

# Síndrome Antisintetasa: cuando la variedad clínica desafía al diagnóstico

## *Antisynthetase syndrome: when clinical variety challenges diagnosis*

Gemma Ortiz Llauradó

Medicina interna. Hospital de Terrassa. Barcelona.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes poco comunes, caracterizadas por inflamación crónica del músculo esquelético y un espectro variable de manifestaciones clínicas extramusculares, incluyendo afectación cutánea y pulmonar. La respuesta variable al tratamiento y el pronóstico diverso representan un reto diagnóstico.

Predominan en mujeres, excepto la miositis por cuerpos de inclusión, más frecuente en hombres. La incidencia anual, variable, es inferior a 20 casos nuevos por millón de habitantes. En España, se estima entre 2.2 y 10.6 casos nuevos por millón de habitantes y año<sup>1,3</sup>. La incidencia aumenta con la edad, alcanzando un pico alrededor de los 50 años (Europa y Norteamérica). La presentación clínica es muy variada; aunque la mayoría presenta afectación muscular y debilidad, esta puede estar ausente, manifestándose principalmente por clínica extramuscular. El patrón de autoinmunidad, con autoanticuerpos específicos de MII presentes en un 60% de los pacientes<sup>2</sup>, ayuda a categorizar fenotipos, predecir afectación de órganos y pronóstico. También pueden presentarse autoanticuerpos asociados a miositis, presentes en otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica. Un 20-30% de los pacientes son seronegativos<sup>2</sup>. La histología, identificando infiltrado inflamatorio, contribuye al diagnóstico según localización y distribución en las fibras musculares. En la MII, los factores de mal pronóstico son la edad avanzada, miositis grave, retraso en el tratamiento, afectación cardíaca, pulmonar o gastrointestinal, neoplasia y afectación con anticuerpos antisintetasa.

Históricamente, "polimiositis (PM)" designaba estas enfermedades. En 1893, se describió un subgrupo con *rash* cutáneo, "dermatomiositis (DM)". No fue hasta 1950 cuando se definió clínicamente PM y DM. Posteriormente, surgieron criterios clasificatorios basados en manifestaciones clínicas, creatina quinasa, electromiogra-

fía e histopatología. En 1990, se describió el síndrome antisintetasa (SAS), nuevo subgrupo con rasgos clínicos distintivos e histopatológicos, y en 2006, la miopatía necrotizante inmunomediada. Actualmente, existen 5 tipos bien definidos de MII: DM, miopatía necrotizante inmunomediada, síndromes de superposición (en el que se incluye el SAS), miositis esporádica por cuerpos de inclusión y PM.

La forma más característica del síndrome de superposición es el SAS. Se caracteriza por autoanticuerpos contra la aminoacil-ARNt sintetasa, enzima central en la biosíntesis de proteínas, la cual cataliza la esterificación de un aminoácido específico con uno de sus ARNt afines para formar un aminoacil ARNt. Existen distintos aminoacil-ARNt sintetetasas, según la afectación se definen distintos anticuerpos asociados a SAS. Estos autoanticuerpos pueden ser detectables meses antes de la clínica. Los anticuerpos anti-Jo son los más frecuentes y específicos, presentes en un 20-30% de los pacientes. Aunque se han observado oscilaciones en los títulos de anti-Jo1 con la actividad, persisten positivos en remisión, limitando su utilidad como marcador. Su presencia se investiga mediante ELISA, inmunoprecipitación de ARN o inmunodifusión de Ouchterlony. Van dirigidos contra histidil-ARNt sintetasa. Otros autoanticuerpos relacionados son anti-PL12 (anti-alanil), anti-PL7 (anti-treonil), anti-OJ (anti-isoleucil), anti-EJ (anti-glicil), anti-KS (anti-asparaginil), anti-YRS/Ha (anti-tirosil) y anti-Zo (anti-fenilalil). Aunque su hallazgo es más anecdótico observándose en menos de 4% de los pacientes. La clínica es variable, relacionándose con el patrón de anticuerpos: miopatía inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, fenómeno de Raynaud, fiebre y/o manos de mecánico. Las manos de mecánico también se asocian a anticuerpos anti-PM-Scl y anti-Mi2. Además, pueden presentar *rash* similar a la DM.

La afectación muscular se manifiesta con debilidad proximal de inicio subagudo. Afectación predominante de cinturas, flexores del cue-

llo y músculos de la orofaringe, preservándose musculatura facial. Las mialgias son poco frecuentes. Las pruebas complementarias muestran elevación de enzimas musculares, patrón miopático en la electromiografía y alteraciones en la RMN. Las biopsias revelan un patrón similar a la DM, pero con mayor número de fibras perifasciculares necróticas. Esta manifestación es más frecuente en pacientes con anticuerpos anti-Jo1, presentes en un 90% y quienes también presentan mayor debilidad.

La afectación pulmonar se manifiesta como neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial usual o neumonitis organizativa criptogénica, y en casos raros, neumonitis intersticial aguda fulminante. Es más frecuente en pacientes con anticuerpos anti-PL12 y anti-PL7. La afectación pulmonar rara vez precede a la muscular, pero en algunos casos, la miopatía puede ser subclínica o no ocurrir, manifestándose el SAS únicamente por enfermedad pulmonar. Un 50% de los pacientes con anticuerpos anti-PL12 presenta afectación pulmonar sin clínica muscular, además tienen mayor riesgo de recurrencias y peor pronóstico.

La afectación articular es poliarticular y simétrica, y puede ser la forma inicial de la enfermedad. No es erosiva y puede producir luxaciones.

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye enfermedades hereditarias (distrofias) ya que pueden cursar con infiltrado inflamatorio en la biopsia, causas metabólicas (como las gluco-genosis), enfermedades mitocondriales, trastornos tiroideos, enfermedades parasitarias (toxoplasmosis o triquinosis) y fármacos (estatinas). También es importante diferenciar la elevación de transaminasas de origen muscular y evitar un diagnóstico erróneo de hepatitis.

La biopsia muscular muestra de forma característica áreas de necrosis perifascicular de manera más frecuente que la DM (79% vs 35%)<sup>2</sup> e infiltrados endomisiales de células T. En algunos casos, se observan agregados nucleares de actina en el microscopio electrónico lo cual no se observa en otras MII.

Según los criterios de clasificación EULAR/ACR 2017 para las miopatías inflamatorias idiopáti-

cas, el diagnóstico de SAS se apoya en un sistema de puntuación que incluye características clínicas (debilidad muscular, manifestaciones cutáneas), pruebas de laboratorio (anticuerpos, enzimas musculares) y hallazgos de la biopsia muscular. La presencia de anticuerpos antisintetasa tiene un peso significativo en la puntuación. Es importante destacar que estos criterios son de clasificación y no de diagnóstico.

Aunque las MII se asocian a neoplasias, esta asociación es baja en el SAS.

El tratamiento con glucocorticoides puede ser eficaz para la afectación muscular, pero suele requerir terapia combinada con inmunosupresores, especialmente para la afectación pulmonar. En casos de SAS refractario al tratamiento convencional, se están utilizando terapias biológicas como el rituximab y el tocilizumab. En la actualidad existe un campo de investigación en que se están ensayando nuevas terapias, se han reportado casos aislados de pacientes con resultados prometedores con terapia CAR-T<sup>6</sup>. No existe un consenso sobre el esquema de tratamiento.

En conclusión, la MII supone un reto diagnóstico por su presentación heterogénea y potencial gravedad, especialmente el SAS. Tal y como apuntan Lasierra Lavilla *et al.* en su artículo *Síndrome antisintetasa: serie de casos diagnósticos en un hospital comarcal*, las manifestaciones clínicas del SAS son variadas y no siempre están presentes al inicio. La miositis y la enfermedad pulmonar intersticial son las manifestaciones más frecuentes y severas, pero no siempre coexisten. Los casos clínicos presentados ilustran la diversidad de fenotipos, la importancia de la detección de anticuerpos y subrayan la necesidad de un enfoque individualizado en el manejo. El tratamiento temprano y agresivo, especialmente en la enfermedad pulmonar intersticial o en casos de miositis ausente, es crucial para mejorar el pronóstico. Se requieren más investigaciones para refinar los protocolos de tratamiento y desarrollar terapias dirigidas. La colaboración interdisciplinaria es fundamental para el manejo óptimo de estos pacientes, permitiendo así mejorar su calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lundberg I, Tjärnlund A, Bottai M, Werth V.P, Pilkington C et al. EULAR/ACR Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and their Major Subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955–1964
2. Lundberg I, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nature Reviews Disease Primers.* 2021. 7: 86
3. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda J.C, Grau-Junyent J.M. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 816–828
4. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin.* 2008;4(5):197-206.
5. Macías Fernández I, Pérez Venegas JJ y García Pérez S. Síndrome antisintetasa. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2007;8:28-33
6. Pecher A.C, Hensen L, Klein R et al. CD19-Targeting CAR T Cells for Myositis and Interstitial Lung Disease Associated With Antisynthetase Syndrome. *JAMA.* 2023;329(24):2154-2162