

SÍNDROME ANTISINTETASA SIN CARACTERÍSTICAS MIOPÁTICAS, UN DESAFÍO CLÍNICO: REPORTE DE CASO.

Abad-Sojos Andrea^{1,2}, Hallo Alejandro³, López Pérez Carolina⁴, Bedón-Galarza Ricardo^{1,5*}

DOI: 10.48018/rmv.v33.i2.7



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International.

1. Hospital General Docente Calderón. Servicio de Medicina Interna. Quito - Ecuador.
2. University of Debrecen. Faculty of Medicine. Debrecen - Hungría.
3. Mayo Clinic Florida. Research Fellow. Jacksonville - USA.
4. Puesto de Salud Lago San Pedro. Joya de los Sachas - Ecuador.
5. Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Médicas. Quito - Ecuador.

ORCID ID:

Abad-Sojos Andrea
orcid.org/0000-0003-2919-7487
 Hallo Alejandro
orcid.org/0000-0002-4410-7059
 López Pérez Carolina
orcid.org/0000-0002-9463-0083
 Bedón-Galarza Ricardo
orcid.org/0000-0003-2293-8879

***Corresponding author:** Bedón-Galarza Ricardo
E-mail: rgbedon@uce.edu.ec

Received: 21 - Jan - 2022
Accepted: 12 - Jun - 2022
Publish: 01 - Jan - 2023

CARE 2017 Check List statement: The authors have read the CARE 2017 Check List and the manuscript was prepared and revised according to the CARE 2017 Checklist.

Conflict of interest: The authors have full freedom of manuscript preparation, and there were no potential conflicts of interest.

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Authors' contribution: The authors equally contributed to this work: study conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of manuscript and critical revision.

CRedit - Contributor Roles Taxonomy:

Conceptualización: AS - RG, Curación de datos, Análisis formal Investigación, Metodología, Redacción, borrador original: AS - AH - CP, Adquisición de fondos, Supervisión y Validación: RG, Redacción, revisión y edición: AS - RG.
 Todos los autores han revisado y aprobado la versión final del manuscrito.

Forma de citar este artículo: Abad-Sojos A, Hallo A, López Pérez C, Bedón-Galarza R. SÍNDROME ANTISINTETASA SIN CARACTERÍSTICAS MIOPÁTICAS, UN DESAFÍO CLÍNICO: REPORTE DE CASO. Rev Med Vozandes. 2022; 33 (2): 65 - 69

Resumen

El síndrome antisintetasa (SAS) es un trastorno autoinmune sistémico poco frecuente que forma parte de las miopatías inflamatorias idiopáticas. Se presenta en una prevalencia de 1.2 a 2.5 pacientes por millón y es más frecuente en mujeres¹. Su triada clínica incluye: miositis, artritis y enfermedad pulmonar intersticial junto a la presencia de anticuerpos antisintetasa. Se presenta el caso de una mujer ecuatoriana con síndrome antisintetasa de clínica atípica por la ausencia de síntomas cardinales como la miopatía, haciendo del diagnóstico un verdadero desafío clínico. Los anticuerpos anti-Jo1 fueron positivos con enzimas musculares normales, resaltando una enfermedad pulmonar intersticial como síntoma principal. La resolución de este caso atípico fue exitosa con el uso de corticoesteroides y ciclofosfamida, sin complicaciones hasta su presentación. El síndrome antisintetasa debe considerarse en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial sin miositis por el factor de diversidad étnico-geográfica en nuestro medio. Un diagnóstico temprano mejora la calidad de la vida del paciente.

Palabras clave: Síndrome antisintetasa, anti-Jo1, enfermedad pulmonar intersticial, reporte de caso, sin miopatía.

Resume

ANTISYNTHETASE SYNDROME WITHOUT MYOPATHIC FEATURES, A CLINICAL CHALLENGE: CASE REPORT.

Anti-synthetase syndrome (SAS) is a rare systemic autoimmune disorder that is part of the idiopathic inflammatory myopathies. It occurs with a prevalence of 1.2 to 2.5 per million patients and is more frequent in women¹. Its clinical triad includes myositis, arthritis, interstitial lung disease, and the presence of anti-synthetase assays. We present the case of an Ecuadorian woman with anti-synthetase syndrome with atypical clinical symptoms due to the absence of cardinal symptoms such as myopathy, making the diagnosis a true clinical challenge. Anti-Jo1 studies were positive with normal muscle enzymes, highlighting interstitial lung disease as the main symptom. The resolution of this atypical case was successful with the use of corticosteroids and cyclophosphamide without complications until the presentation of this case. Anti-synthetase syndrome should be required in patients with interstitial lung disease without myositis due to the factor of ethnic-geographical diversity in our environment. An early diagnosis improves the quality of life of the patient.

Keywords: Anti-synthetase syndrome, anti-Jo1, interstitial lung disease, case report, without myopathy.

INTRODUCCIÓN

En el grupo de miopatías inflamatorias, se encuentra una entidad clínica infrecuente denominada Síndrome antisintetasa (SAS). Se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra la enzima sintetasa, anti-tRNA-sintetasa y por un cuadro clínico muy heterogéneo, en el que destacan: fiebre, miositis, artritis, fenómeno de Raynaud, "manos de mecánico" (hiperqueratosis fisurada) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Los anticuerpos anti-tRNA-sintetasa actúan en contra de las aminoacil-ARNt sintetetas (ARS) que son enzimas citoplasmáticas que catalizan la esterificación de uno de los 20 aminoácidos (esenciales y no esenciales) a su ARNt para formar un aminoacil-ARNt². Entre estos, el anticuerpo más frecuente en el SAS es el anti-Jo-1 que reacciona con la histidil-ARNt sintetasa, la enzima que cataliza la formación de histidil-ARNt, es decir, la unión del aminoácido histidina a su ARNt, impidiendo que este aminoácido semi-esencial participe en las funciones metabólicas como fabricación de enzimas y proteínas³

El anticuerpo anti-Jo-1 es el más específico para la miositis y el más frecuente entre los pacientes que presentan miopatías inflamatorias (20-30%).³ La respuesta inmune de los anticuerpos a los antígenos de la proteína de Jo-1 (histidil-ARNt sintetasa) representa un proceso dependiente de célula T. Los títulos del anticuerpo anti-Jo-1 se correlacionan directamente con actividad de la enfermedad y sintomatología muscular². Estudios recientes han identificado una serie de anti-ARS, incluyendo los treonil-ARNt, alanil-ARNt, glicil-ARNt, isoleucil-ARNt, asparaginil-ARNt, antitirosiloARNt, y últimamente, antifenilalanil sintetasa². Mismos que se presentan en menor proporción entre los pacientes anti/ARS positivos y que establecen diferentes fenotipos clínicos de la enfermedad⁴.

El diagnóstico es mayoritariamente clínico. La combinación de afectación cutánea, muscular, articular y pulmonar es muy común y relativamente fácil de reconocer; sin embargo, la ausencia de síntomas cardinales, como el presente caso, hacen del diagnóstico un verdadero desafío clínico. Además, es imperativo diagnosticar y tratar a tiempo a los pacientes con SAS debido al mayor riesgo de hipertensión pulmonar irreversible la misma que disminuye significativamente la calidad y esperanza de vida del paciente.

Se han descrito pocos casos de SAS sin su característica patogénica como es el compromiso muscular⁵⁻⁷. La literatura sobre SAS en América Latina es escasa, por lo que este es el primer caso de SAS reportado en nuestra región y en la literatura ecuatoriana. Además, la presencia de un paciente con SAS sin afectación muscular y cutánea hizo que este caso clínico fuera extremadamente raro en la literatura mundial. El presente reporte tiene como objetivo comprender la fisiopatología de la enfermedad para presentar las alternativas diagnósticas en casos inusuales como este para eficiencia en el diagnóstico y beneficio del paciente. El reporte se apega a la normativa CARE para casos clínicos^{8,9} y cumple con los protocolos del Hospital sobre la publicación de datos de pacientes, derecho a la privacidad y consentimiento informado.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer mestiza de 38 años, que acude presentando clínica de dolor en articulaciones metacarpofalángicas bilaterales de 2 años de evolución acompañado de rigidez matutina de 1 hora de duración y episodios de fenómeno de Raynaud en ambas manos **Imagen 1**. Tres meses antes de la evaluación médica actual, presentó disnea al caminar distancias cortas y tos seca, sin debilidad muscular, pero no buscó atención médica ni tomó medicación. Como antecedentes hace cinco años le diagnosticaron el fenómeno de Raynaud manejado con tratamiento de apoyo. El historial médico anterior del paciente también incluye tiroiditis de Hashimoto hace 10 años tratada con levotiroxina. Su historia familiar fue notable por la esclerosis sistémica en su madre.

El examen de signos vitales se encontró una saturación de 87% al aire ambiente, frecuencia cardiaca de 87 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, temperatura de 37.1 grados centígrados. El examen físico reveló sinovitis interfalángica dolorosa en las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas, no mostró compromiso cutáneo y el único hallazgo anormal fue la presencia de crepitantes tipo velcro auscultados en ambas bases pulmonares. No hubo dolor vertebral, debilidad muscular o afectación de la piel. La prueba de compresión fue negativa.

En la analítica destacó la positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) en dilución 1:1280 patrón tipo nuclear mitótico, títulos elevados de factor reumatoideo 317 UI/ml positivo, y anticuerpos anti-Jo1 positivos >200 UI/ml, el resto de auto-anticuerpos fueron negativos (Anti-péptido cíclico citrulinado (Anti-CCP), Anti-DNAs, Anti-centrómero (ACA), Anti-topoisomerasa I (Anti-SCL 70), Anti-RNPU1 y Anti-ARN polimerasa III). Las enzimas musculares: aspartato aminotransferasa, alanina-aminotransferasa y creatininfosfoquinasa, TGO TGP CPK respectivamente fueron normales. La capilaroscopia mostró capilares dilatados y tortuosos en ambas manos. La imagen tomográfica de alta resolución del tórax evidenció infiltrado intersticial bilateral en más del 50% del parénquima y áreas de vidrio deslustrado (imagen 2). Un patrón restrictivo respiratorio se detectó en la espirometría y la presión de arteria pulmonar estimada por ecocardiografía fue normal. La electromiografía de aguja en cuatro extremidades fue negativa para polineuropatía o miopatía. Al tratarse de un caso raro en el sistema de salud pública,



Imagen 1. A: Mano derecha con cianosis en falange distal de 2do y 3er dedo compatible con fenómeno de Raynaud. ; **B:** dedos de mano izquierda con áreas cianóticas y edema en falange distal en 1er, 2do, 3er y 4to dedos, áreas isquémicas en 3er dedo compatible con fenómeno de Raynaud

Fuente: Elaborado por los autores.

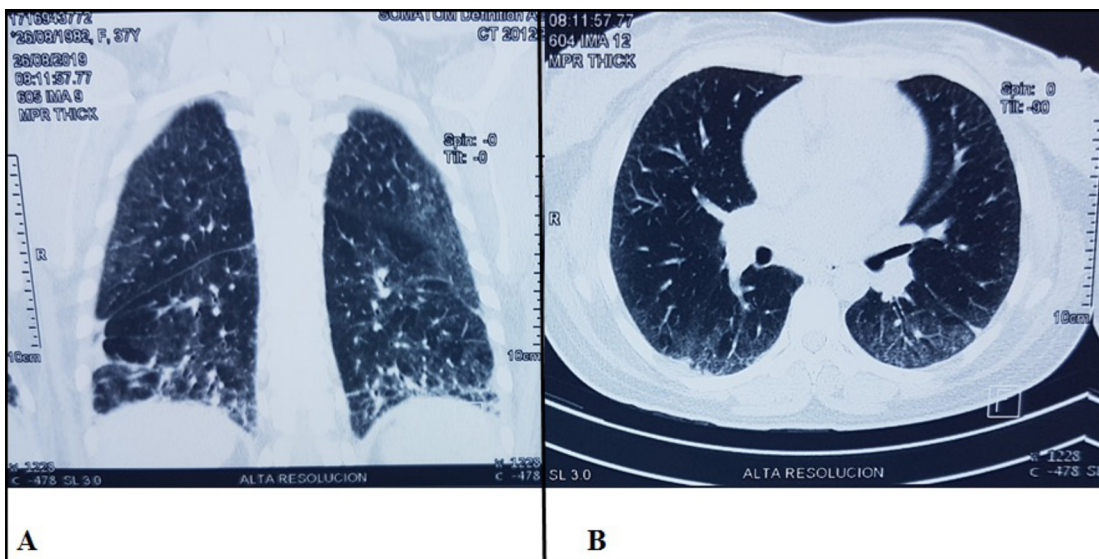


Imagen 2. A: A. Engrosamiento del intersticio pulmonar y bronquiectasias; **B:** Áreas de vidrio deslustrado

Fuente: Elaborado por los autores.

existió un tiempo de espera para la realización de exámenes serológicos específicos necesarios.

Se diagnosticó de SAS amiopático y se inició tratamiento a base de prednisona a dosis de 1mg/kg/día en pauta descendente y ciclofosfamida 1gr intravenoso en pulsos mensuales por 6 meses. La respuesta clínica fue satisfactoria con ausencia de la tos y de la disnea, tuvo una mejora significativa que le permitió volver a sus actividades diarias.

DISCUSIÓN

En el síndrome antisintetasa la incidencia de miopatías inflamatorias es de 6 a 10 por cada 1 000 000 personas y la incidencia de positividad de anti-Jo-1 (marcador más importante de este síndrome) es de 1.2 a 2-5 por millón de personas con una prevalencia reportada de 1.5 por millón⁴. Su selectividad étnica no se encuentra estudiada al momento y su hallazgo es más común en mujeres (2:1) con respecto a los hombres^{1,10} con una edad promedio de aparición alrededor de los 50 años⁴.

Etiológicamente la causa de la formación de anticuerpos antisintetasa no se encuentra identificada en su totalidad, se teoriza que las enfermedades virales y factores genéticos pueden aportar a su formación¹⁰. Fisiopatológicamente los anticuerpos dirigidos contra las enzimas encargadas de formar el ARN de transferencia son denominados anticuerpos antisintetasa (aminoacil-tRNA sintetasa o ARS), estos actúan facilitando la unión del ARN con un determinado aminoácido, el mejor identificador laboratorial de estos anticuerpos es el anti-Jo1¹¹. El resultado de este examen en la paciente fue positivo.

Existe evidencia de la variación en frecuencia de estos anticuerpos en las diferentes poblaciones étnico-geográficas³. Si bien los anticuerpos Anti-Jo-1 se encuentran en aproximadamente el 25%-30% de los pacientes con miositis, otros autoanticuerpos anti-ARS se presentan también en aproximadamente del 1%-5% de los enfermos.

Clínicamente los hallazgos más frecuentes del SAS son las artralgias (75%) y la EPI (69%)¹². Los órganos más comúnmente involucrados en SAS son los músculos (84%), las articulaciones (74%) y la piel (67%)¹³. La paciente en cuestión presenta títulos elevados de dicho anticuerpo y una clínica característica de SAS a excepción de la miositis. En la literatura aproximadamente el 17.4%¹⁴ de pacientes con miopatía inflamatoria se presentan como una EPI sin miositis y como síntoma cardinal la disnea en el (70%)⁸, síntomas que se identifican en el caso de nuestra paciente.

El 70 % de los pacientes Anti-Jo-1 presentan enfermedad pulmonar intersticial. ciertos autores afirman que la enfermedad pulmonar intersticial se asocia a una o mal función deglutatoria por el compromiso muscular. Sin embargo, se ha evidenciado patrones donde la instauración del compromiso muscular demora, aparece después de la enfermedad pulmonar, llegando incluso a no presentarse⁴.

En un estudio de cohorte, el 31% los pacientes que presentaron enfermedad pulmonar intersticial y fueron positivos para anti-Jo-1, presentaron miositis. De entre aquellos que no presentar miositis el 56% eventualmente la desarrollo en los 62 meses siguientes, lo que indica que la enfermedad intersticial pulmonar puede preceder a la miositis en un 37% de los pacientes en Síndrome Antisintetasa⁴ otros autores señalan que en el 2 al 11% de los pacientes se presenta solo con compromiso pulmonar y el compromiso muscular se podría presentar entre 6 meses a dos años posteriores⁵.

A pesar de que casi todos los pacientes con SEA tienen una combinación de 2 de los 3 síntomas más comunes, nuestro paciente solo presentó artralgias y sinovitis, lo que hace que el caso sea muy infrecuente¹⁵. El fenómeno de Raynaud observado en el cuadro generalmente aparece con una prevalencia menor al 40% en estos casos. La ausencia de afectación muscular fue corroborada por CPK normal y electromiografía de aguja sin alteraciones neuromusculares. Al análisis diagnóstico con los criterios de Connors o de Salomón la paciente cumple con un criterio mayor (la enfermedad pulmonar intersticial) y dos criterios menores: artritis y fenómeno de Raynaud. En este sentido, el patrón de presentación de la paciente en cuestión fue Síndrome antisintetasa amiosítico Anti-Jo-1 positivo.

En casos similares de pacientes existe la presencia de cambios ragadiformes en la piel de las manos, también conocidas como manos de mecánico, mismos que no se presentaron en el examen físico de nuestra paciente^{6,7}.

Los resultados de factor reumatoideo (FR) y ANA fueron positivos en la paciente. Varias fuentes indican la relación estrecha de estos dos indicadores con síntomas como polimiositis/ dermatomiositis ausentes en la paciente. Si bien no se encuentra esclarecido el impacto de a positividad de FR para este cuadro, nuestro análisis se orienta en relación con la artritis presentada. Asimismo, los anticuerpos antinucleares (ANA) son característicos de enfermedades autoinmunes. El patrón específico de ANA (1:1280) presentado en la paciente fue contradictoriamente mitótico NuMA-like (AC-26) cuyo antígeno relacionado es la Centrofilina presente en enfermedades como síndrome de Sjögren, Lupus Eritematoso Sistémico u otros¹⁶. Un estudio con muestra pequeña indicó que el 50% de los pacientes con Anti-Jo-1 también presentan IgM de FR positivo y 38.5% presentaron ANA positivo¹⁷. Al ser estos indicadores parte del cuadro no se sospecha que responde a otra enfermedad o cuadros de superposición sindrómica.

El tratamiento de la paciente conlleva fármacos indicados por su eficacia en la enfermedad con los que la mejora clínica fue satisfactoria. El pronóstico de un paciente no tratado es incierto debido al aumento de la mortalidad en los pacientes con SAS. La mortalidad en grupos de pacientes con anti-Jo1 SAS es significativamente superior a la media general según estudios españoles. La supervivencia estimada en este grupo de pacientes de 87.7% a 5 años y 75.4% a 10 años¹⁴. La causa más común de muerte en SAS es la hipertensión pulmonar, que está altamente asociada con la afectación pulmonar intersticial¹². A pesar de que nuestra paciente tenía afectación pulmonar intersticial, permaneció sin evidencia de hipertensión pulmonar hasta la presentación de este caso.

CONCLUSIONES

El síndrome antisintetasa debe considerarse en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y artralgias incluso en ausencia de afectación muscular o cutánea. Un diagnóstico temprano y preciso es esencial debido al mayor riesgo de hipertensión pulmonar en los pacientes no tratados.

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

“Mi vida cambió radicalmente al enterarme de que mis dolencias eran parte de una enfermedad muy rara y de la que nunca había escuchado. Tenía dolor y frialdad en mis manos, tos seca y sentía que me faltaba el aire al respirar. Cuando me diagnosticaron el Síndrome Antisintetasa tuve mucho temor, afortunadamente mis médicos me explicaron en qué consistía mi problema y me propusieron seguir un tratamiento. En el momento que me enteré de que el medicamento que necesitaba también era usado en algunos tipos de cáncer me invadió el miedo y la confusión. Conversé con mis doctores y les comenté mis dudas y temores, ellos me ayudaron a comprender la necesidad de recibir el tratamiento y lo acepté. Cada vez que me aplicaban la medicina tenía náusea y en algunas ocasiones también vómitos, estos efectos cedían al momento que me administraban medicamentos para controlarlos. A medida que recibía los ciclos de la medicina me iba sintiendo mejor, tenía menos dolor, la tos disminuyó y podía respirar mejor”

REFERENCIAS

- 1.- Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Aug;34(4):101503. doi: 10.1016/j.berh.2020.101503.
- 2.- Honeyman M., J. Autoanticuerpos en Dermatomiositis y sus características clínicas asociadas: Tema de Revisión. *Rev. Chilena Dermatol*. 2011;27(1)(0717-2273):122-3. https://www.sochiderm.org/web/revista/26_4/publication.pdf
- 3.- Robinson D, Scholz B. The antisynthetase syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 May 18;33(3):401-403. doi: 10.1080/08998280.2020.1764818.
- 4.- Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2011 Jan-Feb;37(1):100-109. DOI: 10.1590/s1806-37132011000100015.
- 5.- Plastiras SC, Soliôtis FC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol*. 2007 Jan;26(1):108-11. doi: 10.1007/s10067-005-0111-3.
- 6.- Sundaragiri PR, Vallabhajosyula S, Kanaan JP. Interstitial lung disease in antisynthetase syndrome without clinical myositis. *BMJ Case Rep*. 2014 Apr 3;2014:bcr2014204296. doi: 10.1136/bcr-2014-204296.
- 7.- 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 Aug;26(1):459-67. doi: 10.1016/s0049-0172(96)80026-6. PMID: 8870113.
- 8.- Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *Forsch Komplementarmed*. 2013;20(5):385-6.
- 9.- CARE Case Report Guidelines. <https://www.care-statement.org/>.
- 10.- Orphanet: Síndrome antisintetasa. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=81.
- 11.- Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*. 2003 Jun;70(3):161-8. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00012-5.
- 12.- Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Dupont S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014 Sep;13(9):883-91. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.004.
- 13.- Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Ilturburu A, García-Hernández FJ, Monteagudo-Jiménez M, Fraile-Rodríguez G, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IM group. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):225-231. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.011.
- 14.- Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJ, Franceschini F, et al. Serum Jo-1 Autoantibody and Isolated Arthritis in the Antisynthetase Syndrome: Review of the Literature and Report of the Experience of AENEAS Collaborative Group. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Feb;52(1):71-80. doi: 10.1007/s12016-016-8528-9.
- 15.- Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):210-7. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.006.
- 16.- Mendez-Rayo T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortíz E, Naranjo-Escobar J, Tobón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2018; 25:112-125.
- 17.- 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;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8112013>.