

Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase*

Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome

Joshua Solomon, Jeffrey J. Swigris, Kevin K. Brown

Resumo

Em pacientes com miosite, é comum o comprometimento pulmonar, e a presença de anticorpos anti-aminoacil-RNA sintetase (anti-ARS) é preditora da presença ou do desenvolvimento de doença pulmonar intersticial (DPI). Uma entidade clínica distinta – a síndrome antissintetase – é caracterizada pela presença de anticorpos anti-ARS, miosite, DPI, artrite, fenômeno de Raynaud e “mãos de mecânico”. O mais comum anticorpo anti-ARS é o anti-Jo-1. Anticorpos anti-ARS mais recentemente descritos podem conferir um fenótipo que é distinto daquele de pacientes com positividade para anti-Jo-1, sendo caracterizado por uma menor incidência de miosite e uma maior incidência de DPI. Nos pacientes com DPI relacionada à síndrome antissintetase, a resposta a medicações imunossupressoras é em geral favorável.

Descritores: Pneumonias intersticiais idiopáticas; Pneumonia; Infecção.

Abstract

In patients with myositis, the lung is commonly involved, and the presence of anti-aminoacyl-tRNA synthetase (anti-ARS) antibodies marks the presence or predicts the development of interstitial lung disease (ILD). A distinct clinical entity—antisynthetase syndrome—is characterized by the presence of anti-ARS antibodies, myositis, ILD, fever, arthritis, Raynaud’s phenomenon, and mechanic’s hands. The most common anti-ARS antibody is anti-Jo-1. More recently described anti-ARS antibodies might confer a phenotype that is distinct from that of anti-Jo-1-positive patients and is characterized by a lower incidence of myositis and a higher incidence of ILD. Among patients with antisynthetase syndrome-related ILD, the response to immunosuppressive medications is generally, but not universally, favorable.

Keywords: Lung diseases, interstitial; Pneumonia; Infection.

Introdução

As miopatias inflamatórias idiopáticas (MII) são um grupo heterogêneo de doenças musculares adquiridas caracterizadas por diversos tipos e graus de inflamação musculoesquelética. Três principais subtipos são reconhecidos: miosite de corpos de inclusão, polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM). Entretanto, com exceção do comprometimento cutâneo, PM e DM são tão semelhantes que os autores frequentemente usam o termo “PM/DM” para se referir a elas.

Embora a fraqueza musculoesquelética progressiva sem envolvimento facial ou ocular seja a manifestação típica tanto da PM como da DM, manifestações que não envolvam os músculos esqueléticos são comuns e podem ser mais clinicamente significativas que a miosite.

Por exemplo, anormalidades no mecanismo de deglutição, comprometimento cardíaco e doença pulmonar são frequentemente encontrados em pacientes com PM/DM. Na verdade, as manifestações pulmonares diretas ou indiretas da PM/DM são uma importante causa de morbidade e mortalidade. Em 5% dos pacientes com PM/DM, a fraqueza da musculatura respiratória leva a hipoventilação, o que resulta em atelectasia e complica a pneumonia.⁽¹⁾ A pneumonia aspirativa secundária a disfunção da musculatura faríngea é uma doença potencialmente fatal que ocorre em 17% dos pacientes com PM/DM.⁽²⁾ A doença pulmonar intersticial (DPI) é uma complicação há muito reconhecida, descrita pela primeira vez na década de 1950.⁽³⁾ Devido principalmente à

* Trabalho realizado no *Interstitial Lung Disease Program* e no *Autoimmune Lung Center, National Jewish Health*, Denver, CO, EUA. Endereço para correspondência: Interstitial Lung Disease Program, National Jewish Health, 1400 Jackson Street, Denver, CO, 80206, USA.

Tel 1 303 398-1621. E-mail: solomonj@njhealth.org

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 20/10/2010. Aprovado, após revisão, em 21/10/2010.

sensibilidade da radiografia de tórax, a DPI é atualmente reconhecida como a mais comum manifestação não-musculoesquelética da doença; de metade a três quartos dos pacientes com PM/DM apresentam evidência de DPI em TCAR de tórax.^(4,5)

Autoanticorpos podem ser detectados no soro de 50% dos pacientes com PM/DM; esses autoanticorpos são anticorpos associados à miosite (AAM) e anticorpos específicos para a miosite (AEM).⁽⁶⁾ Os AAM não são exclusivos da PM/DM e são encontrados em diversas doenças autoimunes. Os AEM são divididos em AEM direcionados aos seguintes: componentes de um complexo remodelador do nucleossomo (anti-Mi-2)⁽⁷⁾; um complexo macromolecular envolvido na degradação e no processamento do RNA (anti-PM/Scl)⁽⁸⁾; ribonucleoproteínas envolvidas no transporte translacional (anti-partícula de reconhecimento de sinal, ou anti-PRS); e ribonucleoproteínas envolvidas na síntese de proteínas (anti-aminoacil-RNAt sintetase – anti-ARS – também conhecida como anticorpos antissintetase).⁽⁹⁾

Um subgrupo específico de pacientes com PM/DM apresenta uma síndrome clínica que consiste na presença de anticorpos anti-ARS, DPI, e algumas das seguintes características clínicas: febre, artralgiás, fenômeno de Raynaud e exantema nas mãos (também conhecido como “mãos de mecânico”). Essa combinação de achados é chamada de síndrome antissintetase (AS). Neste artigo, revisamos os dados a respeito de DPI relacionada a PM/DM, com atenção especial à síndrome AS.

Síndrome AS

História

A associação entre PM/DM e manifestações extraesqueléticas é reconhecida desde a década de 1950,⁽³⁾ embora somente na década de 1990 a síndrome AS tenha sido definida como uma entidade clínica única. Em 1990, Marguerie et al. descreveram uma série de 29 indivíduos com PM/DM e características clínicas adicionais, como fenômeno de Raynaud, artrite inflamatória, DPI e um punhado de anticorpos anti-ARS, como anti-Jo-1, PL-7 e PL-12.⁽¹⁰⁾ Em um estudo posterior, Love et al. aprofundaram esses achados ao analisar uma coorte de

pacientes com PM/DM estratificados de acordo com o perfil de autoanticorpos.⁽¹¹⁾ Os autores reconheceram diferenças significativas entre os sinais, sintomas, imunogenética e prognóstico dos subgrupos. Em particular, a probabilidade de febre, dispneia, mãos de mecânico, artrite e DPI revelou-se maior nos pacientes com PM/DM que apresentavam anticorpos anti-ARS do que naqueles que não apresentavam tais anticorpos.

Autoanticorpos

Embora AAM sejam comuns, eles não são vistos em todos os pacientes com PM/DM; anticorpos antinucleares (AAN), anticorpos anti-SSA/Ro e anticorpos anti-ribonucleoproteína U1 (anti-RNP-U1) são encontrados em 52%, 12% e 11% desses pacientes, respectivamente.⁽¹¹⁾ Por outro lado, AEM parecem definir fenótipos clínicos específicos. Anticorpos anti-Mi-2 são encontrados em 4-14% dos pacientes com PM/DM e estão associados a comprometimento cutâneo difuso e sensível a esteroides.^(7,9,12) Anticorpos anti-PM/Scl são encontrados em aproximadamente 8% dos pacientes que apresentam o fenótipo PM/esclerose sistêmica, que consiste tipicamente em manifestações cutâneas de esclerose sistêmica associadas a características clínicas semelhantes àquelas vistas em pacientes com anticorpos anti-ARS.^(13,14) Autoanticorpos anti-PRS estão presentes em 4% dos pacientes com miosite e podem ser um presságio de prognóstico ruim, dada sua aparente associação com doença muscular grave e com envolvimento cardíaco que não responde bem a tratamento.^(9,15,16)

Anticorpos anti-ARS direcionam-se contra enzimas citoplásmicas que catalisam a formação do complexo aminoacil-RNAt a partir de um aminoácido e seu RNAt cognato. Até agora, foram descritos oito anticorpos anti-ARS: anti-PL-7 (antitreonil)⁽¹⁷⁾; anti-PL-12 (antialanil)⁽¹⁸⁾; anti-OJ (anti-isoleucil)⁽¹⁹⁾; anti-EJ (antiglicil)⁽¹⁹⁾; anti-KS (antiasparaginil)⁽²⁰⁾; anti-ZO (antifenilalanil)⁽²¹⁾; antitirosil⁽²²⁾; e anti-Jo-1 (anti-histidil).⁽²³⁾ Todos esses anticorpos direcionam-se a enzimas funcionalmente relacionadas e são mutuamente exclusivos em um dado paciente. Embora inicialmente se acreditasse que esses anticorpos representavam a presença geral de uma miosite autoimune, posteriormente tornou-se claro que eles eram na verdade marcadores de fenótipos clínicos da síndrome AS.⁽¹⁰⁾

O anticorpo anti-Jo-1 foi o primeiro anti-ARS a ser descoberto e caracterizado.⁽²³⁾ Talvez porque os outros anticorpos anti-ARS só tenham sido identificados mais recentemente e poucos laboratórios tenham a habilidade necessária para executar o teste que detecta sua presença, o anti-Jo-1 é o anticorpo anti-ARS mais comumente identificado, e a maioria dos dados clínicos sobre a síndrome AS baseia-se em pacientes que são anti-Jo-1 positivos. O anticorpo é encontrado em 20-30% dos pacientes com PM, em 5-10% daqueles com DM⁽¹¹⁾ e em 75% de todos os casos relatados nos quais um anticorpo anti-ARS esteja presente. O preditor mais contundente de DPI em PM/DM é a presença de anti-Jo-1 – mais de 70% dos pacientes que são anti-Jo-1 positivos apresentam DPI^(4,24) – e é possível que a atividade da doença correlacione-se com os níveis desse anticorpo.⁽²⁵⁾ A importância de um resultado positivo para anti-Jo-1 no contexto de DPI sem nenhum outro critério para a síndrome AS ainda não é clara. Outros anticorpos anti-ARS são bem menos comuns: anti-PL-7 ou anti-PL-12 são detectados em 2-5% dos pacientes, e os demais (anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-ZO e antitirosoil) são identificados em < 2% dos pacientes.⁽²⁶⁾

Epidemiologia

Embora a incidência global de miopatias inflamatórias varie de 6 a 10 por 1.000.000 habitantes,^(1,27) a incidência de positividade para anti-Jo-1 varia de 1,2 a 2,5 por milhão, com prevalência de 1,5 por 100.000 habitantes.^(28,29) Em pacientes com síndrome AS anti-Jo-1 positiva, a média de idade no momento do diagnóstico é de 50 anos (variação, 22-74 anos).^(10,30) Uma doença que afeta principalmente as mulheres, a média da razão mulher/homem na síndrome AS é de 2:1 (em alguns estudos,

essa proporção chega a 13:1).⁽³¹⁾ No Japão e nos EUA, pacientes com síndrome AS anti-Jo-1 positiva aparentemente apresentam fenótipos semelhantes.⁽³²⁾ Em um estudo com pacientes anti-Jo-1 positivos, a DPI mostrou-se mais grave nos negros do que nos brancos.⁽³⁰⁾ Há uma associação entre certos HLA e PM: dentre os pacientes anti-Jo-1 positivos, 91% são positivos para HLA-DR3 e 80% são positivos para HLA-DQ2.^(11,33)

Características clínicas da síndrome AS

A população de pacientes com síndrome AS apresenta uma constelação de características clínicas e bioquímicas. A presença de um anticorpo anti-ARS, acompanhada de miosite, DPI ou ambas, é uma das características essenciais para o diagnóstico. Embora a artrite, as mãos de mecânico e o fenômeno de Raynaud apoiem o diagnóstico, sua presença não é necessária. No Quadro 1, propomos critérios para o diagnóstico da síndrome AS.

Miosite

A maioria dos pacientes anti-Jo-1 positivos apresenta PM, sendo que uma proporção menor apresenta DM ou síndromes sobrepostas (57% vs. 28% em um estudo).⁽³¹⁾ A histopatologia muscular em pacientes anti-Jo-1 positivos difere daquela observada em pacientes negativos para tal anticorpo. Em contraste com os pacientes anti-Jo-1 negativos, nos quais há inflamação predominantemente endomisial e perivascular, os pacientes anti-Jo-1 positivos apresentam fragmentação do tecido conjuntivo perimisial associada a inflamação com predominância de macrófagos e, em casos raros, comprometimento vascular.⁽³⁴⁾

Quadro 1 – Critérios propostos para o diagnóstico de síndrome antissintetase.

Presença de um anticorpo anti-aminoacil-RNAt sintetase mais dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores.

Critérios Maiores

1. DPI (não explicada por exposição ambiental, ocupacional ou medicamentosa e não relacionada a nenhuma outra doença de base)
2. Polimiosite ou dermatomiosite de acordo com os critérios de Bohan & Peter

Critérios Menores

1. Artrite
2. Fenômeno de Raynaud
3. Mãos de mecânico

DPI: doença pulmonar intersticial.

A miosite não é universal e pode surgir após o diagnóstico de síndrome AS. Sabe-se que a miosite bioquímica precede a DPI em 12% dos pacientes com síndrome AS, ao passo que a DPI precede a miosite em 37% desses pacientes; em 50%, as duas surgem simultaneamente.⁽³⁵⁾ Em um estudo recente, 31% dos pacientes que apresentaram DPI e anticorpos anti-Jo-1 preencheram os critérios para o diagnóstico de miosite no início do estudo, e 56% dos pacientes apresentaram miosite ao longo de um período de acompanhamento cuja mediana foi de 62 meses.⁽³⁶⁾ Uma vez que o diagnóstico de síndrome AS pode ocorrer na ausência de miosite (síndrome AS “amiopática”), a verdadeira incidência de miosite clinicamente significativa em pacientes anti-Jo-1 positivos com síndrome AS é desconhecida – a maioria das séries de casos tem exigido que se estabeleça, a priori, o diagnóstico de miosite.

Artrite e outras características

Na síndrome AS anti-Jo-1 positiva, a artrite, que é observada em até 75% dos pacientes,^(24,31,37) é simétrica e envolve os punhos e articulações metacarpofalângicas, ao passo que as articulações interfalângicas proximais, os ombros, os joelhos e os cotovelos são menos afetados. A maioria dos sintomas articulares ocorre no início do curso da doença, é geralmente leve e desaparece com o tratamento da miosite. Na maioria dos pacientes com síndrome AS, tais sintomas não causam deformidades; entretanto, até um terço dos pacientes apresenta subluxação articular sem erosão e, ocasionalmente, calcinose periarticular.⁽³⁸⁾ Podem ocorrer derrames articulares com líquido sinovial inflamatório.⁽³⁹⁾ O fenômeno de Raynaud é comumente associado à presença de anticorpos anti-Jo-1,^(24,31,37) mas mãos de mecânico são um achado raro.^(31,37) Segundo relatos, febre ocorre em até 35% dos pacientes em algum ponto durante o curso da doença.^(31,35)

Doenças associadas

A associação entre miopatias inflamatórias (particularmente DM) e malignidade é bem reconhecida. Estranhamente, anticorpos anti-ARS parecem conferir certo grau de proteção – indivíduos com tais anticorpos são menos propensos a apresentar malignidade.^(40,41) Entretanto, dois casos de malignidade (um de

adenocarcinoma pulmonar pouco diferenciado e um de câncer de colo) foram relatados em pacientes com DM, positividade para anticorpos anti-Jo-1 e características de síndrome AS.^(42,43) Houve múltiplos relatos de casos de pacientes com síndrome AS que apresentaram outras doenças clínicas, como sarcoidose,⁽⁴⁴⁾ miastenia gravis,⁽⁴⁵⁾ espondilite anquilosante,⁽⁴⁶⁾ síndrome de Klinefelter⁽⁴⁷⁾ e doença de Kennedy (uma doença neuromuscular ligada ao cromossomo X).⁽⁴⁸⁾ Foi descrito também um caso de síndrome AS induzida, suspeita-se, por medicamentos.⁽⁴⁹⁾

DPI

Dependendo dos critérios de inclusão, do método de investigação e do tempo de acompanhamento, até 75% dos pacientes com PM/DM apresentarão evidência de DPI no momento do diagnóstico de doença do tecido conjuntivo. Portanto, em pacientes com PM/DM e sintomas respiratórios, a DPI deve sempre ser incluída no diagnóstico diferencial.

Apresentação clínica

Em muitos pacientes com DPI relacionada à síndrome AS, a dispneia instala-se gradualmente (em questão de meses). Entretanto, em um subgrupo de pacientes, DPI, febre e insuficiência respiratória surgem abruptamente (ao longo de alguns dias ou semanas).^(36,50,51) Em um recém-descrito grupo de 32 pacientes com síndrome AS, números iguais de indivíduos apresentaram insuficiência respiratória aguda e início mais insidioso de dispneia.⁽³⁶⁾

Achados fisiológicos, de imagem do tórax, de LBA e histológicos

Pacientes com DPI relacionada à síndrome AS apresentam um padrão pulmonar restritivo e comprometimento da troca gasosa (CPT média \leq 60% do predito; CVF média \leq 60% do predito e DLCO média \leq 50% do predito).^(10,30,36) O padrão obstrutivo é raro.

A TCAR geralmente revela um padrão de pneumonia intersticial não-específica (PINE), com ou sem áreas de consolidação (sugerindo pneumonia em organização). Um padrão de pneumonia intersticial usual (PIU) também pode ser observado.^(30,36) Em nossa experiência, muitos pacientes apresentam um padrão distinto que sugere, de maneira contundente, a presença de

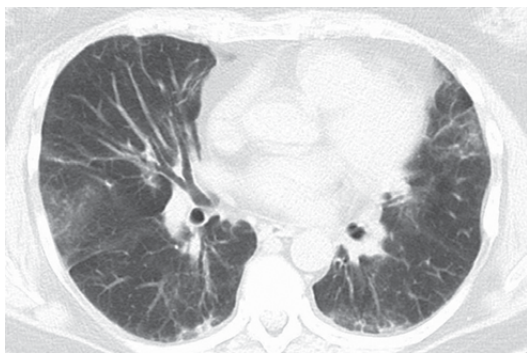


Figura 1 – TCAR da zona pulmonar inferior de um paciente com síndrome antissintetase e doença pulmonar intersticial mostrando opacidades reticulares e opacidades em vidro fosco com distribuição segmentada nas bases pulmonares.

DPI relacionada à síndrome AS. Nesse padrão, há opacidades reticulares e em vidro fosco (predominantemente basilares), acompanhadas de perda de volume pulmonar, bronquiectasias de tração e áreas dispersas (geralmente peribroncovasculares) de consolidação (Figura 1).⁽⁵²⁾

No líquido de LBA, os poucos dados disponíveis sugerem que predominam os linfócitos (principalmente células CD8 positivas).^(10,35,36,53) Na biópsia pulmonar cirúrgica, o padrão PINE é o mais comum; o padrão PIU, pneumonia em organização ou dano alveolar difuso são observados em menos de 20% dos pacientes (Figura 2).^(10,35,36,53) Em nossa experiência, a combinação entre o padrão PINE e pneumonia em organização é mais comum que qualquer um dos dois isoladamente.

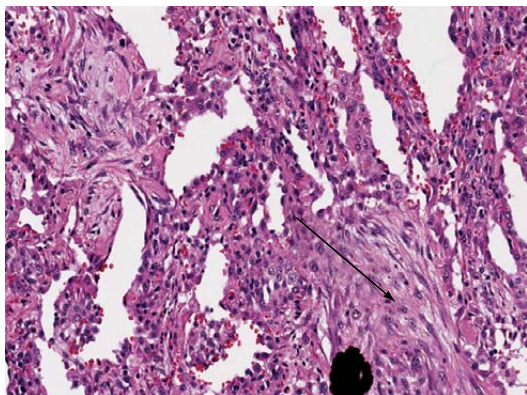


Figura 2 – Biópsia pulmonar de um paciente com síndrome antissintetase e doença pulmonar intersticial mostrando infiltrado celular intersticial e pneumonia em organização (seta).

Prognóstico

Reconhecendo as limitações impostas pela variabilidade do delineamento dos estudos, pelo formato retrospectivo e pelo número limitado de estudos disponíveis, podemos não obstante inferir que o curso usual da DPI em pacientes com síndrome AS é a estabilização ou melhora. Em pacientes que apresentam DPI no contexto de PM/DM, a presença ou ausência de um anticorpo anti-ARS parece não afetar o desfecho em longo prazo, embora os anticorpos possam indicar os pacientes que são mais propensos a ter “surto” de DPI que requeiram tratamento com altas doses de corticosteroides ou outros imunossupressores.⁽⁵⁴⁾

Síndrome AS anti-Jo-1 negativa

Dados recentes sugerem que há subtipos da síndrome AS cujas características clínicas (miosite, doença de pele, DPI grave ou outras características clínicas, como comprometimento esofágico ou hipertensão pulmonar) dependem de qual anticorpo anti-ARS específico esteja presente (Quadro 2).^(5,10,30-32,35-38,53,55-60) Por exemplo, em pacientes com síndrome AS amiópática, o anti-Jo-1 é detectado bem menos frequentemente que outros anticorpos anti-ARS.⁽⁶¹⁾

Anti-PL-12

Houve seis séries de casos que envolveram 69 indivíduos e relataram a síndrome clínica associada a anticorpos anti-PL-12.^(10,18,52,62-64) De maneira similar aos pacientes com anticorpos anti-Jo-1, a média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico foi de 52 anos (variação, 22-87 anos). Mais de 75% dos indivíduos com anticorpos anti-PL-12 eram mulheres, e houve elevada incidência de AAM (mais de 80% dos indivíduos em um estudo), incluindo anticorpos anti-RNP-U1 e anti-Sm, que raramente são vistos em pacientes com síndrome AS anti-Jo-1 positiva.^(37,64) Em comparação com os pacientes que apresentam síndrome AS anti-Jo-1 positiva, aqueles que apresentam positividade para anticorpos anti-PL-12 têm maior incidência de DPI (70-100%) e menor incidência de miosite bioquímica. Embora estudos iniciais tenham relatado uma incidência de miosite de 60-100%,^(10,18,64) relatos mais recentes identificaram miosite em

Quadro 2 – Anticorpos anti-aminoacil-RNAt sintetase e fenótipos clínicos associados.

Anticorpo anti-ARS	Aminoácido RNAt sintetase alvo	Pacientes	Idade, anos	Gênero feminino	Comprometimento pulmonar	Miosite	Outros
		n	Mediana	%	%	%	
Anti-Jo-1	Histidina	308 ^(5,30,31,35-37)	50	66	84	78-100	Artrite em até 75%; Fenômeno de Raynaud em 50%; mãos de mecânico em até 20%
Anti-PL-12	Alanina	69 ^(10,18,52,62-64)	52	75	95	60	Relatos de maior hipertensão pulmonar e comprometimento esofágico
Anti-PL-7	Treonina	21 ^(10,17,52,68,69)	47	63	84	84	Comprometimento muscular infrequente em estudos recentes
Anti-OJ	Isoleucina	9 ^(35,70,86)	53	67	55	100	Todos os pacientes descritos com DPI
Anti-KS	Asparagina	6 ^(20,35,71)	51	100	100	0	PIU em 40% das biópsias
Anti-EJ	Glicina	1 ⁽²⁵⁾	57	100	100	100	Dermatomiosite
Anti-ZO	Fenilalanina	1 ⁽²¹⁾	49	100	100	100	Biópsia revela PINE

Anti-ARS: anti-aminoacil-RNAt sintetase; DPI: doença pulmonar intersticial. PIU: pneumonia intersticial usual; e PINE: pneumonia intersticial não-específica.

uma proporção menor de indivíduos (0-50%).^(52,62,63) Em uma série de casos de indivíduos com síndrome AS amiopática e DPI, anticorpos anti-PL-12 foram identificados em 60% dos indivíduos.^(65,66)

Dos pacientes anti-PL-12 positivos, o fenômeno de Raynaud ocorre em 40-100%, mas mãos de mecânico são raras. Dados oriundos de alguns estudos sugerem que há uma incidência maior de hipertensão pulmonar e comprometimento esofágico.^(62,63,67) É possível que um padrão PIU de lesão pulmonar seja mais comum em pacientes com síndrome AS anti-PL-12 positiva do que naqueles com a forma anti-Jo-1 positiva, que esteve presente em mais da metade dos indivíduos para os quais havia dados histológicos disponíveis.⁽⁶³⁾ O prognóstico parece depender da gravidade da DPI, e a resposta à terapia imunossupressora é variável.⁽⁵²⁾

Anti-PL-7

Em seis estudos publicados, foi avaliado um total combinado de 21 indivíduos positivos para anti-PL-7, e 63% eram mulheres.^(10,17,52,68,69) A média de idade no momento do diagnóstico esteve na quarta década de vida (variação, 15-68 anos). Em comparação com os pacientes que apresentam síndrome AS anti-Jo-1 positiva, aqueles que apresentam positividade para anticorpos anti-PL-7 parecem

ter maior incidência de DPI e menor incidência de miosite. Em um estudo com indivíduos que apresentavam síndrome AS negativa para AAN e anti-Jo-1, anticorpos anti-PL-7 foram identificados em 77%, 42% dos quais apresentaram comprometimento muscular.^(10,52) Foram relatados fenômeno de Raynaud e artrite.

Outros anticorpos anti-ARS

Houve relatos de casos isolados de síndrome AS em indivíduos positivos para anticorpos anti-ARS descobertos mais recentemente. Um estudo conduzido no Japão avaliou 7 indivíduos com anticorpos anti-OJ⁽⁷⁰⁾: 4 eram mulheres; 4 tinham miosite; e todos tinham DPI. Em outros estudos, um total de 6 indivíduos com anticorpos anti-KS foram descritos: todos eram mulheres; nenhum tinha miosite; todos, porém, tinham DPI.^(20,35,71) Dos 4 indivíduos submetidos a biópsia pulmonar cirúrgica, um padrão de PIU foi identificado em 2, e um padrão de PINE foi identificado em 2. Houve apenas um caso relatado de síndrome AS anti-ZO positiva: uma mulher de 49 anos com miosite, artrite, fenômeno de Raynaud e um padrão de TCAR compatível com PINE.⁽²¹⁾

Terapia e prognóstico

Relatos iniciais sobre DPI associada a MII sugeriram uma resposta favorável a

Quadro 3 – Tratamento de pacientes com síndrome antissintetase e doença pulmonar intersticial.

Tratamento (para)	Medicações
Doença leve e moderada	Corticosteroides sistêmicos mais um agente poupador de esteroides ^a
Doença grave	Ciclofosfamida ^(76,78)
Resgate	Rituximab ⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

^aEstudos com azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus e micofenolato de mofetil.^(24,35,36,74,75,79,80)

terapia com prednisona^(72,73): 30-40% dos indivíduos apresentaram melhora e 20-40% apresentaram estabilização baseada em sintomas e função pulmonar. Um subgrupo de pacientes é resistente a corticosteroides, e há relatos de remissão induzida pelo acréscimo de azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus ou micofenolato de mofetil.⁽⁷⁴⁻⁸⁰⁾ Em estudos iniciais, mortes por DPI eram raras: relatou-se que a taxa de mortalidade por insuficiência respiratória foi de aproximadamente 10% em um período de acompanhamento cuja mediana foi de 4 anos. Dentre todos os que retornaram (isto é, com ou sem síndrome AS), a taxa de sobrevida em cinco anos para indivíduos com DPI relacionada a PM/DM parece ser semelhante àquela relatada para aqueles com PINE idiopática – 60% para ambos.⁽⁷⁴⁾

Em uma avaliação abrangente de pacientes com MII e DPI acompanhados durante um período cuja mediana foi de 53 meses, um grupo de autores observou que, dentre os indivíduos tratados com drogas imunossupressoras, a DPI desapareceu em 19% e melhorou em 55%.⁽²⁴⁾ Os autores relataram taxas de sobrevida em um, três e cinco anos de 94,4%, 90,4% e 86,5%, respectivamente. Em 25%, a DPI progrediu, e, nesse grupo, houve maior incidência de neutrofilia em líquido de LBA e um padrão de PIU em biópsia. Como observado por outros investigadores, a presença de anti-Jo-1 não se associou ao desfecho.^(54,57) Um grupo de investigadores acompanhou prospectivamente 20 pacientes consecutivos com DPI e PM/DM, a maioria dos quais tinha síndrome AS: 10 apresentaram um curso estável, não-progressivo e 10 apresentaram DPI que progrediu rapidamente. Todos aqueles com doença progressiva apresentaram estabilização ou melhora com o acréscimo de ciclofosfamida (à terapia de base com prednisolona), embora tenha havido recidivas.⁽⁷⁶⁾ Em um estudo concentrado em pacientes com síndrome AS, a maioria dos indivíduos melhorou com

a imunossupressão: 72% dos pacientes tornaram-se estáveis com o tratamento. Entretanto, 28% apresentaram insuficiência respiratória progressiva e morreram. Recidivas foram mais comuns naqueles tratados apenas com corticosteroides. Não houve diferenças na resposta a terapia ou no desfecho em um ano entre aqueles que apresentaram insuficiência respiratória aguda ou início gradual de dispneia.⁽³⁶⁾ Outro grupo de autores estudou 14 pacientes anti-ARS positivos com DPI e observou que a DPI melhorou com corticosteroides (com ou sem ciclosporina) em 64%; somente 1 paciente morreu de insuficiência respiratória.⁽³⁵⁾ Um grupo de investigadores observou que, com média de duração de doença de 5 anos, os indivíduos com anticorpos anti-ARS apresentaram uma taxa de mortalidade de 21% em comparação com a taxa de 7% observada nos indivíduos sem AEM.⁽¹¹⁾ O desfecho pior observado nesses indivíduos foi atribuído à presença de DPI.^(81,82)

Nossa abordagem usual à terapia para DPI relacionada a PM/DM (incluindo pacientes com síndrome AS) é usar uma combinação de glicocorticoides e um agente poupador de esteroides (geralmente micofenolato de mofetil ou azatioprina). Reservamos a ciclofosfamida para pacientes com DPI clinicamente grave ou rapidamente progressiva. Para pacientes nos quais a DPI piora não obstante a terapia convencional agressiva, rituximab tem sido usado com sucesso moderado,^(83,84) com estabilização ou melhora de 7 dos 11 pacientes avaliados em uma série de casos (Quadro 3).⁽⁸⁵⁾

Referências

1. Fathi M, Lundberg IE, Tomling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(4):451-8.
2. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Hellot MF, Herson S, Levesque H, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(2):155-65.
3. Mills ES, Mathews WH. Interstitial pneumonitis in dermatomyositis. *J Am Med Assoc.* 1956;160(17):1467-70.

4. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):297-301.
5. Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, Tylen U, Jorfeldt L, Tornling G, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):677-85.
6. Targoff IN. Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(4):859-90, viii.
7. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Bendo R, Gambari PF, et al. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38(1):79-83.
8. Mahler M, Fritzler MJ. PM1-Alpha ELISA: the assay of choice for the detection of anti-PM/Scl autoantibodies? *Autoimmun Rev*. 2009;8(5):373-8.
9. Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(6):692-9.
10. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med*. 1990;77(282):1019-38.
11. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(6):360-74.
12. Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1985;28(7):796-803.
13. Lega JC, Cottin V, Fabien N, Thivolet-Béjui F, Cordier JF. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J Rheumatol*. 2010;37(5):1000-9.
14. Mahler M, Rajmakers R, Dähnrich C, Blüthner M, Fritzler MJ. Clinical evaluation of autoantibodies to a novel PM/Scl peptide antigen. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R704-13.
15. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(9):1361-70.
16. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):209-15.
17. Mathews MB, Reichlin M, Hughes GR, Bernstein RM. Anti-threonyl-tRNA synthetase, a second myositis-related autoantibody. *J Exp Med*. 1984;160(2):420-34.
18. Bunn CC, Bernstein RM, Mathews MB. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNAAla coexist and are associated with myositis. *J Exp Med*. 1986;163(5):1281-91.
19. Targoff IN. Autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetases for isoleucine and glycine. Two additional synthetases are antigenic in myositis. *J Immunol*. 1990;144(5):1737-43.
20. Hirakata M, Suwa A, Nagai S, Kron MA, Trieu EP, Mimori T, et al. Anti-KS: identification of autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase associated with interstitial lung disease. *J Immunol*. 1999;162(4):2315-20.
21. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):1005-8.
22. Hashish L, Trieu EP, Sadanandan P, Targoff IN. Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with anti-synthetase syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52 (Suppl 9):s312.
23. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum*. 1980;23(8):881-8.
24. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002;47(6):614-22.
25. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3125-31.
26. Hirakata M. Autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *Intern Med*. 2005;44(6):527-8.
27. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971-82.
28. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*. 2003;70(3):161-8.
29. Zampieri S, Ghirardello A, Iaccarino L, Tarricone E, Gambari PF, Doria A. Anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38(1):73-8.
30. Mileti LM, Streck ME, Niewold TB, Curran JJ, Sweiss NJ. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(5):254-5.
31. Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M, Chwalinska-Sadowska H, Zabek J. Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies. *Autoimmunity*. 2006;39(3):243-7.
32. Hirakata M, Mimori T, Akizuki M, Craft J, Hardin JA, Homma M. Autoantibodies to small nuclear and cytoplasmic ribonucleoproteins in Japanese patients with inflammatory muscle disease. *Arthritis Rheum*. 1992;35(4):449-56.
33. Hirsch TJ, Enlow RW, Bias WB, Arnett FC. HLA-D related (DR) antigens in various kinds of myositis. *Hum Immunol*. 1981;3(2):181-6.
34. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):472-8.
35. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med*. 2010;49(5):361-9.
36. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008;63(1):53-9.
37. Schmidt WA, Wetzel W, Friedländer R, Lange R, Sörensen HF, Lichey HJ, et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies--an evolving

- spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol*. 2000;19(5):371-7.
38. Oddis CV, Medsger TA Jr, Cooperstein LA. A subluxing arthropathy associated with the anti-Jo-1 antibody in polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(11):1640-5.
 39. Schumacher HR, Schimmer B, Gordon GV, Bookspan MA, Brogadir S, Dorwart BB. Articular manifestations of polymyositis and dermatomyositis. *Am J Med*. 1979;67(2):287-92.
 40. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):825-31.
 41. Ponyi A, Constantin T, Garami M, András C, Tállai B, Váncsa A, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:64-71.
 42. Legault D, McDermott J, Crous-Tsanaclis AM, Boire G. Cancer-associated myositis in the presence of anti-Jo1 autoantibodies and the antisynthetase syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35(1):169-71.
 43. Rozelle A, Trieu S, Chung L. Malignancy in the setting of the anti-synthetase syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(5):285-8.
 44. Asanuma Y, Koichihara R, Koyama S, Kawabata Y, Kobayashi S, Mimori T, et al. Antisynthetase syndrome associated with sarcoidosis. *Intern Med*. 2006;45(18):1065-8.
 45. Diaco M, Ancarini F, Montalto M, Verrechia E, Evoli A, Servidei S, et al. Association of myasthenia gravis and antisynthetase syndrome: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004;17(3):395-9.
 46. Noujjai A, Ghazi M, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A. Antisynthetase syndrome in a patient with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(5):511-2.
 47. Rovenský J, Kovalancik M, Payer J, Kohler K. Klinefelter syndrome with antisynthetase syndrome: why might they be associated? *J Clin Rheumatol*. 2003;9(1):62-3.
 48. Szabo N, Lukacs S, Gunasekera W, Danko K. Rare association of antisynthetase syndrome and Kennedy's disease. *Clin Rheumatol*. 2008;27(10):1329-31.
 49. Thickett DR, Millar AB. Drug-induced antisynthetase syndrome. *Postgrad Med J*. 1997;73(857):165-6.
 50. Guglielmi S, Merz TM, Gugger M, Suter C, Nicod LP. Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. *Eur Respir J*. 2008;31(1):213-7.
 51. Clawson K, Oddis CV. Adult respiratory distress syndrome in polymyositis patients with the anti-Jo-1 antibody. *Arthritis Rheum*. 1995;38(10):1519-23.
 52. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2009;103(11):1719-24.
 53. Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2907-12.
 54. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, Imura Y, Fujita Y, Kawabata D, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39(3):233-41.
 55. Arnett FC, Hirsch TJ, Bias WB, Nishikai M, Reichlin M. The Jo-1 antibody system in myositis: relationships to clinical features and HLA. *J Rheumatol*. 1981;8(6):925-30.
 56. Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, Bunn CC, Mathews MB, Turner-Warwick M, et al. Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6438):151-2.
 57. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, Arnett FC, Reichlin M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol*. 1984;11(5):663-5.
 58. Vázquez-Abad D, Rothfield NF. Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(2):292-6.
 59. Walker EJ, Tymms KE, Webb J, Jeffrey P. Improved detection of anti-Jo-1 antibody, a marker for myositis, using purified histidyl-tRNA synthetase. *J Immunol Methods*. 1987;96(2):149-56.
 60. Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagata H, Inada S, Homma M. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*. 1983;26(5):604-11.
 61. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, et al. Prevalence of autoantibodies to aminoacyl-transferRNA synthetases (ARS) among patients who were diagnosed with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A2354.
 62. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, Adoue D, Lauque D, Audrain M, et al. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):972-6.
 63. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest*. 2009;135(6):1550-6.
 64. Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med*. 1990;88(3):241-51.
 65. Hirakata M, Nakamura Y, Okano Y, Suwa A, Inada S, Akizuki M, et al. Anti-alanyl tRNA synthetase (PL-12) antibodies are associated with interstitial lung disease in Japanese patients [abstract]. *Arthritis Rheum*. 1995;38:S321.
 66. 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;26(1):459-67.
 67. Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M, et al. Long-term clinical course of a patient with anti PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. *Intern Med*. 2005;44(4):319-25.
 68. LaMedica G, Parodi A, Peris G, Rebora A. Polymyositis and pulmonary fibrosis associated with anti-PL-7 antibody. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(3):567-8.
 69. Targoff IN, Arnett FC, Reichlin M. Antibody to threonyl-transfer RNA synthetase in myositis sera. *Arthritis Rheum*. 1988;31(4):515-24.
 70. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA

- synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(5):842-5.
71. Okayasu K, Ohtani Y, Takemura T, Uchibori K, Tamaoka M, Furuiye M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) associated with anti-KS antibody: differentiation from idiopathic NSIP. *Intern Med*. 2009;48(15):1301-6.
 72. Frazier AR, Miller RD. Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest*. 1974;65(4):403-7.
 73. Salmeron G, Greenberg SD, Lidsky MD. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. A review of the pulmonary histopathologic findings. *Arch Intern Med*. 1981;141(8):1005-10.
 74. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1182-5.
 75. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol*. 1999;26(7):1527-33.
 76. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(5):273-84.
 77. Tanaka F, Origuchi T, Migita K, Tominaga M, Kawakami A, Kawabe Y, et al. Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Intern Med*. 2000;39(5):428-30.
 78. Yoshida T, Koga H, Saitoh F, Sakamoto M, Harada M, Yoshida H, et al. Pulse intravenous cyclophosphamide treatment for steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with polymyositis. *Intern Med*. 1999;38(9):733-8.
 79. Hervier B, Masseur A, Mussini JM, Audrain M, Hamidou MA. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in a case of refractory antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*. 2009;76(5):575-6.
 80. López de la Osa A, Sánchez Tapia C, Arias Díaz M, Terrance de Juan I. Antisynthetase syndrome with good response to mycophenolate mofetil [Article in Spanish]. *Rev Clin Esp*. 2007;207(5):269-70.
 81. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2230-7.
 82. Arsura EL, Greenberg AS. Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;18(1):29-37.
 83. Vandenbroucke E, Grutters JC, Altenburg J, Boersma WG, ter Borg EJ, van den Bosch JM. Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome. *Rheumatol Int*. 2009;29(12):1499-502.
 84. Ball EM, Savage EM, Pendleton A. Refractory anti-synthetase syndrome treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):1013.
 85. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):968-71.
 86. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Ezaki T, Mimori T, Inada S. A case of polymyositis with anti-OJ (isoleucyl-transfer RNA synthetase) antibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(6):755-6.

Sobre os autores

Joshua Solomon

Médico. *Interstitial Lung Disease Program e Autoimmune Lung Center, National Jewish Health, Denver, CO, EUA.*

Jeffrey J. Swigris

Médico. *Interstitial Lung Disease Program e Autoimmune Lung Center, National Jewish Health, Denver, CO, EUA.*

Kevin K. Brown

Médico. *Interstitial Lung Disease Program e Autoimmune Lung Center, National Jewish Health, Denver, CO, EUA.*