



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Relato de caso

# Síndrome Antissintetase: relato de dois casos e revisão da literatura<sup>☆</sup>



Lívia Regina Theilacker<sup>a</sup>, Fabíola Sampaio Brandão<sup>a</sup>, Fernanda Velloso Goulart<sup>a</sup>,  
João Luiz Pereira Vaz<sup>b</sup>, Luiz Octávio Dias D'Almeida<sup>a</sup> e  
Maria Cecília da Fonseca Salgado<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Disciplina de Reumatologia, Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 4 de outubro de 2012

Aceito em 3 de maio de 2013

On-line em 5 de outubro de 2014

Palavras-chave:

Síndrome antissintetase

Polidermatomiosite

Anti-Jo 1

Doença intersticial pulmonar

### R E S U M O

A Síndrome Antissintetase (SAS) é caracterizada por miosite, fenômeno de Raynaud, febre, doença pulmonar intersticial, artropatia e mãos de mecânico associados à presença de anticorpos contra a sintetase do RNA especialmente anti-Jo-1. Este artigo tem como objetivo revisar a literatura sobre SAS e relatar dois casos, sendo o caso 1 de uma paciente com Polimiosite que desenvolveu, após alguns anos de doença, subluxação da articulação interfalangeana proximal do primeiro quirododáctilo direito, associada a manifestações pulmonares e anti-Jo-1 positivo. O caso 2 é de uma paciente com Dermatomiosite que evoluiu com subluxação dos dois primeiros quirodáctilos, anti-Jo-1 positivo e alterações pulmonares intersticiais na TC de tórax, porém assintomática. Esses casos demonstram a importância do diagnóstico precoce. Os autores descrevem dois casos dessa síndrome rara, enfatizando a sua gravidade do ponto de vista pulmonar e articular.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### Antisynthetase Syndrome: two case report and literature review

#### A B S T R A C T

Antisynthetase Syndrome (ASS) is characterized by myositis, Raunaud's phenomenon, fever, interstitial lung disease, mechanic's hands and arthropathy associated with the presence of antibodies against tRNA synthetase, especially anti-Jo-1. This article aims to review the literature on ASS and report two cases where the first is a patient with polymyositis who developed subluxation on the proximal interphalangeal joint of bilateral first right finger after a few years of the disease, associated with pulmonary manifestations and positive anti-JO-1. In the second case, we present a patient with dermatomyositis, who developed

Keywords:

Antisynthetase Syndrome

Polydermatomyositis

Anti Jo1

Interstitial lung disease

<sup>☆</sup> Estudo conduzido no Departamento de Medicina Geral, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [cecilsalgado@yahoo.com.br](mailto:cecilsalgado@yahoo.com.br) (M.C. da Fonseca Salgado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.05.007>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

a subluxation of the two first fingers, anti-Jo1 positive and chest CT changes, but without clinical evidence of pulmonary involvement. These cases reveal the importance of performing early diagnosis. The authors describe two cases of this rare syndrome, emphasizing the severity of interstitial lung disease and arthritis.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de doenças musculares adquiridas, caracterizadas por variados tipos e graus de inflamação do músculo esquelético.<sup>1</sup> Polimiosite (PM) e Dermatomiosite (DM) são as duas maiores entidades que constituem este grupo de doenças. Associam-se a anticorpos séricos, e estes são relacionados a manifestações clínicas particulares, marcando, portanto, subgrupos clínicos importantes. O maior subgrupo em doenças inflamatórias musculares é o da Síndrome Antissintetase (SAS), que foi primeiramente descrita por Marguerie *et al.* em 1990 como uma tríade de Polimiosite, doença intersticial pulmonar difusa e autoanticorpos para aminoacil sintetase RNAt (anti-ARS). Atualmente é caracterizada pela produção de anticorpos contra a sintetase do RNAt, sendo o mais conhecido anti-Jo-1, associados a: miosite, doença intersticial pulmonar, artropatia, febre, fenômeno de Raynaud e “mãos de mecânico”.<sup>2,3</sup> É uma doença rara, com incidência na população geral ainda desconhecida e prevalência duas vezes maior no sexo feminino. A Doença Pulmonar Intersticial (DPI) é o principal determinante de morbidade e mortalidade na SAS.

## Caso 1

Paciente de 61 anos, sexo feminino, branca, artesã, portadora de Tireoidite de Hashimoto, procurou ambulatório de Reumatologia em janeiro de 2001, queixando-se de manifestações compatíveis com fenômeno de Raynaud, porém negou fraqueza muscular ou dores articulares. Foram solicitados exames laboratoriais com os seguintes resultados; LDH: 628 (VR:115 a 225); CPK: 1041 (VR:96-140); Aldolase: 20,6 (VR: 3-7); ALT: 20 (VR: 7-56); AST:36 (VR: 5-40). Fator Reumatoide (FR):12 (VR = até 20), Fator Antinúcleo (FAN): negativo, Anti-Jo-1: positivo, Raio X de tórax: sem alterações. Iniciou uso de corticoides com normalização das enzimas musculares após quatro meses. Em janeiro de 2002 a paciente apresentou queixa de dispneia e imagem de infiltrado bibasal ao raio X de tórax, além de aumento das enzimas musculares. Em maio de 2002 foi solicitada tomografia computadorizada (TC) de tórax que demonstrou imagens difusas em “vidro fosco”, além de prova de função respiratória exibindo padrão restritivo. Nesse período a paciente queixou-se de febre. Em 2004, apresentou na radiografia de tórax espessamento intersticial no lobo superior direito e bases com traves densas de aspecto fibroso residual no lobo inferior direito.

Em 2007, devido à piora respiratória e laboratorial, iniciou pulsoterapia mensal com ciclofosfamida. Neste mesmo ano apresentou sinovite do primeiro quirodáctilo direito evoluindo



**Figura 1 – Subluxação das interfalangeanas distais bilateralmente (caso 2).**

para subluxação da interfalangeana proximal do 1° quirodáctilo (QD) D e E. Raio X das mãos: discreta redução do espaço carpometacarpal.

## Caso 2

Paciente de 78 anos, sexo feminino, branca, nascida em Portugal, bordadeira aposentada. Dermatomiosite clássica, desde 1980. Fez uso de corticoide por 11 anos, obtendo remissão dos sintomas (fraqueza muscular proximal, heliotropo, pápulas de Gottron, fenômeno de Raynaud, artralgia e rash cutâneo). Manteve-se em remissão. Há cinco anos apresentou deformidade com subluxação da articulação IFD em primeiros quirodáctilos (fig. 1). Radiografia das mãos em janeiro de 2009: sinais de artrose nas IFs do 2° ao 5° quirodáctilos bilateralmente e na IF dos polegares, rizartrose unilateral e osteófitos no piramidal direito. TC de tórax: discreto padrão reticular, linhas subpleurais e opacidades em vidro fosco em periferia dos pulmões. Anti-Jo-1 positivo.

## Discussão

A Síndrome Antissintetase é caracterizada por miosite, doença pulmonar intersticial, artralgia, artrite, “mãos de mecânico”, febre e fenômeno de Raynaud. Está associada com autoanticorpos contra a sintetase do RNAt, principalmente o anti-Jo-1. Em geral, a ocorrência de miosite precede ou é concomitante com o acometimento pulmonar, como no primeiro caso relatado, em que a paciente apresentava apenas fenômeno de Raynaud, aumento de enzimas (LDH, CPK e aldolase)

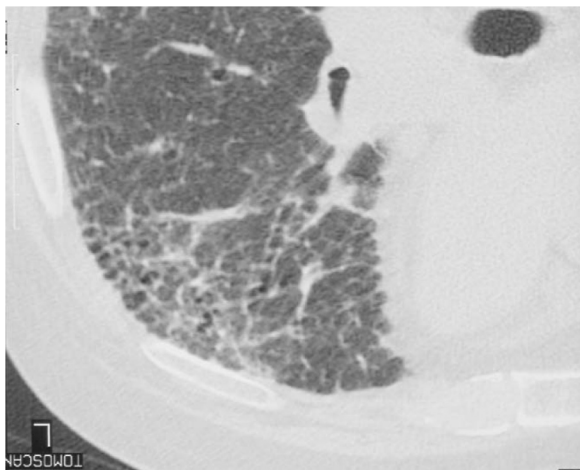


Figura 2 – Imagens em vidro fosco (caso 2).

e anti-Jo-1 positivo, posteriormente manifestando com dispneia e alterações em TC de tórax com imagens difusas em vidro fosco e padrão restritivo na PFR. Já a paciente do caso 2 não relatou queixas respiratórias, mas sua TC de tórax também evidenciou alterações semelhantes (fig. 2).

O comprometimento pulmonar é encontrado em mais de 60% dos casos e é a principal causa de morbidade.<sup>4</sup> Portanto, em alguns casos, a doença intersticial pulmonar é predominante na SAS. A doença intersticial pode ser de início rápido e levar à insuficiência respiratória aguda, sendo por vezes, altamente refratária a tratamentos.<sup>5</sup>

Síndrome da angústia respiratória do adulto, Bronquiolite Obliterante com Pneumonia em Organização (BOOP) e alveolite fibrosante são associadas à DIP.<sup>6</sup> As manifestações pulmonares incluem dispneia, tosse, dor torácica, intolerância a exercícios físicos e insuficiência respiratória.

Imagens radiológicas dos pulmões podem revelar um padrão intersticial e lesão em vidro fosco, opacidades lineares, consolidações parenquimatosas, micronódulos também podem ser vistos na tomografia computadorizada. A prova de função pulmonar mostra um padrão restritivo. Os pacientes com BOOP geralmente apresentam um prognóstico mais favorável em comparação com aqueles com lesões difusas alveolares ou pneumonia intersticial. A presença de anticorpos anti-Ro tem sido associada à fibrose pulmonar na SAS.<sup>7-9</sup>

O envolvimento articular afeta 50% dos casos, com artralgia e/ou artrite, com ou sem erosões ósseas. Todos os pacientes apresentaram sintomas articulares no início da doença.<sup>5</sup> Tipicamente, a artrite das miopatias inflamatórias idiopáticas é leve, não deformante e não erosiva,<sup>10</sup> embora um subgrupo de pacientes possa desenvolver artropatia erosiva e/ou subluxante. As articulações comumente afetadas são: interfalangeanas distais e proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos e joelhos.

Meyer et al.<sup>11</sup> descrevem 40 pacientes com SAS e manifestações articulares, classificando em três categorias: artropatia subluxante de interfalangeanas distais do polegar (n = 6); poliartrite simétrica com ou sem erosão (n = 24) e artralgia isolada (n = 10). Oddies et al.<sup>12</sup> descreveram artropatia não

erosiva das articulações interfalangeanas proximais e distais (*floppy thumb*).

Nossos dois casos apresentavam artropatia subluxante de articulações interfalangeanas (caso 1: IFP do 1° QD; caso 2: IFDs dos 1° QD).

Fenômeno de Raynaud é precoce em 2/3 dos pacientes, podendo anteceder à miosite por anos. Mais frequente naqueles anti-Jo-1 positivo.<sup>3</sup>

“Mãos de mecânico” é a hiperqueratose, descamação e fissura em polpas digitais e parte lateral dos dedos, mais encontrada em antissintetase e doença intersticial pulmonar.

Vasculite cutânea também foi descrita. Envolvimento cardíaco não difere em prevalência da polimiosite/dermatomiosite. Glomerulonefrite mesangial proliferativa tem sido observada, mas é rara e tem bom prognóstico.<sup>13</sup> Em relação às miopatias inflamatórias idiopáticas associadas à lesão pulmonar intersticial, relatos recentes mostram resposta favorável à prednisona: 30%-40% dos pacientes tiveram melhora e 20%-40% estabilizaram do ponto de vista dos sintomas e função pulmonar. Um pequeno grupo de pacientes é resistente aos corticosteroides. Há relatos de remissão com azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus ou micofenolato de mofetil.<sup>1,14</sup> Na SAS é mais frequente recidiva tardia após remissão inicial.

Brulhart et al. descreveram uma paciente de 57 anos, com SAS tratada com prednisona (altas doses) e metotrexato 15 mg/semana, com boa resposta. Recidiva clínica e laboratorial grave após três meses. Introduzido Rituximabe (2 × 1 g infusões), com melhora da miosite e da DIP.<sup>9</sup> Estudos sugerem que a terapia de depleção de CD20 pode ser valiosa em SAS refratária.<sup>14</sup>

Miopatias com anti-Jo-1 positivo têm pior prognóstico que outras miopatias inflamatórias.<sup>15</sup>

Testes para anti-Jo-1 devem ser feitos em pacientes com doença muscular inflamatória, bem como rastreamento para doença intersticial pulmonar.<sup>3</sup>

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase. *J Bras Pneumol.* 2011;37:100-9.
- Masseau AI, Hamidou M, Agard C, Grolleau J-Y, Chérin P. Review Antisynthetase Syndrome. *Joint Bone Spine.* 2003;70:161-8.
- Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Review Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:175-81.
- Shinjo SK, Neto ML. Síndrome antissintetase anti-Jo-1. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50:492-500.
- Gugliemi S, Merz M, Gugger M, Suter C, Nicod LP. Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. *Eur Respir J.* 2008;31:213-7.

6. Sauty A, Rochat Th, Schoch OD, Hamacher J, Kurt A-M, Dayer J-M, Nicod LP. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J*. 1997;10:2907-12.
7. Corte R, Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity*. 2006;39:249-53.
8. Vánca A, Csípo I, Németh J, Dévényi K, Gergely L, Dankó K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int*. 2009;29:989-94.
9. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:974-5.
10. Wasco MC, Carlson GW, Tomaino MM, Oddi CV. Dermatomyositis with arthropathy association with the anti Pl-7 antibody. *J Rheumatol*. 1999;26:2693-4.
11. Meyer O, Charlanne H, Cherin P, Allanore Y, Coquerelle P, Grardel B, et al. Subluxing arthropathy: an unusual manifestation of the antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:152-3.
12. Oddis CV, Medsger TALA Jr. A subluxing arthropathy associated with the anti-Jo1 antibody in polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1640-5.
13. 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;76:575-6.
14. Sem M, Øyvind Molberg, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome – a retrospective case series. *Rheumatol*. 2009;48:968-71.
15. Patel HC, Lauder NN. The Antisynthetase Syndrome. *Am J Med*. 2011;124:3-4.