

# Doença pulmonar intersticial como primeira manifestação de síndrome anti-sintetase

## *Interstitial lung disease as the first manifestation of anti-synthetase syndrome*

Mário Pires<sup>1</sup>, Magda Sousa<sup>1</sup>, Ana Montez<sup>1</sup>, Ana Araújo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Baixo Vouga – Aveiro, Portugal.

### Resumo

Considera-se a presença do síndrome em pacientes com anticorpos anti-sintetase associados a duas das seguintes características, doença pulmonar intersticial, miopatia inflamatória e poliarterite inflamatória.

Apresentamos o caso de um homem com diagnóstico efectuado há 13 anos, durante um internamento por "pneumonia", apresentando queixas de dispneia para esforços e cansaço fácil com 3 meses de evolução. Durante o internamento é identificada uma doença pulmonar intersticial e posteriormente surge um quadro de mialgias com elevação marcada das enzimas musculares. A electromiografia mostrou um padrão sugestivo de miopatia e identificou-se anticorpos anti-Jo-1, estabelecendo-se o diagnóstico de síndrome anti-sintetase. Sob terapêutica imunossupressora desde então, mantém seguimento em consulta externa, encontrando-se clinicamente bem.

**Palavras chave:** síndrome antisintetasa; enfermidade pulmonar intersticial; miositite; anti-Jo-1.

### Abstract

The syndrome is generally considered present in patients with an anti-synthetase antibody plus two of the following features, interstitial lung disease, inflammatory myopathy, and inflammatory polyarthritis.

We report the case of a man with diagnosis made 13 years ago, during hospitalization for "pneumonia" with complaints of effort dyspnea and tiredness with 3 months of evolution. Non infectious interstitial lung disease was finally demonstrated and subsequently myalgia occurs with a marked elevation of muscle enzymes. Electromyography shows a pattern suggestive of myopathy and with identification of anti-Jo-1 the diagnosis of anti-synthetase syndrome is established. The patient is on immunosuppressive treatment since then, being followed at the outpatient clinic, without symptoms at the present moment.

**Keywords:** anti-synthetase syndrome; interstitial lung disease; anti-Jo-1; myositis.

### Introdução

O síndrome anti-sintetase caracteriza-se pela associação de duas das seguintes características, doença pulmonar intersticial (DPI), miopatia inflamatória e poliarterite inflamatória com a presença de anticorpos anti-sintetase. Laboratorialmente é marcada pela presença de anticorpos anti-aminoacil-RNAt sintetase (anti-sintetase), sendo mais frequente o anti-Jo-1<sup>1</sup>. Trata-se de uma doença pouco comum, com uma prevalência de 1,5 por 100.000 habitantes<sup>2</sup>, tendo sido descrita em 1990 por Marguerie C, *et al.*<sup>3</sup>

Apesar de se tratar de uma doença sistémica, pode manifestar-se inicialmente apenas com envolvimento pulmonar e este pode dominar o quadro clínico<sup>4</sup>. A principal causa de morbimortalidade é a evolução da doença pulmonar<sup>5,6</sup>.

### Caso Clínico

Apresentamos o caso de um homem, de 65 anos, não fumador, com antecedentes de hiperplasia benigna da próstata e doença coronária, que apresentava queixas de dor pré-cordial, cansaço fácil e dispneia para pequenos esforços com 3 meses de evolução associado nas duas ultimas semanas a sudorese nocturna e tosse produtiva. Recorreu à consulta de Cardiologia (em Junho de 2000) tendo realizado prova de esforço e ecocardiograma que não mostraram alterações. Posteriormente recorreu ao Serviço de Urgência (SU), onde no estudo realizado se constatou a presença no RX de tórax

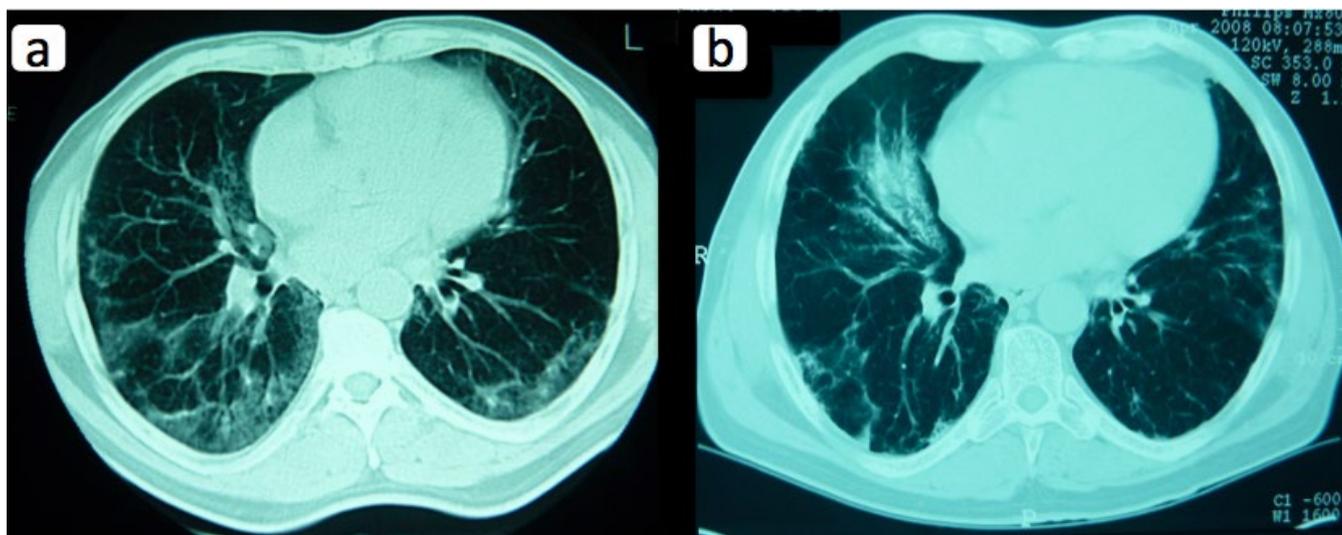
de opacidades heterogéneas de ambas as bases e hipoxémia (pO<sub>2</sub> de 69,1mmHg) na gasimetria arterial. Este quadro foi interpretado como pneumonia adquirida na comunidade e foi iniciada terapêutica com amoxicilina + ácido clavulâmico. Houve melhoria da tosse, febre e a expectoração, mas manteve as restantes queixas. Pondo-se em causa o diagnóstico inicial de pneumonia da comunidade, foi realizada pesquisa de BK, que foi negativa, e TC-torácica que mostrou no lobo médio direito e em ambos os lobos inferiores áreas irregulares em vidro despolido, densificação intersticial e alterações fibróides de aspecto organizado em favo (imagem 1).

Na sequência realizou-se broncofibroscopia com lavado broncoalveolar que apenas mostrou sinais inflamatórios com hiperemia da mucosa, e no lavado células epiteliais descamadas com alguns linfócitos e polimorfonucleares neutrófilos. Foram realizados outros exames complementares de diagnóstico realizados, nomeadamente ecografia abdominal, cultura de expectoração e proteinograma electroforético, cujos resultado foram normais.

Perante este quadro de doença pulmonar intersticial iniciou-se prednisolona 60mg por dia, com melhoria clínica. Na história clínica não foram identificados factores sugestivos da etiologia das alterações pulmonares, nomeadamente exposição ocupacional.

Duas semanas após a alta, mantendo corticoterapia (prednisolona 60mg/dia) o quadro clínico agrava-se. Surgem mialgias dos membros, rigidez das cinturas pélvica e escapular (principalmente matinal) e novamente cansaço fácil com dispneia. Ao exame objectivo constatou-se défice de força muscular e rigidez das cinturas.

Imagem 1. TC Torácica realizada em 2000 (a) e em 2008 (b).



Não apresentava alterações cutâneas, das mãos (nomeadamente fenómeno de Raynaud, fissuras ou hiperqueratose), sinais de artrite ou artralguas. No estudo analítico de salientar a elevação da CPK e a presença de auto-anticorpos (ANA e anticorpo anti-Jo-1). Foram realizadas electromiografia, cujo resultado sugeriu um processo inflamatório, e biópsia muscular que não demonstrou alterações.

Perante a presença de doença pulmonar intersticial associada a miosite (biópsia sem alterações, mas clínica compatível e CPK elevada) com anticorpos anti-aminoacil-RNAt sintetase, neste caso anti-Jo-1, estabeleceu-se o diagnóstico de síndrome anti-sintetase<sup>1</sup>. Iniciou-se azatioprina na dose de 50mg id e a dose de prednisolona foi aumentada para 75mg. Com o início da imunossupressão houve melhoria clínica significativa. Na continuação do estudo, em 2001, efectuou-se estudo funcional respiratório que mostrou capacidade pulmonar total ligeiramente diminuída, sem outras alterações.

Em 2008 repetiu TC-torácico (imagem 1) cujo resultado mostrou agravamento das alterações fibroticas, "(...) acentuadas alterações

da organização estrutural atingindo sobretudo os andares inferiores (...) espessamento intersticial intra-lobular e septal intra-lobular. (...) Estes achados traduzem já alterações de fibrose." No entanto o paciente não voltou a desenvolver sintomatologia respiratória.

Ao longo dos anos, a terapêutica imunossupressora foi sendo ajustada de acordo com as queixas do doente (principalmente mialgias e cansaço, sem queixas de dispneia). Numa tentativa de melhor controlo da doença houve um período de 6 meses em que a azatioprina foi substituída por metotrexato mas sem melhoria clínica, pelo que foi retomada a Azatioprina associada a corticóide. Desde há 5 anos que a terapêutica está estabilizada nos 100mg de azatioprina e 15mg de prednisolona. Em 2012 realizou novo ecocardiograma que não mostrou sinais de hipertensão pulmonar (PSAP de 34mmHg). Clinicamente não tem apresentado queixas musculares ou respiratórias e a CPK tem-se mantido em valores aceitáveis (Imagem 2).

Imagem 2. Evolução dos valores de CPK ao longo dos anos, correlacionado com a terapêutica imunossupressora.

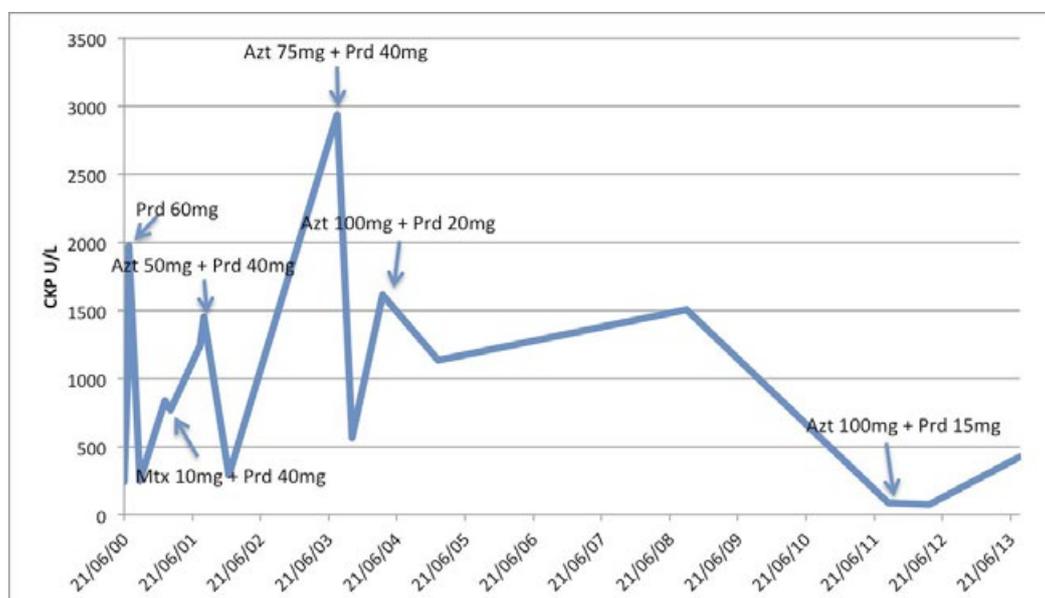


Tabela 1. Parâmetros analíticos

	1º Internamento	Reinternamento
	21/06	27/07
Hemoglobina (g/dl)	14.7	13.8
Leucócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	12,00	11,70
Neutrófilos (%)	72%	69%
Linfócitos (%)	19.7%	22.2%
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	211	239
VS (mm)	38	35
PCR (mg/dl)	1.6	1.4
LDH (U/L)	273	472
CK (U/L)	242	1972
Mioglobina (ng/ml)	103	360
ANA	-	<1/40
Anti-dsDNA	-	negativo
anti-RNP	-	negativo
anti-Sm	-	negativo
anti-Sm	-	positivo

## Discussão

Os elementos principais para o diagnóstico do síndrome anti-sintetase são a presença de um anticorpo anti-aminoacil-RNAT sintetase, acompanhado de miosite, doença pulmonar intersticial ou ambas<sup>7</sup>. Podem existir também artrite e fenômeno de Raynaud. Estão descritos 6 anticorpos anti-sintetase: Jo 1, PL 7, PL 12, EJ, OJ e KS, sendo o anti-Jo 1 o mais frequente<sup>8</sup>.

Em mais de 60% dos casos de síndrome anti-sintetase, ocorre atingimento pulmonar<sup>3</sup>, mas esta não é a forma inicial de apresentação mais frequente. Em 50% dos doentes a miosite e a DPI surgem simultaneamente, enquanto que em 37% a DPI é a manifestação inicial<sup>9,4</sup>. A instalação da dispneia nos doentes com DPI pode ocorrer gradualmente (ao longo de meses, como no caso aqui apresentado), mas em alguns doentes a instalação pode ser aguda ou subaguda (dias ou semanas)<sup>10</sup>.

A terapêutica habitual consiste no uso de corticosteróides em combinação com um agente imunossupressor (azatioprina, ciclofosfamida ou metotrexato)<sup>11</sup>. Em casos resistentes à terapêutica convencional tem sido usado rituximab com

algum sucesso<sup>12</sup>. É mais frequente haver uma boa resposta à terapêutica a nível muscular, mas apesar do tratamento imunossupressor pode continuar a haver deterioração pulmonar, sendo esta a principal causa de morbimortalidade<sup>6</sup>. A hipertensão pulmonar tem uma prevalência significativa nos doentes com DPI e acarreta um aumento significativo da mortalidade. Nestes casos a estratégia terapêutica pode passar pelo transplante pulmonar.<sup>13</sup>

Neste caso em particular as queixas iniciais foram pulmonares seguidas pouco depois por sintomas musculares. Com a terapêutica os sintomas respiratórios foram mais facilmente controlados do que os musculares. Apesar de imagiologicamente existir agravamento e embora não exista novo estudo funcional respiratório, ao longo destes 13 anos não houve deterioração da clínica respiratória, nem sinais de hipertensão pulmonar, o que torna o prognóstico mais favorável.

## Referencias

1. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patients groups. *Medicine* 1991;70:360-374.
2. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase Syndrome. *Joint Bone Spine*. 2003;70(3):161-8.
3. 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.
4. Plastiras SC, Soliotis FC, Vlachoyiannopoulos P, Tzelepis GE. Interstitial lung disease in a patient with antisynthetase syndrome and no myositis. *Clin Rheumatol* 2007;26:108-111.
5. Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003;22:245-250.
6. Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol* 2004; 251:859-4.
7. Solomon, Joshua; Swigris, Jeffrey J and Brown, Kevin K. Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase. *J. bras. pneumol.* [online]. 2011, vol.37, n.1, pp. 100-109. ISSN 1806-3713.
8. Christelle Sordet, Joëlle Goetz, Jean Sibilla. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:646-654.
9. 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.
10. 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.
11. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Jun;13(3):175-81.
12. Nalotto L, Iaccarino L, Zen M, Gatto M, Borella E, Domenighetti M, Punzi L, Doria A. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: personal experience and review of the literature. *Immunol Res*. 2013 Jul;56(2-3):362-70.
13. J. Behr, J. H. Ryu SO. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1357.