



Síndrome antisintetasa fenotipo PL 12+ con compromiso pulmonar avanzado en relación con enfermedad intersticial difusa

Antisynthetase syndrome PL 12+ phenotype with advanced pulmonary involvement in relation to diffuse interstitial disease

Jorge Andrés Hernández-Navas¹ , Juan Sebastián Therán-León¹ , Valentina Ochoa-Castellanos¹ , Luis Andrés Dulcey-Sarmiento² , Jaime Alberto Gómez-Ayala³

¹Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia

²Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela

³Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga Colombia

Fecha de recepción: 03/10/2024

Fecha de aceptación: 27/10/2024

Fecha de Publicación: 30/12/2024

Correspondencia: Jorge Andrés Hernández-Navas. jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Resumen

El síndrome antisintetasa (SAS) es una rara enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos antisintetasa, siendo el anti-PL-12 uno de los más agresivos debido a su fuerte asociación con la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Presentamos el caso de una paciente con compromiso pulmonar avanzado y EPID tipo neumonía intersticial usual (NIU). A pesar del tratamiento con corticoides e inmunosupresores, su evolución fue crítica debido a la rápida progresión de la fibrosis pulmonar. Este caso resalta la importancia de un diagnóstico temprano y un manejo multidisciplinario en el SAS, particularmente en fenotipos raros como el anti-PL-12+, donde la intervención precoz puede mejorar el pronóstico. Este reporte enfatiza la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas y biomarcadores que ayuden a predecir la respuesta al tratamiento y optimizar la atención en estos pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar intersticial difusa. Autoinmune. Anticuerpos. Reumatología. (DeCS-BiREME)

Abstract

The antisynthetase syndrome (ASS) is a rare autoimmune disease characterized by the presence of antisynthetase antibodies, with anti-PL-12 being one of the most aggressive due to its strong association with diffuse interstitial

Citar este artículo como: Hernández-Navas JA, Therán-León JS, Ochoa-Castellanos V, Dulcey-Sarmiento LA, Gómez-Ayala JA. Síndrome antisintetasa fenotipo PL 12+ con compromiso pulmonar avanzado en relación con enfermedad intersticial difusa. Rev Soc Peru Med Interna 2024; 37(4): 259-262. Disponible en: <https://doi.org/10.36393/spmi.v37i4.897>

Rev Soc Peru Med Interna 2024; 37(4): 259-262

<https://doi.org/10.36393/spmi.v37i4.897>

www.revistaperuanademedicinainterna.com

lung disease (ILD). We present the case of a patient with advanced lung involvement and ILD of the usual interstitial pneumonia (UIP) type. Despite treatment with corticosteroids and immunosuppressants, her progression was critical due to the rapid advancement of pulmonary fibrosis. This case highlights the importance of early diagnosis and a multidisciplinary approach in ASS, particularly in rare phenotypes such as anti-PL-12+, where early intervention can improve prognosis. This report underscores the need for new therapeutic strategies and biomarkers that can help predict treatment response and optimize care for these high-risk patients.

Keywords: Diffuse interstitial lung disease. Autoimmune. Antibodies. Rheumatology. (MeSH-NLM)

Introducción

El síndrome antisintetasa es una rara enfermedad autoinmune que forma parte del espectro de las miopatías inflamatorias idiopáticas, caracterizada por la presencia de anticuerpos específicos dirigidos contra las enzimas sintetasa de tRNA. Entre los anticuerpos más comunes se encuentra el anti-Jo-1, pero existen subtipos como el anti-PL-12, que se asocian predominantemente con manifestaciones extramusculares, especialmente pulmonares. El compromiso pulmonar en estos pacientes suele presentarse como una enfermedad pulmonar intersticial difusa, lo que conlleva un pronóstico reservado debido al riesgo de progresión a fibrosis pulmonar. Este síndrome se caracteriza por la asociación de miopatía inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), artritis, fenómeno de Raynaud con la presencia de anticuerpos anti-aminoacil-ARNt-sintetasa (anti-ARS). Clínicamente, se presenta con una triada clásica de miositis, enfermedad pulmonar intersticial y fenómeno de Raynaud, aunque también puede incluir artritis. El diagnóstico se basa en la identificación de estos anticuerpos específicos, la confirmación de afectación pulmonar mediante pruebas funcionales y estudios de imagen, así como biopsias musculares o pulmonares cuando sea necesario. La clasificación del síndrome de antisintetasa depende del tipo de anticuerpo presente, siendo el anti-jo-1 el más común y con un peor pronóstico en cuanto a afectación pulmonar. La primera línea de manejo incluye el uso de glucocorticoides a dosis altas para controlar la inflamación, seguido de inmunosupresores como el metotrexato o azatioprina para el manejo a largo plazo, junto con medidas de soporte respiratorio en casos de EPI avanzada.¹⁻⁵

Presentación del caso clínico

Paciente femenina de 64 años, con antecedentes de hipertensión pulmonar primaria, dislipidemia y enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). No se reportan antecedentes de tabaquismo ni agentes tóxicos. La paciente fue valorada previamente por reumatología debido a sospecha de síndrome de antisin-

tetasa. Ingresó con clínica de 1 semana de evolución caracterizada por disnea progresiva de pequeños esfuerzos, que había empeorado durante los últimos 6 meses, acompañada de tos seca persistente y fatiga intensa. Durante la evaluación, la paciente presentaba disnea en reposo, taquipnea, hipoxemia con saturaciones menores a 88% de SPO2 y crepitantes en bases pulmonares. Se observó un patrón restrictivo en la espirometría. Se realizaron pruebas de laboratorio que mostraron anticuerpos anti-PL-12 positivos. La tomografía de alta resolución (TAC) evidenció infiltrados pulmonares en vidrio esmerilado y áreas de fibrosis, compatibles con neumonía intersticial usual (NIU). Se confirmó el diagnóstico de síndrome de antisintetasa fenotipo PL-12+ basado en los síntomas clínicos, resultados de laboratorio y hallazgos radiológicos. Se estableció un tratamiento inmunosupresor como primera línea, comenzando con corticoides sistémicos (prednisona en dosis altas) y azatioprina. También se inició oxigenoterapia para mejorar la saturación de oxígeno y calidad de vida. Se recomendó fisioterapia respiratoria. La paciente mostró una respuesta inicial al tratamiento con una mejora en la disnea y la fatiga. Se realizaron espirometrías regulares al mes del egreso que mostraron una estabilización del patrón restrictivo, aunque con un leve deterioro en la función pulmonar en controles posteriores. La TAC de seguimiento mostró una reducción en los infiltrados pulmonares. A pesar de la respuesta inicial al tratamiento, la paciente continuó con síntomas respiratorios persistentes y requirió ajustes en la terapia inmunosupresora. El seguimiento a largo plazo incluyó evaluación continua de la función pulmonar y adaptación del tratamiento basado en la evolución clínica. La paciente permanece en manejo ambulatorio, con un enfoque multidisciplinario que incluye reumatología y neumología.

Discusión

La evolución del caso destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario para el manejo del SAS. La intervención temprana con corticoides e inmunosupresores como la azatioprina fue esencial para frenar el

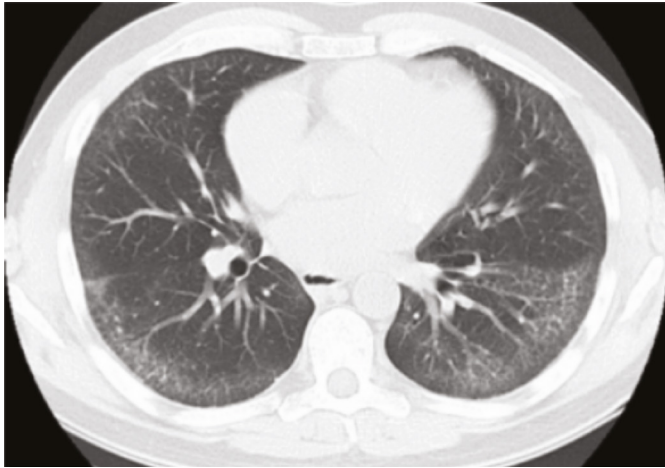


Figura 1. Patrón de neumonía intersticial no especificada. Opacidades en vidrio esmerilado, subpleural simétrica.

deterioro pulmonar, aunque el pronóstico a largo plazo en este tipo de pacientes sigue siendo incierto. La inclusión de oxigenoterapia y fisioterapia respiratoria refleja un manejo integral no solo del aspecto inmunológico, sino también del soporte respiratorio, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de la paciente.^{6,7}

Una de las principales complicaciones del SAS con fenotipo PL-12+ es la rápida progresión de la enfermedad intersticial, lo que puede llevar a fibrosis pulmonar irreversible. En este sentido, las guías actuales recomiendan un tratamiento agresivo con inmunosupresores, pero la respuesta suele ser variable, lo que subraya la necesidad de desarrollar biomarcadores predictivos de la respuesta terapéutica.^{8,9}

En este caso, el diagnóstico definitivo se logró gracias a la intervención de reumatología y a una combinación de pruebas clínicas, serológicas y radiológicas. Sin embargo, la demora en la identificación inicial de la enfermedad es un aspecto común en muchos pacientes con SAS, lo que sugiere que la sospecha diagnóstica debe ser alta en pacientes con síntomas respiratorios crónicos no explicados, especialmente en aquellos con antecedentes de enfermedades autoinmunes.¹⁰⁻¹³

La sospecha de síndrome de antisintetasa (SAS) en pacientes con síntomas respiratorios y antecedentes autoinmunes debe basarse en criterios clínicos y serológicos. Es fundamental considerar la presencia de signos y síntomas como disnea progresiva, tos seca, y manifestaciones musculares, como debilidad o miositis. La identificación de autoanticuerpos específicos, como los anticuerpos anti-PL-12, puede ser crucial para establecer un diagnóstico. Se recomienda referir a un reumatólogo cuando se sospeche de SAS, especialmente si los síntomas respiratorios se asocian a otros indicios de enfermedad autoinmune, como artralgias, manifestaciones cutáneas o alteraciones en la función

muscular. Un enfoque multidisciplinario garantiza una evaluación integral, que incluye la realización de pruebas serológicas y estudios de imagen para confirmar el diagnóstico y guiar el tratamiento.¹⁴

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se considera la causa más frecuente de fibrosis pulmonar intersticial difusa en pacientes mayores de 60 años, y su diagnóstico puede ser complicado debido a la superposición de síntomas con otras patologías pulmonares intersticiales. A menudo, la FPI se presenta con un patrón radiológico de reticulación y vidrio esmerilado, similar al observado en el síndrome de antisintetasa, lo que puede llevar a confusiones diagnósticas. Recientemente, estudios han indicado que el diagnóstico temprano y el manejo adecuado son críticos para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes. La evaluación cuidadosa de la historia clínica y los hallazgos radiológicos, junto con la determinación de marcadores serológicos, es esencial para diferenciar entre estas condiciones.¹⁵

Una de las principales diferencias entre ambas condiciones radica en su tratamiento y pronóstico. En el síndrome de antisintetasa, el enfoque terapéutico incluye inmunosupresores, como corticoides y azatioprina, para controlar la inflamación y la respuesta inmune. En contraste, la FPI requiere un manejo diferente, con tratamientos antifibróticos como pirfenidona y nintedanib, que han demostrado ralentizar la progresión de la enfermedad, pero no curan la fibrosis existente. Además, el pronóstico de la FPI tiende a ser más desfavorable a largo plazo, con una supervivencia media de 3 a 5 años tras el diagnóstico, mientras que los pacientes con síndrome de antisintetasa pueden tener una mejor respuesta al tratamiento, especialmente si se diagnostican y tratan de manera oportuna.¹⁵

Desde un punto de vista clínico, es crucial realizar una evaluación diferencial entre estas dos condiciones, ya que sus presentaciones pueden ser similares en términos de síntomas y hallazgos radiológicos. La identificación de autoanticuerpos específicos y una historia clínica detallada ayudan a orientar el diagnóstico. Además, el análisis de patrones radiológicos en la tomografía de alta resolución (TAC) puede proporcionar información valiosa; por ejemplo, la FPI se caracteriza típicamente por un patrón de reticulación y vidrio esmerilado en las bases pulmonares, mientras que el síndrome de antisintetasa puede presentar hallazgos más heterogéneos asociados con la inflamación y la fibrosis intersticial. Esto resalta la importancia de un enfoque multidisciplinario en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades complejas.¹⁵

El abordaje terapéutico en la fibrosis pulmonar y el síndrome de antisintetasa difiere, lo que resalta la importancia de un diagnóstico preciso. Mientras que los

corticoides y otros inmunosupresores son efectivos en el manejo del SAS, en la FPI, los tratamientos antifibróticos como pirfenidona y nintedanib han mostrado beneficios significativos en la progresión de la enfermedad. La identificación de subgrupos de pacientes con características específicas, como la presencia de autoanticuerpos, puede ayudar a personalizar el tratamiento y optimizar los resultados clínicos. Por lo tanto, el conocimiento actualizado y la colaboración entre especialidades son esenciales para el manejo adecuado de estos pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales difusas.¹⁵

Conclusión

El manejo del SAS, y particularmente en pacientes con anticuerpos anti-PL-12+, continúa siendo un reto clínico debido a la alta variabilidad en la presentación y respuesta al tratamiento. Este caso clínico resalta la necesidad de una vigilancia estrecha y un enfoque terapéutico personalizado para mejorar los desenlaces a largo plazo, así como la importancia de un diagnóstico temprano para evitar un deterioro respiratorio irreversible.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ningún financiamiento.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de autoría

JAHN, JSTL, VOC, LAD y JAGA declaran que cumplen con los criterios de autoría recomendados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

Referencias

1. Abel A, Lazaro E, Ralazamahaleo M, Pierrisnard E, Suzon B, Bonnet F, et al. Phenotypic profiles among 72 Caucasian and Afro-Caribbean patients with antisynthetase syndrome involving anti-PL7 or anti-PL12 autoantibodies. *Eur J Intern Med*. 2023 Sep 1;115:104–13.
2. Clinical characterisation of a multicentre nationwide cohort of patients with antisynthetase syndrome. *ARP Rheumatology* [Internet]. [cited 2024 Sep 21]. Available from: <https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A6%3A2504166/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A159473474&crl=c>
3. Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: a distinct disease spectrum. *Rheumatol Adv Pract* [Internet]. 2020 Feb 18 [cited 2024 Sep 21];5(3):178–91. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2397198320902667>
4. Estrada-Maya J, de los Ángeles Cuellar M, Vargas LP, Gómez CC, Bonilla A, Burgos PF, et al. Unusual presentation of antisynthetase syndrome: a case series and review of the literature. *J Med Case Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 21];17(1):1–7. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13256-023-04040-7>
5. Yamamoto S, Yoshida A, Okazaki Y, Gono T, Kuwana M. Clinical phenotyping in patients with anti-synthetase antibodies using cluster analysis. *Rheumatol Adv Pract* [Internet]. 2024 Mar 14 [cited 2024 Sep 21];8(2):49. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rap/rkae049>
6. Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Aug 1;34(4):101503.
7. Jose Octavio GE, Carlos Abud M, David Alejandro HVO. Anti-synthetase syndrome with positive anti-PL-12 antibodies associated with autoimmune hepatitis: case report and literature review. *Open J Orthop Rheumatol*. 2023 Feb 24;8(1):008–12.
8. Zhan X, Yan W, Wang Y, Li Q, Shi X, Gao Y, et al. Clinical features of antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease: a retrospective cohort in China. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Sep 21];21(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12890-021-01399-5>
9. Sodsri T, Petnak T, Ngamjanyaporn P. Clinical characteristics of anti-synthetase syndrome and variables associated with interstitial lung disease and mortality: a retrospective cohort study. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Oct 30 [cited 2024 Sep 21];12(21):6849. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/21/6849/htm>
10. Sreevilasan SK, Devarasetti P, Narahari NK, Desai A, Rajasekhar L. Clinical profile and treatment outcomes in antisynthetase syndrome: a tertiary centre experience. *Rheumatol Adv Pract* [Internet]. 2021 Nov 5 [cited 2024 Sep 21];5(Suppl 2):ii10–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/rap/rkab054>
11. Masiak A, Marzec M, Kulczycka J, Zdrojewski Z. The clinical phenotype associated with antisynthetase autoantibodies. *Reumatologia* [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 21];58(1):4–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322117/>
12. Sun S, Chen Z, Zhang D, Xu W, Wu W, Sun F, et al. Description and analysis of a novel subtype of the anti-synthetase syndrome characterized by frequent attacks of fever and systemic inflammation in a single-center cohort study. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Sep 23 [cited 2024 Sep 21];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34630407/>
13. Loncharich MF, Anderson CW, Collins J, Edison J. Interstitial lung disease and myositis in a patient with antisynthetase syndrome and PL12 and Ro52 co-positivity in a retired medical officer. *Mil Med* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Sep 21];186(7–8):e836–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/milmed/usaa412>
14. Sankari A, Chapman K, Ullah S. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
15. Naqvi M, Hannah J, Lawrence A, Myall K, West A, Chaudhuri N. Antifibrotic therapy in progressive pulmonary fibrosis: a review of recent advances. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2024;18(6):397–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2024.2375420>