

SÍNDROME ANTI-SINTETASA, UN DESAFÍO DIAGNOSTICO

ANTISYNTHETASE SYNDROME, A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Volumen 3

Autores

Jose Luis García de Veas Silva¹
Rocio Escobar Conesa²
Maria del Señor Lopez Vélez¹

Centro

¹Complejo Hospitalario
Universitario de Granada
²Hospital de Cabueñes, Gijón

Fecha de publicación

29 Agosto 2016

Páginas

Páginas 13-19

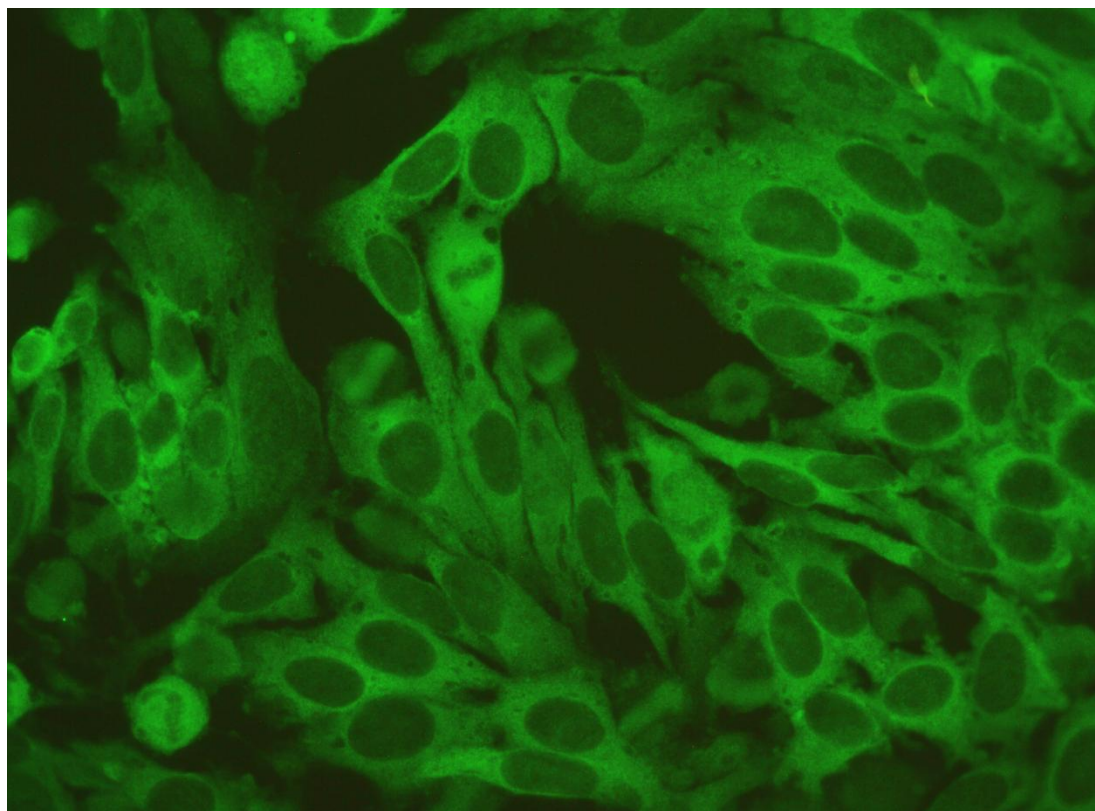


Figura 1. Inmunofluorescencia indirecta en células Hep-2. Patrón citoplasmático moteado denso fino a título 1:640. **Figure 1.** Indirect immunofluorescent in Hep-2 cells. Cytoplasmic dense fine speckled pattern at 1:640.

La imagen adjunta (Figura 1) corresponde a un patrón citoplasmático moteado denso fino con metafases negativas a título 1:640 observado por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en un sustrato de células Hep-2. Ante la sospecha de la posible asociación con anticuerpos antisintetasa se realiza

The attached image (Figure 1) corresponds to a dense fine speckled cytoplasmic pattern with negative metaphases at 1:640 observed by indirect immunofluorescence (IIF) in Hep-2 cells line. Suspecting the possible association with antisynthetase antibodies, the presence of antibodies anti PL-7 and anti

un inmunoblot específico de miositis donde se identifica la especificidad antigénica del patrón como anticuerpos anti PL-7 y anti Ro-52 kD (Figura 2).

Ro-52 kD (Figure 2) were identified by “myositis immunoblot”.

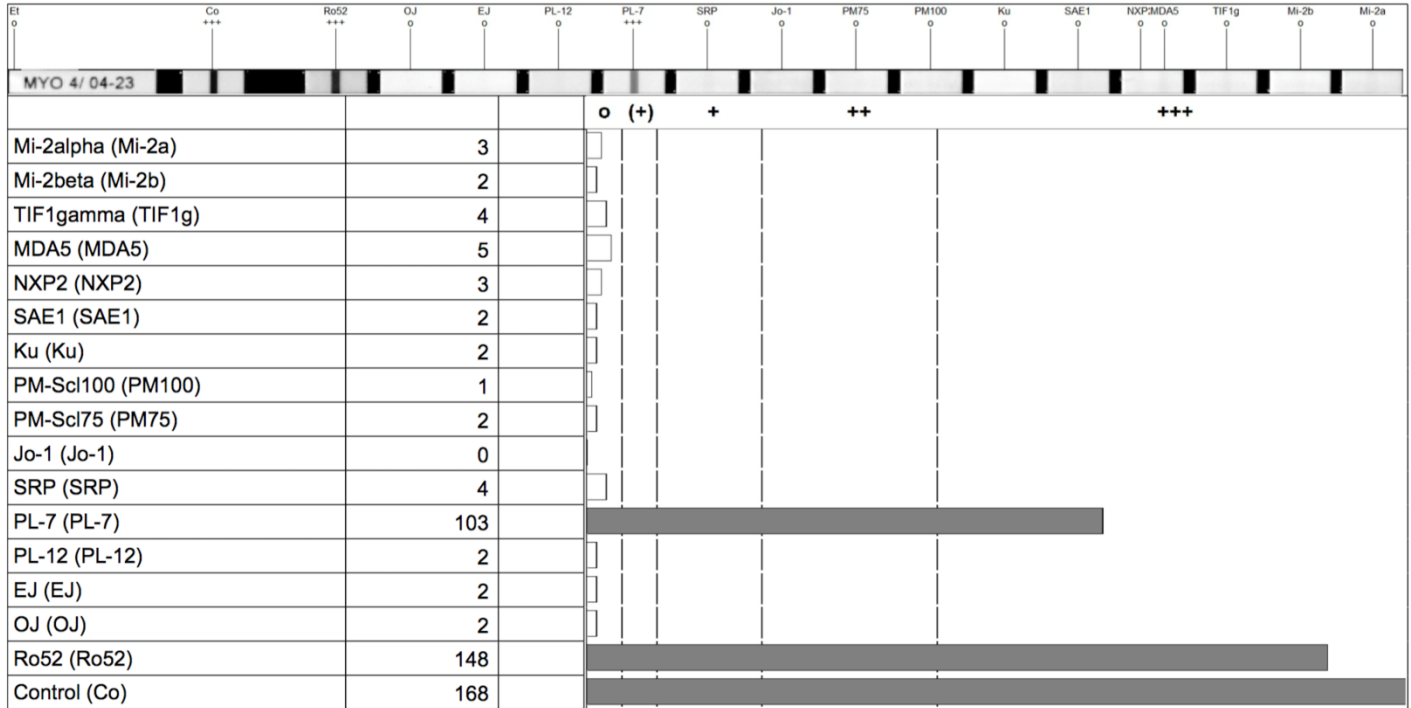


Figura 2. Inmunoblot del paciente positivo para anti PL-7 y anti Ro (52 kD). **Figure 2.** Immunoblot positive for anti PL-7 and anti Ro (52 kD).

La imagen corresponde a una mujer de 45 años en estudio por presentar artralgiyas en manos junto a disnea de moderado esfuerzo de un año de evolución. En la exploración la paciente refiere fenómeno de Raynaud y presenta lesiones descamativas en las manos denominadas “manos de mecánico”. Según los resultados del laboratorio y con los datos clínicos se orienta el estudio diagnóstico hacia un “Síndrome Antisintetasa” asociado a miopatía autoinmune (dermatomiositis, polimiositis, etc.). Se realiza un TAC de tórax donde se observa un patrón intersticial con opacidades en vidrio deslustrado y un estudio de electromiografía que informa presencia de una miopatía inflamatoria

The image belongs to a 45-year old woman with joint pain in the hands and moderate dyspnea during the last year. The patient reported Raynaud's phenomenon and the physical exploration showed scaly skin lesions in hands described as "mechanic's hands". With the clinical and laboratory findings, the study of the patient was conducted towards an “Anti-synthetase Syndrome” associated with an autoimmune myopathy. A Thoracic CT scan revealed an interstitial pattern defined as ground glass opacity and an lectromyography refers a mild inflammatory myopathy.

leve.

El “Síndrome Antisintetasa” es una entidad clínica heterogénea que presenta seis manifestaciones clínicas predominantes: enfermedad pulmonar intersticial, poliartritis inflamatoria, miositis, fenómeno de Raynaud, “manos de mecánico” y fiebre. Es imprescindible su asociación a autoanticuerpos antisintetasas dirigidos contra t-RNA sintetasa; enzimas citoplasmáticas que catalizan la unión del t-RNA a su aminoácido correspondiente en la síntesis de proteínas. Los principales anticuerpos son anti Jo-1 (histidil-tRNA sintetasa, prevalencia 25-30%), anti PL-7 (treonil-tRNA sintetasa, 2-5%), anti PL-12 (alanil-tRNA sintetasa, 2-5%), anti EJ (glicil-tRNA sintetasa, 1%), anti OJ (isoleucil-tRNA sintetasa, 1%) y anti KS (asparaginil-tRNA sintetasa, 1%)^{1,2}. Estos anticuerpos se han descrito en pacientes con miopatías autoinmunes: 20-40% de adultos con polimiositis y 5% de adultos con dermatomiositis³. Con los hallazgos clínicos descritos y el resultado de las pruebas de autoinmunidad, la paciente fue diagnosticada de Síndrome Antisintetasa PL-7.

En los pacientes con sospecha de enfermedades autoinmunes es muy importante la colaboración entre el clínico y el laboratorio. En este contexto, la presencia de anticuerpos antisintetasas se debería estudiar en pacientes con miopatías autoinmunes así como en aquellos con enfermedad pulmonar intersticial difusa. El cribado de anticuerpos antinucleares con técnicas de ELISA puede ser insuficiente en muchos casos para detectar los anticuerpos antisintetasas. Por ello, es fundamental la solicitud del estudio de “sospecha de síndrome antisintetasa” por el clínico para el estudio de estos anticuerpos directamente mediante IFI. Si un patrón citoplasmático es observado, a continuación se debe

The “Antisynthetase Syndrome” is a heterogeneous clinical entity characterized by six predominant clinical manifestations: interstitial lung disease, inflammatory polyarthritis, myositis, Raynaud’s phenomenon, “mechanic’s hands” and fever. Importantly, it is associated with antisynthetase autoantibodies directed against aminoacyl t-RNA synthetases. These are cytoplasmic enzymes that attaches the appropriate amino acid onto its tRNA. The primary antibodies are anti Jo-1 (histidyl-tRNA synthetase, prevalence 25-30%), anti PL-7 (threonyl-tRNA, 2-5%), anti PL-12 (alanyl-tRNA, 2-5%), anti EJ (glycyl-tRNA, 1%), anti OJ (isoleucyl-tRNA, 1%) and anti KS (asparaginyl-tRNA, 1%)^{1,2}. The presence of these antibodies is found in patients with inflammatory muscle disease: 20-40% of adults with polymyositis and 5% of adults with dermatomyositis³. With the clinical and laboratory findings, the patient was diagnosed of Antisynthetase Syndrome PL-7.

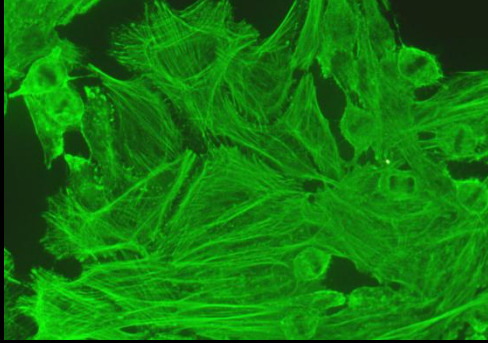
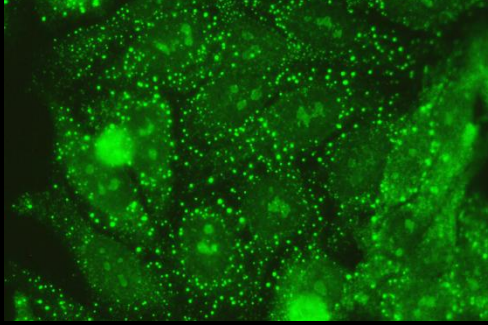
The collaboration between physician and laboratory is very important in patients with suspect of autoimmune diseases. In this context, tests for antisynthetase antibodies should be obtained in patients with inflammatory muscle disease, as well as patients with interstitial lung disease. The screening for antinuclear antibodies by ELISA techniques may be insufficient and could not detect the antisynthetase antibodies. Therefore, it is very important the application of “suspected of antisynthetase syndrome” by the clinician and the study of these antibodies by IIF. When a cytoplasmic pattern is observed, the antibody associated must be identified by immunoblot to complete the study. In addition, anti-Ro (52 kD) antibodies coexist with antisynthetase antibodies and their presence is associated with a worse prognosis of the patients⁴.

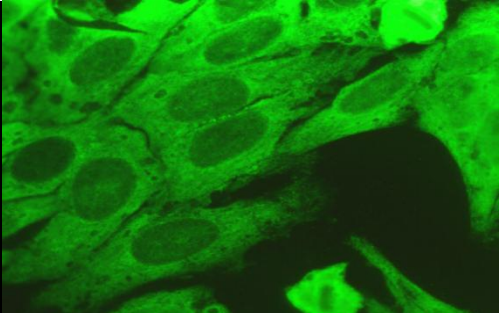
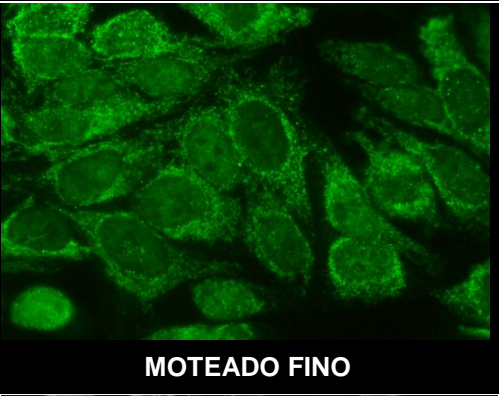
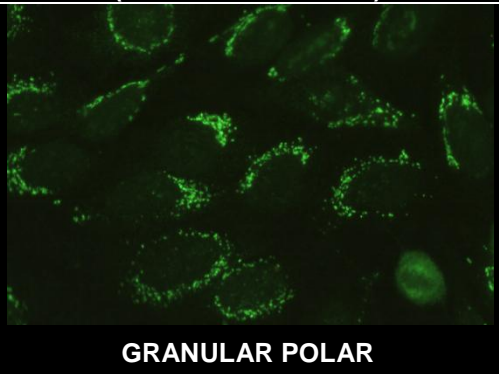
identificar el anticuerpo asociado por inmunoblot para completar el estudio como en nuestro paciente. Además, los anticuerpos anti-Ro (52 kD) coexisten con los anticuerpos antisintetasas y su presencia se asocia a un peor pronóstico de los pacientes⁴.

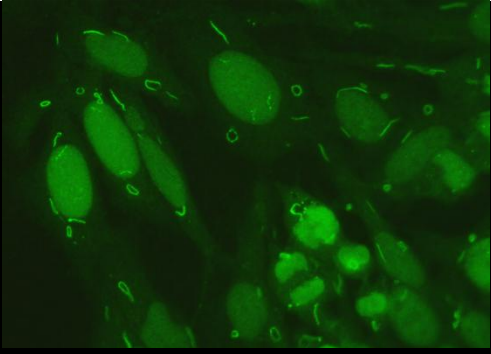
Finalmente, un resumen de los principales anticuerpos citoplasmáticos detectados por IFI se muestran en la tabla 1 según las recomendaciones mas recientes^{5,6}.

Finally, a brief summary of the main cytoplasmic autoantibodies detected by IIF are show in Table 1 based on recently recommendations^{5,6}.

Tabla 1. Principales anticuerpos anti-citoplasmáticos detectados por inmunofluorescencia indirecta. **Table 1.** Brief summary of the main cytoplasmic autoantibodies detected by indirect immunofluorescence.

| PATRONES CITOPLASMÁTICOS | ANTÍGENO | ENFERMEDADES ASOCIADAS | DESCRIPCIÓN |
|---|------------------|--|---|
|  <p>FIBRILAR LINEAL</p> | Actina | Hepatitis Autoinmune tipo I | Fibras de actinas estriadas que se extienden por todo el eje de la célula en interfase |
|  <p>GRANULAR PUNTEADO</p> | GW182 Su/Ago2 | Inespecífico, presente en enfermedades neurológicas y autoinmunes. | Tinción en forma de puntos de los cuerpos GW en el citoplasma de las células en interfase |

| | | | |
|---|---|--|---|
|  | <p>PL-7 PL-12 Ribosomal P SRP</p> | <p>Síndrome antisintetasa Polimiositis Dermatomiositis LES juvenil LES neuropsiquiátrico</p> | <p>Tinción granular muy fina que se extiende por el citoplasma en interfase</p> |
| <p>MOTEADO DENSO FINO (HOMOGÉNEO)</p> | <p>Jo-1</p> | <p>Síndrome antisintetasa Polimiositis Dermatomiositis</p> | <p>Pequeños gránulos que extienden por el citoplasma en interfase</p> |
|  | <p>PCD-E2 / M2 BCOADC-E2 OGDC-E2</p> | <p>Cirrosis Biliar Primaria Esclerosis Sistémica</p> | <p>Tinción de filamentos granulares que se extienden por el citoplasma en interfase</p> |
| <p>MOTEADO FINO</p> | <p>Golgina-245 Giantina</p> | <p>Inespecífico</p> | <p>Tinción granular discontinua perinuclear con distribución polar</p> |
|  | | | |
| <p>RETICULAR (MITOCONDRIAL M2)</p> | | | |
| | | | |
| <p>GRANULAR POLAR</p> | | | |

| | | | |
|--|--------|---|--|
|  <p>BASTONES Y ANILLOS</p> | IMPDH2 | Pacientes con VHC en tratamiento con IFN-Ribavirina | Tinción de corpúsculos en forma de anillos y bastones en el citoplasma de las células en interfase |
|--|--------|---|--|

Bibliografía/References:

1. Chatterjee S, Prayson R, Farver C. Antisynthetase syndrome: Not just an inflammatory myopathy. *Cleve Clin J Med*. 2013 Oct 1;80(10):655–66.
http://www.ccm.org/view-pdf.html?file=uploads/media/media_9d4816d_655
2. Labirua-Iturburu A, Trallero Araguás E, Selva O'Callaghan A. Síndrome por anticuerpos antisintetasa. *Med Clin (Barc)*. Elsevier; 2011 Jun;137(2):77–83.
<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-sindrome-por-anticuerpos-antisintetasa-S0025775311003228?redirectNew=true>
3. Ghirardello A, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S, et al. Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. *Rheumatology (Oxford)*. Oxford University Press; 2010 Dec;49(12):2370–4.
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/49/12/2370.long>
4. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y, Yoshimi R, Ueda A, et al. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol*. Hindawi Publishing Corporation; 2012;2012:606195.
<http://www.hindawi.com/journals/jir/2012/606195/>
5. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014–2015. *Front Immunol*. Frontiers; 2015 Aug 20;6:412.
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2015.00412/full>
6. ICAP – International Consensus on ANA patterns.

<http://www.anapatterns.org/>