



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SÍNDROME ANTISINTETASA
REPORTE DE UN CASO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

MARIA FERNANDA GÓMEZ GONZÁLEZ

TUTOR

DR. RAYMUNDO RODRÍGUEZ HERRERA



INP

MÉXICO, D.F.

2011

INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

SÍNDROME ANTISINTETASA. INFORME DE UN CASO

Alejandro Sierra
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL INP.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

Jose N. Reynes Manzur
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Mirella Vazquez Rivera
DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

Raymundo Rodriguez Herrera
DR. RAYMUNDO RODRIGUEZ HERRERA
TUTOR DE TESIS

Luis Carbal Rodriguez
DR. LUIS CARBAJAL RODRIGUEZ
TUTOR DE TESIS

MÉXICO, DF

2011



DEDICATORIA

A mi padre gracias por compartir mis logros, alegrías, tristezas y desvelos en esta etapa de mi vida, sin lugar a duda mi gran "maestro".

A mi madre quien no solo me ha enseñado el valor de la mujer sino también el de profesionista, gracias por estar a mi lado en cada paso que doy.

A mis maestros por la paciencia, apoyo y enseñanza durante estos 3 años.

A mis hermanos y amigos que siempre tuvieron una palabra de aliento en los momentos más difíciles.

A mis tías gracias por hacerme sentir siempre como en casa.

A mis niños de México porque todo esto es gracias a ustedes.

RESUMEN

Introducción: El síndrome antisintetasa es una patología descrita en población adulta con edad promedio de 45-60 años, pero puede afectar a los niños, predomina en el sexo femenino, cuya características diagnósticas son: una miositis-polimiositis con afección pulmonar intersticial y presencia de anticuerpos aminoacil RNA_t de los cuales el Anti Jo-1 es el más frecuente.

Presentación del caso: Niña de 6 años con un padecimiento de dos años de evolución con fiebre, síndrome artrítico, debilidad muscular progresiva, fenómeno de Raynaud, mialgias, eritema en heliotropo en región malar, pápulas de Gottron y "manos de mecánico" tenía polipnea, dedos en palillo de tambor y era oxígeno-dependiente. La radiografía de tórax y la tomografía axial computadorizada de pulmón mostraron imágenes sugestivas de fibrosis. Mostró elevación de creatinfosfoquinasa: 4530 UI/mL: y anticuerpos anti Jo-1 positivos. La electromiografía con patrón miopático. La biopsia muscular fue compatible con polimiositis. Se estableció el diagnóstico de dermatomiositis juvenil con síndrome antisintetasa. Recibió tratamiento con metilprednisolona, prednisona, gammaglobulina humana intravenosa y ciclofosfamida. Durante el primer año de tratamiento mostró recuperación de la fuerza muscular, cedió la fiebre y las lesiones cutáneas desaparecieron, sus condiciones ventilatorias se mantuvieron estables sin necesidad de oxígeno suplementario.

Discusión: El síndrome antisintetasa incluyen polimiositis o dermatomiositis, enfermedad pulmonar intersticial, poliartritis, fenómeno de Raynaud, "manos de mecánico" y la presencia en suero de anticuerpos antisintetasa. El tratamiento debe ser integral y

multidisciplinario, cuyo objetivo sea mejorar la capacidad pulmonar, evitar la progresión del daño y mejorar la calidad de vida.

Palabras clave: Síndrome antisintetasa, manos de mecánico, dermatomiositis, polimiositis.

ABSTRACT

Introduction: The antisynthetase syndrome has been described in adults with an average age of 45 to 60 years, but it can affect children, predominantly females. Its features include myositis, polymyositis, interstitial lung disease and the presence of aminoacyl tRNA antibodies of which the Anti Jo-1 is the most common.

Case report: A 6 year old girl had a two year history of fever, arthritis syndrome, progressive muscle weakness, Raynaud's phenomenon, myalgia, malar heliotrope rash, Gottron's papules and "mechanic hands", tachypnea, finger clubbing. The patient was oxygen-dependent. X-ray and computerized axial tomography showed images suggestive of lung fibrosis. She had elevated creatine: 4530IU/L, and positive Jo-1 antibody. There was a myopathic electromyography pattern. A muscle biopsy was compatible with polymyositis. Juvenile dermatomyositis with anti-synthetase syndrome was diagnosed. She was treated with methylprednisolone, prednisone, intravenous human immunoglobulin and cyclophosphamide. During the first year of treatment her muscle strength was recovered, fever and skin lesions disappeared, respiratory function became normal and there was no need for oxygen.

Discussion: The antisynthetase syndrome includes polymyositis and dermatomyositis, interstitial lung disease, polyarthritis, Raynaud's phenomenon, "mechanic hands" and the presence of serum anti-synthetase antibodies. Treatment should be comprehensive and holistic, in order to restore lung capacity, prevent progression of damage and improve life quality.

Key words: Anti-synthetase syndrome, "mechanic hands, polymyositis, dermatomyositis, pulmonary fibrosis, clubbed hands .

Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades sistémicas autoinmunes caracterizadas por inflamación del músculo estriado que causan debilidad muscular. En adultos, comprenden las entidades polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis por cuerpos de inclusión.¹⁻³ En niños, la miositis inflamatoria idiopática crónica es un trastorno relativamente heterogéneo, aunque casi todos tienen alteraciones cutáneas y musculares características de la dermatomiositis juvenil (DMJ).² Las miopatías inflamatorias se pueden clasificar de acuerdo a los síndromes clínicos que se asocian con uno o varios anticuerpos músculo-específicos (AME)²⁻⁶ (Cuadro 1⁴)

Los AME más frecuentes son los anticuerpos antisintetasa (ACAS)⁴, de tipo IgG, dirigidos contra la enzima sintetasa, que establece la unión del ARN con un determinado aminoácido, para formar el ARN de transferencia (ARNt)^{2,4,5}. El primero en describirse fue el anticuerpo anti-Jo-1, que va dirigido contra la sintetasa que media la unión entre el ARN y la histidina.⁵

En 1990 Marguerie y cols.⁷ definieron el síndrome antisintetasa (SAS) en base a un estudio retrospectivo de 29 pacientes con anti-Jo1 positivo. El anticuerpo Anti-Jo1 se encuentra en 20-30% de los pacientes con miositis inflamatoria^{4,7} y se cree que sus títulos no se correlacionan con la severidad de los síntomas, pero sí con su curso; pueden no ser detectables con un tratamiento eficaz.⁸ Las manifestaciones clínicas principales del SAS son la polimiositis o dermatomiositis, la enfermedad intersticial difusa pulmonar, poliartritis, fiebre, fenómeno de Raynaud y lesiones cutáneas eritemato-violáceas hiperqueratósicas con fisuras cutáneas de las caras laterales y palmar de los dedos de ambas manos,

conocidas como «manos de mecánico» (cuadro 2).^{3,9-17,20} La manifestación más frecuente es la enfermedad intersticial difusa pulmonar, en 70% de los pacientes, afección que determina el pronóstico del SAS, ya que si no se da tratamiento, progresa a fibrosis difusa.^{3,11,14-17}

Describimos el caso de una paciente con este síndrome y enfermedad pulmonar intersticial difusa. Mencionamos los criterios para el diagnóstico de dermatomiositis juvenil (DMJ).

Presentación del caso clínico.

Niña de seis años que tenía un padecimiento de dos años de evolución con fiebre, síndrome artrítico, debilidad muscular progresiva, fenómeno de Raynaud, mialgias y lesiones cutáneas. Recibió prednisona durante dos años sin mejoría, por lo que es enviada a nuestro Departamento. Exploración física: aspecto "cushinoide", eritema en heliotropo en región malar (Figura 1), disminución de la fuerza de los músculos proximales de la cintura escapular y pélvica 2/5, signo de Gowers e imposibilidad para caminar. Tenía lesiones cutáneas eritemato-violáceas hiperqueratósicas a nivel de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas ("manos de mecánico", Figura 2) y vasculitis distal; dedos en palillos de tambor. En muñecas, articulaciones interfalángicas proximales, codos y rodillas había limitación de la movilidad debido a contracturas en flexión. En las articulaciones metacarpofalángicas tenía placas escamosas (pápulas de Gottron). Mostraba polipnea, sibilancias espiratorias bilaterales. En el precordio se escuchaba soplo sistólico grado II-VI, en el tercer espacio intercostal izquierdo. La paciente requería oxígeno para mantener adecuada saturación arterial.

Pruebas de laboratorio y gabinete. Creatinfosfoquinasa 4530 UI/mL: TGO,240 UI/mL; TGP,116 UI/mL. Anticuerpos anti Jo-1, 142 Un, Ac anti RNP 22 (0-20), Ac anti-RNP/Sm 3.5 U/mL (valor de referencia: < o igual a 10) Factor reumatoide 29.9 UI/mL (0-15), Ac ENA 6; 81 Un (normal 0-20 Un), C3 66.5 mg/dl, C4 < 5.73 mg/dl. Una RX tórax mostró intersticio pulmonar con datos sugestivos de fibrosis pulmonar(Figura 3). La TAC de pulmón mostró una imagen en "vidrio despulido", fibrosis en región parahiliar derecha con

infiltrado intersticial (Figura 4). La serie esófago-gastro-duodenal reveló disminución de la motilidad. Las pruebas de función respiratoria tenían calidad B, con patrón restrictivo acentuado, FEVI 28.6% y disminución de todos los volúmenes pulmonares. El aspirado y cepillado bronquial mostraron escasos elementos epiteliales de aspecto reactivo; Ziehl Neelsen y Grocott negativos. Ecocardiograma: corazón estructuralmente sano con fracción de eyección del 60%. Electromiografía: patrón miopático. Biopsia muscular de cuádriceps derecho con necrosis de fibras musculares, centralización nuclear, regeneración, atrofia perifascicular y fibrosis endomisial con infiltrado inflamatorio a expensas de linfocitos; estas alteraciones eran compatibles con polimiositis. Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de DMJ y síndrome antisintetasa con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Recibió tres dosis de metilprednisolona 30mg/Kg/día, continuó con prednisona 2 mg/Kg/día, gammaglobulina humana intravenosa 1g/kg/dosis, dos dosis cada mes, nueve dosis totales y ciclofosfamida 500 mg./m²/ superficie corporal (sc)/ mensual, inicialmente y posteriormente 1g/m² sc/mes. Durante el primer año de tratamiento hubo recuperación de sus condiciones generales, cedió la fiebre y las lesiones cutáneas desaparecieron, su función ventilatoria se normalizó y dejó de requerir oxígeno suplementario. La fuerza muscular mostró mejoría progresiva con calificación 4/5 en cintura escapular y pélvica. Actualmente camina de puntas y talones, aunque persiste signo de Gowers incompleto.

Discusión

El síndrome antisintetasa ha sido descrito en adultos con edad promedio de 45-60 años; predomina en el sexo femenino. Se caracteriza por una miositis-polimiositis con afección pulmonar intersticial y presencia de anticuerpos aminoacil RNA^t de los cuales el anti Jo-1 es el más frecuente, seguido de anti-P17, anti PL 12 y anti EJ.^{2-4,9,28,38,39,46}

El cuadro clínico de este caso es semejante a lo descrito en la literatura, es decir disnea progresiva, fiebre, artralgias en manos y dedos, e hiperqueratosis en manos (“manos de mecánico”).

El anticuerpo anti- Jo1 fue identificado por primera vez en 1976, en el suero de un paciente (Jonh P) con polimiositis y enfermedad pulmonar intersticial. Las manifestaciones del síndrome antisintetasa (SAS) incluyen **polimiosítis o dermatomiositis (90%)**.²⁹⁻³⁵ **enfermedad pulmonar intersticial (50-70%)**,^{36,37,40,43} **poliartritis (50%)**, **fenómeno de Raynaud (60%)**, **“manos de mecánico” (40%)**^{3,24,27,35,43} y **anticuerpos antisintetasa (ACAS) en suero**.^{4,6,7,18-27}

La fiebre ocurre en el 80% de los pacientes; hay astenia y pérdida de peso. La miositis (90%) se inicia de forma aguda, debilidad muscular, y dolor en la musculatura proximal. La afección articular es muy variada: artralgias, artritis, sinovitis, erosiones óseas, subluxaciones sobre todo en pulgares, síndrome de túnel carpiano. Las pruebas de laboratorio frecuentemente muestran inflamación moderada.^{9,19-23}

Una manifestación frecuente es la **enfermedad pulmonar intersticial** que ocurre en más del 70% de los pacientes^{4,7,8,17-24} y tiene un amplio espectro de signos y síntomas; la disnea es el síntoma más frecuente², la tos, la hemoptisis e incluso la insuficiencia respiratoria aguda también pueden ocurrir. La RX torácx suele mostrar un patrón intersticial. Las pruebas de función pulmonar revelan un patrón restrictivo típico.

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son afecciones con manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias similares, cuyas principales alteraciones anatomopatológicas afectan las estructuras alveolointersticiales. El término EPID no describe en realidad el sustrato anatomopatológico de dichas entidades, pues se afectan no sólo las estructuras alveolointersticiales, sino también, en muchas ocasiones, las pequeñas vías respiratorias, así como la vasculatura pulmonar ^{1,2}

La fibrosis pulmonar idiopática es una forma de enfermedad pulmonar intersticial difusa. Los anticuerpos anti-Jo1 dirigidos contra una histidil tRNA sintetasa, comúnmente observados en pacientes con dermatomiositis-polimiositis en adultos, pueden estar asociados con la fibrosis pulmonar idiopática como posible participación o explicación de ese fenómeno autoinmune subyacente en esta patología. ^{11,13,20-26,29,32,36,37}

Las lesiones cutáneas conocidas como «*manos de mecánico*» ^{3,9,13,24,27,35,43} fueron descritas por primera vez por Stahl et al ¹² como lesiones cutáneas asociadas a procesos de diferente índole que cursaban con miositis. Otros casos descritos con posterioridad confirmaron esta idea. ¹³⁻¹⁵ Estas lesiones semejan una dermatitis irritativa de las manos por una actividad laboral intensa. Se caracterizan por lesiones eritemato-violáceas con hiperqueratosis, hiperpigmentación y fisuración de la piel, sobre todo la cara radial y palmar de los dedos de ambas manos; se afectan también las palmas. Son lesiones ligeramente pruriginosas. Histológicamente se caracterizan por una epidermis hiperqueratósica con algún foco de paraqueratosis y acantosis irregular con zonas de degeneración vacuolar, cuerpos coloides y focos de exocitosis de linfocitos que se dirigen hacia la epidermis. En la dermis existe un infiltrado linfocitario denso paralelo a la epidermis. ^{24,27,28,35,44} Estas «*manos de mecánico*» se consideran como un signo cutáneo infrecuente en casos de polimiositis-dermatomiositis. El no reconocer este signo puede llevar a diagnósticos

erróneos como dermatitis crónica de manos, dermatitis irritativa friccional o lesiones psoriasiformes. El anticuerpo Anti-Jo1 se encuentra en 20-30% de los pacientes con miositis inflamatoria ^{4,7,47-50} y se cree que sus títulos no se correlacionan con la severidad de los síntomas en esta entidad, pero sí con su curso, llegando a ser indetectables con tratamiento eficaz. ⁸

El tratamiento debe ser integral e interdisciplinario, cuyo fin es restaurar la capacidad pulmonar, evitar la progresión del daño y mejorar la calidad de vida. ^{45,51,52}

La prednisona a dosis de 1mg/kg/día es el medicamento de elección. ^{13-16,57} La ciclofosfamida administrada mensualmente vía intravenosa a dosis de 1g/m²/sc o 2.5mg/kg/día, es efectiva cuando la afectación pulmonar intersticial. ^{51,53,56}

La azatioprina, 2.5 mg/kg/día, el metrotexate a 0.3mg/kg/semana, y la ciclosporina 3mg/kg/día, pueden utilizarse en casos leves o moderados. ⁵⁴⁻⁵⁶

No existen estudios clínicos controlados en niños que demuestren si es mejor la monoterapia o la combinación de varios medicamentos para el control del SAS. ⁵⁶

La inmunoglobulina intravenosa, ha demostrado en ensayos clínicos controlados en adultos, ser efectiva en las dermatomiositis resistentes a esteroides, mejorando la debilidad y fatiga muscular, el exantema e incluso la elasticidad muscular; sin embargo, se requieren más estudios clínicos que corroboren dicha eficacia en niños. ⁵⁶

Otras alternativas como el rituximab, utilizado en artritis reumatoide, puede mejorar los síntomas; sin embargo, pueden exacerbar el cuadro, y existen algunos estudios que reportan como factor desencadenante de la enfermedad pulmonar intersticial. ⁵⁴

Se ha probado el uso de tacrolimus en adultos con dermatomiositis resistente al tratamiento durante periodos de 3 meses, alguno tenía anti Jo-1 con enfermedad intersticial

y obtuvieron buenos resultados; sin embargo no existen informes sobre dosificación en niños.^{52,55,56}

Elegimos el uso de ciclofosfamida y gammaglobulina intravenosa ante la mala evolución de la enfermedad pulmonar; prescindimos del uso de metotrexate por el riesgo eventual de toxicidad pulmonar. La respuesta después de los ciclos de terapia inmunosupresora fue positiva, con rápida mejoría, lo que ha permitido mantener dosis mínimas de corticoterapia y gradualmente decrecientes.

La rehabilitación física y el reposo relativo, es de suma importancia para evitar la incapacidad motriz, y mejorar la fuerza muscular.

El presente es uno de los primeros casos descritos en la literatura de SAS o anti-Jo-1 en un paciente pediátrico con fibrosis pulmonar idiopática y miopatía inflamatoria como diagnóstico de base, cuya asociación con dermatomiositis quedó claramente documentada. No es raro encontrar en la literatura fibrosis pulmonar idiopática cuyo origen pueda ser explicado por fenómenos inmunológicos, en este caso por el SAS. Por lo anterior el pediatra debe pensar en SAS ante pacientes con la sintomatología descrita e instaurar la terapéutica inmunosupresora tratando de evitar la progresión de la afección pulmonar.

REFERENCIAS

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile dermatomyositis in: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 4rd Ed. Philadelphia Saunders 2005: 323-364
2. Targoff IN, Clinical aspects and aminoacyl-tRNA (other than histidil) synthetase autoantibodies. Peter JB, Shoenfeld Y. *Autoantibodies*, Elsevier Science, 1996. P 36-46
3. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70 (3): 161-8. Review.
4. Maddison PJ. Aminoacyl-tRNA histidil (Jo-1) synthetase autoantibodies. Peter JB, Shoenfeld Y, editors. *Autoantibodies*. Elsevier Science, 1996. p. 31-5.
5. Yazici Y, Kagen LJ. Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 823-32.
6. Hirakata M Humoral aspects of polymyositis/dermatomyositis. *Mod Rheumatol* (2000) 10:199-206
7. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyltRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990; 77: 1019-38.
8. Pachman L.M. Inflammatory myopathy in children. *Rheum.Dis.Clin. Nort.Am* 1994;20 (4). 919-942
9. Tzioufas AG, Antisynthetase Syndrome. *Orphanet encyclopedia*. 2001: 112-120.
10. Selim MA, Shea CR. Dermatopathologic Manifestations of Rheumatologic Diseases. *Pathology Case Reviews* . 2004; 9(2): 66-75.
11. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med*, 2004; 25: 549- 559

12. Hassan BA, Fathi M, Dastmalchi M, Lundberg IE, Padyukov L. Genetically determined imbalance between serum levels of tumour necrosis factor (TNF) and interleukin (IL)-10 is associated with anti-Jo-1 and anti-Ro52 autoantibodies in patients with poly- and dermatomyositis. *Journal of Autoimmunity* 2006; 27: 62-68
13. Friedman WA, Targoff NI, Arnett CF. Interstitial Lung Disease With Autoantibodies Against Aminoacyl-tRNA Synthetases in the Absence of Clinically Apparent Myositis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1996;, 26(1):459-467.
14. Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M, Le syndrome des anti-synthétases : un sous-groupe des myopathies inflammatoires à ne pas méconnaître. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 273-82.
15. Fernández Piedra, Navarro Martínez, Urkiza Bengoa. syndrome antisintetasa. Múltiples complicaciones. Documento descargado de <http://www.doyma.es> el 11/05/2007.
16. Imbert- Masseau A , Hamidou M, Agard C, Grolleau YJ, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Revue du rhumatisme* 70 (2003) 363–370
17. Climent-Albaladejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Roman J, Caballero-Rodriguez J. Dermatomiositis with finally Antisynthetasa syndrome. *Rev Rhum* 2002 ; 69(0) : 80-83.
18. Troyanov Y, Targoff NI, Tremblay LJ, Goulet RJ, Raymond Y, Sene LJ. Novel Classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Overlap Syndrome Features and Autoantibodies. *Medicine* ,2005; 84(4):235-249
19. La-Corte AR, Monaco AL, Locaputof, Dolzani FT. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity*, May 2006; 39(3): 249–253.

20. Villalobos RS, López-Campos Bodineau JL, Rodríguez Becerra. Síndrome antisintetasas y afección pulmonar intersticial, Descripción de 6 casos. Arch Bronconeumol 2002;38(10): 495-498
21. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med 1990; 77: 1019-38.
22. Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-Jo1 prototype. Am J Med 1984; 76: 538-44.
23. Kaminski H, Santillan C, Wolfe G. Autoantibody testing in neuromuscular disorders, part II: neuromuscular junction, hiperexcitability, and muscle disorders. J Clin Neuromusc Dis 2000; 2: 96-105.
24. Taggart AJ, Finch MB, Courtney PA, Gormley GJ. Anti Jo-1 myositis: "mechanic's hands" and interstitial lung disease. Ulster Med J. 2002;71:68-71.
25. Reichlin M, Arnett Jr FC. Multiplicity of antibodies in myositis sera. Arthritis Rheum 1984; 27: 1150-6.
26. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. Semin Arthritis Reum 1996; 26: 459-67.
27. Bachmeyer C, Leblond T, Lacert A, Cadranet J. 'Mechanic's hands': a misleading cutaneous sign of the antisynthetase syndrome. British Journal of Dermatology 2007 156, pp163-201
28. Garcia-Lozano Jr, Gonzalez Em, Rodriguez J, Rodriguez Sj, Targoff N. Detection of anti-PL-12 autoantibodies by ELISA using a recombinant antigen; study of the immunoreactive region. Clin Exp Immunol 1998; 114:161-165

29. Garlepp MJ, Mastaglia FL. Autoantibodies in Inflammatory Myopathies. *Am J Med Sci*, 2000;319(4): 227-233
30. Marañés AI, López GY, García PA, Miguélez MM, Abella VM, Bethencourt FM. Síndrome antisintetasa sin afectación miosítica a propósito de un caso. *Ann. Med. Interna*, 2005; 22,(4), 182-184
31. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005: 60: 715–734
32. Ramos-López JD, Alvarado N, Tello VAE, Hernández VM, Berrón R Síndrome Antisintetasa, (ANTI-JO1) Presentacion de un caso clinico. *Alergia, Asma e Inmunol Ped.* 2001; 10(3) 114-115.
33. Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodriguez-Sanchez J. Coexistence of Two Antisynthetases in a Patient with the Antisynthetase Syndrome. *Arthritis Rheum*, 1996; 39(4):692-697
34. Dourmishev LA, Schwartz RA. Dermatomyositis: cutaneous manifestations of its variants *International Journal of Dermatology* 202; 41:, 625–630
35. Török LK, Dankó G Cserni G Szűcs M. PM-SCL autoantibody positive scleroderma with polymyositis (mechanic's hand: clinical aid in the diagnosis). *JEADV*, 2004; 18: 356–359
36. Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M, Izumi T, Mimori T, Mishima M. Long-term Clinical Course of a Patient with Anti PL-12 Antibody Accompanied by Interstitial Pneumonia and Severe Pulmonary Hypertension. *Int Med*, 2005; 44(4):319-325
37. Sauty A, Rochat OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, Nicod LP. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J* 1997; 10: 2907–2912

38. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato T, Nagai S, Genth E, Song WE. Clinical and Immunogenetic Features of Patients With Autoantibodies to Asparaginyl–Transfer RNA Synthetase. *Arthritis & Rheumatism* , 2007;56(4):1295–1303
39. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med* 1990; 88: 241- 51.
40. Climent-Albadalejo A, Saiz-Cuenca E, Rosique-Román J, Caballero-Rodríguez J, Gálvez-Muñoz J. Dermatomyositis sine myositis and antisynthetase síndrome. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 72-5.
41. Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 475-82.
42. Sotiris CP, Fotini CS, Panayiotis V, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol* (2007) 26: 108–111
43. Bielsa MI. Manifestaciones cutáneas de las miopatías inflamatorias idiopáticas *Piel*. 2005;20(1):22-7.
44. Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol* (2004) 251 : 859–864
45. Callaghan So, Labrador-Horrillo H, Solans-Laqué C, Simeon-Aznar N, Martínez X Vilardell Tm. Myositis-Specific And Myositis-Associated Antibodies In A Series Of Eighty-Eight Mediterranean Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy *Arthritis & Rheumatism* , 2006; 55(5): 791–798
46. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, Akaogi J, Nichols C, Lyons R, Chin L A, Reeves WH, Satoh M. Unusually High Frequency of Autoantibodies to PL-7 Associated With Milder

Muscle Disease in Japanese Patients With Polymyositis/Dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(6): 2004–2009

47. Rutjes Sa, Vree Et, Jongen P, Van-Deen Hg, Prugin Gj, Anti Ro-52, Frequently Co-Occur With Anti-Jo1 In Sera Fron Patients With Inflammatory Myopathy. *Clin Exp Immunol* 1997;109: 32–40
48. Delbrel X, Schaeverbeke T, Lifermann F, Dehais J. Arthropathy associated with anti-Jo-1 antibody. *Rev Rhum*, 2001; 68: 264-7.
49. Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Revue du Rhumatisme* 73 (2006) 1301–1310.
50. Al-Janadi M, Smith CD, Karsh J. Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polimyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1592-6.
51. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polimyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999; 353: 1762-3.
52. Bombardieri S, Hughes GR, Neri R. Cyclophosphamide in severe polymyositis. *Lancet* 1989; 1: 1138.
53. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay M. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:974–975.
54. Wilkes RM , Sereika MS, Fertig N, Lucas MR , Oddis VC. Treatment of Antisynthetase-Associated Interstitial Lung Disease With Tacrolimus. *Arth Rheum.* 2005;52:2439–2446
55. Yoon KH, Successful usage of tacrolimus (FK506) in resistant/relapsed rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2004; 7: 44–48
56. Di-Martino SJ, Kagen LJ. Newer Therapeutic Approaches: Inflammatory Muscle Disorders. *Rheum Dis Clin N Arn*, 2006;32: 121–128

Imágenes.



Fig.1. eritema facial en heliotropo de paciente con Síndrome antisintetasa.



Fig.2. "manos de mecánico"



FIG.3. Placa de tórax con fibrosis bronquioalveolar en el SAS



FIG.4.TAC de alta definición con fibrosis pulmonar en SAS.

Cuadro 1 . Anticuerpos específicos para miositis ⁴

Cuadro 1 Anticuerpos específicos para miositis⁴

Nombre de anticuerpo	Antígeno blanco o diana	Frecuencia en polimiositis (PM) dermatomiositis (DM)	Razgos clínicos distintivos
• Anti-ARN de transferencia sintetasa (ARNt) Anti-Jo - 1	Histidina	20% de PM/DM	Síndrome antisintetasa
Anti-PL- 7	Treonina	< 5% de PM/DM	Poliartritis, algunas veces con deformidades sin destrucción ósea (50-60% de los casos).
Anti-PL- 12	Alanina	< 5% de PM/DM	Poliartritis, algunas veces con deformidades sin destrucción ósea (50-60% de los casos)
Anti-EJ	Glicina	<1 % de PM/DM	Enfermedad pulmonar intersticial (50 - 90% de los casos)
Anti- JS	Glutamina	<1 % de PM/DM	Fenómeno de Raynaud (50-60% de los casos)
Anti- KS	Aspargina	<1 % de PM/DM	Afección cutánea con "manos de mecánico"
Anti- OJ	Isoleucina	< 1 % de PM/DM	Miositis frecuentemente leve
• Anti- KJ	Peptido de 30/34 kD (factor de translocación)	<1 % de PM/DM	Cuadro semejante al síndrome antisintetasa
• Anti-Fer	eEF1 (factor de elongación)	< 1% de PM/DM	Cuadro semejante al síndrome antisintetasa
• Anti-WA	Peptido de 48 kDa (función desconocida)	< 1% de PM/DM	
• Anti- partícula de reconocimiento de señal (PRS)	Partícula de reconocimiento de señal (Complejo citoplásmico que media la translocación de polipéptidos a través del retículo endoplásmico)	< 5% de PM	Síndrome anti PRS • Afección muscular severa. • Afección miocárdica • Resistencia a los esteroides
• Anti-Mes	Complejo proteico de RNA de transferencia (48 kDa) contra una senna-RNAI	< 1% de PM/DM	PM y DM hepatitis crónica autoinmune y rabdomiolisis alcohólica.
• Anti- Mi-2 (Mi2 α y β)	Helicasa nuclear	10-15% de PM/DM principalmente en DM	DM (>90 de los casos) algunas veces con enfermedad pulmonar intersticial

Modificado de Sordet C, Goetz J, Sibilla J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 646-54.

Cuadro 2. Criterios diagnósticos del síndrome antisintetasa

Cuadro 2. Criterios diagnósticos del síndrome antisintetasa ²⁰

Miopatía inflamatoria, que puede manifestarse clínicamente como debilidad muscular de predominio proximal o permanecer subclínica, detectándose sólo alteraciones enzimáticas o electromiográficas.

1. Enfermedad pulmonar intersticial, que puede ocasionar desde formas pautocinóticas hasta fallo respiratorio agudo rápidamente progresivo.

La histología pulmonar puede presentar varios patrones:

- a) Infiltrados intersticiales con predominio de células plasmáticas y linfocitos
 - b) Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (la de mayor supervivencia)
 - c) Fibrosis pulmonar difusa, que tiene peor pronóstico
2. Artritis inflamatoria no erosiva, con frecuente afección de las articulaciones interfalángicas distales "manos de mecánico": lesiones hiperqueratósicas que se acompañan de fisuras, hiperpigmentación y escamas en la cara lateral y palmar de los dedos y palmas
 3. Otros síntomas frecuentes: fiebre, síndrome de Raynaud y síndrome seco
-

I N P
CENTRO DE INFORMACIÓN