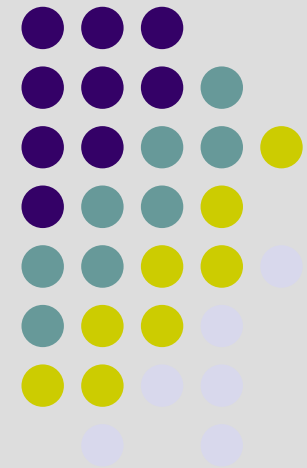


# Síndrome antisintetasa

---



Ane Labirua-Iturburu

Servicio de Medicina Interna. Enfermedades Autoinmunes

Hospital Universitari General Vall d'Hebrón

Barcelona

# Síndrome antisintetasa

- CONCEPTO

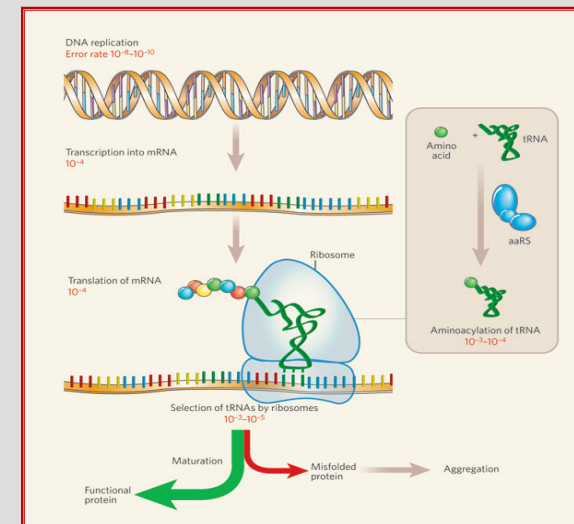
**MMII** anticuerpos asociados a miositis (MAA): PM-Scl, Ku, RNP  
anticuerpos específicos de miositis (MSA): SRP, Mi-2, p-155/140  
- anticuerpos antisintetasa

## Anticuerpo:

- Descritos 1980 suero de John P (PM + EPI) – Anti-Jo-1
- Reaccionaba contra la enzima
  - aminoacil tRNA sintetasa

## Antígeno: familia de enzimas CITOPLASMÁTICAS:

- aminoacil tRNA sintetasa
- Catalizan la unión del RNA de transferencia a su aminoácido correspondiente para la síntesis de proteínas, mediante acetilación.



Molecular biology: Sticky end in proteina synthesis  
Hervé Roy and Michael Ibba. *Nature* **443**, 41-42

# Síndrome antisintetasa



## - Anticuerpos antisintetasa:

Jo-1	anti-histidil tRNA sintetasa	1980	M Nishikai. Arthritis Rheum 1980(8):881-888
PL-7	anti-treonil tRNA sintetasa	1984	MB Mathews. J Exp Med 1984(160):420-434
PL-12	anti-alanil tRNA sintetasa	1986	CC Bunn. J Exp Med 1986(163):1281-1291
EJ	anti-glicil tRNA sintetasa	1990	IN Targoff. J Immunol 1990(144):1737-1743
OJ	anti-isoleucil tRNA sintetasa	1990	IN Targoff. J Immunol 1990(144):1737-1743
KS	anti-asparaginil tRNA sintetasa	1999	M Hirakata. J Immunol 1999(162):2315-2320
YRS	anti-tirosil tRNA sintetasa	2005	L Hashis. Arthritis Rheum 2005(52):S312 abs
Zo	anti-fenilalanil tRNA sintetasa	2007	Z Betteridge. Rheumatol 2007(46):1005-1008

# Síndrome antisintetasa



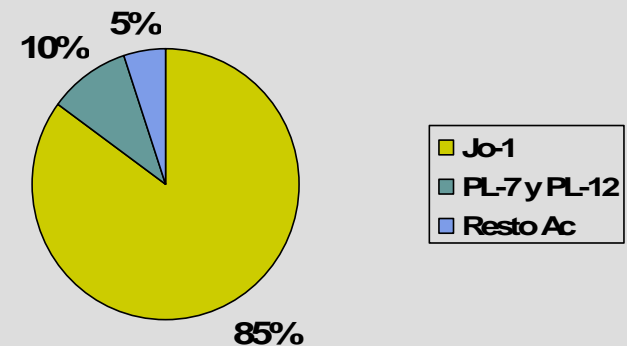
- **Síndrome ASA (Marguerie, 1990):**

- conjunto de síntomas asociado a la presencia de Ac.
- Miositis, EPID, artritis, fiebre, fenómeno Raynaud, manos mecánicas

- **Frecuencia:**

**MMII:** incidencia 8-9 nuevos casos/millón habit/año España

- Ac AST en MMII 21-23%
  - Jo-1: 85%
  - PL-7 y PL-12 10-15%
  - Resto: EJ, OJ, KS, YRS, Zo: < 5%
- ¿Frecuencia sesgada?



# Síndrome antisintetasa

- CLÍNICA

- Variable según Ac

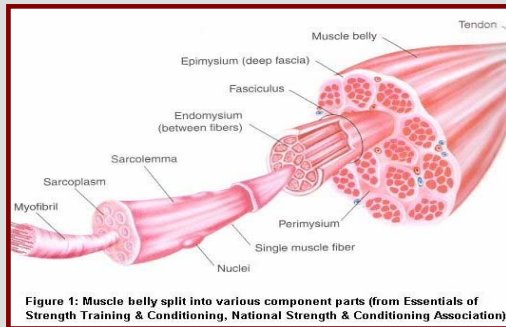
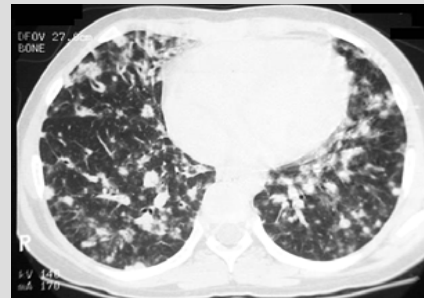
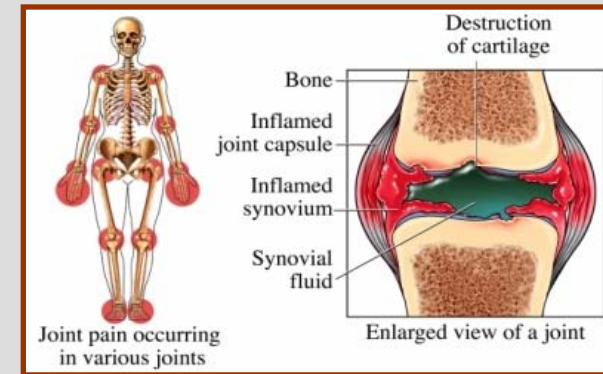


Figure 1: Muscle belly split into various component parts (from Essentials of Strength Training & Conditioning, National Strength & Conditioning Association)

Miositis 50-90%



EPID 70-100%



Artritis 50-94%



Fiebre 35-85%



F. Raynaud 30-65%



Manos mec 16-37%

# Síndrome antisintetasa

- A. Labirua, IE Lundberg. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Op Rheum* 2010; DOI: 10.1097/BOR.0b013e32833f1970.



Anticuerpos antisintetasa	Número pacientes	EPID (%)	Debilidad (%)	Bibliografía
Anti-Jo-1	27	70	100	Váncsa <i>et al</i> (2009)
	15	96	NA	Mileti <i>et al</i> (2009)
	37	70	67	Dugar <i>et al</i> (2009)
Anti -PL-12	9	88	66	Targoff <i>et al</i> (1990)
	31	90	52	Kalluri <i>et al</i> (2009)
	17	100	41	Hervier <i>et al</i> (2010)
Anti -PL-7	7	100	86	Sato <i>et al</i> (2005)
	6	100	67	Yamasaki <i>et al</i> (2006)
	4	50	75	Dugar <i>et al</i> (2009)
Anti- EJ	5	100	100	Targoff <i>et al</i> (1992)
Anti -OJ	7	100	57	Sato <i>et al</i> (2007)
Anti -KS	8	88	25	Hirakata <i>et al</i> (2007)
Anti -YRS	1	NA	NA	Hashish <i>et al</i> (2009)
Anti-Zo	1	100	100	Betteridge <i>et al</i> (2007)



# Síndrome antisintetasa

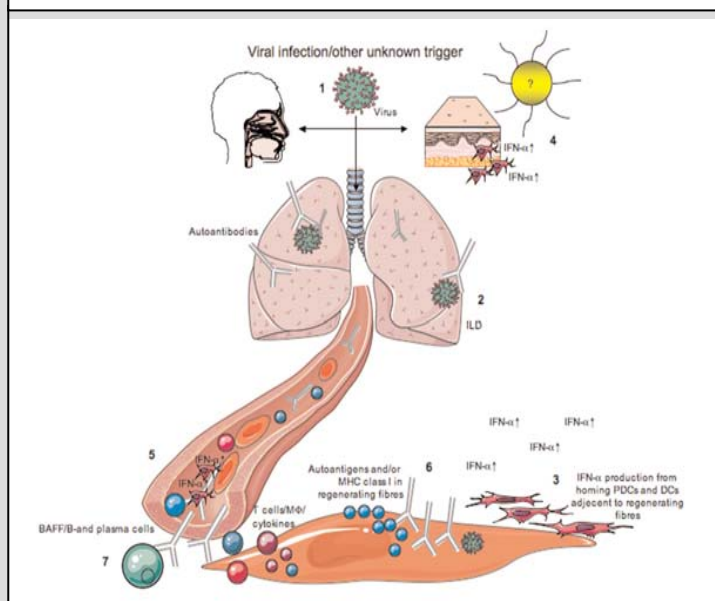
- Etiopatogenia

Arthritis Research & Therapy 2008, 10:220 (doi:10.1186/ar2501)

Review

## Developments in the scientific and clinical understanding of inflammatory myopathies

Ingrid E Lundberg and Cecilia Grundtman



-Inicio de la reacción inmune en el pulmón, tras contacto con antígeno externo (virus, humo tabaco, exposición laboral)

-Propagación secundaria al músculo y otros órganos

-Sintetasa susceptible de proteólisis en epitelio alveolar

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 56, No. 8, August 2007, pp 2729–2739  
DOI 10.1002/art.22790  
© 2007, American College of Rheumatology

## Novel Conformation of Histidyl–Transfer RNA Synthetase in the Lung

The Target Tissue in Jo-1 Autoantibody–Associated Myositis

Stuart M. Levine,<sup>1</sup> Nina Raben,<sup>2</sup> Dan Xie,<sup>3</sup> Frederic B. Askin,<sup>1</sup> Rubin Tuder,<sup>1</sup>  
Marissa Mullins,<sup>1</sup> Antony Rosen,<sup>1</sup> and Livia A. Casciola-Rosen<sup>1</sup>

# Síndrome antisintetasa



- Etiopatogenia
  - Haplotipo HLA–DRB1\*03 se asocia a MMII con Ac Jo-1

Rheumatology 2009;48:1213–1217  
Advance Access publication 18 August 2009

doi:10.1093/rheumatology/kep248

## HLA–DPB1 associations differ between DRB1\*03 positive anti-Jo-1 and anti-PM-Scl antibody positive idiopathic inflammatory myopathy

Hector Chinoy<sup>1,2</sup>, Debbie Payne<sup>1</sup>, Kate V. Poulton<sup>3</sup>, Noreen Fertig<sup>4</sup>, Zoe Betteridge<sup>5</sup>, Harsha Gunawardena<sup>5</sup>, Joyce E. Davidson<sup>6</sup>, Chester V. Oddis<sup>4</sup>, Neil J. McHugh<sup>5</sup>, Lucy R. Wedderburn<sup>7</sup>, William E. Ollier<sup>1</sup> and Robert G. Cooper<sup>2</sup>, on behalf of the UK Adult Onset Myositis Immunogenetic Collaboration & UK Juvenile Dermatomyositis Research Group

## - ROL del anticuerpo:

*J.Autoimmun.* 2007 ; 29(2-3): 174–186. doi:10.1016/j.jaut.2007.07.005.

## Species-specific immune responses generated by histidyl-tRNA synthetase immunization are associated with muscle and lung inflammation

Yasuhiro Katsumata<sup>a</sup>, William M. Ridgway<sup>a</sup>, Timothy Oriss<sup>b</sup>, Xinyan Gu<sup>a</sup>, David Chin<sup>a</sup>, Yuehong Wu<sup>a</sup>, Noreen Fertig<sup>a</sup>, Tim Oury<sup>c</sup>, Daniel Vandersteen<sup>d</sup>, Paula Clemens<sup>e</sup>, Carlos J. Camacho<sup>f</sup>, Andrew Weinberg<sup>g</sup>, and Dana P. Ascherman<sup>a</sup>

## Anti-Jo-1 Antibody Levels Correlate With Disease Activity in Idiopathic Inflammatory Myopathy

Kerry B. Stone, Chester V. Oddis, Noreen Fertig, Yasuhiro Katsumata, Mary Lucas, Molly Vogt, Robyn Domsic, and Dana P. Ascherman

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 56, No. 9, September 2007, pp 3125–3131  
DOI 10.1002/art.22865  
© 2007, American College of Rheumatology



# Síndrome antisintetasa



- Diagnóstico

- Sospecha clínica

- Todas las miositis
- Cuadro clínico compatible
- EPID idiopática ¿en todas?
  - ¿en todas?
  - ¿sólo si algún otro síntoma?

*Respiratory Medicine* (2009) 103, 1719–1724

**Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia**

Aryeh Fischer<sup>a,b,\*</sup>, Jeffrey J. Swigris<sup>a</sup>, Roland M. du Bois<sup>a</sup>, David A. Lynch<sup>c</sup>, Gregory P. Downey<sup>d</sup>, Gregory P. Cosgrove<sup>a</sup>, Stephen K. Frankel<sup>a</sup>, Evans R. Fernandez-Perez<sup>a</sup>, JoAnn Z. Gillis<sup>a,b</sup>, Kevin K. Brown<sup>a</sup>

**Interstitial Lung Disease With Autoantibodies Against Aminoacyl-tRNA Synthetases in the Absence of Clinically Apparent Myositis**

Alan W. Friedman, Ira N. Targoff, and Frank C. Arnett

*Respirology* (2007) 12, 642–653

ORIGINAL ARTICLE

**Autoantibody to alanyl-tRNA synthetase in patients with idiopathic pulmonary fibrosis**

TORU TAKAHASHI,<sup>1</sup> IKUO WADA,<sup>2</sup> YOSHINORI OHTSUKA,<sup>3</sup> MITSURU MUNAKATA,<sup>3</sup> YUKIHIKO HOMMA<sup>4</sup>  
AND YOSHIO KUROKI<sup>1</sup>

*Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Vol 26, No 1 (August), 1996: pp 459-467

# Síndrome antisintetasa



- **Detección del Ac**

- Myositis Profile Euroline (line blot test kit)
  - Jo-1, PL-7, PL-12, Mi-2, Ku, Ro-52
- Inmunoprecipitación
  - Confirmación
  - Resto de antisintetasas. Nuevos anticuerpos.



La negatividad de los Ac Antinucleares (ANA) NO excluye el diagnóstico  
(antígeno citoplasmático?)

# Síndrome antisintetasa



- **HISTORIA CLÍNICA, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO**

- **Problemas:** series cortas, estudios clínicos retrospectivos, variabilidad tratamientos

- **Factores pronósticos:**

1. Miopatía
2. Inmunosupresión
3. Enfermedad pulmonar intersticial difusa

- Tipos

- BONO, NINE,
- NIU, DAD
- Aguda (raro), crónica

- Asociación Anti-Jo-1 + Anti-Ro/SSA asocia EPID más severa



**In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease**

R. LA CORTE, A. LO MO NACO, A. LOCAPUTO, F. DOLZANI, & F. TROTTA

*Rheumatology Section, Department of Clinical and Experimental Medicine, Ferrara University, Ferrara, Italy*

Rheumatol Int (2009) 29:989–994  
DOI 10.1007/s00296-009-0884-9

ORIGINAL ARTICLE

## **Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients**

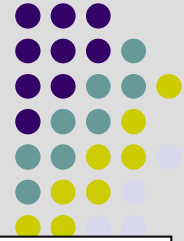
Andrea Vánesa · I. Csíppó · J. Németh ·  
K. Dévényi · L. Gergely · K. Dankó

# Síndrome antisintetasa



- **Despistaje EPID en paciente con Ac antisintetasa:**
  - Rx tórax
  - Pruebas de funcionalidad respiratoria (+ PIM y PEM)
  - TC tóraco de alta resolución
  - Broncoscopia-biopsia: sólo si duda diagnóstica (infección)
- **Seguimiento:**
  - Si no EPID:
    - Control clínica, PFR
  - Si EPID:
    - PFR cada 6 meses
    - TC según clínica

# Síndrome antisintetasa



- **TRATAMIENTO:**
  - Miopatía, artritis
  - EPID:
    - Ciclofosfamida
    - Corticosteroides
    - Ciclosporina
    - Tacrólimus
    - Biológicos: Rituximab
    - Trasplante pulmonar

**Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine**

Masaru Ando · Eishi Miyazaki · Mari Yamasue · Yukiko Ryuichi Takenaka · Takeo Ito · Shin-ichi Nureki · Toshihi

Clin Rheumatol (2010) 29:443–445  
DOI 10.1007/s10067-009-1358-x

Eur Respir J 2008; 31: 213–217  
DOI: 10.1183/09031936.00014707  
Copyright © ERS Journals Ltd 2008

## CASE STUDY

Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus

S. Guglielmi\*, T.M. Merz<sup>#</sup>, M. Gugger<sup>†</sup>, C. Suter\* and L.P. Nicod\*

## Treatment of Antisynthetase-Associated Interstitial Lung Disease With Tacrolimus

Margaret R. Wilkes, Susan M. Sereika, Noreen Fertig, Mary

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 52, No. 8, August 2005, pp 2439–2446  
DOI 10.1002/art.21240  
© 2005, American College of Rheumatology

Rheumatology 2009;48:968–971  
Advance Access publication 16 June 2009

doi:10.1093/rheumatology/kep157

## Concise Report

### Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a case series

Marthe Sem<sup>1,2,\*</sup>, Øyvind Molberg<sup>1,\*</sup>, May Brit Lund<sup>3</sup> and

### Rituximab in life threatening antisynthetase syndrome

E. Vandenbroucke · J. C. Grutters · J. Altenburg ·  
W. G. Boersma · E. J. ter Borg · J. M. M. van den Bosch

# REGAS

## REGISTRO DE PACIENTES CON SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA



- ¿Cuál es la miopatía más frecuente en el SAS? (Dermatomiositis vs polimiositis)
- Relación temporal entre neumopatía intersticial y miopatía
- Evolución de la función respiratoria en función del tiempo (Jo1-Ro52)
- Cuantos de estos pacientes se comportan como paraneoplásicos
- Identificar, otras manifestaciones quizás no conocidas hasta ahora (pericarditis-PL7)
- Establecer unos criterios diagnósticos fiables
- ¿Como responden al tratamiento (tacrolimus)?
- Supervivencia y mortalidad (Jo1-Ro52)
- ¿Es el síndrome antisintetasa una enfermedad laboral?
- Existen nuevos anticuerpos antisintetasa aún no identificados