

# Síndrome antisintetasa

*Antisynthetase syndrome*

**David De Luca<sup>1</sup>, Hernán Staiger<sup>2</sup>, María Carolina Baztán<sup>2</sup>, Paula Enz<sup>3</sup>, Alicia Kowalcuk<sup>4</sup>, Ricardo Galimberti<sup>5</sup>**

1. Médico, jefe de residentes de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
2. Médico asociado, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
3. Médico de planta, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
4. Médica, subjefa, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
5. Médico, jefe, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

## Resumen

Se presenta el caso de una paciente adulta de sexo femenino con antecedentes de neumonía intersticial que se inició con síntomas sistémicos, una erupción cutánea, la presencia de “manos de mecánico”, debilidad muscular y poliartralgias. Mediante estudios de laboratorio, la histopatología de la piel, la tomografía computadorizada de alta resolución y el electromiograma, se arriba al diagnóstico de síndrome antisintetasa.

El síndrome antisintetasa es una rara enfermedad autoinmunitaria del grupo de las miopatías inflamatorias, con alta mortalidad y poca respuesta al tratamiento, cuya evolución depende del compromiso pulmonar.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome antisintetasa, anticuerpos antisintetasa, anti-Jo1.

## Summary

We report the case of a female adult with a history of interstitial pneumonia that debutes with systemic symptoms, skin rash, “mechanic's hands”, muscle weakness, and polyarthralgia. Through laboratory studies, histopathology of the skin, high resolution computed tomography and electromyogram, we arrived at the antisynthetase syndrome diagnosis.

The antisynthetase syndrome is a rare autoimmune inflammatory of the myopathies group with high mortality and poor response to therapy, whose evolution depends on the lung involvement.

**KEY WORDS:** Antisynthetase syndrome, antisynthetase antibodies, anti-Jo1

## Introducción

El síndrome antisintetasa es una enfermedad autoinmunitaria del grupo de las miopatías, caracterizada por una grave enfermedad pulmonar intersticial, miopatía inflamatoria idiopática y “manos de mecánico”, artritis no erosiva y fenómeno de Raynaud. La presencia de anticuerpos específicos antisintetasa (anti-Jo1) permite arribar al diagnóstico. Es de importancia la rápida detección de dicho síndrome debido

a la alta mortalidad que conlleva, la pobre respuesta al tratamiento con corticoides y un pronóstico determinado por la enfermedad pulmonar<sup>1</sup>.

## Caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino de 67 años con antecedentes de neumonía intersticial, fenómeno de Raynaud y poliartritis asociada a polimialgia reumática, que consultó por una dermatosis de 10 días de

**FIGURA 1.** Erupción cutánea eritematoso en el abdomen**FIGURA 2.** Placas ovaladas con descamación blanquecina fina central en la cara posterior de los muslos**FIGURA 3.** “Manos de mecánico”: eritema, hiperqueratosis y fisuras en la cara lateral de los dedos**FIGURA 4.** Histología de piel de muslo. Hiperparaqueratosis, dermatitis de interfase con infiltrado inflamatorio perivascular. Hematoxilina y eosina, 10X.**FIGURA 5.** Histología de la piel del muslo. Infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular con predominio plasmocitario. Hematoxilina y eosina, 40X.

evolución. Como medicación habitual recibía 8 mg de meprednisona, 400 mg de hidroxicloroquina, calcio y alendronato.

En el interrogatorio, la paciente refirió debilidad muscular y fiebre de escasos días de evolución. En el examen físico se observó un eritema difuso con predominio en párpados, tronco, miembros superiores e inferiores (**FIGURA 1**). En esta última localización se observaban placas ovaladas, de límites poco definidos, algunas con descamación blanquecina fina y central (**FIGURA 2**). En el dorso de las manos presentaba eritema intenso con leve hiperqueratosis y fisuras en la cara lateral de los dedos (**FIGURA 3**). Además, se constató debilidad en la cintura escapular y la pelviana, y arreflexia patelar y del tendón de Aquiles.

Los datos de relevancia del laboratorio se enumeran en el cuadro 1. En el estudio histopatológico de la piel del muslo se informó dermatitis vacuolar citotóxica de la interfase dermoepidérmica (**FIGURAS 4 Y 5**), membrana basal normal, e infiltrado linfomonocitario y plasmocitario perivasculares. La inmunofluorescencia directa de piel reveló depósito lineal de IgM en la zona de la membrana basal.

Se hizo estudio de difusión pulmonar de monóxido de carbono (*Diffusion Lung Capacity for Carbon Monoxide*, DLCO), la cual se encontró disminuida. La tomografía de alta resolución de tórax reveló áreas en vidrio esmerilado y engrosamiento intersticial difuso bibasal. El electromiograma arrojó un patrón miopá-

Estudios de laboratorio	Valores	Referencia
Hematocrito	35,50%	↓
Hemoglobina	11,7g/dl	↓
Leucocitos	12080/mm3	↑
Plaquetas	395100/mm3	Normal
Eritrosedimentación	58mm/h	↑
Creatininemia	0,61mg/dl	Normal
Uremia	40mg/dl	Normal
Bilirrubina total	1,6mg/dl	↑
Bilirrubina directa	0,7mg/dl	↑
AST	56UI/ml	↑
ALT	41UI/ml	↑
Fal	62UI/ml	Normal
CPK	463UI/ml	↑
Aldolasa	27.1UI/ml	↑
ANA	(+) 1/320 patrón nuclear granular	
Anticuerpos anti Ro	Positivo	
Anticuerpos anti Jo-1	Positivo	
Serología HIV 1 y 2	No reactivas	
Serología hepatitis B	No reactivas	
Serología hepatitis C	No reactivas	
VDRL cuantitativa	No reactivas	

**CUADRO 1.** Resultados de los exámenes de laboratorio al inicio del cuadro clínico.

tico leve. Los estudios para descartar neoplasias según el sexo y la edad, fueron negativos.

Se indicó 30 mg de meprednisona y 100 mg azatioprina diarios, obteniéndose disminución de las artralgias y del dolor muscular, aumento de la DLCO y mejoría del eritema con extensas áreas discrómicas residuales de tipo “sal y pimienta”.

## Comentarios

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo de enfermedades autoinmunitarias determinadas genéticamente, en las que los órganos afectados frecuentemente son el músculo esquelético y la piel, dando como resultado debilidad muscular y erupción cutánea<sup>2</sup>.

En el caso del síndrome antisintetasa no existe predilección por un grupo etario.

Clínicamente, son frecuentes la fiebre, la astenia y la pérdida de peso, en 80 % de los pacientes. En la piel se observan lesiones patognomónicas de dermatomiositis,

que incluyen el signo de Gottron y lesiones características como el eritema en heliotropo, las telangiectasias periungulares y el eritema macular violáceo confluyente que constituye el signo del “chal” o el signo de la “V”. Las manos de mecánico son una manifestación característica hasta en 30 % de los pacientes con síndrome antisintetasa y consiste en hiperqueratosis, hiperpigmentación y fisuras en la cara lateral de los dedos con extensión hacia las palmas de las manos, asintomáticas<sup>3</sup>. Este signo se correlaciona con la presencia de miositis, como en la paciente descrita en el caso clínico. Sin embargo, las manos de mecánico pueden aparecer en la dermatomiositis clásica, la polimiositis y los síndromes de superposición. En la capilaroscopia periungular se puede observar neoangiogénesis sin megacapilares<sup>4</sup>.

En la mucosa oral puede observarse enantema, edema, vesículas, erosiones, leucoqueratosis y telangiectasias gingivales, similares a lo que se presenta en la dermatomiositis clásica<sup>5</sup>. La miositis se expresa como debilidad muscular, dolor y raramente atrofia y fibrosis que compromete los músculos proximales y antecede al compromiso respiratorio y articular. Suele ser el signo constante, ya que se expresa en más de 90 % de los pacientes. El fenómeno de Raynaud se presenta en forma temprana hasta en 80 % de los pacientes, aparece antes de la miositis y es más frecuente en pacientes con anticuerpos anti-Jo1 positivos<sup>4</sup>.

Las poliartralgias en las articulaciones interfalangicas distales, las muñecas, los codos y las rodillas, son frecuentes. Raramente se puede manifestar una poliartritis erosiva. El factor reumatoide suele ser positivo.

El compromiso pulmonar se inicia como tos seca y disnea de esfuerzo que evoluciona hacia la falla respiratoria aguda. En caso de no instituir tratamiento, la fibrosis pulmonar es la regla<sup>6</sup>. Pueden existir formas fulminantes, como la disnea aguda, la neumonía intersticial no específica o la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada<sup>7</sup>. Menos frecuentes son el compromiso cardíaco y la glomerulonefritis mesangial proliferativa.

Los estudios de laboratorio demuestran aceleración de la eritrosedimentación y elevación de la proteína C reactiva. Los anticuerpos antisintetasa son inmunoglobulinas G dirigidas contra la ARN sintetasa en el citoplasma. En la inmunofluorescencia indirecta con Hep-2 presentan un patrón granular citoplasmico. Los anticuerpos anti-Jo1 están presentes en títulos menores de 1/40 y se encuentran hasta en 30 % de los pacientes con miositis idiopática. Los anticuerpos anti-Ro, específicamente los Ro-52, están presentes en más de 50 % de los pacientes con anti-Jo1 positivo, que fue un hallazgo en la paciente presentada. Sin embargo, no existe reacción cruzada entre epítopos de ambos抗ígenos, ya que Ro52 es nuclear y Jo1 es citoplasmico<sup>8</sup>.

La afectación muscular se correlaciona con niveles elevados de creatín-fosfocinasa (CPK), aldolasa, transaminasas hepáticas y lactato-deshidrogenasa. El electromiograma demuestra un patrón miopático variable.

El compromiso pulmonar intersticial debe evaluarse mediante tomografía de alta resolución de tórax con cortes de 1 mm. Con la DLCO se determina un patrón restrictivo en forma precoz, que en etapas posteriores evoluciona hacia la disminución de los volúmenes pulmonares.

La histopatología de piel de las manos muestra parakeratosis, acantosis, vacuolización de la capa basal de la epidermis y queratinocitos necróticos, edema e infiltrado mononuclear y, en algunos casos, depósitos de mucina en la dermis<sup>3</sup>.

El tratamiento de elección son los glucocorticoides por vía oral o intravenosa, útiles en la miositis, la afectación cutánea, la artritis y algunas formas de afectación pulmonar. Sin embargo, el compromiso pulmonar grave requiere de tratamiento inmunosupresor o biológico agregado<sup>6,9</sup>.

El pronóstico y la tasa de mortalidad dependen de la afectación pulmonar, y se asocian con la presencia del anticuerpo anti-Jo1. La prevalencia de la enfermedad pulmonar es de 89 % en pacientes con anti-Jo1 positivo contra 9 % en aquellos con anti-Jo1 negativo.

Se presenta el caso típico de una paciente con síndrome antisintetasa con compromiso cutáneo caracterizado por la presencia de “manos de mecánico”, afectación muscular y pulmonar, con anticuerpos anti-Jo1 positivos que reafirmaron el diagnóstico clínico. Es de

gran importancia el diagnóstico precoz, como el que se destaca en la paciente, para iniciar un tratamiento inmunosupresor que retrase la morbimortalidad asociada.

## Referencias

- Hassan ML, Capecce A, Melloni ME, Saposnik M, Ruzzi I, Gramajo J, et al. Estudio retrospectivo de la dermatomiositis. Análisis de 40 casos de consulta en la División de Dermatología. Dermatol Argent. 2009;15:27-36.
- Sontheimer RD, Costner MI. Dermatomyositis. In: Fitzpatrick TB, Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2008: 1536-53.
- Bachmeyer C, Tillie-Leblond I, Lacert A, Cadranell J, Aractingi S. ‘Mechanic’s hands’: A misleading cutaneous sign of the antisynthetase syndrome. Br J Dermatol. 2007;156:192-4.
- Leteurtre E, Hachulla E, Janin A, Hatron PY, Brouillard M, Devulder B. Manifestations vasculaires des dermatomyosites et polymyosites. Aspects cliniques, capillaroscopiques et histologiques. Rev Med Interne. 1994;15:800-7.
- Dourmishev LA, Dourmishev AL, Schwartz RA. Dermatomyositis: An association of gingival telangiectases and anti Jo-1 antibody in the adult. Acta Dermatovenerol Alp. 2007;16:67-72.
- Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine. 2003;70:161-8.
- Bielsa-Marsol I. Dermatomiositis. Reumatol Clin. 2009;5:216-22.
- Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine. 2003;70:161-8.
- Limaye V, Cassidy J, Scott G, Roberts-Thomson P, Gillis D. Anti-Ro52 antibodies, antisynthetase antibodies, and antisynthetase syndrome. Clin Rheumatol. 2008;27:521-3.