente) y la tercera cursaba con una NIU.

Es frecuente la aparición de otros síntomas como la fiebre, artralgias, fenómeno de Raynaud con alteraciones en la capilaroscopia, similares a las que se encuentran en la esclerodermia; y alteraciones cutáneas, siendo la afectación más característica la aparición de hiperqueratosis en la cara lateral de los dedos de las manos, denominadas manos de mecánico³. El primer caso descrito presentaba artralgias severas, la segunda paciente cursaba con fiebre, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, artralgias y el signo de Holster en uno de sus brotes, una lesión cutánea característica y poco frecuente de las dermatomiositis¹⁰. El último caso expuesto se observó fenómeno de Raynaud y lesiones descamativas en manos.

Debido a que se trata de una enfermedad poco frecuente, las pautas de tratamiento se han basado en series de casos y apenas existen guías de tratamiento de la misma. Durante muchos años los corticoides han sido el tratamiento de primera línea para las miopatías inflamatorias, pero debido a la recurrencia de síntomas musculares y de la afectación pulmonar tras la disminución de los mismos, se asocian otros inmunosupresores como ahorradores de corticoides o en casos refractarios^{4,11}. En pacientes con EPI, el Micofenolato, Rituximab, Ciclofosfamida y Azatioprina han demostrado una utilidad similar para la estabilización de la enfermedad. En los últimos años, los expertos abogan por el uso de Micofenolato como fármaco de primera línea, seguido de Azatioprina. Para los casos refractarios se reservan el Rituximab y la Ciclofosfamida, siendo de elección el primero de ellos debido a su menor toxicidad¹¹. En otros estudios, se sugiere el uso de Tacrolimus como terapia adyuvante de primera línea en caso de EPI⁴. En los casos con artritis como clínica predominante, el Metrotexate es el de primera elección, salvo si asocian EPI o alto riesgo de padecerla, en quienes se prefiere evitar su uso. El Rituximab y la administración de inmunoglobulinas han demostrado buenos resultados en caso de afectación muscular o artritis severa^{4,11}. Los tres casos presentados fueron tratados con corticoides a dosis altas en el momento del diagnóstico. En los casos 1 y 2, que cursaban con una importante afectación articular y muscular, se administraron inmunoglobulinas mensuales y conjuntamente con Rituximab en el caso 2. Además, como las tres pacientes presentaban EPI, se asoció un inmunosupresor al inicio, siendo Azatioprina el inmunosupresor elegido por tratarse de una paciente embarazada. La segunda paciente inició tratamiento con Micofenolato con escasa respuesta por lo que se sustituyó por Tacrolimus. En el caso de la tercera paciente se pautó tratamiento con Tacrolimus en el momento del diagnóstico, con buena respuesta clí-

nica, pero empeoramiento radiológico, por lo que preciso tratamiento con Rituximab. Los casos 1 y 2 presentaron progresión radiológica en los últimos controles, con aumento de fibrosis, por lo que se ha iniciado tratamiento con Nintedanib, ya que ha resultado útil en algunas series de casos.²

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas del SA son variadas y no siempre están presentes al inicio de la enfermedad, pudiendo aparecer con el paso del tiempo. La miositis y la EPI son las manifestaciones más frecuentes y severas, por ello es importante la búsqueda de anticuerpos específicos para poder llegar a un diagnóstico precoz y el consiguiente inicio temprano de tratamiento inmunosupresor con el objetivo de conseguir un mejor control de la enfermedad. El Rituximab ha demostrado ser un fármaco de gran utilidad de cara al manejo de casos refractarios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson D, Scholz B. The antisynthetase syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 May 18;33(3):401-403.
2. Marin FL, Sampaio HP. Antisynthetase Syndrome and Autoantibodies: A Literature Review and Report of 4 Cases. *Am J Case Rep*. 2019 Jul 25;20:1094-1103.
3. Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: A distinct disease spectrum. *J Scleroderma Relat Disord*. 2020 Oct;5(3):178-191.
4. Witt LJ, Curran JJ, Strek ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clin Pulm Med*. 2016 Sep;23(5):218-226.
5. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune Myopathies: Updates on Evaluation and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2018 Oct;15(4):976-994.
6. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, Hamanaka K, Ohnuki Y, Tsugawa J, et al. Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):992-999.
7. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J Clin Med*. 2019 Nov 18;8(11):2013.
8. Sawal N, Mukhopadhyay S, Rayanacha S, Moore A, Garcha P, Kumar A, et al. A narrative review of interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: a clinical approach. *J Thorac Dis*. 2021 Sep;13(9):5556-5571.
9. Tzilas V, Ryu JH, Sfikakis PP, Tzouveleki A, Bouros D. Antisynthetase syndrome with predominant lung involvement. An easy to miss diagnosis. *Pulmonology*. 2023 Mar 10;S2531-0437(23)00047-8.
10. Deollikar V, Raut SS, Toshniwal S, Gaidhane SA, Acharya S. Unveiling Dermatomyositis: A Tragic Tale of Mortality in a 23-Year-Old. *Cureus*. 2024 Mar 12;16(3):e56058.
11. Da Silva LMB, Rathore U, Agarwal V, Gupta L, Shinjo SK. Demographic, clinical, laboratory data, prognostic, and treatment features of patients with antisynthetase syndrome: An international, two-center cohort study. *Arch Rheumatol*. 2022 Mar 3;37(3):424-434.