



Departament de Medicina

Nuevos Conceptos en el Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa

Tesis Doctoral

Ane Labirua-Iturburu Ruiz

2013

Directores

Albert Selva O'Callaghan

Moisés Labrador Horrillo

«Las ideas no duran mucho.
Hay que hacer algo con ellas»

Santiago Ramón y Cajal

(1852 - 1934)

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas e instituciones que con su colaboración y participación han contribuido al desarrollo de esta Tesis Doctoral. A todos ellos quiero expresar mi gratitud.

Al Dr. Albert Selva, director y “alma máter” de esta tesis, por su disponibilidad y paciencia. Por ser una fuente de conocimiento inagotable. Por leer, opinar y corregir innumerables versiones de este trabajo, impulsándome siempre a seguir adelante cuando los ánimos flaqueaban. Su apoyo y confianza en mi trabajo han contribuido a, no solamente el desarrollo de esta tesis, sino también a mi formación como investigador y como médico.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Moisés Labrador, co-director de esta tesis, por su participación en el desarrollo de los estudios, especialmente por enriquecer el trabajo con sus amplios conocimientos en Inmunología.

Al Dr. Xavier Martínez por su inestimable ayuda en el proceso de elaboración de los análisis estadísticos y al Dr. Jan-Paul Zock por su disponibilidad y compartir con nosotros su experiencia y saber en torno a la exposición ocupacional; sus aportaciones han sido imprescindibles para la realización de este trabajo.

Debo agradecer de manera sincera y especial al Profesor Miquel Vilardell, por su cálida acogida en el Servicio de Medicina Interna. De él aprendí no sólo medicina, sino otras enseñanzas aún más valiosas. Entre ellas la más importante quizás, que la formación como médico no comprende sólo la asistencia clínica, sino también una faceta investigadora, necesaria para comprender y poder aplicar todos aquellos conocimientos que la Medicina moderna nos aporta. Esta enseñanza sirvió de soporte para la realización de esta Tesis.

Agradecer también a todos mis amigos y compañeros del Servicio de Medicina Interna y del Hospital, con los que tanto compartí y de los que tanto aprendí durante todos estos años de residencia.

Finalmente, dar las gracias a mis amigos y a mi familia, especialmente a mis padres y a mi hermano, por su comprensión, paciencia, ánimos y compañía durante esta larga travesía que ha sido la elaboración de este trabajo. A todos ellos les dedico esta Tesis Doctoral.

ÍNDICE

ÍNDICE

ABREVIATURAS	13
I. INTRODUCCIÓN	15
1. CONCEPTO E HISTORIA	17
1.1. Aminoacil-tRNA sintetasa.....	21
1.2. Anticuerpos antisintetasa.....	23
2. EPIDEMIOLOGÍA	26
3. ETIOPATOGENIA	28
3.1. Susceptibilidad genética.....	28
3.2. Infección viral.....	29
3.3. Exposición ambiental.....	29
3.4. Papel del anticuerpo en la enfermedad.....	31
3.5. Asociación anti-Jo-1/anti-Ro.....	31
4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	33
4.1. Miositis.....	33
4.2. Artritis.....	34
4.3. “Manos de mecánico”.....	35
4.4. Fenómeno de Raynaud.....	35
4.5. Fiebre.....	36
4.6. Enfermedad pulmonar intersticial.....	36
4.7. Otros síntomas.....	38
4.7.1. Hipertensión arterial pulmonar.....	38
4.7.2. Pericarditis.....	39
5. CÁNCER Y SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA ... 40	
6. DIAGNÓSTICO	41
7. TRATAMIENTO	42
8. PRONÓSTICO	43
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	45

III. PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS	49
METODOLOGÍA GENERAL	52
1. Población a estudio.....	52
2. Diagnóstico del síndrome por anticuerpos antisintetasa.....	52
3. Características clínicas.....	53
3.1 Miopatías inflamatorias idiopáticas.....	53
3.2 Enfermedad pulmonar intersticial.....	53
3.3 Neoplasia.....	53
4. Evolución de la enfermedad pulmonar intersticial.....	54
5. Detección de autoanticuerpos y tipificación de HLA	54
6. Tratamientos realizados.....	54
7. Análisis estadístico.....	55
ESTUDIO 1: Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa en una Cohorte Histórica de Pacientes con Miopatía Inflamatoria Idiopática	57
1. Metodología.....	59
2. Resultados.....	61
2.1. Manifestaciones clínicas generales.....	61
2.2. Perfil de autoanticuerpos y HLA.....	66
2.3. Tratamientos realizados.....	66
2.4. Análisis comparativos.....	67
2.5. Estudio de la enfermedad pulmonar intersticial.....	68
2.6. Supervivencia.....	70
2.7. Revisión de la bibliografía médica.....	74
ESTUDIO 2: Exposición Ocupacional en Pacientes con Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa	77
1. Metodología.....	79
2. Resultados.....	80
ESTUDIO 3: Inhibidores de la Calcineurina en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa	85
1. Metodología.....	87

2. Resultados.....	88
ESTUDIO 4: Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa Anti-PL-7 (Anti-Treonil-tRNA Sintetasa). Estudio Multicéntrico de una Cohorte Europea (EUMYONET).....	91
1. Metodología.....	93
2. Resultados.....	94
IV. DISCUSIÓN.....	99
V. CONCLUSIONES.....	121
BIBLIOGRAFÍA.....	125
ANEXO.....	137

ABREVIATURAS

AAS	Anticuerpos anti-aminoacil-tRNA sintetasa
ADM	Dermatomiositis amiopática
ANA	Anticuerpos antinucleares
AZA	Azatioprina
CPK	Creatin fosfoquinasa
CVF	Capacidad vital forzada
CYF	Ciclofosfamida
DAD	Daño alveolar difuso
DLCO	Difusión mediante el coeficiente de transferencia de oxígeno
DM	Dermatomiositis
ELISA	Ensayo de inmunoabsorción asociado a enzimas
EMTC	Enfermedad mixta del tejido conectivo
EPI	Enfermedad pulmonar intersticial
GC	Glucocorticoides
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
HTAP	Hipertensión arterial pulmonar
IC	Intervalo de confianza
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
ID	Inmunodepresor
IGIV	Inmunoglobulinas intravenosas
IL	Interleucina

IP	Inmunoprecipitación
IQR	Rango intercuartil
kDa	KiloDaltons
LES	Lupus eritematoso sistémico
MCI	Miopatía con cuerpos de inclusión
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MII	Miopatía inflamatoria idiopática
MM	Manos de mecánico
MTX	Metotrexato
MYF	Micofenolato de mofetilo
NINE	Neumonía intersticial no específica
NIU	Neumonía intersticial usual
NOC	Neumonía organizada criptogénica
PM	Polimiositis
SAS	Síndrome por anticuerpos antisintetasa
SMR	Standardized mortality ratio
TC	Tomografía computarizada
TCAR	Tomografía computarizada de alta resolución
TNF	Factor de necrosis tumoral
VEMS1	Volumen espiratorio máximo en 1 segundo
VHC	Virus de la hepatitis C

I. INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO E HISTORIA

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), son enfermedades sistémicas y autoinmunes que afectan predominantemente al músculo esquelético, y en menor medida a otros órganos (piel y articulaciones), entre los que quizás el pulmón es el que adquiere un mayor protagonismo. Tienen en común la presencia de cierto grado de debilidad muscular de carácter generalmente subagudo, que se desarrolla en semanas o meses, debido a la inflamación muscular. Basándonos en sus características clínicas, inmunológicas y anatomopatológicas podemos distinguir tres grupos bien definidos: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión (MCI).

El primer trabajo de clasificación de PM y DM lo realizaron Bohan y Peter en 1976, basándose en criterios clínicos, analíticos, electromiográficos e histológicos (Tabla 1).^{1,2} De esta manera, según el número de criterios presentes, se podrían definir las miositis en tres categorías: definitiva, probable y posible. La MCI fue incluida en el grupo de MII en 1991 a partir de una nueva clasificación donde el sustrato anatomopatológico adquiriría una mayor relevancia.³ Pero pese a seguir siendo estas dos las clasificaciones más utilizadas en la práctica clínica y en la metodología de la mayoría de estudios, en ocasiones no permite excluir otras enfermedades y puede llevar a errores diagnósticos. La presencia de lesiones cutáneas patognomónicas como las pápulas de Gottron o el exantema en heliotropo, y los hallazgos característicos de la biopsia muscular, indican que estamos ante una DM; es más, los hallazgos de la biopsia muscular son tan característicos que permiten el diagnóstico incluso en ausencia de lesiones cutáneas. El problema surge en el caso de la PM, que puede simular otras miopatías (desde trastornos endocrinológicos como el hipotiroidismo hasta enfermedades hereditarias como las distrofias musculares), por lo que debe de considerarse un diagnóstico de exclusión.³ En el caso de la MCI, la presencia de vacuolas con depósitos granulares en el estudio de la anatomía patológica sugiere el diagnóstico cuando se cumplen los criterios de Griggs.⁴ En ocasiones, pese a que la primera biopsia sea compatible con PM, si el paciente no responde al tratamiento, es imprescindible la práctica de una segunda biopsia para confirmar el diagnóstico, dadas las implicaciones pronósticas y terapéuticas que se dan en uno u otro caso. Otros tipos de miositis como la miopatía

necrosante inmunomediada, reincorporada al grupo de las MII, hacen necesaria una nueva clasificación.⁵

Recientemente se está llevando a cabo un proyecto internacional, coordinado por la Dra Lundberg del Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia, (*International Myositis Classification Criteria Project –IMCCP-*)⁶ para intentar validar nuevos criterios diagnósticos para las miopatías inflamatorias, y de esta manera minimizar los errores y reducir el número de pacientes mal diagnosticados y que por tanto reciben de forma innecesaria un tratamiento inmunodepresor potencialmente lesivo.

Tabla 1. Criterios de Bohan y Peter^{1,2}

<ol style="list-style-type: none">1. Debilidad muscular proximal y simétrica.2. Hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular: necrosis, fagocitosis, regeneración, atrofia perifascicular, infiltrado inflamatorio.3. Elevación de enzimas musculares en suero (creatin fosfoquinasa).4. Alteraciones electromiográficas: unidades motoras polifásicas cortas y pequeñas, fibrilaciones y descargas repetitivas de alta frecuencia.5. Lesiones cutáneas características de la dermatomiositis: eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, lesiones eritematosas en rodillas, codos, cuello y escote.
Polimiositis: definitiva (4 criterios del 1 al 4), probable (3 criterios del 1 al 4) y posible (2 criterios del 1 al 4).
Dermatomiositis: definitiva (3 criterios del 1 al 4 + criterio 5), probable (2 criterios del 1 al 4 + criterio 5), posible (1 criterio del 1 al 4 + criterio 5).

Los hallazgos de laboratorio pueden ayudar también a la hora de emitir un diagnóstico en estas enfermedades: la presencia de anticuerpos asociados o específicos de miositis apoyan en gran medida el diagnóstico de las MII. En el suero de pacientes con PM o DM (más raramente en el caso de la MCI), se pueden hallar diversos autoanticuerpos. Se dividen en dos grandes grupos: los anticuerpos

asociados a miositis, y los específicos de miositis (Tabla 2).⁷⁻¹⁶ En el primer grupo, se encuentran aquellos que habitualmente se asocian a características clínicas de solapamiento, como es el caso del anti-Ku y anti-PM/Scl (esclero-miositis), anti-U1RNP (marcador de la enfermedad mixta de tejido conectivo que presenta en muchas ocasiones afectación muscular), o anti-Ro. Por otro lado, los anticuerpos específicos de miositis, permiten definir subgrupos relativamente homogéneos dentro de las MII. Entre éstos se encuentran el anti-SRP (*Signal Recognition Particle*),¹¹ asociado a miositis necrosante, el anti-Mi2 asociado a dermatomiositis, el recientemente descubierto anti-p155/140 (anti-TIF1- γ), relacionado con las dermatomiositis paraneoplásicas,¹² o los anticuerpos anti-MDA-5, marcadores de una forma amiopática de DM que cursa con afectación pulmonar intersticial rápidamente progresiva.¹³ Uno de los anticuerpos específicos de miositis más frecuentes, y que permite definir claramente un subgrupo de pacientes con características clínicas similares es el grupo de los anticuerpos antisintetasa (AAS).

Tabla 2. Anticuerpos asociados y específicos de miositis⁷⁻¹⁶

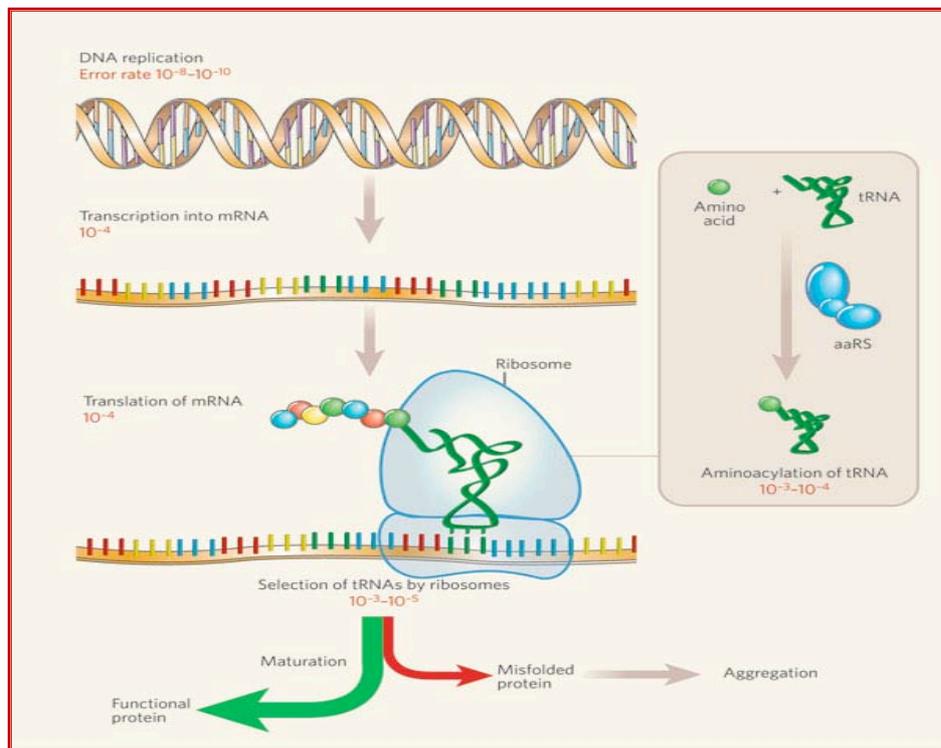
ASOCIADOS A MIOSITIS	ANTÍGENO Y FUNCIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Anti-PM/Scl	Proteínas 100KDa y 70KDa del complejo exosomal. Función: biogénesis de ribosomas.	Miositis, EPI y en ocasiones manifestaciones similares a la esclerodermia. Similar a síndrome antisintetasa.
Anti-Ku	Heterodímero de una proteína quinasa dependiente de DNA. Función: reparación, transcripción de DNA.	Escleromiositis, síndrome de superposición.
Anti-U1 y U2RNP	Proteínas nucleares. Función: fragmentación de RNA.	Enfermedad mixta del tejido conectivo.
Anti-Ro60 y Ro52	Ro52: ligasa E3. Función: regular la apoptosis celular. Ubiquitinación. Ro60: proteína citoplasmática. Función: unir al Y RNA citoplasmático	Miositis, síndrome de superposición.
ESPECÍFICOS DE MIOSITIS		
Anti-amionacil-tRNA sintetasa (antisintetasa)	Enzimas aminoacil-tRNA-sintetasas. Función: síntesis de proteínas.	Miositis, EPI, fenómeno de Raynaud, “manos de mecánico”, fiebre, artritis.
Anti-SRP (Signal Recognition Particle)	Complejo citoplasmático de 6 proteínas y una molécula de RNA. Función: translocación de proteínas del ribosoma al retículo endoplásmico.	Miositis necrosante inmunomediada.
Anti-Mi2	Proteína nuclear. Función: remodelación de nucleosomas.	Afectación cutánea importante. Dermatomiositis
Anti-CADM-140 (Anti-MDA-5)	Proteína MDA-5. Función: regulación de respuesta del sistema inmune innato.	Dermatomiositis hipo/amiopática con EPI rápidamente progresiva.
Anti-p155/140 (Anti-TIF1γ)^(*)	Proteína TIF1γ. Función: inhibición de la transcripción	Dermatomiositis paraneoplásica. Dermatomiositis juvenil
Anti-MJ	Proteína nuclear NXP-2/MORC3. Función: metabolismo RNA y mantenimiento de arquitectura nuclear.	Dermatomiositis Juvenil Dermatomiositis en adulto joven, miositis leve, calcinosis.

EPI: enfermedad pulmonar intersticial. ^(*) Los anticuerpos anti-p155/140 se han descrito también en Dermatomiositis juvenil, aunque se desconoce si el antígeno responsable es también el TIF1γ.

1.1. Aminoacil-tRNA sintetasas

El antígeno diana de los AAS son las aminoacil-tRNA sintetasas. Conforman una familia de 20 enzimas citoplasmáticas (una por cada aminoácido) fundamentales para la síntesis de proteínas. Su función es catalizar la unión del RNA de transferencia a su aminoácido correspondiente, mediante el proceso de acetilación (Figura 1).¹⁷

Figura 1. Síntesis de proteínas. Tomada de Hervé Roy and Michael Ibba.¹⁸



aaRS: aminoacil-tRNA sintetasa

Aparte de esta función esencial para la formación de proteínas, estas enzimas desarrollan otras funciones alternativas. Algunas de ellas forman complejas macromoléculas proteicas relacionadas con la regulación de la transcripción y traslación del mRNA; otras son procitocinas que participan en diferentes vías de señalización. Esta versatilidad hace que su disfunción, por mutaciones u otras causas, pueda asociarse con diversas enfermedades.

Es claro el nexo de varias mutaciones de diversas sintetasa con enfermedades neurodegenerativas, como es el caso de la polineuropatía de Charcot-Marie-Tooth (mutación en los genes de glicil-tRNA y tirosil-tRNA sintetasa) o la leucoencefalopatía hereditaria. También se han establecido posibles conexiones con la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. Asimismo se ha objetivado una expresión anormal de algunas sintetasa en los procesos relacionados con la carcinogénesis y angiogénesis, como el aumento de la actividad de la metionil-tRNA sintetasa en el cáncer de colon, o la mutación de la isoleucil-tRNA sintetasa en el cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Finalmente, hay que destacar la relación con las enfermedades autoinmunes, donde las sintetasa actúan como sustrato antigénico para la formación de autoanticuerpos.¹⁷ Todos estos trastornos se recogen de manera esquemática en la Figura 2.

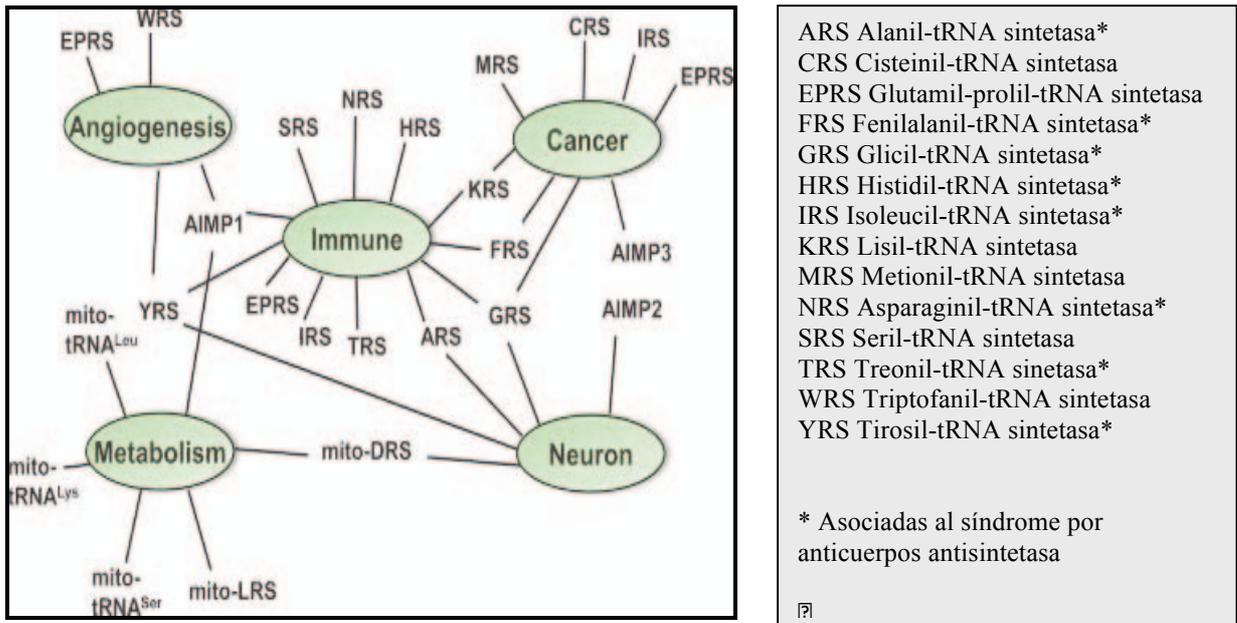


Figura 2. Asociación de las aminoacil-tRNA sintetetas con diferentes trastornos. Mutaciones de diversas sintetetas están implicadas en la génesis de alteraciones inmunológicas, neoplásicas y neurológicas. Tomado de Park SG, Schimmel P, Kim S.¹⁷

1.2. Anticuerpos antisintetasa

El anticuerpo anti-Jo-1 fue descrito por primera vez en 1980 en el suero de 9 pacientes afectos de PM o DM, y debe su nombre a las iniciales del primer paciente que lo presentaba.¹⁹ En 1983 se observó que reaccionaba contra la aminoacil-tRNA-sintetasa,²⁰ por lo que recibió el nombre de anticuerpo antisintetasa. Se demostró que se dirigía contra la enzima que cataliza el aminoácido histidina con su tRNA correspondiente, por ello se le denominó anti-histidil-tRNA sintetasa. Desde entonces, se han descrito otros 7 anticuerpos contra enzimas que participan en la unión de los diferentes aminoácidos: anti-treonil-tRNA sintetasa (anti-PL-7 [PL por “Precipitin Line”]), anti-alanil-tRNA sintetasa (anti-PL-12), anti-isoleucil-tRNA sintetasa (anti-OJ), anti-glicil-tRNA sintetasa (anti-EJ), anti-asparaginil-tRNA sintetasa (anti-KS), anti-tirosil-tRNA sintetasa (anti-YRS) y anti-fenilalanil-tRNA sintetasa (anti-Zo) (Tabla 3).^{19,21-25} Es probable que en los próximos años se describan nuevos anticuerpos, ya que existen más enzimas sintetetas (tantas como aminoácidos).

Los pacientes con positividad para estos anticuerpos, presentan un cuadro clínico característico que permite agruparlos en el denominado síndrome por anticuerpos antisintetasa (SAS). Las características clásicas de esta entidad incluyen la presencia de miositis, artritis, enfermedad pulmonar intersticial, fiebre, fenómeno de Raynaud y las lesiones cutáneas denominadas “manos de mecánico”. El síndrome como tal fue descrito por primera vez en 1990 por *Marguerie et al*,²⁷ a raíz de un estudio de pacientes afectados de miositis, en el que se observó que aquellos que eran positivos para AAS presentaban características clínicas similares. En 1991 *Love et al* demostraron una clara asociación entre estos anticuerpos y las manifestaciones clínicas propias del síndrome.²⁸ Hoy en día aún no existen criterios de confirmación o clasificación del síndrome antisintetasa, pero algunos autores como *Targoff*, *Connors* y nosotros mismos sugieren el diagnóstico de SAS ante la presencia de un AAS y al menos dos de las características clínicas antes mencionadas (Tablas 4 y 5).²⁹⁻³¹

Tabla 3. Anticuerpos antisintetasa

Jo-1	Anti-histidil tRNA sintetasa	1980	<i>M Nishikai et al. Arthritis Rheum 1980: 881-8.</i> ¹⁹
PL-7	Anti-treonil tRNA sintetasa	1984	<i>MB Mathews et al. J Exp Med 1984: 420-34.</i> ²¹
PL-12	Anti-alanil tRNA sintetasa	1986	<i>CC Bunn et al. J Exp Med 1986:1281-91.</i> ²²
EJ	Anti-glicil tRNA sintetasa	1990	<i>IN Targoff et al. J Immunol 1990:1737-43.</i> ²³
OJ	Anti-soleucil tRNA sintetasa	1990	<i>IN Targoff et al. J Immunol 1990:1737-43.</i> ²³
KS	Anti-asparaginil tRNA sintetasa	1999	<i>M Hirakata et al. J Immunol 1999:2315-20.</i> ²⁴

YRS	Anti-tirosil tRNA sintetasa	2005	<i>L Hashis et al. Arthritis Rheum 2005:S312abs.</i> ²⁵
Zo	Anti-fenilalanil tRNA sintetasa	2007	<i>Z Betteridge et al. Rheumatol 2007:1005-8.</i> ²⁶

Tabla 4. Criterios propuestos por Connors et al³⁰

El paciente debe de tener
Anticuerpo anti-tRNA sintetasa
Y una de las siguientes condiciones
Evidencia de miositis según los criterios de Bohan y Peter
Evidencia de EPI según criterios de la ATS.
Evidencia de artritis por examen clínico, radiológico o expresado por el paciente
Fiebre persistente inexplicada
Fenómeno de Raynaud
“Manos de mecánico”

EPI: enfermedad pulmonar intersticial. ATS: American Thoracic Society.

Tabla 5. Criterios diagnósticos propuestos por Labirua et al³¹

<i>Criterios mayores</i>
Miositis (polimiositis o dermatomiositis, confirmada por biopsia)*
Neumopatía intersticial
<i>Criterios menores</i>
Fiebre (tras descartar las causas infecciosas)
Fenómeno de Raynaud
Alteraciones capilaroscópicas (hemorragias, dilataciones o tortuosidades entre otras)
“Manos de mecánico”
Artritis (puede ser erosiva, o con tendencia a la luxación –tipo Jaccoud-)
Trastornos de la motilidad esofágica (?)

*Criterios de Bohan y Peter^{1,2}

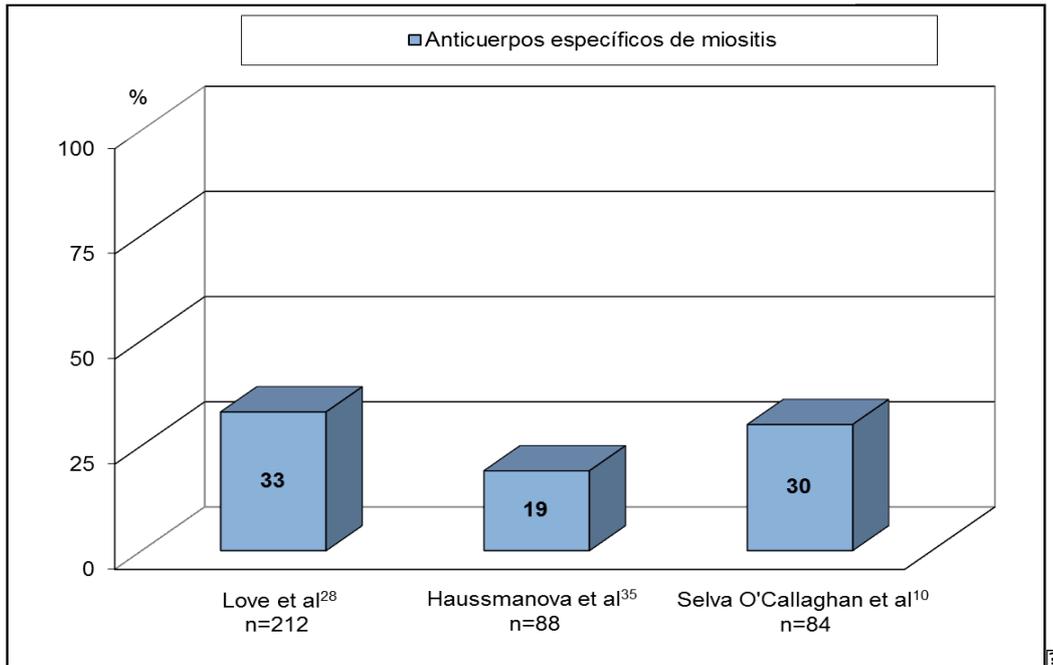
Imprescindible positividad de anticuerpos anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ o anti-OJ mediante técnicas de blot en papel (Myositis Profile Euroline®, Euroimmun, Lübeck, Germany). Es recomendable confirmar por técnicas de inmunoprecipitación la positividad en los casos de anticuerpos antisintetasa no Jo-1.

La existencia de al menos una manifestación clínica (mayor o menor) en presencia de anticuerpos antisintetasa permite el diagnóstico, aunque se diferencian en criterios mayores y menores en función de su relevancia clínica. (?): No aceptado por todos los autores.

2. EPIDEMIOLOGÍA

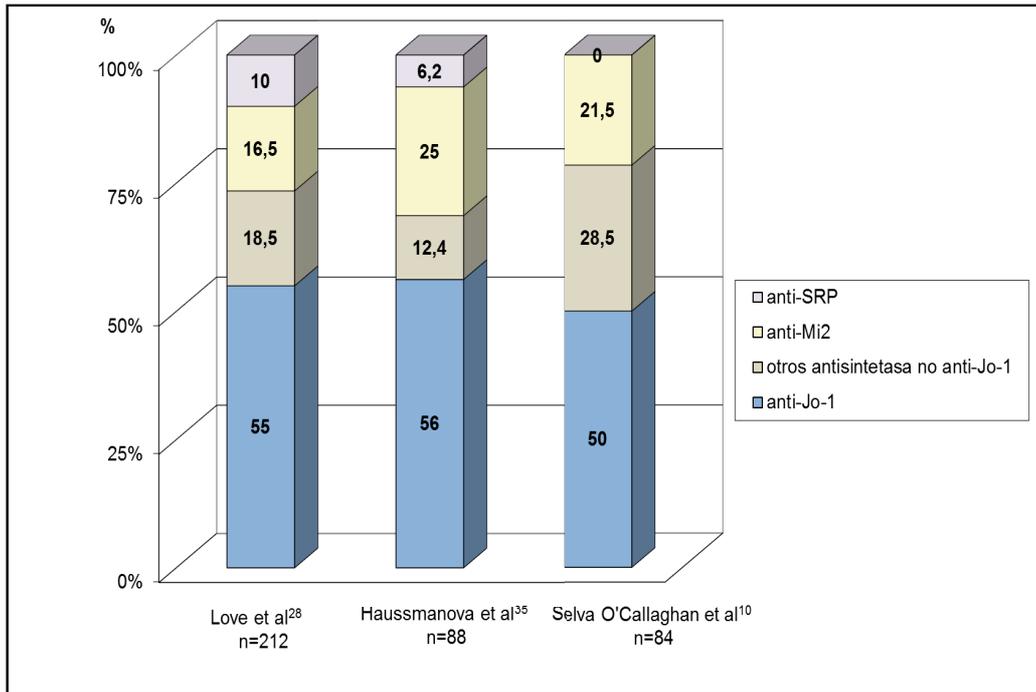
La incidencia de las MII en España es de 8-9 nuevos casos por millón de habitantes y año (PM 3,9 y DM 4,9),³² similar a la observada en otras áreas del planeta.³³ La frecuencia de autoanticuerpos en estos pacientes, tanto específicos como asociados a miositis, se encuentra alrededor del 50-70% según las series más amplias. Los anticuerpos específicos de miositis se encuentran entre un 19-33% de los pacientes, siendo la mayoría AAS (principalmente anti-Jo-1) (Figuras 3 y 4).^{10, 28,34-36}

Figura 3. Porcentaje de pacientes con anticuerpos específicos de miositis en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática



Los anticuerpos anti-PL-7 y anti-PL-12 siguen en frecuencia al anti-Jo-1. El resto de anticuerpos (anti-OJ, anti-EJ, anti-YRS, anti-KS y anti-Zo) representan un porcentaje menor, inferior al 1% en el conjunto de las MII. Todo ello hace que el SAS sea muy poco frecuente, dificultando así el estudio y la realización de ensayos clínicos relacionados con esta entidad.

Figura 4. Porcentaje de los diferentes anticuerpos específicos de miositis



3. ETIOPATOGENIA

Como en todas las enfermedades autoinmunes, la etiología de las MII, así como del SAS, parece tener un origen multifactorial. Se sugiere que en pacientes con una susceptibilidad genética, determinados estímulos antigénicos generarían una respuesta inmune que daría lugar al desarrollo de la enfermedad.

3.1. Susceptibilidad genética

Si bien no existe una asociación familiar clara en las MII, la elevada frecuencia de determinados haplotipos y alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) en pacientes con SAS refuerza la teoría de una base genética en su etiopatogenia. Éstos incluyen genes HLA de clase I y de clase II, que codifican moléculas que participan en la presentación de antígenos y presentan una función importante en la regulación del sistema inmune. Estudios recientes sobre el genoma humano ampliado (GWAS, del inglés *Genome-wide Association Study*) en pacientes con MII, parecen indicar un sustrato genético compartido con otras enfermedades autoinmunes, reforzando así la idea de una cierta predisposición a padecerlas.³⁷ En el caso del SAS, se ha objetivado una fuerte asociación entre la presencia del alelo HLA-DRB1*03, y en menor medida del DQA1*0401, y la positividad de anti-Jo-1.^{38,39} Este alelo DRB1*03 se ha asociado también con neumopatía intersticial en pacientes con MII, independientemente de la presencia o ausencia de anticuerpos acompañantes. En el caso de otros anticuerpos, el alelo HLA-Cw*0304 parece presentar una asociación con anti-PL-7.⁴⁰

Estas variaciones descritas en los polimorfismos de los diferentes genes del HLA, que también parecen tener una influencia étnica,⁴¹ bien podrían reflejar diferentes mecanismos patogénicos y/o respuestas a desencadenantes ambientales, lo que daría lugar a distintas formas de expresión de la enfermedad.

3.2. Infección viral

Es conocido que los virus RNA utilizan proteínas del huésped, entre ellas las enzimas sintetasa, para su replicación en las células. Existen varias hipótesis que intentan explicar la génesis de la enfermedad mediante una interacción entre el virus y las aminoacil-tRNA sintetasas: 1) por un lado, el complejo formado por el RNA viral y el tRNA sintetasa podrían constituir un antígeno frente al cual se generaría la respuesta inmune; 2) otra hipótesis sugiere que algunos tRNA virales podrían actuar como sustratos alternativos para las aminoacil-tRNA sintetasas; 3) la unión del tRNA viral podría inducir un cambio conformacional en la sintetasa y así transformarla en antigénica;^{20,42,43} 4) finalmente, está la teoría del mimetismo molecular. Esta última hipótesis, descrita por *Walker et al*, se basa en que las proteínas virales y las sintetasas contienen secuencias suficientemente largas y homólogas como para funcionar como epítomos y ser diana de los anticuerpos generados contra dichas proteínas virales, por similitud estructural.⁴⁴ Todas estas hipótesis contemplan el papel de la infección viral en la etiopatogenia de la enfermedad, aunque ninguna de ellas haya sido claramente demostrada.

Entre los gérmenes que se sugiere que podrían estar implicados en la génesis de las MII y del SAS se encuentran varios virus RNA, entre ellos los picornavirus (coxsackie, enterovirus),⁴⁵ aunque no se ha conseguido detectar RNA viral en muestras musculares.⁴⁶ El virus de la hepatitis C (VHC), también con una cadena de RNA, y conocido como factor desencadenante de varios eventos inmunológicos (crioglobulinemia, glomerulonefritis) se ha relacionado también con la presencia de MII y SAS.^{47,48} Recientemente, otros agentes infecciosos como el Torque teno virus (TTV) y la bacteria *Borrelia burgdorferi* se han involucrado en la etiopatogenia de las MII, así como varias especies de *Leishmania*, que se han considerado responsables de cuadros de miositis en modelos animales.⁴⁹

3.3. Exposición ambiental

Los pacientes con SAS asocian una mayor frecuencia de EPI que aquellos con miositis sin AAS. En algunos casos, la enfermedad pulmonar precede a la muscular, pudiendo llegar a ser su única manifestación.³⁰ Ello ha generado varias hipótesis sobre el inicio de la reacción inmune en el pulmón. Tras un contacto con un

antígeno (viral, humo de tabaco y otros) se produciría una reacción autoinmune que se propagaría secundariamente al músculo y a otros órganos.⁵⁰ Siguiendo con esta línea argumental, recientemente se ha demostrado que en el epitelio de los alveolos pulmonares existe una conformación de la enzima histidil-tRNA sintetasa (sustrato antigénico del anti-Jo-1) más susceptible a la proteólisis. De esta manera, ante un insulto ambiental, la sintetasa sería escindida con mayor facilidad transformándose en inmunogénica, iniciando una generación de anticuerpos y el inicio de la reacción autoinmune.⁵¹

No existen trabajos que hayan estudiado la naturaleza de este primer antígeno. Además de la hipótesis de la infección viral, la experiencia clínica y alguna referencia en la bibliografía médica hacen pensar que podría existir una exposición ambiental en estos pacientes que actuaría como desencadenante del proceso. En un trabajo reciente de *Chinoy et al*, los autores sugieren la posibilidad de la interacción entre la presencia del alelo HLA-DRB1*03 y el tabaco en el desarrollo de los anticuerpos anti-Jo-1.⁵²

Hay varios casos descritos de pacientes diagnosticados de SAS y anti-Jo-1 tras una exposición a diferentes alérgenos ocupacionales.^{53,54} Un único estudio analiza una serie de pacientes con EPI y anti-Jo-1, en el que se objetiva una elevada frecuencia de exposición a productos de limpieza (26%), lo que refuerza la importancia de la exposición ambiental en la etiopatogenia de esta enfermedad.⁵⁵ *Muro et al* realizaron un estudio epidemiológico en una población del centro de Japón, objetivando una elevada prevalencia del autoanticuerpo anti-MDA-5 (asociado con dermatomiositis amiopática y EPI rápidamente progresiva) en zonas rurales y entorno a un determinado río, sugiriendo la posible interacción del factor ambiental en el desarrollo de estos anticuerpos.⁵⁶

Dado que en la actualidad existen escasos estudios que analicen esta relación, en este trabajo se estudiará la asociación entre la exposición laboral y el SAS.

3.4. Rol del anticuerpo en la enfermedad

Aún no queda claro el rol de los AAS en la propagación y mantenimiento de la enfermedad. Diversos estudios han analizado la relación del anticuerpo anti-Jo-1 con la producción de interferón alfa (ya conocido como causante de miositis en pacientes tratados con este agente por otros motivos),⁵⁷ con la expresión de activadores enzimáticos como el ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) en células endoteliales pulmonares y también con la expresión de MCH (complejo mayor de histocompatibilidad) clase II en las células musculares.^{58,59} Así mismo, otros estudios muestran que los ratones inmunizados con anti-Jo-1 murino desarrollan afectación pulmonar y miopática de forma similar a lo que ocurre en los humanos.⁶⁰

El antígeno frente al que se dirigen los AAS podría desempeñar también un rol no sólo en la inducción sino también en el mantenimiento de la enfermedad, debido a mecanismos moleculares que aumentarían la afinidad y cantidad de los anticuerpos que contra él van dirigidos.⁶¹

Respecto a la correlación de los valores séricos del anticuerpo con la actividad de la enfermedad, en una serie de 80 pacientes, se observó una modesta correlación entre los títulos de anticuerpo anti-Jo-1, medidos mediante la técnica de ELISA utilizando antígeno recombinante humano, y la actividad articular y muscular.⁶²

Aún así, la pregunta de si los anticuerpos tienen un papel patogénico en el mecanismo de la enfermedad, o si son un mero epifenómeno, queda aún por responder.

3.5. Asociación anti-Jo-1/anti-Ro

La presencia de “dobletes” de anticuerpos (aparición de 2 anticuerpos distintos de manera simultánea) no es infrecuente en las enfermedades autoinmunes, y puede también observarse en pacientes con MII. En ocasiones se detecta la presencia conjunta de anticuerpos específicos y anticuerpos asociados a miositis. En el caso de los AAS, se ha descrito una fuerte asociación con el anticuerpo anti-Ro52.⁶³

El Ro52 es una ribonucleoproteína, inmunológicamente distinta al Ro60/SS-A y representan además sistemas antigénicos diferentes.⁶⁴ Por ello, y teniendo en cuenta que el anti-Ro52 no se puede detectar con la técnica utilizada clásicamente para detectar el anti-Ro60, puede considerarse como un marcador inmunológico independiente.⁶⁵

La asociación de anti-Jo-1 y anti-Ro52 oscila entre un 58% y un 72%, también observada en otros AAS, como el anti-PL-7 y anti-PL-12, aunque en menor medida.⁶⁶ No queda claro el origen de esta asociación, ya que no parece existir reacción cruzada entre ellos, precipitan diferentes RNA de transferencia y no presentan interacción entre sus antígenos.⁶⁷ Se especula con la posibilidad de que la presencia de ambos anticuerpos se acompañe de una afectación pulmonar más extensa y grave,^{68,69} aunque hay pocos estudios hasta la fecha. Una posible explicación de este peor curso clínico asociado a la presencia de la asociación anti-Jo1 y anti-Ro podría fundamentarse en el fenómeno inmunológico de diseminación del epítipo (“*epitope spreading*”). Esta teoría defiende que tras la generación de un primer autoanticuerpo (anti-Jo-1 en este caso) se producirían cambios conformacionales en otras proteínas celulares (Ro52, Ro60) convirtiéndolas también en antigénicas, en función de la intensidad del estímulo. Así, tanto en cuanto mayor sea la respuesta inmunológica, ésta podría afectar también a otras proteínas transformándolas en antigénicas.⁷⁰ Estudios retrospectivos en pacientes con positividad para anti-Jo-1 y anti-Ro52, describen una afectación pulmonar del 22%, independientemente de la enfermedad de base.⁷¹ Marie *et al*, describen un fenotipo específico en pacientes con coexistencia de ambos autoanticuerpos (miositis grave, mayor incidencia de neoplasia y EPI más sintomática) e incluso una menor supervivencia.⁷²

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SAS se caracteriza por la presencia de miositis, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, fiebre, fenómeno de Raynaud y lesiones cutáneas características en “manos de mecánico”. La frecuencia y el tipo de cada una de estas manifestaciones varían según las diferentes series publicadas, la mayoría de ellas basadas en pacientes con positividad para anti-Jo-1. Existen pocos estudios publicados sobre características clínicas de los AAS no Jo-1, pero aún así se pueden observar algunas diferencias clínicas entre ellos; parece que cada anticuerpo se asocia a un espectro clínico determinado, donde predomina con mayor o menor frecuencia alguna de las manifestaciones clínicas comentadas.⁹

4.1. Miositis

La afectación muscular en los pacientes con SAS es similar y clínicamente indistinguible de la que ocurre en pacientes afectados de MII sin AAS. El dato característico es una debilidad muscular proximal, bilateral y simétrica, que aparece en semanas o meses, respetando la musculatura facial, y con poca atrofia muscular. La miopatía puede ser el primer síntoma de la enfermedad o aparecer en el transcurso de la misma. Pero es importante tener en cuenta que la afectación muscular puede manifestarse de manera subclínica (con mínima elevación de enzimas musculares o leves alteraciones en el electromiograma), o incluso estar ausente, como es el caso de la dermatomiositis amiopática (ADM) o de la EPI con AAS sin miositis.⁷³

Según las series más extensas publicadas hasta la fecha, la frecuencia de miositis en pacientes con anti-Jo-1 oscila entre un 67-100%.^{27,69,74-76} En los pacientes con AAS distintos al anti-Jo-1 la afectación muscular parece inferior, destacando el caso de los anti-PL-12 con una frecuencia alrededor de 50% (41-66%),⁷⁷⁻⁷⁹ y 67-87% en los anti-PL-7.⁸⁰⁻⁸² Existen pocos datos sobre la aparición de miositis en pacientes con positividad para el resto de AAS (anti-OJ, anti-EJ, anti-YRS, anti-Zo, anti-KS) pero podría ser similar al de los no-Jo-1.⁸³⁻⁸⁵ Llama la atención que la mayoría de trabajos, en concreto en el caso de los anticuerpos no Jo-1, muestran una afectación muscular más leve o incluso subclínica, en comparación con los pacientes con anti-Jo-1 o con el resto de MII sin AAS.

Los AAS aparecen tanto en pacientes con PM como con DM. Según las series más amplias, parecen ser más frecuentes en pacientes con PM,^{69, 74, 77} aunque en la serie de *Selva-O'Callaghan et al* se detecta en más pacientes con DM.⁸⁶ Excepcionalmente se ha descrito un caso de MCI con anti-Jo-1.⁸⁷

Existe controversia respecto a los diferentes hallazgos anatomopatológicos en pacientes con y sin AAS. En un estudio realizado por *Mozaffar et al* en donde se evaluó la histopatología muscular de pacientes con anti-Jo-1, se objetivó un importante grado de inflamación en el tejido conectivo perimisial, con presencia abundante de macrófagos, junto a atrofia de fibras musculares y fibras en regeneración en zonas perifasciculares cercanas al tejido conectivo.⁸⁸ Estos hallazgos diferirían de los típicos de la DM, donde la afectación primordial es la atrofia perifascicular y la inflamación perivascular con disminución de capilares, y de la PM, en la que la inflamación es de predominio endomisial, con menor afectación vascular.³ Sin embargo, no ha habido comunicaciones posteriores que confirmen este hallazgo.

4.2. Artritis

La afectación articular en el SAS es frecuente y en ocasiones puede ser la primera manifestación llegando a tener un importante protagonismo clínico.²⁹ De hecho se han descrito pacientes diagnosticados inicialmente de artritis reumatoide seronegativa, que posteriormente han resultado ser artritis en el contexto de un SAS.⁸⁹ La clínica puede variar desde artralgias aisladas hasta un cuadro de poliartritis generalizada, habitualmente simétrica y de predominio en manos. Las articulaciones más afectadas son las interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas y tobillos.^{27, 29} También se han descrito casos de artritis agresiva deformante similar al de la artritis reumatoide, con incluso subluxaciones articulares.⁹⁰ Este tipo de afectación, tipo Jaccoud, parece ser especialmente frecuente y característica del SAS. La afectación articular en cualquiera de sus formas (desde artralgias hasta artritis de difícil control) se presenta en un 90% de los casos en pacientes con anti-Jo-1,^{27,69,74} y con una frecuencia algo

inferior, en torno al 33-85%, en el caso del resto de pacientes con anticuerpos no Jo-1.^{77,80,81}

4.3. “Manos de mecánico”

La afectación cutánea denominada “manos de mecánico” fue descrita por primera vez en 1979 en 8 pacientes, 4 de ellos con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), 3 con DM y uno con lupus eritematoso sistémico (LES), todos ellos con miositis.⁹¹ Se trata de lesiones hiperqueratósicas en la cara lateral de los dedos y en las palmas de las manos, similares a las callosidades presentes en las manos de los trabajadores. No es una lesión específica del SAS, ya que también se puede encontrar en pacientes que presentan otros anticuerpos como anti-U1RNP o anti-PM-Scl,²⁹ e incluso en la ADM con neumopatía intersticial rápidamente progresiva y anticuerpos anti-MDA-5.⁹² Pese a ser una característica típica del síndrome, la frecuencia es de alrededor del 20%.^{74,77,80} No existe una explicación de porqué los pacientes presentan esta lesión tan característica. Se podría especular sobre un hipotético papel de los anticuerpos anti-Ro, que se dirigen contra los queratinocitos de la piel. Así, el anticuerpo anti-Ro, que en ocasiones se asocia al anti-Jo-1, podría ser el responsable de la lesión cutánea, aunque no hay estudios al respecto.

4.4 Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud no es infrecuente en el SAS, aunque hay que destacar que es más característico de otras enfermedades como la esclerodermia o la EMTC. Habitualmente es de poca intensidad, aunque en algunos casos puede evolucionar a isquemia grave con necrosis digital.²⁷ La frecuencia es variable, observándose diferencias importantes entre las series publicadas (27-96%).^{69, 74} Son frecuentes las alteraciones capilaroscópicas con neoangiogénesis sin megacapilares,⁹³ así como las hemorragias capilares, en ocasiones visualizadas a simple vista en el lecho ungueal. Pese a ello, no se han encontrado diferencias significativas en los hallazgos de la capilaroscopia en función del tipo de anticuerpo,⁹⁴ que parecen estar más en

relación con el tipo de miopatía (más en DM que en PM) que con la presencia o ausencia del anticuerpo. Ante un paciente con un síndrome incompleto por AAS, por ejemplo con neumopatía intersticial y “manos de mecánico”, los hallazgos capilaroscópicos pueden ayudar a la filiación del cuadro.

4.5. Fiebre

La fiebre forma parte de la clínica clásica del SAS. Tiene más protagonismo que en otras enfermedades autoinmunes, pudiendo ser el primer signo de la enfermedad o del brote agudo, o incluso el único signo de la enfermedad. En ocasiones es difícil distinguir si es causa de una infección en un paciente inmunodeprimido o una complicación subyacente. Ello hace que los datos sean difícilmente valorables, aunque parece que la fiebre atribuida a la enfermedad aparece en un 40-50% de los casos.^{69, 74}

4.6. Enfermedad pulmonar intersticial

La EPI es una de las manifestaciones más frecuentes y características del SAS. En 1983 *Yoshida et al* describieron por primera vez la relación entre los anticuerpos anti-Jo-1 y la EPI.⁹⁵ Estudios posteriores han demostrado claramente esta asociación recogida en más del 70% de los casos según la mayoría de las series publicadas.^{69, 74-}

⁸¹ La frecuencia de aparición de EPI parece que varía según el tipo de AAS, tal y como ocurre con la miositis y el resto de síntomas. La afectación pulmonar intersticial en presencia de anti-Jo-1 es del 70-96%,^{69,74-76} pero para el resto de anticuerpos, especialmente en el caso del anti-PL-7 y anti-PL-12 parece ser superior al 80-90%, llegando a alcanzar el 100% en algunas publicaciones.^{77,78,80,81} Estudios sobre el resto de AAS (anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-YRS, anti-Zo), parecen mostrar una prevalencia de EPI superior al 80% aunque el número de pacientes es escaso.⁸³⁻⁸⁵ Según estos datos, parece que los anticuerpos no-Jo-1 se asociarían con más frecuencia a EPI que los anti-Jo-1. No obstante, dada la rareza de este trastorno

y el limitado número de pacientes analizados estos resultados podrían ser cuestionados.

La importancia de la EPI en el SAS radica no sólo en su frecuencia, sino en las implicaciones pronósticas y terapéuticas. *Marguerie et al* objetivaron en 1990 un aumento de morbi-mortalidad en los pacientes que presentaban afectación pulmonar,²⁷ y estudios posteriores sugieren también que el pronóstico de estos pacientes depende de la presencia de neumopatía.³⁰

Otra cuestión a tener en cuenta es el momento de aparición de la EPI; puede aparecer al mismo tiempo que el resto de síntomas como la miositis, después de ésta, o en ocasiones con anterioridad, siendo la manifestación inicial (en ocasiones única) y dificultando el diagnóstico del síndrome.^{30, 96,97}

Existen diversas formas clínicas de afectación pulmonar intersticial en las MII y en el SAS.⁹⁸ La primera sería una forma subclínica, en la que el único hallazgo consiste en una mínima alteración en las pruebas de imagen -radiografía o tomografía computarizada (TC)- o en las pruebas de funcionalismo respiratorio. La segunda y más frecuente se trata de una afectación intersticial más extensa, que en ocasiones, no siempre, puede evolucionar lentamente a un estado de insuficiencia respiratoria crónica. De manera excepcional, se ha descrito una forma aguda y rápidamente progresiva de EPI en el SAS⁵⁵, si bien, y en general, este tipo de neumopatía aparece en pacientes con ADM, negativos para AAS, siendo su principal marcador inmunológico el anticuerpo anti-MDA-5.

Una cuestión importante aún no resuelta es si existen diferencias en cuanto a formas clínicas, evolución y pronóstico entre la EPI del SAS y del resto de MII sin anticuerpos. Algunos estudios parecen indicar que la enfermedad pulmonar es más benigna en pacientes con AAS que en aquellos que no los presentan,^{86,99} aunque no hay estudios comparativos al respecto.

Dos estudios describen una EPI más grave, con menor respuesta al tratamiento y mayor grado de fibrosis en la TC en pacientes con anti-Jo-1 y anti-Ro/SSA que en aquellos con anti-Jo-1 sin anti-Ro/SSA,^{68,69} aunque no se ha demostrado una diferencia en la supervivencia en lo que respecta a la neumopatía como causa de mortalidad.⁷²

Se han descrito diferentes patrones histológicos en la EPI del SAS: NOC (neumonía organizada criptogénica), NINE (neumonía intersticial no específica), NIU (neumonía intersticial usual) –patrón equiparado a la fibrosis pulmonar idiopática- e incluso DAD (daño alveolar difuso). Estos patrones histológicos pueden relacionarse hasta cierto punto con los hallazgos en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR),¹⁰⁰ aunque en ocasiones es necesaria la biopsia pulmonar para llegar a un diagnóstico definitivo. La NINE y el DAD parecen presentar un peor pronóstico y son habitualmente resistentes a la terapia inmunodepresora.¹⁰¹ Sin embargo, en otros estudios no se ha demostrado una clara diferencia entre el subtipo histológico y la mortalidad a 5 años.²⁷ El estado de fibrosis pulmonar podría ser la fase final de todas estas formas histológicas. No está clara la causa de estas diferentes formas de EPI, que a su vez no son específicas del SAS ni de las MMII, aunque podrían deberse a mecanismos fisiopatológicos diferentes aún por determinar.

4.7. Otros síntomas

4.7.1 Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HTAP) aislada puede ocurrir en diferentes enfermedades autoinmunes, principalmente en la esclerodermia,¹⁰² aunque también en la EMTC y en el LES, si bien por mecanismos patogénicos diferentes.¹⁰³ En pacientes con neumopatía avanzada e hipoxemia se puede desarrollar también una forma de HTAP, pero en este caso secundaria a dichas alteraciones.

La HTAP aislada es rara en las MII, hay pocos casos descritos.¹⁰⁴ Varias publicaciones describen la presencia de HTAP en pacientes con SAS, con anti-Jo-1 y anti-PL-12.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ En una serie de pacientes con anti-PL-12, nueve pacientes (29%) presentaban signos ecocardiográficos de HTAP.⁷⁷ Es importante destacar que en todos los casos existía una EPI previa, por lo que es difícil atribuir la presencia de la HTAP a una vasculopatía subyacente, siendo lo más probable que se deba a la neumonitis intersticial y/o la hipoxemia que esta genera. Algunos autores sugieren que existe una afectación vascular desproporcionada a la afectación pulmonar,

incluso tras el estudio anatomopatológico de la vasculatura,¹⁰⁵ sugiriendo una HTAP independiente de la neumopatía. Pese a ello son muy pocos los casos descritos, por lo que esta situación es compleja y hacen falta más datos para llegar a una conclusión. En estos casos, y de forma análoga a lo que ocurre en la esclerodermia, una DLCO (difusión mediante el coeficiente de transferencia de oxígeno) más baja que la CVF (capacidad vital forzada) y un cociente entre ambos (CVF/DLCO) superior a 1,8 apoyarían el diagnóstico de HTAP independiente de la EPI.¹⁰³

4.7.2. Pericarditis

La inflamación de las serosas es frecuente en las enfermedades autoinmunes, en forma de pleuritis y pericarditis, como ocurre en el LES. Aunque no es típica, la afectación pericárdica puede llegar a ser del 10% en las MII,¹⁰⁹ y se han comunicado varios casos de pericarditis en pacientes con SAS, incluso con taponamiento pericárdico en alguno de ellos.^{75, 110, 111} Pese a ello, se desconoce la frecuencia real de pericarditis en pacientes con SAS, dado que muchos episodios pueden cursar de manera asintomática, en forma de derrame pericárdico leve.

5. CANCER Y SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA

Las MII se asocian a un mayor riesgo de neoplasia, en especial la DM, y con mayor incidencia durante un periodo de 3 años antes o después del diagnóstico de la miositis. Estudios poblacionales muestran una incidencia de cáncer en pacientes con miositis en torno al 9-42%.^{112, 113} En nuestro medio, un estudio de 85 pacientes con MII demostró una prevalencia de cáncer asociado a miositis del 19%.¹²

Respecto a la relación entre SAS y cáncer los resultados son contradictorios. En pequeñas series de casos se ha descrito una prevalencia de cáncer de 4-13% en estos pacientes,^{76, 114, 115} y en una revisión reciente *Castañeda et al* describen 4 casos de pacientes con anti-Jo-1 y neoplasias sólidas (adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de pulmón, melanoma y hepatocarcinoma) de una serie de 28 pacientes con SAS (14%).¹¹⁶ Cabe destacar que el paciente con hepatocarcinoma presentaba una cirrosis asociada a VHC. En un estudio de *Marie et al*, de una serie de 36 pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 y anti-Ro52, se observó un 19,4% de neoplasias (4DM, 3PM), en un periodo de dos años antes y 11 meses después del diagnóstico del SAS.⁷² En este mismo estudio, los pacientes con anti-Jo-1 sin anti-Ro52 presentaron una menor incidencia de neoplasias, por lo que los autores sugieren que la coexistencia de ambos anticuerpos confiere un mayor riesgo de cáncer. Sin embargo, otros trabajos describen una incidencia de cáncer en pacientes con AAS similar a la de la población general¹¹⁷ e incluso una menor tasa de neoplasia en pacientes con MII con AAS respecto a los que presentaban negatividad para estos anticuerpos.¹¹⁸

El único anticuerpo que ha demostrado una clara asociación con neoplasia en pacientes afectos de MII es el anti-p155 (anti-TIF1 γ) y su presencia se acompaña en general de negatividad frente a AAS.¹¹⁹

Dada la controversia existente, creemos interesante aportar nuestra experiencia en este tema.

6. DIAGNÓSTICO

Es importante tener un alto grado de sospecha clínica para el diagnóstico del SAS, ya que las distintas manifestaciones que conforman el síndrome pueden aparecer aisladas, dificultando el diagnóstico.

Existen diversas técnicas para la detección en suero de los AAS. La técnica de ELISA (ensayo de inmunoabsorción asociado a enzimas) es una técnica sencilla y muy sensible, aunque puede presentar tanto falsos positivos como algún falso negativo. La prueba de referencia se considera que es la inmunoprecipitación (IP) de RNA y proteínas, que permite detectar la presencia de todos los AAS conocidos, e incluso permitiría detectar nuevas antisintetasas, pero su coste y dificultad hace que sólo se pueda llevar a cabo en laboratorios de referencia. Recientemente se ha comercializado una tira reactiva (Myositis Profile Euroline®, Euroimmun, Lübeck, Germany),¹²⁰ que se basa en la identificación del anticuerpo específico frente a proteínas recombinantes que incluyen Jo-1, PL-7, PL-12, EJ y OJ mediante un blot en línea. Esta técnica ha demostrado ser casi tan específica como la IP,¹²¹ permitiendo detectar los anticuerpos de manera rápida y sencilla, aunque al igual que el ELISA puede presentar tanto falsos positivos como algún falso negativo.

Es importante destacar que la negatividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) no descarta la presencia de AAS, ya que se trata de un antígeno que presenta una fluorescencia citoplasmática, por lo que los ANA no son un buen método de despistaje en este síndrome.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento del SAS dependerá de los síntomas y la afectación que presente en los diferentes órganos o sistemas. En el caso de la afectación muscular, la terapia inmunodepresora sería superponible a la utilizada en pacientes con MII sin AAS. Dada la rareza de las MII existen muy pocos estudios bien diseñados que demuestren la eficacia de diferentes fármacos. Sólo hay un estudio que compara la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) frente a placebo, que muestra su eficacia respecto a la fuerza muscular.¹²² Otros cuatro estudios de diferentes tratamientos (plasmaféresis, leucoaféresis, eculizumab, infliximab o azatioprina) frente a placebo no muestran diferencias.¹²³ De los cuatro estudios que comparan dos inmunodepresores (azatioprina vs metotrexato, ciclosporina vs metotrexato, metotrexato intramuscular vs oral y azatioprina) en ninguno se objetivan diferencias significativas.¹²³ Recientemente se ha publicado un estudio piloto, randomizado, de placebo frente a etanercept en pacientes con DM, que tampoco muestra diferencias en la capacidad funcional.¹²⁴ En el caso de las miositis refractarias a tratamiento glucocorticoideo e inmunodepresor, el tratamiento con rituximab (inicial o tardío -8 semanas-), no muestra diferencias entre los dos grupos, aunque sí sugiere una mejoría general en todos ellos.¹²⁵

Respecto al tratamiento del SAS, dado que la afectación predominante es la pulmonar en forma de EPI, la mayoría de las publicaciones se centran en el tratamiento de la misma. Inicialmente se ha tratado con los fármacos clásicos usados en otras EPI como la escleremia, con ciclofosfamida intravenosa y pulsos de glucocorticoides (GC),¹²⁶ pese a que no existe evidencia científica de su eficacia. Pero en los últimos años, a raíz de varias publicaciones de series de casos, parecen observarse beneficios, en forma de mejoría o estabilización, en las neumopatías de pacientes con SAS tratados con inhibidores de la calcineurina, principalmente tacrólimus, y en menor medida ciclosporina.¹²⁷⁻¹²⁹ Tacrólimus y ciclosporina son agentes que actúan mediante la inhibición de células T, y dado que en la patogenia del SAS parece involucrarse este tipo de inmunidad,¹³⁰ ello podría explicar la mejoría de estos pacientes. Solo la práctica de ensayos clínicos controlados que demuestren la utilidad de estos fármacos de forma concluyente puede establecer una indicación formal basada en la evidencia para el tratamiento de la EPI en el SAS, lo que de confirmarse representaría un beneficio indudable para estos pacientes.

En sujetos con EPI refractaria al tratamiento o rápidamente progresiva, varias publicaciones apoyan el uso de agentes biológicos como el rituximab como terapias de rescate, con beneficio en algunos casos.^{131, 132}

8. PRONÓSTICO

La historia natural del SAS es poco conocida, no hay series prospectivas que analicen la supervivencia de estos pacientes. Como ocurre en el caso de las MII, las causas más frecuentes de mortalidad parecen ser la progresión de la enfermedad pulmonar, las neoplasias y las infecciones.^{72,74,76,114,133} Se ha sugerido también que el tipo de anticuerpo podría marcar el pronóstico.¹³⁴ En un estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con SAS, se objetivó que aquellos con positividad para anti-PL-7 y anti-PL-12 presentaron una menor supervivencia que los pacientes con anti-Jo-1.¹¹⁸ Asimismo, la asociación anti-Jo-1 y anti-Ro52 parece tener peor pronóstico y una menor supervivencia.⁷² El inicio agudo de la neumopatía intersticial de forma rápidamente progresiva también parece influir en una mayor mortalidad.⁵⁵ En esta tesis se analizará también la supervivencia y el pronóstico de una amplia serie de pacientes con SAS.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Esta Tesis Doctoral no pretende resolver los numerosos interrogantes que acompañan al SAS, pero si aportar algo más de información al conocimiento de este síndrome

profundizando sobre determinados aspectos de la etiopatogenia, curso y manifestaciones clínicas, así como de su pronóstico y respuesta al tratamiento.

Así pues, los OBJETIVOS planteados intentarán dar respuesta a las siguientes preguntas:

1. ¿Desempeña la exposición a agentes ambientales inhalados en el ámbito laboral algún papel en la etiopatogenia del síndrome?
2. ¿Es diferente la expresión clínica del SAS en función del tipo de anticuerpo?
3. ¿Cuál es la relación entre SAS y cáncer? ¿Constituye el SAS un síndrome paraneoplásico?
4. ¿Cuál es el curso clínico de la enfermedad pulmonar intersticial?
5. ¿Son los inhibidores de la calcineurina una buena opción terapéutica en el tratamiento de la neumonía intersticial del SAS?
6. ¿Cuál es la supervivencia y la historia natural del SAS?

III. PACIENTES, MÉTODOS Y RESULTADOS

Esta tesis doctoral está compuesta por cuatro estudios independientes:

ESTUDIO 1:

Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa en una Cohorte Histórica de Pacientes con Miopatía Inflamatoria Idiopática.

ESTUDIO 2:

Exposición Ocupacional en Pacientes con Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa.

ESTUDIO 3:

Inhibidores de la Calcineurina en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa.

ESTUDIO 4:

Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa Anti-PL-7 (Anti-Treonil-tRNA sintetasa). Estudio Multicéntrico de una Cohorte Europea (EUMYONET).

Todos los estudios derivan de una misma cohorte de pacientes, y se ha utilizado la misma metodología para el diagnóstico del síndrome, la descripción de las características clínicas, la detección de autoanticuerpos y para valorar la evolución de la EPI. Por ello, se describirá inicialmente esta metodología de manera conjunta. Posteriormente, en cada estudio se precisará el análisis estadístico y la metodología específica (si la hubiera), junto a los resultados correspondientes.

METODOLOGÍA GENERAL

1. Población a estudio

En este trabajo retrospectivo se incluyeron pacientes con SAS diagnosticados en el Hospital General Vall d'Hebrón de Barcelona entre los años 1983 y 2011. Estos pacientes se extrajeron de una cohorte histórica de 179 pacientes diagnosticados de MII o remitidos a nuestras consultas con la sospecha de SAS. Se realizó una recogida de datos del historial clínico de los pacientes que incluía características clínicas, datos demográficos, fecha de inicio de enfermedad, síntoma de inicio, fecha del diagnóstico, hábito tabáquico, pruebas serológicas, exploraciones complementarias y tratamientos realizados.

Respecto al Estudio 4, “Síndrome por anticuerpos antisintetasa anti-PL-7. Estudio multicéntrico de una cohorte europea (EUMYONET)”, se incluyeron pacientes con síndrome antisintetasa anti-PL-7 de diferentes hospitales universitarios de Europa, como se detallará en la metodología del estudio correspondiente.

Todos los pacientes incluidos en los diferentes estudios de esta tesis doctoral dieron su consentimiento verbal para el registro y la utilización de sus datos clínicos, serológicos y demográficos con fines de investigación. El estudio general fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro [PR (AG) 112/2009] y [PR (AG) 102/2011].

2. Diagnóstico del síndrome por anticuerpos antisintetasa

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que presentaron un AAS (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ) y al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas: MII, EPI, artritis, fiebre, fenómeno de Raynaud o “manos de mecánico”.

3. Características clínicas

3.1. Miopatía inflamatoria idiopática.

El diagnóstico de PM o DM se realizó a partir de los criterios de Bohan y Peter.^{1,2} Sólo se incluyeron aquellos pacientes que cumplían criterios de miopatía definitiva o probable. En el caso de la DM amiopática, se utilizó la definición de Sontheimer.¹³⁵

3.2. Enfermedad pulmonar intersticial

La neumopatía intersticial se definió según criterios radiológicos, funcionales y/o anatomopatológicos. La exploración radiológica se realizó mediante radiografía simple de tórax y TCAR, definiendo la EPI con la presencia de signos de engrosamiento septal, fibrosis intersticial, bronquiectasias por tracción y/o áreas en “vidrio deslustrado”.¹³⁶ Las espirometrías se realizaron utilizando el MasterLab Pro lung function measurement system (Jaeger GmbH, Wuerzburg, Germany). Los valores de referencia fueron aquellos propuestos por Roca¹³⁷ para la población mediterránea, siendo indicativos de restricción aquellos con valores de capacidad vital forzada (CVF) <80%, volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEMS1) <70% y/o difusión mediante el coeficiente de transferencia de oxígeno (DLCO) <75% -este último mediante el método de respiración única, *single-breath*-. Se recogieron los resultados de la fibrobroncoscopia, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial en los casos realizados, con el diagnóstico histológico correspondiente (en forma de NINE, NIU y NOC). Se consideró que la EPI apareció antes de la miositis si se diagnosticó antes de 3 meses de la afectación muscular, y después si ocurrió tras más de 3 meses.

3.3. Neoplasia

Se recogieron las neoplasias de cualquier tipo presentadas en cualquier momento de la enfermedad. Se clasificaron como paraneoplásicas aquellos casos en los que la neoplasia apareció en los 3 años anteriores o posteriores al diagnóstico de la miopatía inflamatoria.¹³⁸

4. Evolución de la enfermedad pulmonar intersticial

Se recogieron pruebas de función respiratoria, la primera y última disponible, con al menos 12 meses de diferencia, con un máximo de 5 pruebas por paciente determinando los valores de CVF (absolutos y porcentaje).

La mejoría de la afectación pulmonar tras el tratamiento se definió por el aumento $\geq 10\%$ del porcentaje de la CVF respecto a la cifra basal. La estabilización se consideró por cambios en la CVF $< 10\%$, y el empeoramiento se definió por la disminución de la CVF $\geq 10\%$, en ausencia de otras causas que lo justificaran.^{136,139}

5. Detección de autoanticuerpos y tipificación de HLA

La detección de AAS y de otros autoanticuerpos asociados y específicos de miositis (anti-PM/Scl, -Ku, -SRP, -Mi2, -Jo-1, -PL-7, -PL-12, -EJ y -OJ) se realizó mediante inmunoblot en papel (Myositis Profile Euroline®, Euroimmun, Lübeck, Germany).¹²⁰ Así mismo se practicó estudio por IP de RNA y proteínas a partir de extractos celulares de células HeLa en todos los casos, lo que permitió confirmar los diferentes AAS.¹⁰ Sólo se incluyeron pacientes en los que se confirmó la presencia del AAS con al menos dos técnicas de laboratorio, siendo una de ellas siempre la IP, y la otra ELISA o inmunoblot. Se realizó estudio de ANA por inmunofluorescencia utilizando células HEP-2 y de los anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo (Ro, La, RNP, Sm) mediante inmunoblot en línea (Euroline®). El tipaje de los alelos HLA de clase II (DRB1) se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos.¹⁰

6. Tratamientos realizados

Se recogieron aquellos tratamientos realizados durante al menos tres meses consecutivos. El cambio de tratamiento se debió a ausencia de eficacia o aparición de efectos secundarios.

7. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el software SPSS versión 13.0 (SPSS, Chicago, IL). En los estudios que fue posible se utilizó la guía STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) con la intención de mejorar la calidad de los resultados obtenidos en estudios observacionales.¹⁴⁰

A continuación se expondrán por separado cada uno de los estudios.

ESTUDIO 1

**Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa en una
Cohorte Histórica de Pacientes con Miopatía
Inflamatoria Idiopática**

ESTUDIO 1

<p style="text-align: center;">SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA EN UNA COHORTE HISTÓRICA DE PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA</p>

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y el seguimiento de una cohorte de 59 pacientes con SAS, otorgando especial atención a la EPI por su relevancia en la morbi-mortalidad del síndrome. Se analizarán las manifestaciones clínicas, analíticas y funcionales tanto de la serie global como dependiendo del tipo de AAS, y se realizará un estudio de supervivencia para determinar la historia natural del síndrome. Se intentará además describir los factores pronósticos que puedan estar asociados a la supervivencia. Finalmente se realizará además una revisión bibliográfica de las series de pacientes con SAS publicadas hasta la fecha.

1. Metodología

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra para la detección de valores extremos o erróneos y para la descripción de las variables, mediante el cálculo de las proporciones (y recuento) en el caso de las variables discretas y de las medianas (rango intercuartílico) en el caso de las variables continuas.

Se estudiaron las relaciones entre las variables independientes mediante la prueba de Chi al cuadrado o del test exacto de Fisher (en el caso de las variables independiente discretas) y de la prueba de U de Mann-Whitney (en el caso de las variables independientes continuas), con un punto de corte para la significación estadística (p) de 0,05 para ambas.

Se analizó la supervivencia de los pacientes de la cohorte a lo largo de 10 años de seguimiento, utilizando las tablas de supervivencia y tablas de Kaplan-Meier,

siempre que se cumplieran los supuestos necesarios. Se comparó la supervivencia de los grupos estudiados mediante el test del log rank. En caso necesario, se presentaron los gráficos de supervivencia. La realizó la estimación de la SMR (standardized mortality ratio) utilizando las tasas específicas de mortalidad por grupos de edad de Cataluña de 2010.¹⁴¹

Se comparó la supervivencia de la serie con un grupo de pacientes diagnosticados de MII (mediante los criterios de Bohan y Peter descritos previamente), con negatividad para anticuerpos antisintetasa. Estos pacientes, 121 en total, proceden de una cohorte histórica de pacientes con MII del mismo centro (Hospital General Vall d'Hebrón, Barcelona).

En un análisis posterior se realizó una revisión de la bibliografía médica, mediante una búsqueda en la base de datos PubMed (National Library of Medicine, Bethesda, MD) para artículos publicados hasta junio 2012, utilizando las siguientes palabras clave: “antisynthetase syndrome”, “anti-aminoacyl tRNA synthetase”, “anti-Jo-1”, “anti-histidyl tRNA synthetase”, “anti-PL-7”, “anti-threonyl tRNA synthetase”, “anti-PL-12”, “anti-alanyl tRNA synthetase”, “anti-EJ”, “anti-glycyl tRNA synthetase”, “anti-OJ”, “anti-isoleucyl tRNA synthetase”, “anti-KS”, “anti-asparaginyl tRNA synthetase”, “anti-YRS”, “anti-tyrosyl tRNA synthetase”, “anti-Zo”, “anti-phenylalanyl tRNA synthetase”. Se escogieron aquellos trabajos en los que se describían las características clínicas de pacientes con anticuerpos antisintetasa.

2. Resultados

2.1. Manifestaciones clínicas generales

De la cohorte de 179 pacientes con MII se diagnosticaron 59 pacientes con SAS, 40 mujeres (67,8%) y 19 varones (32,2%). De ellos 48 mostraron positividad para el anticuerpo anti-Jo-1 (81,4%), 5 para anti-PL-7, 3 anti-PL-12, 2 anti-EJ y 1 anti-OJ. La mediana de edad de aparición de los síntomas fue 45 años (IQR: 33-57), con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 47 (IQR: 36-60). Veintinueve pacientes eran o habían sido fumadores, y 26 de ellos nunca habían fumado (44,1%); en 4 casos no se pudo recoger esta información. De los 59 pacientes, 21 de ellos presentaban criterios de PM (35,9%), 26 pacientes tenían DM (44,1%), 1 cumplía criterios de ADM (1,7%) y 11 pacientes (18,6%) no presentaron miositis. Los síntomas más frecuentes fueron la artritis y la EPI, objetivados en 50 pacientes respectivamente (84,7%), seguido de miositis (81,4%), “manos de mecánico” (42,4%), fenómeno de Raynaud (39%) y fiebre (28,8%). Ocho pacientes presentaron derrame pericárdico, sin otras causas que lo justificaran. Las características clínicas se recogen en la Tabla 6.

El primer síntoma fue la artritis en 37,3% de los casos, lo que llevó al diagnóstico erróneo de artritis reumatoide en 4 pacientes (un 8% de todas las artritis), seguido de disnea (22%) y debilidad muscular (22%). Se practicó una capilaroscopia en 41 pacientes, de los cuales 33 presentaron alteraciones (80,5%). La mediana de seguimiento fue de 71 meses (IQR: 26,5-135). Las diferentes manifestaciones clínicas en función del tipo de AAS se recogen en la Tabla 7.

Tabla 6. Características clínicas de los 59 pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa

<i>Características clínicas</i>	<i>Pacientes, n (%)</i>
Miositis	48 (81,4)
Polimiositis	21 (35,9)
Dermatomiositis	26 (44,1)
Dermatomiositis amiopática	1 (1,7)
Artritis	50 (84,7)
Artropatía Jaccoud	4 (6,8)
EPI	50 (84,7)
Manos de mecánico	25 (42,4)
Fenómeno de Raynaud	23 (39)
Fiebre	17 (28,8)
Calcinosis	9 (15,3)
Derrame pericárdico	8 (16,7)*
Taponamiento cardíaco	2 (3,4)
Alteraciones tiroideas	4 (6,8)
Enfermedad de Graves	2 (3,4)
Tiroiditis de Hashimoto	1 (1,7)
Hipotiroidismo	1 (1,7)
Síndrome nefrótico ⁰	4 (6,8)
HTAP [#]	5 (10,6)*
Síndrome seco	8 (13,6)
Síndrome de Sjögren	1 (1,7)
Alteraciones digestivas [§]	16 (27,1)
Infección por VHC	3 (5,1)
Trombosis venosa profunda	2 (3,4)
Cirrosis biliar primaria	1 (1,7)
Púrpura trombocitopénica idiopática	1 (1,7)

EPI: enfermedad pulmonar intersticial. VHC: virus Hepatitis C. ⁰una biopsia fue compatible con glomerulonefritis mesangial proliferativa; otra biopsia fue normal; en los otros dos casos no se realizó por mejoría con tratamiento glucocorticoideo e inmunodepresor (ciclosporina). [#]demostrada ecocardiográficamente, confirmada por cateterismo en un caso. [§]clínica de disfagia y/o pirosis. 15 de ellos con manometría alterada. *porcentaje válido.

Tabla 7. Clínica según el tipo de autoanticuerpo, n (%)

<i>Características clínicas</i>	<i>Anti-Jo-1</i> <i>n=48</i>	<i>Anti-PL-7</i> <i>n=5</i>	<i>Anti-PL-12</i> <i>n=3</i>	<i>Anti-EJ</i> <i>n=2</i>	<i>Anti-OJ</i> <i>n=1</i>
Miositis	41 (85,4) (23 DM, 18 PM)	5 (100) (3 DM, 1 PM, 1 ADM)	0	1 (50) (PM)	1 (100) (PM)
EPI	41 (85,4)	4 (80)	3 (100)	1 (50)	1 (100)
Artritis	44 (91,7)	4 (80)	1 (33,3)	1 (50)	0
FR	18 (37,5)	2 (40)	2 (66,6)	1 (50)	0
Fiebre	13 (27)	2 (40)	1 (33,3)	0	1 (100)
MM	21 (43,8)	3 (60)	0	0	1 (100)
Pericarditis	3 (6,3)	5 (100)	0	0	0
HTAP	4 (8,3)	1 (20)	0	0	0

ADM: dermatomiositis amiopática; DM: dermatomiositis; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; FR: fenómeno de Raynaud; HTAP: hipertensión arterial pulmonar; MM: “manos de mecánico”; PM: polimiositis.

Cinco pacientes presentaron datos ecocardiográficos de HTAP (PAPs > 40 mm Hg en reposo), aunque sólo se confirmó en un caso mediante cateterismo derecho (PAP media > 25 mmHg en reposo). Todos ellos presentaban en ese momento datos de EPI grave y en ninguno el cociente CFV/DLCO fue sugestivo de HTAP vascular primaria.

En 5 pacientes (8,5%) se detectó la presencia de una neoplasia, 3 de las cuales se catalogaron como paraneoplásicas (\pm 3 años del diagnóstico de la enfermedad). En la Tabla 8 se resumen el tipo de neoplasia, las características de los pacientes y el tiempo de aparición respecto al SAS. Once pacientes fallecieron durante el seguimiento (mortalidad acumulada 19,6%): 3 por causas infecciosas, 1 neoplásica, 3 por complicaciones asociadas al SAS (2 de ellos por evolución de la EPI) y 4 por otras causas (Tabla 9). Ocho pacientes se perdieron en el seguimiento (13,6%).

Tabla 8. Cáncer y síndrome por anticuerpos antisintetasa

<i>Tipo de neoplasia</i>	<i>Tiempo de aparición respecto al diagnóstico del SAS</i>	<i>Anticuerpo antisintetasa</i>	<i>Clínica</i>
Carcinoma de mama	1 año después	Anti-Jo-1	EPI + AR + MM
Linfoma MALT de parótida	9 años después	Anti-Jo-1	DM + AR + MM
Linfoma no-Hodking asociado a VEB	5 años después	Anti-Jo-1	DM + EPI + AR + FR
Hepatocarcinoma (en paciente con VHC)	a la vez	Anti-Jo-1	DM
Adenocarcinoma de pulmón	1 año después	Anti-Jo-1	EPI + AR

AR: artritis; DM: dermatomiositis; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; FR: fenómeno de Raynaud; MM: “manos de mecánico”; SAS: síndrome por anticuerpos antisintetasa; VEB: virus Epstein-Barr; VHC: virus Hepatitis C.

Tabla 9. Causas de mortalidad.

<i>Causa muerte</i>	<i>Pacientes, n</i>	<i>Sexo</i>	<i>Anticuerpo antisintetasa</i>	<i>Edad al diagnóstico del SAS</i>	<i>Edad al fallecimiento</i>
Infección					
Sepsis por <i>Salmonella spp</i>	1	M	Anti-PL-7	65	69
Neumonía	1	M	Anti-Jo-1	73	81
Absceso pulmonar	1	V	Anti-Jo-1	76	77
Neoplasia					
Linfoma no-Hodking asociado a VEB	1	M	Anti-Jo-1	56	60
Complicaciones del SAS					
HTAP	1	M	Anti-Jo-1	83	83
EPI	2	M	Anti-Jo-1	50	53
		V	Anti-Jo-1	25	51
Otras causas					
IM	1	M	Anti-PL-7	46	51
Colitis isquémica	1	V	Anti-Jo-1	78	82
Broncoaspiración	1	M	Anti-Jo-1	68	78
Demencia	1	M	Anti-Jo-1	68	70

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HTAP: hipertensión arterial pulmonar; IM: infarto de miocardio; M: mujer; SAS: síndrome por anticuerpos antisintetasa; V: varón; VEB: virus Epstein-Barr.

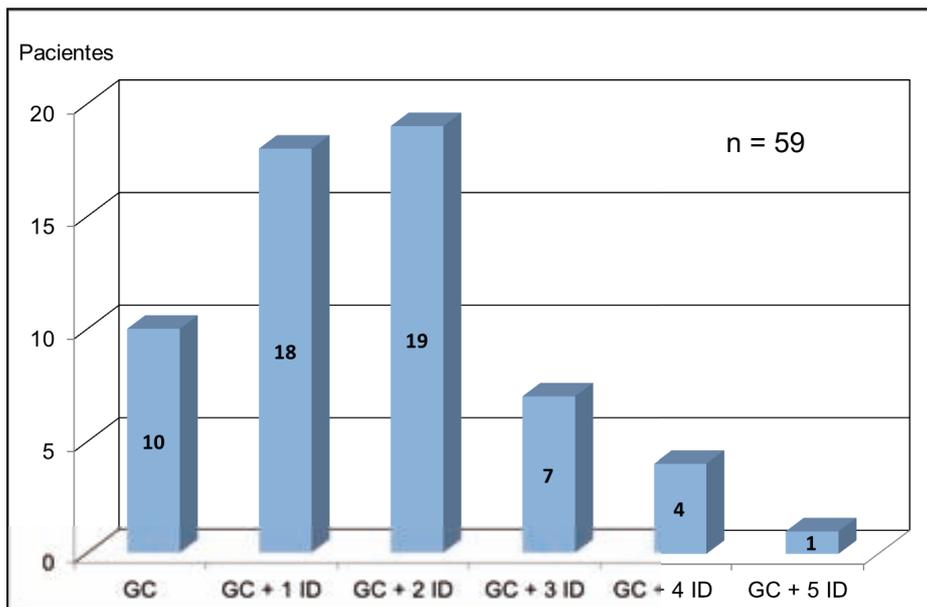
2.2. Perfil de autoanticuerpos y HLA

Veintiocho pacientes presentaron anticuerpos antinucleares con un título igual o mayor a 1/160; en el resto de la muestra a estudio (algo más de la mitad, 52%) los anticuerpos antinucleares fueron negativos. Veinte pacientes presentaron anti-Ro60, 28 pacientes anti-Ro52 (aunque en 14 no se pudo determinar) y 12 de ellos ambos (Ro60 y Ro52). En ningún paciente se detectaron otros anticuerpos específicos de miositis. En 49 pacientes se pudo determinar el HLA, y el DRB1*03 fue el alelo más frecuente (68,1%).

2.3. Tratamientos realizados

Todos los pacientes realizaron en algún momento tratamiento con glucocorticoides (GC) (100%). El tratamiento sólo con GC fue suficiente para el control de la enfermedad en el 17% de los casos. En el resto de pacientes se necesitó además al menos un inmunodepresor (ID). Globalmente cerca de la mitad de los pacientes de la cohorte (47%) requirieron únicamente el uso de GC o GC y un ID para el control de la enfermedad. Quince pacientes (25,4%) precisaron como terapia adyuvante la administración de IGIV. Estos datos se recogen en las figuras 5 y 6

Figura 5. Tratamientos realizados

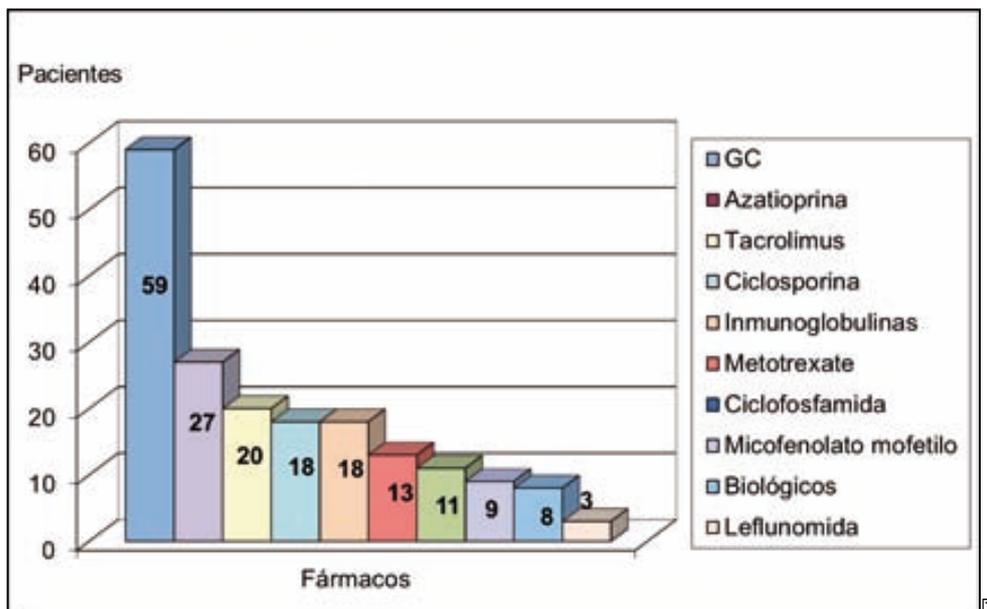


GC: glucocorticoides; ID: inmunodepresores.

Ante la refractariedad al tratamiento glucocorticoideo e inmunodepresor, 8 pacientes requirieron tratamiento con agentes biológicos (infiximab, rituximab, etanercept, adalimumab). De éstos, en 4 casos la principal causa que motivó la terapia biológica fue la artritis, en otros 3 la actividad global de la enfermedad (fiebre y debilidad muscular), y en un último la presencia de EPI.

?

Figura 6. Fármacos utilizados



?

2.4. Análisis comparativos

Los AAS no Jo-1 (45%), presentaron una mayor incidencia de derrame pericárdico en comparación con los anti-Jo-1 (6,3%) ($p=0,006$), probablemente a expensas de los casos anti-PL-7 positivo (100%) (Tabla 9). No hubo diferencias entre los pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 en relación a los anticuerpos no-Jo-1 en el resto de manifestaciones clínicas (artritis, miositis, EPI, fiebre, fenómeno de Raynaud y “manos de mecánico”). Los anticuerpos anti-Ro (Ro52 y Ro60) no se asociaron de manera significativa a ninguna de las manifestaciones clínicas.

Respecto al tratamiento, no se observaron diferencias clínicas que permitieran definir subgrupos respecto a pacientes que recibieron sólo GC frente a aquellos que

recibieron terapia biológica, o frente al resto (respecto a la edad de inicio, género, clínica, CVF al inicio).

2.5. Estudio de la enfermedad pulmonar intersticial

Características

Cincuenta pacientes de la cohorte (84,7%) presentaron EPI (Tabla 1). Respecto a los AAS, el 85,4% de paciente con anti-Jo-1 presentó EPI, 80% de anti-PL-7 y 100% de anti-PL-12 (Tabla 9). Los 3 pacientes con anti-PL-12 presentaron EPI sin miositis. Se detectó positividad para anti-Ro52 en 25 pacientes, y para anti-Ro60 en 15. En 9 casos ambos anticuerpos fueron positivos.

En 39 casos (66%) se diagnosticó EPI y miositis. De ellos, en 8 apareció antes la EPI, en 23 a la vez y en 8 después de la miositis. La mediana de tiempo entre la aparición de EPI y la posterior de miositis fue de 23 meses (IQR: 18-41). No se observaron diferencias en la clínica, tipo de anticuerpo y mortalidad entre los que presentaron EPI antes frente al resto, excepto únicamente en la mayor presencia de calcinosis en aquellos que presentaron EPI antes del diagnóstico de miositis ($p=0,04$).

En cuanto al tipo de presentación de la EPI, 2 pacientes debutaron de forma aguda (requiriendo ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos), 5 en forma de hallazgo radiológico y/o funcional asintomático y el resto (la mayoría, 43 pacientes) como sintomática (tos seca o disnea de esfuerzo).

Al diagnóstico de la EPI, la mediana de CVF fue de 68,6% (IQR: 57,5%-77,5%). No se observaron diferencias en las cifras iniciales de CVF en función del tipo de AAS que presentaban los pacientes.

El estudio anatomopatológico en 18 pacientes a los que se realizó biopsia transbronquial mostró los siguientes resultados: 3 tejido pulmonar normal, 6 NOC, 6 NINE, 2 NIU y 1 fibrosis.

Curso clínico y factores asociados al mismo

La mediana de seguimiento de los pacientes con neumopatía intersticial fue de 72 meses (IQR: 33-121). De los 50 pacientes, en 42 se pudo analizar la evolución mediante la

primera y última espirometría: 13 de ellos mejoraron, 13 se estabilizaron y 17 empeoraron. No se hallaron diferencias entre el grupo que mejoró frente al resto de pacientes respecto al tipo de AAS, presencia/ausencia de Ro/Ro52, clínica (fiebre, artritis, miositis, “manos de mecánico”, fenómeno de Raynaud), alelo HLA o HTAP. Sin embargo, la comparación del grupo que empeoró en relación al resto de pacientes de la cohorte, permitió observar un aumento de la mortalidad acumulativa en el primero ($p=0,005$), con una mayor proporción de HTAP ($p=0,002$). De estos 17 en los que empeoró el funcionalismo respiratorio, 9 (>50%) de ellos presentaron una mala evolución clínica: 3 fallecieron por evolución de la EPI (uno de ellos con HTAP grave, los 3 anti-Jo-1), 2 recibieron un trasplante pulmonar (los 2 anti-Jo-1) y uno estaba en lista de espera (anti-Jo-1), 2 requirieron oxígeno domiciliario (1 anti-OJ, 1 anti-Jo-1) y otra paciente desarrolló una EPI e HTAP grave (anti-Jo-1). En el grupo de 9 pacientes con mala evolución, se observó una mayor presencia de HTAP (22%) ($p=0,001$). No hubo diferencias en el resto de clínica (fiebre, artritis, miositis, fenómeno de Raynaud, tipo de anticuerpo, presencia o ausencia de anti-Ro52 o anti-Ro60).

Los valores iniciales de CVF no resultaron ser pronósticos de una posterior mejora, estabilización o empeoramiento a lo largo de la evolución de los pacientes de esta cohorte. La mortalidad acumulada a los 10 años por causa pulmonar fue del 5%, y la morbi-mortalidad acumulada a los 10 años por causa pulmonar (fallecimientos y mala evolución pulmonar –subgrupo descrito en el apartado anterior) fue del 15%.

Diferencias entre pacientes con/sin EPI

No se observaron diferencias significativas respecto a las manifestaciones clínicas (Raynaud, artritis, tipo de miositis, fiebre, manos de mecánico, tipo de anticuerpo antisintetasa o presencia/ausencia de anti-Ro52 o anti-Ro60) entre pacientes con miositis y EPI frente a aquellos con miositis sin EPI, ni tampoco entre pacientes con sólo EPI (sin miositis) frente al resto. No hubo diferencias respecto a la presencia alelo HLA DRB1*03 en pacientes con EPI vs en aquellos sin afectación pulmonar.

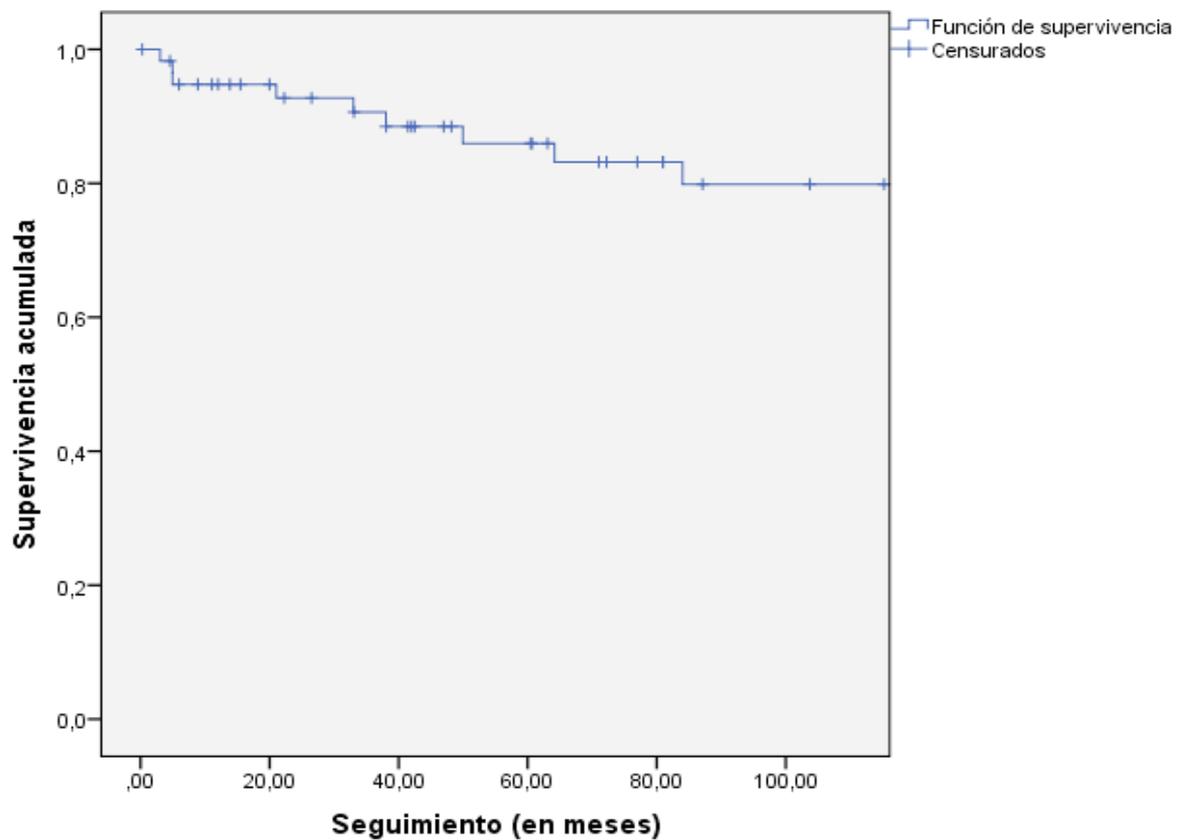
2.6. Supervivencia

La supervivencia de la serie global al año fue del 95%, a los 5 años del 83% y a los 10 años del 80% (Tabla 10 y Figura 7).

Tabla 10. Tabla de supervivencia

Estrato de duración (meses)	Fallecimientos	Supervivencia acumulada (%)
0-11	3	95%
12-60	5	83%
61-120	3	80%

Figura 7. Curva de supervivencia global de la serie de 59 pacientes



Analizando los diferentes subgrupos dentro de la serie, no se objetivaron diferencias en función de la presencia de anticuerpos antiRo, de forma global ni tampoco al analizarlo por separado (Ro52 o Ro60), ni del tipo de AAS estudiado (anti-Jo-1, anti-PL-12 o anti-PL-7 frente al resto de AAS). No se apreciaron diferencias en la supervivencia entre los pacientes con miositis que presentaban EPI frente a los que no la presentaban, ni en aquellos con EPI en función de la presencia o ausencia de MII. (Figuras 8 y 9).

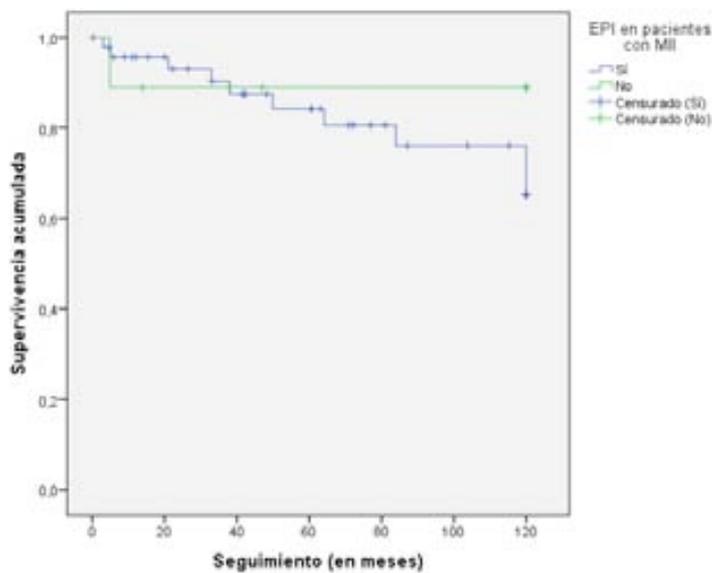


Figura 8. En los pacientes con MII, aquellos con EPI no presentaron una menor supervivencia que los pacientes sin ella ($p=0,4$).

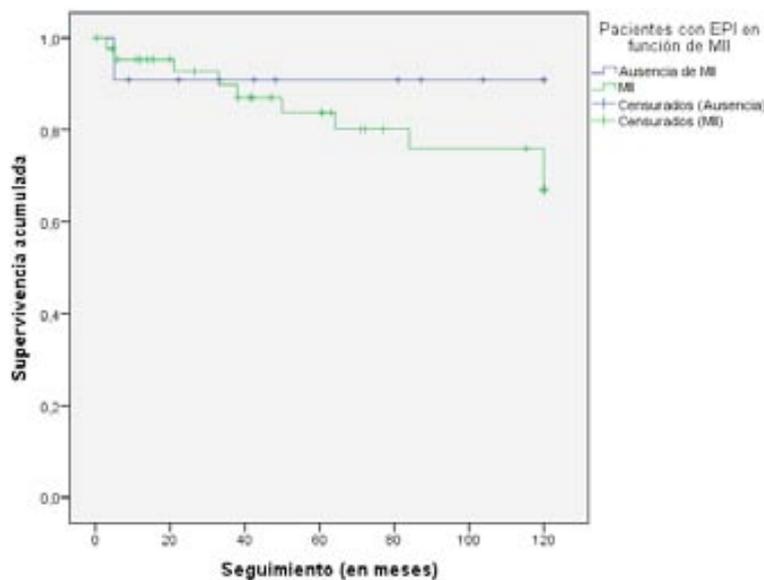
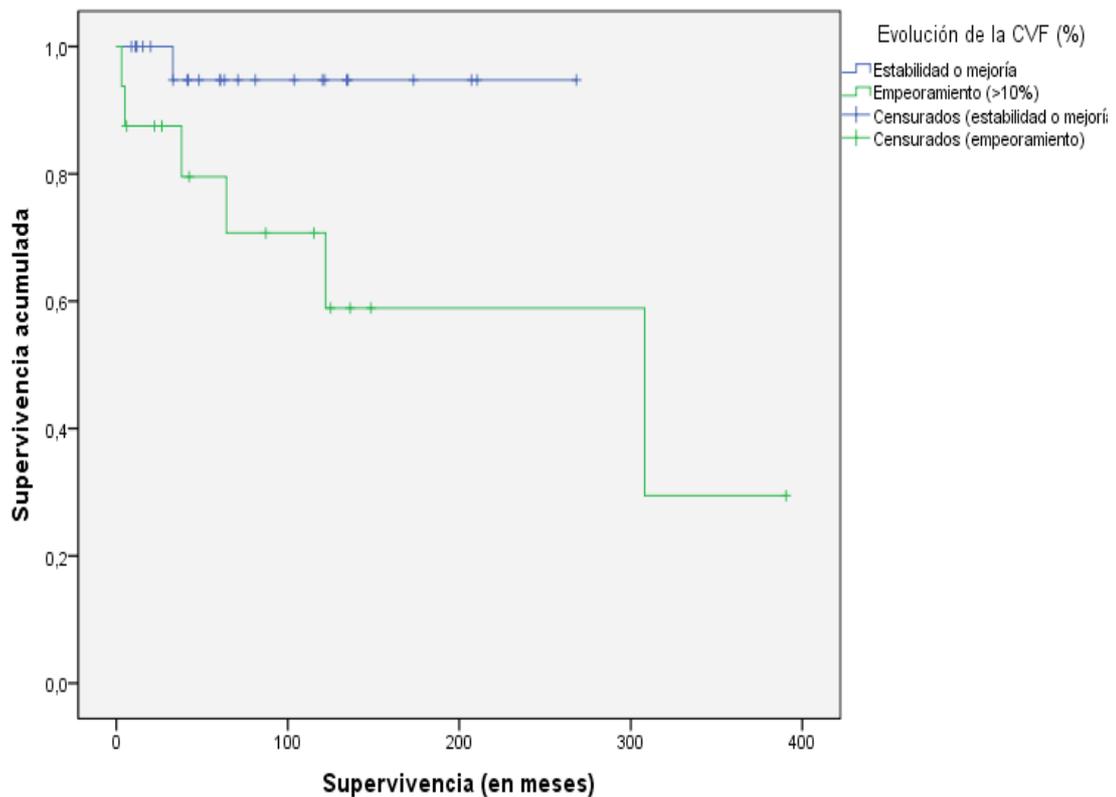


Figura 9. Los pacientes con EPI y miositis no presentaron una peor evolución frente al resto de pacientes (EPI sin miositis) ($p=0,4$).

Sin embargo, sí se observó una mayor supervivencia en aquellos pacientes en los que la función pulmonar se estabiliza y mejora frente a aquellos en los que empeora ($p=0,037$). Por tanto el empeoramiento $\geq 10\%$ de la CVF es de momento el único valor pronóstico y que condiciona una menor supervivencia en los pacientes con SAS y EPI (Figura 10).

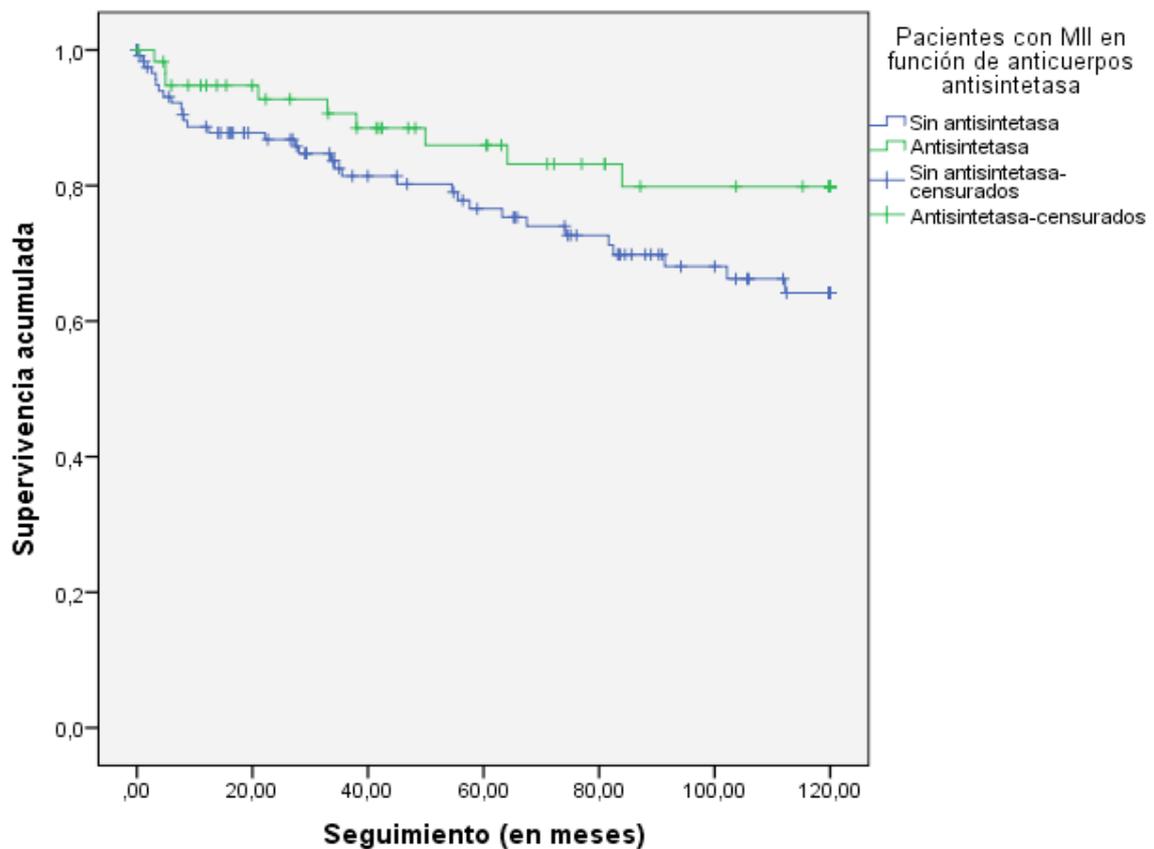
Figura 10. Se observó mayor supervivencia en aquellos pacientes en los que la capacidad vital forzada se estabiliza y mejora frente a aquellos en los que empeora $\geq 10\%$ ($p=0,037$).



La SMR de nuestra serie fue de 3,5 (IC 95%:1,6-6,7), es decir, que nuestra cohorte mostró un riesgo de mortalidad 2,7 veces superior al de la población general de Cataluña, ajustando las tasas por edad y sexo. Se analizó además la supervivencia y la SMR de una cohorte de pacientes del mismo centro, diagnosticados de MII pero con negatividad para anticuerpos antisintetasa. La SMR mostró un riesgo de mortalidad respecto a la población general del 2,6 (IC 95%:1,8-3,7),

Se comparó la supervivencia entre nuestra serie de 59 pacientes con SAS y los 121 pacientes con MII sin AAS, y aunque no existen diferencias estadísticamente significativas ellas ($p=0,088$), sí se intuye una peor supervivencia en el grupo de pacientes sin AAS (Figura 11).

Figura 11. Comparación de supervivencia entre la serie de pacientes con SAS y aquellos con MII sin AAS.



2.7. Revisión de la bibliografía médica

Incluyendo los 59 pacientes de nuestra serie, se recogieron en total 173 pacientes con positividad para anti-Jo-1 y 183 no Jo-1 (73 anti-PL-12, 72 anti-PL-7, 8 anti-EJ, 18 anti-OJ, 10 anti-KS y un anti-YRS y anti-Zo respectivamente). La frecuencia de las diferentes características clínicas se describen en la Tabla 11.

Al analizar las diferencias en las manifestaciones clínicas, se observó un mayor porcentaje de miositis (84% vs 64,5%, $p < 0,05$), artritis (85% vs 52%, $p < 0,05$) y “manos de mecánico” (20% vs 11%, $p < 0,05$) en aquellos con anti-Jo-1 frente a los no Jo-1. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la EPI, fenómeno de Raynaud o fiebre.

		Nº pacientes	Miositis	EPI	Artritis	Raynaud	“Manos mecánico”	Fiebre
Anti-Jo-1	Dugar ⁷⁴	37	26	26	31	10	7	15
	Vánca ⁶⁹	27	27	19	26	26	3	10
	Marguerie ²⁷	19	16	15	18	17	-	-
	Schmidt ⁷⁵	18	14	14	15	5	3	4
	Mileti ⁷⁶	15	13	14	5	0	1	-
	Hausmanowa ³⁵	9	9	8	9	4	0	9
	Labirua*	48	41	41	44	18	21	13
TODOS (%)	173	146 (84,4)	137 (79,2)	148 (85,5)	80 (46,2)	35 (20,2)	51 (29,5)	
Anti-PL-12	Kalluri ⁷⁷	31	16	28	18	20	5	14
	Hervier ⁷⁸	17	7	17	2	8	1	6
	Targoff/Arnett ⁷⁹	10	8	8	5	4	-	6
	Marguerie ²⁷	6	5	5	4	6	-	-
	Bunn ²²	6	4	4	4	4	-	-
	Labirua*	3	0	3	1	2	0	1
	TODOS (%)	73	40 (54,8)	65 (89)	34 (46,6)	44 (60,3)	6 (8,2)	27 (37)
Anti-PL-7*	Hervier ⁸⁰	12	6	12	4	1	4	8
	Sato ⁸¹	7	6	7	6	4	2	4
	Fisher ⁹⁶	7	3	7	-	-	-	-
	Yamasaki ⁸²	6	4	6	3	2	-	-
	Mathews ²¹	5	4	1	3	2	-	-
	Dugar ⁷⁴	4	3	2	1	2	1	1
	Marguerie ²⁷	4	3	3	4	4	-	-
	Targoff ¹⁴²	4	4	3	4	1	-	-
	Lega ¹⁴³	3	1	3	2	1	1	-
	Troyanov ¹³⁸	2	2	2	1	1	-	-
	Labirua PL-7**	18	18	10	12	11	5	10
	TODOS (%)	72	54 (75)	56 (77,8)	40 (55,6)	29 (40,3)	13 (18,1)	23 (31,9)
	Anti-EJ	Targoff ⁸³	6	6	5	5	4	-
Labirua*		2	1	1	1	1	0	0
TODOS (%)		8	7 (87,5)	6 (75)	6 (75)	5 (62,5)	0	0
Anti-OJ	Sato ⁸⁴	7	4	7	4	0	0	3
	Targoff ¹⁴⁴	9	8	8	6	1	-	-
	Noda ¹⁴⁵	1	1	1	1	0	1	1
	Labirua*	1	1	1	0	0	1	1
	TODOS (%)	18	14 (77,8)	17 (94,4)	11 (61,1)	1 (5,6)	2 (11,1)	5 (27,8)
Anti-KS	Hirakata ⁸⁵	8	2	7	4	1	1	0
	Okayasu ¹⁴⁶	2	0	2	0	0	0	0
	TODOS (%)	10	2 (20)	2 (20)	4 (40)	1 (10)	1 (10)	0
Anti-YRS	Asís ²⁵	1	-	-	-	-	-	-
Anti-Zo	Betteridge ²⁶	1	1	1	1	1	0	0

Tabla 11. Síndrome por anticuerpos antisintetasa. Series de casos publicadas hasta la fecha. *: Trabajo actual. **: Estudio 4.

ESTUDIO 2

Exposición Ocupacional en Pacientes con Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa

Ane Labirua-Iturburu, Albert Selva-O'Callaghan, Jan-Paul Zock, Ramon Orriols, Xavier Martínez-Gómez, Miquel Vilardell-Tarrés.

Clin Rheumatol, 2013. En revisión

ESTUDIO 2

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL EN PACIENTES CON SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA

El objetivo de este estudio es describir la exposición ocupacional de una cohorte de pacientes con SAS, analizar su asociación con la neumopatía intersticial y estudiar la evolución de la EPI en función del grado de exposición. Se comparará también el grado de exposición con un grupo control compuesto por pacientes con MII sin AAS.

1. Metodología

Se obtuvo información de la historia ocupacional mediante un cuestionario estructurado guiado por entrevistador. Se recogieron todos los trabajos, tipos de industria y fecha de inicio y finalización de todos aquellos trabajos realizados de manera consecutiva durante al menos un año y con un mínimo de 20 horas semanales. Se codificaron utilizando la versión española del sistema International Standard Classification of Occupations, 1988, (ISCO-88)¹⁴⁷ y posteriormente se estableció la exposición ocupacional a polvo biológico, mineral, y/o gases/humos mediante la matriz ALOHA (ALOHA Job Exposure Matriz).¹⁴⁸ Se clasificaron en 3 categorías: exposición alta, baja o nula. La exposición acumulada a cada uno de los tres agentes se determinó utilizando el número total de años que el individuo había permanecido en trabajos con la exposición asignada hasta el diagnóstico o inicio de los síntomas clínicos.

En el grupo control se incluyeron pacientes diagnosticados de MII con negatividad para AAS, diagnosticados en el mismo centro (Hospital General Vall d'Hebrón, Barcelona).

En el análisis estadístico la comparación entre pacientes expuestos y no expuestos, y entre los grupos de casos y controles se realizó mediante el test exacto de

Fisher y el test Mann-Whitney. La significación estadística se estableció a partir de un valor de p inferior a 0,05.

2. Resultados

Se realizó la encuesta a 32 pacientes con SAS (22 mujeres). La edad mediana fue de 42,7 años (IQR: 32,2-52,5) (Tabla 12). En 26 pacientes se detectó la presencia de anticuerpos anti-Jo-1, en 3 anti-PL-12 y en otros 3 anti-PL-7. Nueve de ellos presentaron PM, 15 DM, 1 ADM y en 7 pacientes se observó EPI sin miositis. Veintidós pacientes eran portadores del alelo HLA-DRB1*03.

Se observó una alta exposición ocupacional a polvo biológico, mineral y/o gases/humos en 11, 10 y 13 casos respectivamente (Tabla 13). Las ocupaciones laborales se resumen en la Tabla 13. Dieciséis pacientes (50%) habían estado expuestos en algún momento a altas dosis de alguno de los tres agentes analizados durante una mediana de tiempo de 8 años (IQR: 4-18), hasta el inicio de los síntomas. La EPI fue más frecuente en pacientes con alta exposición ocupacional: 15 pacientes con EPI de 16 expuestos vs 12 con EPI de 16 no expuestos (94% vs 75%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p=0,17$). No se encontró ninguna asociación entre la EPI aislada y alguno de los tres agentes. No se encontraron asociaciones significativas entre la presencia de artritis, “manos de mecánico”, fiebre, fenómeno de Raynaud, tipo de miositis, positividad para HLA-DRB1*03, tipo de anticuerpo antisintetasa y la alta exposición a alguno de estos tres agentes.

Se objetivó una mejoría mayor del 10% en la CVF durante el seguimiento en 61% de pacientes con alta exposición (8 de 13) y sólo en 23% (3 de 13) de aquellos con baja o nula exposición ($p=0,06$) (se perdieron en el seguimiento 3 pacientes de cada grupo).

Al comparar los 32 casos de SAS con un grupo control (32 pacientes con MII sin AAS), sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, presentando los primeros una mayor proporción de alta exposición a polvos/gases y humos ($p=0,02$). Aún ajustando por género (dada la mayor presencia de mujeres en el grupo control) se sigue observando esta diferencia ($p=0,04$) (Tabla 16).

Tabla 12. Características clínicas y epidemiológicas de 32 pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa.

Género Varón/Mujer	10 (31,3)/22 (68,7)
Edad mediana (IQR)	42,7 años (32,2-52,5)
Años trabajados hasta la aparición de clínica (mediana, IQR)	20,2 (8,6-35,5)
Tabaco	19 (59,4)
EPI	27 (84,4)
Miositis	25 (78,1)
DM	15 (46,8)
PM	9 (28,1)
ADM	1 (3,1)
Fiebre	9 (28,1)
Fenómeno de Raynaud	15 (46,8)
“Manos de mecánico”	18 (56,2)
HLA-DRB1*03	22 (68,7)

ADM: dermatomiositis amiopática. DM: dermatomiositis. EPI: enfermedad pulmonar intersticial. IQR: rango intercuartil. PM: polimiositis. Los datos están expresados en número (%), excepto otra indicación.

Tabla 13. Estadísticas descriptivas de la exposición ocupacional hasta la aparición de la clínica, n (%)

Variables	No exposición	Exposición baja	Exposición alta
Polvo biológico	12 (37,5)	9 (28,1)	11 (34,4)
Polvo mineral	14 (43,7)	8 (25)	10 (31,3)
Gases/humos	12 (37,5)	7 (21,9)	13 (40,6)
Polvos, gases y/o humos	9 (28,1)	7 (21,9)	16 (50)

Tabla 14. Las ocupaciones laborales más frecuentes, n (%)

Historia ocupacional completa (se incluyen 91 trabajos diferentes) [32 pacientes]	Exposición alta en algún momento a polvo, gases y/o humos (se incluyen 29 trabajos diferentes) [16 pacientes]
Administrativos, 17 (19)	Agricultores, 9 (31)
Agricultores, 9 (10)	Operadores de máquinas de productos químicos, 4 (14)
Trabajadores de industria manufacturera 9 (10)	Trabajadores de la construcción, 2 (7)
Trabajadores de la limpieza, 8 (9)	Mecánicos e instaladores de maquinaria, 2 (7)
Managers, 5 (5)	Operadores de máquinas de productos alimentarios, 2 (7)
Trabajadores textiles, 4 (4)	Otros, 10 (34)
Otros, 39 (43)	

Tabla 15. Asociaciones entre la exposición ocupacional y las características clínicas, n (%)

Características clínicas	Expuestos* (n=16)	No-expuestos (n=16)	Significación estadística (p)
EPI	15 (94)	12 (75)	0.17
Artritis	15 (94)	14 (87)	0.50
Miositis	12 (75)	13 (81)	0.50
Fiebre	4 (25)	5 (30)	0.50
“Manos de mecánico”	10 (62)	8 (50)	0.36
Fenómeno de Raynaud	7 (44)	8 (50)	0.50
Mejoría CVF >10% #	8 (61)	3 (23)	0.06

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; *Alta exposición a polvos, gases o humos en alguna ocasión;

#Mejoría de la capacidad vital forzada en la espirometría tras la retirada de la exposición; Valor de p obtenido utilizando el test exacto de Fisher

Tabla 16. Características de los casos y controles.

	Casos (n=32)	Controles (n=32)	p
Mujeres: n (%)	22 (69%)	27 (84%)	0,14
Edad a la encuesta: media	51,9	49,7	0,55
Edad al inicio de los síntomas: media	42,7	43,4	0,87
Edad al diagnóstico: media	45,1	44,1	0,80
Tiempo desde los síntomas al diagnóstico: mediana	5	2	0,12
<i>Historia ocupacional hasta la aparición de clínica:</i>			
Número total de años trabajados: media	22,0	17,6	0,29
Años con alta o baja exposición: mediana	7,4	2,5	0,09
Años con alta exposición: mediana	0,25	0	0,02
Cualquier trabajo con alta o baja exposición*: n (%)	23 (72%)	18 (56%)	0,19
Cualquier trabajo con alta exposición*: n (%)	16 (50%)	7 (22%)	0,02

Casos: pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa. Controles: pacientes con miopatía inflamatoria idiopática sin anticuerpos antisintetasa. * Exposición ocupacional a polvos/gases o humos.

ESTUDIO 3

Inhibidores de la Calcineurina en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a Síndrome por Anticuerpos Antisinetasa

*Ane Labirua-Iturburu, Albert Selva-O'Callaghan, Xavier Martínez-Gómez,
Ernesto Trallero-Araguas, Moisés Labrador-Horrillo, Miquel Vilardell-
Tarrés*

Clin Exp Rheumatol. 2013; 31:436-9.

ESTUDIO 3

<p style="text-align: center;">INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA</p>
--

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimus) en el tratamiento de la EPI asociada a SAS. Para ello se estudiará de manera retrospectiva una serie de pacientes con EPI asociada a SAS tratados con estos fármacos, tanto de primera como de segunda línea, y se cuantificará la mejoría, estabilización o empeoramiento del funcionalismo respiratorio tras el tratamiento.

1. Metodología

Se seleccionaron aquellos pacientes con SAS y EPI (según definición en el apartado anterior), que habían recibido tratamiento con inhibidores de la calcineurina durante al menos tres meses consecutivos. En todos los casos se realizó un seguimiento en consultas externas, con un mínimo de una y un máximo de cuatro veces al año. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les había realizado una espirometría inicial y una en cada control en consultas externas. El tacrolimus oral se administró dos veces al día a una dosis total de 0,075 mg/Kg de peso. La ciclosporina oral se administró dos veces al día a una dosis de 2-5mg/Kg peso. La dosis se ajustó dependiendo de la respuesta clínica o de los efectos secundarios. Los casos refractaros se definieron como aquellos que no respondieron a GC y al menos un fármaco ID.

Se utilizó una muestra de conveniencia. Para el análisis estadístico, los datos cualitativos se presentaron como números y porcentajes, y los cualitativos como mediana y rango intercuartil. El objetivo primario analizado fue la mejoría y estabilización; los porcentajes se calcularon con un intervalo de confianza de 95% (95% IC). Se utilizaron el test exacto de Fisher y el test Mann-Whitney para comparar las

variables clínicas y analíticas entre los pacientes con mejoría y el resto. Se siguió el consenso STROBE para mejorar la calidad del estudio observacional.¹⁴⁰

2. Resultados

Se incluyeron 15 pacientes (11 de ellos mujeres) que presentaron SAS y EPI y que habían recibido tratamiento con inhibidores de la calcineurina. La mediana de edad de aparición de la EPI fue 42,3 años (IQR: 32,4-56,8), y la mediana de duración del tratamiento con inhibidores de la calcineurina fue de 19 meses (IQR: 14-30). Trece pacientes presentaron positividad para anti-Jo-1 y 2 para anti-PL-12. Cuatro fueron clasificados como PM, 8 como DM y 3 como EPI sin miositis.

Once de los 15 pacientes recibieron inhibidores de la calcineurina por refractariedad al tratamiento con GC y al menos un fármaco ID. Seis habían recibido tratamiento con azatioprina, 6 con metotrexato, 2 con pulsos de ciclofosfamida y dos con micofenolato mofetilo (Tabla 17). Un paciente (caso 7) desarrolló un linfoma no-Hodking asociado a virus Epstein-Barr tras 24 meses de tratamiento conjunto con micofenolato y tacrólimus, y falleció. Se cambió tacrólimus por ciclosporina por intolerancia gastrointestinal en un paciente. No se describieron otros efectos secundarios (toxicidad renal, hipertensión). Por la buena tolerancia y eficacia observada en estos casos, los inhibidores de la calcineurina se utilizaron como primera opción terapéutica en los 4 pacientes restantes. Todos los pacientes recibieron inicialmente un bolus de tratamiento con GC (1mg/Kg/día).

En la cohorte, la mediana del seguimiento de la EPI fue de 24 meses (IQR: 12-32), mientras que la mediana de tiempo desde el inicio de la EPI y el inicio del tratamiento fueron 11 meses (IQR: 5-49). Antes del inicio del tratamiento, los pacientes presentaron los siguientes valores de mediana de funcionalismo respiratorio: CVF 63% (IQR: 53,9%-69,6%) y 2,02 litros (IQR: 1,62-2,79), FEV1 69% (IQR: 59,5%-83,1%) y 1.83 litros, y DLCO 47% (IQR: 34,4%-53,5%). Tras el tratamiento con tacrólimus o ciclosporina, se objetivo mejoría ($\geq 10\%$ en la CVF) en 6 pacientes, estabilización en 7, y deterioro ($\geq 10\%$ de caída de la CVF) en 2 pacientes. Por lo tanto, se consiguió una

mejoría o estabilización en 13 pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (87%; IC 95%: 56%-98%) (Tabla 18).

Al analizarlos de manera separada según habían realizado el tratamiento como fármaco de primera línea (4 pacientes) o por enfermedad refractaria (once pacientes), el 100% de los primeros y 81% de los segundos mejoraron o presentaron estabilización. Las comparaciones entre las características clínicas (fiebre, fenómeno de Raynaud, artritis), datos de laboratorio (niveles de CPK) entre aquellos pacientes con mejoría y el resto, sólo mostraron diferencias respecto al fenómeno de Raynaud, que ocurrió con más frecuencia en los pacientes que no mejoraron ($p < 0,05$).

Tabla 17. Características de los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina.

Paciente	Anticuerpo	Diagnóstico	Edad al inicio de la EPI (años)	EPI/ICN (meses)	Diagnóstico EPI	Tratamiento inmunodepresor previo
1 [§] /M	Jo-1	DM	32	51	TCAR + PFR	MTX/AZA
2/V	Jo-1	DM	41	18	TCAR	AZA/CYF
3/M	Jo-1	PM	43	9	TCAR + PFR	AZA
4/M	Jo-1	PM	32	2	TCAR	AZA/MTX
5/M	Jo-1	DM	63	1	TCAR + PFR	Ninguno
6 [§] /M	PL-12	EPI [#]	65	11	TCAR + PFR	Ninguno
7/M	Jo-1	DM	57	11	TCAR	MTX/MYF*
8/V	PL-12	EPI [#]	52	7	TCAR	Ninguno
9/M	Jo-1	PM	30	120	TCAR + PFR	AZA
10/V	Jo-1	EPI [#]	46	4	TCAR + PFR	CYF
11/M	Jo-1	DM	64	49	TCAR + PFR	MTX
12 [§] /M	Jo-1	DM	32	114	TCAR + PFR	AZA/MYF
13 [§] /V	Jo-1	DM	38	2	TCAR	Ninguno
14 [§] /M	Jo-1	PM	34	5	TCAR	MTX
15/M	Jo-1	DM	42	12	TCAR + PFR	MTX

Todos tratados con tacrólimus excepto los señalados. AZA: azatioprina; CYF: ciclofosfamida –pulsos mensuales–; DM: dermatomiositis; EPI: enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPI/ICN: tiempo transcurrido entre la aparición de EPI y el inicio de tratamiento con inhibidores de la calcineurina; ICN: inhibidores de la calcineurina; M: mujer; MTX: metotrexato; MYF: micofenolato mofetilo; PFR: pruebas de funcionalismo respiratorio; PM: polimiositis; TCAR: Tomografía computerizada de alta resolución; V: varón. [§] tratados con ciclosporina; [#] sin miositis; * este paciente recibió de manera concomitante micofenolato y tacrólimus.

Tabla 18. Valores de CVF (%) antes del tratamiento con inhibidores de la calcineurina (basal) y en el último control post-tratamiento.

Paciente	Basal	Último control	Mejoría (%)	Meses*
1 [§]	63	75	19	14
2	37	40	9	43
3	54	51	-6	27
4	69	55	-19	25
5	44	66	48	12
6 [§]	57	75	32	3
7	69	93	34	27
8	76	81	5	30
9	50	49	-1	17
10	66	86	29	44
11	62	50	-19	17
12 [§]	64	65	2	13
13 [§]	72	94	29	19
14 [§]	73	80	9	48
15	62	59	-4	17

*Número de meses de tratamiento. § tratados con ciclosporina

ESTUDIO 4

**Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa Anti-
PL-7 (Anti-Treonil-tRNA Sintetasa). Estudio
Multicéntrico de una Cohorte Europea
(EUMYONET)**

*Ane Labirua-Iturburu, Albert Selva-O'Callaghan, Melinda Vincze,
Katalin Dankó, Jiri Vencovsky, Benjamin Fisher,
Peter Charles, Maryam Dastmalchi, and Ingrid E. Lundberg*

Medicine (Baltimore) 2012; 91: 206-211

ESTUDIO 4

SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA ANTI-PL-7 (ANTI-TREONIL-tRNA SINTETASA). ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE UNA COHORTE EUROPEA (EUMYONET)

El objetivo de este estudio es describir y analizar las características clínicas de una serie de pacientes con anti-PL-7 procedentes de una cohorte europea de pacientes con MII, y realizar una revisión bibliográfica de series publicadas de pacientes con este autoanticuerpo.

1. Metodología

Se incluyeron pacientes con síndrome antisintetasa anti-PL-7, de diferentes registros de los siguientes hospitales universitarios: Hospital General Vall d'Hebrón, Universitat Autònoma de Barcelona, España; Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Debrecen, Hungary; Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; Institute of Rheumatology, Charles University, Prague, Czech Republic; Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK. El registro de pacientes incluía 964 pacientes con MII identificados durante el periodo 1984-2011.

Los datos cualitativos se presentaron como números y porcentajes, y los cuantitativos como mediana y rango intercuartil. La asociación entre la presencia del anticuerpo anti-PL-7 y las variables cualitativas se estudió mediante el test Chi cuadrado y test exacto de Fisher. Se empleó un nivel de significación estadística inferior a $p=0,05$.

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed (National Library of Medicine, Bethesda, MD) para artículos publicados hasta marzo de 2011

utilizando las siguientes palabras clave: “PL-7 antibody”, “anti-PL-7”, “anti-threonyl-tRNA synthetase” y “antisynthetase syndrome”.

2. Resultados

Se identificaron 18 pacientes con autoanticuerpos anti-PL-7 de los 964 con MII de la cohorte europea de EUMYONET (1,87%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 52,5 años (IQR: 40-58,8), con un predominio de mujeres (15 pacientes, 83%). Ocho pacientes eran o habían sido fumadores (44,4%). Doce pacientes presentaron PM (66,7%), 5 DM (27,8%) y uno ADM (5,6%). Un paciente fue diagnosticado también de una artritis reumatoide (con positividad para factor reumatoide y anti-péptido cíclico citrulinado) y otro de síndrome de solapamiento PM-Sjögren.

Las características clínicas de los 18 pacientes se resumen en la Tabla 18. Doce pacientes presentaron artritis (66,7%), 10 EPI (55,6%), 10 fiebre (55,6%), 11 fenómeno de Raynaud (61,1%) y 5 “manos de mecánico” (27,8%). Nueve pacientes (50%) presentaron derrame pericárdico sin ninguna otra causa que lo explicara. Dos de ellos desarrollaron un derrame grave con taponamiento pericárdico: uno de ellos se resolvió con GC, mientras que el otro requirió pericardiocentesis. Únicamente un paciente desarrolló una neoplasia, un cáncer de mama, a los 4 años del diagnóstico de la PM.

La EPI se desarrolló antes que la miositis en 2 casos, al mismo tiempo en 7, y tras la miositis en uno. En todos los pacientes se confirmó mediante la realización de un TCAR, que mostró diferentes patrones radiológicos. Nueve de los 10 pacientes presentaron fibrosis, 5 engrosamiento intersticial, 4 panalización y 4 opacidades en “vidrio deslustrado”.

Las pruebas de funcionalismo respiratorio se realizaron en 5 casos, y mostraron un patrón restrictivo con una CVF mediana al diagnóstico de 61% (IQR: 57%-75,5%) y VEMS1 de 69,5% (IQR: 51,4%-74,3%). En un paciente se realizó una biopsia transbronquial que mostró alveolitis. Los resultados de la necropsia de otro paciente mostraron también alveolitis. Un paciente requirió intubación orotraqueal debido a fracaso respiratorio por EPI grave, con mejoría posterior tras tratamiento ID.

Seis pacientes de la cohorte habían estado expuestos a diferentes partículas orgánicas/inorgánicas en su trabajo: 2 trabajadores de fábrica, un fontanero, un granjero, una trabajadora de la limpieza y un minero (minas de uranio). Todos ellos excepto uno (trabajador de fábrica de juguetes) presentaron EPI, que se desarrolló antes o a la vez que la miositis. Pese a ello, no se halló asociación estadística significativa entre la exposición laboral y la EPI (5 de 10 con EPI vs 1 de los 7 sin ella) ($p=0,152$).

La mediana del seguimiento fue de 5,25 años (IQR: 2,8-10,7), y cuatro pacientes fallecieron. Las causas de muerte se atribuyeron a progresión de la EPI en dos casos (uno de ellos complicado con una infección por *Pneumocystis jiroveci*), a un infarto de miocardio en un caso y a una sepsis por *Salmonella spp.* en otro.

Los tratamientos realizados en monoterapia o en combinación incluyeron: GC (100%), azatioprina (33%), ciclofosfamida (33%), metotrexato (22%), IGIV (16%), y ciclosporina (5%). Cuatro pacientes recibieron tratamiento únicamente con GC, 5 pacientes con GC y un ID, 7 pacientes con GC y dos ID, y 2 pacientes con 3 o más fármacos ID (Tabla 19).

Perfil de autoanticuerpos y HLA

Siete pacientes presentaron positividad para ANA (títulos desde 1/320 a 1/2560). El anticuerpo anti-Ro60 se halló en 4 pacientes y anti-Ro52 en 5. Anti-La fue positivo en 2 y anti-PM-Scl, anti-RNP, y anticuerpos anti-cardiolipina en un paciente respectivamente. Dos pacientes presentaron factor reumatoide, en uno de ellos junto a anti-péptido cíclico citrulinado. Se realizó la tipificación de HLA en 13 pacientes (alelos DRB en Tabla 20). Los alelos más frecuentes fueron DRB1*04 en 6 pacientes y DRB1*03 en 5. Sólo dos de los pacientes con EPI presentaron este último alelo.

Revisión de la bibliografía

Se identificaron un total de 54 casos de síndrome antisintetasa anti-PL-7 en la bibliografía médica. Las manifestaciones clínicas predominantes en todos los casos (incluyendo nuestra cohorte) en un total de 72 pacientes, fueron EPI en 56 pacientes

(77%) y miositis en 54 (75%). La prevalencia de otros signos y síntomas se resumen en la Tabla 21.

Paciente	Género	Edad	Tabaco	Laboral	Miositis	AR	Ry	MM	Fiebre	EPI	PD	AC	Terapia	Exitus
1	M	65	NO	Dependiente tienda	DM	SI	SI	SI	NO	SI	SI	ANA, RF	GC+CYF+MTX+AZA	SI-SEPSIS
2	M	52	SI	Administrativo	DM	SI	NO	SI	NO	NO	SI	Ro, Ro52	GC+AZA+IGIV	
3	M	56	NO	Ama de casa	ADM	SI	NO	SI	NO	SI	SI	ANA, Ro52	GC+CYF+AZA	
4	M	37	NO	-	DM	NO	NO	NO	SI	NO	SI	ANA, Ro	GC+CIS+IGIV	
5	M	45	NO	Limpieza	PM	SI	SI	NO	SI	SI	SI	ANA	GC+AZA	SI-IM
6	M	40	SI	Administrativo	PM	NO	SI	NO	NO	NO	NO	PM-Scl	GC	
7	M	55	NO	Administrativo	PM	SI	SI	NO	NO	NO	NO	-	GC	
8	M	32	NO	Administrativo	PM	SI	SI	NO	NO	NO	NO	RNP	GC	
9	M	40	NO	Camarero	PM	SI	NO	NO	SI	NO	NO	Ro, La	GC+MTX	
10	M	38	NO	Fábrica juguetes	PM	SI	SI	SI	NO	NO	SI	Ro, La	GC+CYF+AZA	
11	M	55	NO	Granjero	PM	NO	SI	NO	NO	SI	NO	ANA, ACA	GC+CP	
12	M	53	SI	Fábrica automoción	PM	SI	SI	NO	SI	SI	SI	-	GC+MTX	
13	V	62	SI	Fontanero	PM	NO	SI	SI	SI	SI	SI	ANA, Ro52, CL	GC+MTX	
14	V	61	SI	Mínero (uranio)	PM	NO	NO	NO	SI	SI	NO	Ro52	GC	
15	V	46	SI	Escritor	PM	NO	NO	NO	SI	SI	NO	-	GC+AZA+MYF	
16	M	58	SI	Administrativo	DM	SI	SI	NO	SI	NO	-	RF, CCP	GC+AZA+MTX	
17	M	69	NO	Administrativo	PM	SI	SI	NO	SI	SI	SI	-	GC+CYF+MTX	SI – EPI
18	M	40	SI	Administrativo	DM	SI	NO	NO	SI	SI	NO	ANA, Ro52	GC+CYF+AZA+ MTX+IGIV	SI – EPI

Tabla 19. Características clínicas y serológicas de pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa anti-PL-7. AC: anticuerpos; ADM: dermatomiositis amiopática; ACA: anticuerpos anticentrómero; ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis; AZA: azatioprina; CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado; CL: anticuerpos anti-cardiolipina; CYF: ciclofosfamida; CIS: ciclosporina; DM: dermatomiositis; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; GC: glucocorticoides; IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; IM: infarto de miocardio; M: mujer; MM: “manos de mecánico”; MTX: metotrexato; MYF: micofenolato mofetilo; PD: pericarditis; PM: polimiositis; RF: factor reumatoide; Ry: fenómeno de Raynaud; V: varón.

Tabla 20. Perfil inmunogenético (alelos HLA clase II) de pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa anti-PL-7

Paciente	HLA-DRB1
1	-
2	HLA- DRB1*03,04
3	HLA- DRB1*04,15
4	HLA- DRB1*12
5	-
6	HLA-DRB1*03,*
7	HLA-DRB1*07,*07
8	HLA-DRB1*04,*11
9	HLA-DRB1*03,*04
10	HLA-DRB1*11
11	
12	HLA-DRB1*04,*07
13	HLA-DRB1*03,*11
14	-
15	-
16	HLA-DRB1*01,*11
17	HLA-DRB1*03,*04
18	HLA-DRB1*08,*15

Tabla 21. Características clínicas principales de pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa anti- PL-7. Revisión de la literatura.

Trabajos	Nº pacientes	Miositis	EPI	Artritis /artralgia	Fenómeno de Raynaud	“Manos de mecánico”	Fiebre	Derrame pericárdico
<i>Hervier et al</i> ⁸¹	12	6	12	4	1	4	8	4
<i>Sato et al</i> ⁸⁴	7	6	7	6	4	2	4	-
<i>Fischer et al</i> ⁹⁸	7	3	7	-	-	-	-	-
<i>Yamasaki et al</i> ⁸⁵	6	4	6	3	2	-	-	1
<i>Mathews et al</i> ¹⁸	5	4	1	3	2	-	-	1
<i>Dugar et al</i> ⁷⁶	4	3	2	1	2	1	1	-
<i>Marguerie et al</i> ²⁴	4	3	3	4	4	-	-	-
<i>Targoff et al</i> ¹⁴¹	4	4	3	4	1	-	-	-
<i>Lega et al</i> ¹⁴²	3	1	3	2	1	1	-	1
<i>Troyanov et al</i> ¹³⁸	2	2	2	1	1	-	-	-
<i>Labirua et al</i> [*]	18	18	10	12	11	5	10	9
TOTAL	72	54 (75%)	56 (77.8%)	40 (55.6%)	29 (40.3%)	13 (18%)	22 (30.5%)	16 (22.2%)

EPI: enfermedad pulmonar intersticial. * Trabajo actual.

IV. DISCUSIÓN

En esta Tesis Doctoral se han analizado ciertos temas relacionados con el SAS para intentar resolver algunas de las preguntas que plantea la atención a estos pacientes en la práctica clínica. En este apartado se discutirán los principales hallazgos obtenidos del análisis de la cohorte de pacientes atendidos en nuestro hospital en relación a otras series y trabajos publicados en la bibliografía médica sobre el tema.

A continuación se discuten las preguntas planteadas en la sección de introducción y objetivos de esta Tesis Doctoral.

¿Desempeña la exposición a agentes ambientales inhalados en el ámbito laboral algún papel en la etiopatogenia del síndrome?

La exposición ambiental a varios agentes, como el polvo de metal, de madera, acero, plomo o los solventes, se ha asociado a un elevado riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar.^{149,150} Varios estudios, la mayoría estudios observacionales y series de casos clínicos, describen la aparición de fenómenos autoinmunes y síndromes clínicos similares al LES y sobre todo a la esclerodermia tras diferentes tipos de exposición, como en el caso de solventes, sílice y carbón (el síndrome de Caplan en trabajadores de las minas de carbón es un buen ejemplo de ello).¹⁵¹

Una de las principales manifestaciones y tal vez la de mayor significado pronóstico en el SAS es la neumopatía intersticial. La EPI es una manifestación heterogénea que varía desde una forma benigna y estable hasta una neumonitis rápidamente progresiva resistente al tratamiento. En ocasiones, tal y como se recoge en la bibliografía médica y puede apreciarse a partir de nuestros resultados, es la única manifestación del síndrome. La EPI puede preceder a otras manifestaciones mayores como la miopatía inflamatoria ($\approx 20\%$) o de forma más frecuente aparecer de forma simultánea con la miositis ($\approx 60\%$).

Estos datos apoyan la hipótesis de que el inicio de la reacción inmune tendría lugar en el pulmón tras exposición a algún antígeno ambiental, como en otras neumonías intersticiales, y que después se propagaría a otros órganos como el músculo y las articulaciones.⁵⁰ La existencia en el epitelio alveolar de una conformación de

histidil-tRNA-sintetasa más susceptible de ser escindida, que la haría más antigénica, sugiere que la cascada de eventos inmunológicos podría iniciarse en el pulmón.⁵¹

Hasta la fecha no hay estudios que investiguen la influencia de la exposición ocupacional en la patogenia del SAS. Un único trabajo de *Tillie et al*⁵⁵ describe una alta exposición ocupacional (39%) en una cohorte de 36 pacientes con EPI asociada a SAS, siendo un 26% empleadas de la industria de la limpieza. El 13% restante presentaron exposición a asbesto, aluminio y pesticidas. Los autores sugieren la posibilidad de la exposición a agentes abrasivos como desencadenantes de la neumopatía intersticial y del síndrome como tal. Un estudio epidemiológico realizado por *Chinoy et al*⁵² sobre la relación entre el tabaco y el SAS, objetivó una mayor prevalencia de anticuerpos anti-Jo-1 en pacientes con MII que eran fumadores y portadores del alelo DRB1*03, en comparación con aquellos DRB1*03 positivos pero no fumadores. Estos resultados sugieren una interacción genética y ambiental en el desarrollo de los anticuerpos anti-Jo-1.

En nuestro trabajo, el 50% de los pacientes diagnosticados de SAS habían estado expuestos a altas concentraciones de polvo biológico, mineral y/o humos y gases, una proporción mucho más elevada que la prevalencia de 13% que se encuentra en la población general en nuestra área.^{152,153} Además, al comparar los pacientes con elevada exposición con aquellos que presentaban baja o nula, se vio que presentaron una mejoría significativa en la CVF. El abandono de la exposición tras el diagnóstico de la EPI, que se les recomendó sistemáticamente, podría ser una explicación. Al comparar con el grupo control, compuesto por pacientes con MII sin AAS, sí se observa una mayor exposición ambiental, estadísticamente significativa, en el grupo de pacientes con SAS. Si bien es cierto que la muestra no incluye un gran número de pacientes, estos resultados nos parecen relevantes en cuanto a que podrían explicar la mayor frecuencia de EPI en pacientes con SAS, y son un argumento a favor de un posible papel de la exposición a agentes ambientales inhalados en el ámbito laboral en estos pacientes.

En cualquier caso, la exposición ocupacional explicaría únicamente la mitad de los casos, por lo que existirían otros factores etiológicos en el desarrollo del SAS. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el escaso tamaño de la muestra - debido a la rareza de este síndrome-, la naturaleza retrospectiva y el posible sesgo de memoria dificultan la interpretación de los datos.

Por tanto y aunque nuestros resultados no demuestran de forma incuestionable que el entorno ambiental desempeñe un papel decisivo en la etiopatogenia del síndrome, si parece desprenderse de estos datos y de otros recogidos en la bibliografía médica que al menos en algunos pacientes con SAS, la exposición ambiental a determinadas sustancias inhaladas (polvo biológico o mineral, humos y gases, e incluso el tabaco) favorecerían el desarrollo del síndrome gracias a la presencia de un sustrato genético característico, en este caso un HLA-DRB1*03 ($\approx 70\%$ en esta cohorte). Evidentemente, la interacción entre las partículas inhaladas y la forma de histidil-tRNA sintetasa más frágil y fácilmente escindible demostrada en el epitelio alveolar jugaría un papel determinante, ya que la transformación antigénica de esta tRNA-sintetasa iniciaría una respuesta inmunológica en el pulmón que se extendería a otros tejidos, entre ellos el tejido musculoesquelético, el cual es bien conocido que en determinadas situaciones de estrés expresa t-RNA-sintetasa,⁵⁰ estableciéndose así un fenómeno de mimetismo molecular que explicaría el porqué de esta afectación preferente de musculo y pulmón en los pacientes con SAS.

Los datos obtenidos en la cohorte EUMYONET para el estudio de los anti-PL-7, también apoyan en cierta medida esta hipótesis, ya que hasta un 35% de los pacientes estudiados presentan un porcentaje de exposición ambiental elevado, en sus ocupaciones laborales. Tal vez otras sintetasas, como la treonil-tRNA sintetasa, presenten también formas más escindibles que puedan generar respuestas inmunes. Sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de EPI y la exposición ambiental, aunque esto pudiera deberse al escaso número de pacientes.

En cualquier caso, esta exposición ambiental como posible factor etiopatogénico del SAS no carece de importancia, ya que en el caso de confirmarse en estudios posteriores, podría implicar que el SAS fuera considerado, al menos en algunos casos, una enfermedad laboral con las implicaciones sociales y económicas que ello conlleva. Por otro lado, es evidente que no en todos los pacientes se recoge esta exposición ambiental, por lo que no se pueden descartar otros factores y/o agentes etiológicos inhalados (p.ej. virus) o no (p.ej. prótesis de silicona) que pudieran desempeñar un papel en la etiopatogenia del síndrome. De hecho, en 3 pacientes de la cohorte, 2 mujeres con prótesis mamarias de silicona, y un varón con prótesis en ambos pómulos, existía el antecedente de exposición a polímeros de silicona.¹⁵⁴

En resumen, nuestros resultados apoyan la idea de que la exposición ocupacional podría jugar un papel importante en la patogenia de algunos casos de SAS. Sería recomendable realizar en todos los pacientes una anamnesis rigurosa detallando los antecedentes de exposición ocupacional y sugerir de manera sistemática la retirada de agentes potencialmente tóxicos en caso de que existieran.

¿Es diferente la expresión clínica del SAS en función del tipo de anticuerpo?

Desde la descripción del síndrome en 1990,²⁷ se empezó a intuir que podían existir diferencias clínicas en función el tipo de AAS que acompañara al síndrome. Ya en algunos estudios se recoge una mayor frecuencia de neumopatía intersticial y menor de miositis en los pacientes con anticuerpos antisintetasa no Jo-1 (principalmente anti-PL-7 y anti-PL-12),^{73,74} si bien es cierto que el número de pacientes incluidos en las series publicadas es escaso.

En el conjunto de esta cohorte de 59 pacientes con SAS, el porcentaje tanto de miositis como de EPI es cercano al 80%, constituyendo ambas las principales manifestaciones clínicas del síndrome. Estos porcentajes son similares a los obtenidos en diferentes series clínicas publicadas.^{74,75,76} El tipo de miositis que presentaban estos pacientes estaba repartido de forma equivalente entre DM (44%) y PM (40%), tal vez debido a la mayor proporción de DM en nuestro medio.³² En cualquier caso, si bien inicialmente parecía que la miopatía inflamatoria predominante en pacientes con SAS era la PM, estudios posteriores parecen dejar claro que ambas formas de miositis, la PM y la DM pueden formar parte del síndrome. Excepcionalmente se ha descrito la presencia de MCI formando parte del SAS,⁸⁷ lo que no se ha observado en ningún caso de la cohorte a estudio. Asimismo, el resto de signos y síntomas que de forma característica se describen en los pacientes con SAS –fiebre, artritis, manos de mecánico, fenómeno de Raynaud, entre otros- también están presentes en proporciones similares a lo observado en la bibliografía médica.⁷⁴⁻⁸¹ Confirmamos además, que más del 50% de los pacientes de nuestra serie no presentaron positividad para los ANA, insistiendo de nuevo en que no es un buen método de despistaje de este síndrome.

Cabe destacar que el primer síntoma de inicio de la enfermedad fue la artritis en más de un tercio de los pacientes de la cohorte; aunque varios son los escenarios

posibles – pacientes con artritis reumatoide verdadera que desarrollan un SAS tras la administración de terapia biológica, coexistencia de ambos procesos,...-en nuestra experiencia no es infrecuente que pacientes diagnosticados de artritis reumatoide seronegativa y tratados con metotrexate presenten un empeoramiento respiratorio y se detecte una EPI que podría ser atribuida al fármaco. Un análisis cuidadoso del caso, invariablemente permite el diagnóstico de un SAS que previamente había pasado inadvertido. Esta situación clínica se ha detectado hasta en 4 casos de nuestra serie, lo que representa un 8% de los pacientes con artritis. Creemos que el conocimiento de esta situación es de indudable valor para el clínico que trata estos enfermos sea cual sea su especialidad.

El estudio en esta cohorte de la expresión clínica del síndrome en función del tipo AAS, muestra que los pacientes con anti-Jo-1 presentan una proporción similar de neumopatía intersticial y de miositis (85,4%). Sin embargo, estos porcentajes se modifican cuando se analizan los AAS no Jo-1, y así pues, ninguno de los pacientes con anti-PL-12 presentaron miositis pero en todos ellos se detectó neumopatía intersticial; mientras que la miositis estuvo presente en todos los pacientes con anti-PL-7 y la neumopatía intersticial en un 80% de ellos.

No obstante estas diferencias, al analizar los datos de nuestra serie no hallamos diferencias estadísticamente significativas respecto a las manifestaciones clínicas clásicas (artritis, EPI, miositis, “manos de mecánico”, fiebre) entre los pacientes con positividad para anti-Jo-1 frente a los no Jo-1, aunque ello podría deberse al número de pacientes analizados, que aun importante por la rareza de la enfermedad, quizás sea insuficiente para obtener significación estadística. Lo que si observamos fue una mayor afectación pericárdica en aquellos pacientes no Jo-1 frente a los Jo-1, probablemente a expensas de los casos con anti-PL-7, que en nuestra serie presentan una prevalencia del 100%. Destacamos también que no encontramos asociación entre la presencia de “manos de mecánico” y la positividad para anti-Ro, por lo que no podemos afirmar que exista relación entre los anticuerpos y dichas lesiones cutáneas (como pudiera ocurrir en el lupus cutáneo subagudo con este mismo anticuerpo).

La ausencia de diferencias significativas en el caso de la EPI y miositis entre estos dos grupos es probable que se deba a que el número de pacientes sea insuficiente. Por ello realizamos una búsqueda sistemática en PubMed de las series descritas en la bibliografía médica, para aumentar el número de pacientes a estudio, lo que permitiera un análisis estadístico más cercano a la realidad. En este caso sí se observaron

diferencias estadísticamente significativas: los pacientes con anti-Jo-1 presentaron mayor porcentaje de miositis, artritis y “manos de mecánico” que los pacientes con anticuerpos no Jo-1; sin embargo, no se observaron diferencias entre los dos grupos respecto a EPI, fenómeno de Raynaud o fiebre.

Estos datos coinciden sólo en parte con el trabajo realizado por *Hervier et al*, en el que se compararon dos *cluster* de pacientes (anti-Jo-1 frente a no Jo-1 [PL-7 + PL-12]), no incluido en la revisión sistemática inicial por haber sido publicado con posterioridad, donde los autores observaron que los pacientes con anticuerpos no Jo-1 presentaron menos miositis, y una mayor frecuencia de EPI que aquellos que eran positivos para anti-Jo-1.¹¹⁷

El hecho de que los resultados difieran en cuanto a la proporción de EPI podría deberse a varios motivos. En primer lugar hay que considerar que todas las series publicadas son de naturaleza retrospectiva, en las que se recogen datos de historias clínicas de pacientes, lo que implica que es probable que en pacientes asintomáticos no se realizaran pruebas de imagen o espirometrías para descartar una neumopatía intersticial, lo que introduce hasta cierto punto un sesgo de evaluación.

Por todo ello, nos parece importante recalcar que es probable que la afectación pulmonar sea mayor del 80% en todos los casos de pacientes con SAS, no sólo en los no Jo-1. Tal vez una EPI más sintomática en los pacientes no Jo-1 lleve a realizar en todos ellos exploraciones complementarias dirigidas a descartarla, y la menor sintomatología en los sujetos anti-Jo-1 haga que pase más desapercibida, si bien esto no es más que una suposición.

Respecto a otras manifestaciones clínicas como es el caso de la pericarditis, manifestación clínica poco descrita en la bibliografía médica, en el estudio multicéntrico de pacientes con anti-PL-7 describimos una alta proporción de derrame pericárdico (9 de 18 con anti-PL-7, 50%), en comparación con un total de 22% del total de casos publicados. Aunque la frecuencia de pericarditis probablemente esté subestimada, debido a que en la mayoría de las ocasiones se trata de un hallazgo en la ecografía de un paciente asintomático, en nuestra serie en dos ocasiones se objetivó un taponamiento pericárdico, que precisó pericardiocentesis en un caso, y estricto seguimiento clínico y ecográfico en el otro. Este hallazgo parece bastante más característico en pacientes con anticuerpos dirigidos contra la treonil-tRNA sintetasa (anti-PL-7). Se pudiera pensar tal vez, que en estos casos, el anticuerpo presentara reactividad contra sintetetas ubicadas en el pericardio, aunque no hay nada publicado al respecto.

No se han encontrado diferencias entre los diferentes AAS (anti-Jo-1 y no Jo-1) en relación a la presencia de HTAP. Esta es una manifestación afortunadamente infrecuente ($\approx 10\%$ en nuestra serie) y que su presencia en pacientes con SAS es motivo de controversia y ha suscitado un intenso debate científico. La mayoría de los casos publicados son pacientes con una neumopatía intersticial avanzada y una CVF $< 40\%$,^{105,106} por lo que no se puede descartar, de hecho es lo que parece más lógico, que se trate de una HTAP secundaria a la hipoxia o incluso a la propia fibrosis pulmonar que engloba pequeños vasos pulmonares favoreciendo la aparición de esta HTAP. Sin embargo, en casos aislados el estudio necrópsico de pacientes con SAS e HTAP ha puesto de manifiesto la presencia de una auténtica vasculopatía pulmonar con obstrucción plexiforme de los vasos pulmonares de forma similar a lo que se aprecia en pacientes con esclerodermia;¹⁰² estos hallazgos son coherentes con la presencia de algunas manifestaciones esclerodermiformes que en ocasiones presentan los pacientes con SAS. La determinación del cociente CVF/DLCO orienta en la esclerodermia hacia el origen vascular o intersticial de esta HTAP, y por analogía debería ser también aplicable a los pacientes con SAS. En esta serie, en ningún caso pudimos afirmar que se tratara de un fenómeno vascular primario, tal y como se ha sugerido en otros trabajos,¹⁰⁸ dado que en todos nuestros casos existía una EPI previa, siendo el índice CVF/DLCO siempre inferior a 1,8.

Por lo tanto, podemos concluir que se parecen existir dos fenotipos diferentes según el tipo de anticuerpo: los anti-Jo-1 cursarían con mayor miositis, artritis y “manos de mecánico” que los no Jo-1. Estos últimos presentarían mayor tasa de pericarditis, especialmente en el caso de los anti-PL-7. Sin embargo, parece no haber diferencias en la frecuencia de neumopatía intersticial entre los dos grupos, igual que lo que ocurre en el caso del fenómeno de Raynaud y de la fiebre atribuida a la enfermedad. Por otro lado, no disponemos de datos que apoyen la HTAP como fenómeno independiente de la EPI.

Todo ello es importante a la hora del diagnóstico del SAS, que debería de estar basado en la sospecha clínica también en pacientes sin afectación muscular pero con alguna de las características del SAS, principalmente en el caso de la EPI, que junto a la miositis y la artritis, es una de las características predominantes del síndrome. Creemos recomendable la realización de un ecocardiograma transtorácico en todos los pacientes para descartar la afectación pericárdica y valorar signos indirectos de HTAP.

Una de las principales conclusiones que se pueden extraer de ese análisis es que en función del número de pacientes analizados pueden modificarse los resultados obtenidos. Hay pues que ser cautelosos a la hora de definir y/o establecer conclusiones cuando el análisis incluye grupos de pacientes extremadamente pequeños. Ello se pone de manifiesto en el caso de la pericarditis asociada a anti-PL-7: en nuestra cohorte la prevalencia es del 100% (5 de 5), pero en el análisis global del estudio europeo EUMYONET (Estudio 4 de esta Tesis), aun siendo significativa desciende al 50% y en la revisión de la bibliografía al 22%.

¿Cual es la relación entre SAS y cáncer? ¿Constituye el SAS un síndrome paraneoplásico?

Numerosos estudios epidemiológicos realizados en la década de los 90 pusieron de manifiesto que la MII en cualquiera de sus formas puede ser la expresión de una neoplasia oculta.^{112, 113} Si bien puede aparecer en cualquier tipo de miositis, en el caso de la DM e incluso en la DM amiofática el riesgo de presentar una neoplasia asociada puede superar el 20%.¹² No hay evidencia de que exista un tipo de cáncer específico que se asocie con más frecuencia a las MII, los estudios parecen mostrar que la distribución de tumores refleja de manera similar la incidencia de cáncer en la población general.¹¹³

Las hipótesis más extendidas que intentan explicar la relación entre miositis y cáncer defienden la idea de que se trata de un fenómeno paraneoplásico autoinmune.¹⁵⁵ Ante la presencia de un tumor, la respuesta inmunológica antitumoral se dirigirá también frente a otros tejidos aparentemente sanos, en este caso el músculo, frente a antígenos que se expresan de manera similar en el tejido tumoral y muscular, tal y como ocurre en los síndromes paraneoplásicos neurológicos. En estos últimos, se ha detectado la presencia de anticuerpos específicos, como el anti-Hu y anti-Yo. En el caso de las MII, el recientemente descrito autoanticuerpo anti-p155 (también conocido como anti-TIF1 γ), es el único marcador conocido hasta la fecha que ha demostrado presentar una asociación significativa con el cáncer en pacientes con DM.¹¹⁹

Respecto a la asociación entre cáncer y SAS, hay muy pocos estudios y con resultados dispares. En una serie del Reino Unido de pacientes con MII, los pacientes con anti-Jo-1 presentaron un menor riesgo de neoplasias en comparación con aquellos

sin anticuerpos,¹¹⁸ y se ha llegado a sugerir que la presencia de AAS (e incluso de EPI) podría tener un papel protector frente al cáncer.¹⁵⁶ En otra serie se describe un riesgo de cáncer similar al de la población general.¹¹⁷ Sin embargo, se han publicado varios casos de SAS y neoplasia. *Castañeda et al*¹¹⁶, describen una serie de 28 pacientes con anti-Jo-1 con una prevalencia de cáncer del 14% (4 pacientes), aunque uno de los casos presentaba un hepatocarcinoma en un paciente con infección por VHC. Series más numerosas de pacientes con anti-Jo-1 como la de *Dugar et al*⁷⁴ y *Hervier et al*¹¹⁷ (37 y 160 pacientes respectivamente), muestran porcentajes de neoplasia del 18,9% y 7%. En otro trabajo se ha relacionado la coexistencia de anti-Jo-1 y anti-Ro52 con una mayor prevalencia de cáncer (19,4%) respecto a pacientes con anti-Jo-1 y sin anti-Ro52 (5,7%), por lo que los autores sugieren que la presencia de ambos autoanticuerpos aumenta el riesgo de padecer cáncer.⁷²

Respecto a nuestra cohorte de pacientes, cinco pacientes (8,5%) presentaron una neoplasia en el transcurso de la enfermedad. En 3 casos se clasificaron como fenómenos paraneoplásicos (5%), ya que se diagnosticó el cáncer en un intervalo de 3 años antes o después del diagnóstico del SAS. Uno de ellos, una paciente con linfoma asociado a virus Epstein-Barr, parecía estar relacionado con el tratamiento previo conjunto con dos inmunodepresores (tacrólimus y micofenolato),¹⁵⁷ y el paciente que desarrolló un hepatocarcinoma presentaba una cirrosis VHC desde hacía varios años. Estas dos situaciones, es decir, la doble inmunodepresión en el primer caso y la presencia del VHC en el segundo son ya de por sí situaciones bien conocidas como desencadenantes del desarrollo de neoplasia, lo que desvirtúa en parte la asociación entre el SAS y el cáncer en estos dos pacientes. Los otros tres presentaron un adenocarcinoma de pulmón, una neoplasia de mama y un linfoma MALT de parótida. Cabe destacar que ninguno de estos 5 pacientes presentó positividad para el anticuerpo anti-Ro52, en contra de lo sugerido en otros trabajos respecto al aumento de riesgo de cáncer ante la coexistencia del doblete anti-Jo-1 y anti-Ro52.

Es importante reseñar que la mayoría de los casos descritos en la bibliografía de SAS y cáncer ocurren en pacientes con anticuerpos anti-Jo-1, como es el caso de todos los pacientes con neoplasia de nuestra serie. Hay muy pocos casos de anticuerpos no Jo-1 y cáncer, con frecuencias entre el 0-8%.^{77,117} En el Estudio 4, la revisión de la bibliografía mostró una prevalencia de cáncer en pacientes con anti-PL-7 del 5,6%.

Tres de nuestros 5 pacientes presentaban DM y los otros dos no tenían afectación miopática. En las series publicadas, en la mayoría de los casos no aparece el tipo de miositis de los pacientes con neoplasia, y es un dato importante, dado que como se ha comentado antes, el riesgo de presentar una neoplasia es mayor en pacientes con DM.

Por lo tanto, las series más largas de pacientes con anti-Jo-1, incluyendo la nuestra, muestran porcentajes de cáncer en torno al 7-9%, que probablemente sean cifras más cercanas a la realidad por el elevado número de pacientes. Por lo tanto, aun cuando se han descrito casos de neoplasias en pacientes con SAS, nuestros resultados (y aquellos de las series más largas descritas en la literatura) no apoyan una asociación entre cáncer y SAS, y no podemos afirmar que el SAS pueda considerarse una entidad paraneoplásica como tal.

¿Cuál es el curso clínico de la enfermedad pulmonar intersticial?

La EPI es con frecuencia la manifestación dominante del síndrome, y según varios estudios el principal factor de morbi-mortalidad, por tanto es vital la evaluación de su gravedad y curso clínico.^{88,117} En ocasiones pacientes que debutan con una EPI grave mejoran de manera considerable y otros con una afectación inicialmente más leve pueden empeorar de manera lenta pero progresiva. Por todo ello es importante definir factores predictivos de evolución de la EPI, aunque los pocos estudios y los diferentes criterios utilizados hacen difícil extrapolar los resultados.

Las pruebas radiológicas como el TCAR aportan información sobre la extensión de la neumopatía e incluso sobre el patrón radiológico, que en algunos casos como la NIU o la NOC es comparable al anatomopatológico.¹³⁶ Sin embargo, no se ha visto que las pruebas de imagen sean útiles a la hora de determinar un pronóstico a largo plazo en estos pacientes.¹³⁶ Además, la dosis de radiación, claramente relacionada con aparición de neoplasias, no hace recomendable la realización de esta exploración de manera rutinaria para el seguimiento. Recientemente, en pacientes con enfermedades como la esclerodermia donde el patrón de afectación pulmonar puede ser similar se ha utilizado la ecografía transtorácica en la monitorización y seguimiento de la EPI, lo que tal vez podría ser útil en el caso de la neumopatía intersticial asociada al SAS.¹⁵⁸

Las pruebas de funcionalismo respiratorio son las que más datos nos aportan a la hora de evaluar la progresión de la enfermedad. En diferentes estudios se han utilizado parámetros diferentes para evaluar esta evolución: varios autores sugieren la medición de la DLCO como variable predictiva de empeoramiento,^{117,134} incluso el *walking-test* a los 6 minutos, aunque esta prueba podría no ser valorable por la debilidad muscular que pueden presentar los pacientes. La DLCO es un parámetro que puede presentar una gran variabilidad dependiendo de varios factores, como la concentración de hemoglobina, y la dificultad en relación al mantenimiento de la apnea necesaria para realizar la técnica, lo que es complicado en pacientes con gran dificultad respiratoria; de hecho, la variabilidad intraindividual de esta técnica puede llegar a ser del 5-10%.¹⁵⁹

Para el estudio de la neumonía intersticial en los pacientes de esta cohorte nos hemos basado en las cifras de CVF, más fácil de determinar y más reproducible, que es el parámetro aceptado por las últimas guías clínicas de la ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) de 2011¹³⁹ para la evaluación de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). La CVF basal no ha demostrado ser un factor predictivo de la evolución de la FPI, dato corroborado en este estudio; sin embargo, sí se ha demostrado que un descenso en los 6-12 meses siguientes $\geq 10\%$ se asocia a una menor supervivencia, siendo predictivo de mortalidad. La ATS/ERS concluye que la disminución de la DLCO $\geq 15\%$ también se asocia con menor supervivencia pero de manera menos consistente.

En nuestro estudio observamos que, igual que ocurre en el caso de la FPI, en pacientes con EPI asociada a SAS la CVF inicial no se asocia a un empeoramiento de la función pulmonar, pero que su descenso $\geq 10\%$ sí se asocia a una mayor mortalidad ($p=0,005$), mayores tasas de HTAP ($p=0,002$) y menor supervivencia. Consideramos estos datos relevantes y consistentes, ya que refuerzan el papel de este parámetro en los pacientes con afectación pulmonar en el SAS

¿Pero cual es el curso de la EPI real en una cohorte de pacientes con SAS? En nuestra cohorte, observamos que 13 pacientes mejoraron (30%), 13 se mantuvieron estables (30%) y 17 empeoraron (40%). Es decir, fue mayor el número de aquellos que no empeoraron (60%), que aquellos que sí lo hicieron (40%). Respecto a la coexistencia de anti-Ro y anti-Jo-1, no hemos objetivado un empeoramiento o peor pronóstico en estos pacientes. Es decir, solamente un tercio de los pacientes de la cohorte presentaron

un empeoramiento clínico; la mayoría de los pacientes presentaron un curso clínico favorable consiguiendo una estabilización o mejora de la CVF. Ello contradice hasta cierto punto el concepto tradicional todavía recogido en algunos libros o revisiones de que los pacientes con SAS y EPI presentan una mala evolución; evidentemente algunos sí, pero no la mayoría. Identificar los factores que delimitan ambos grupos es de un interés más que evidente, y parece que un parámetro de determinación simple como la CVF y su evolución en el tiempo es el principal factor que permite diferenciarlos.

En la mayoría de pacientes que presentan miositis y EPI, ambas entidades aparecen al mismo tiempo en un 60% en nuestra serie; en un 20% la neumopatía aparece antes y en otro 20% de los casos después. En la cohorte europea de pacientes con anti-PL-7 (Estudio 4), también se observaron estos mismos porcentajes. Curiosamente, la única manifestación que se encontró en aquellos pacientes que presentaron EPI antes que la miositis, fue la calcinosis. El significado de este hallazgo es incierto. La calcinosis, depósitos de calcio insoluble en la piel y en tejido subcutáneo, se puede ver con frecuencia en determinadas enfermedades autoinmunes sistémicas como la DM (especialmente DM juvenil) y la esclerosis sistémica y está asociada a una actividad inflamatoria persistente y a la cronicidad de la enfermedad.¹⁶⁰ Tal vez una mayor inflamación en pacientes con EPI inicial sería la causa de una mayor presencia de calcinosis en estos pacientes, lo que no deja de ser una mera especulación. Asimismo, y también en el terreno de la especulación, la mayor prevalencia del fenómeno de Raynaud observada en aquellos pacientes en los que no mejoraba el funcionalismo respiratorio tras el tratamiento con inhibidores de la calcineurina (Estudio 3), podría sugerir un tipo de neumopatía intersticial más cercana a la esclerodermia y por tanto con una peor respuesta a los antagonistas de la calcineurina.

La EPI apareció de forma aislada, sin datos de miositis, en 11 pacientes (18,6%). No hallamos diferencias en pronóstico ni en porcentaje de manifestaciones clínicas respecto a los pacientes que presentaron sólo EPI frente a aquellos con EPI y miositis, en contra de lo que sugieren otros autores respecto a la menor supervivencia en aquellos pacientes con EPI sin miositis.¹¹⁷

La mayoría de pacientes presentó una neumopatía de evolución crónica (mediana de seguimiento de 72 meses), aunque es cierto que dos pacientes presentaron un debút de forma aguda que requirió soporte ventilatorio e ingreso en unidades de

cuidados intensivos. Aunque es poco frecuente, esta forma aguda en pacientes con SAS está descrita en la bibliografía médica,⁵⁵ similar a la neumonitis rápidamente progresiva que aparece en pacientes con MII y anticuerpos anti-MDA-5, descritos recientemente. Este curso crónico que parece acompañar a lo mayoría de pacientes con EPI en el SAS, contrasta sobremanera con la evolución clínica de los pacientes con FPI, en donde la evolución suele ser desfavorable en la mayoría de los pacientes en los 3 primeros años,¹⁶¹ por lo tanto este diferente comportamiento clínico aboga por un cribado y determinación de AAS en todos los pacientes con FPI, ya que el pronóstico y la respuesta terapéutica parece ser radicalmente diferente.

De los 50 pacientes de nuestra serie con EPI, nueve (18%) evolucionaron de manera particularmente desfavorable, que acabaron presentando las siguientes situaciones clínicas: fallecieron por evolución de la EPI, o requirieron oxígeno domiciliario o trasplante pulmonar, o presencia de HTAP grave. El análisis estadístico no mostró ningún dato (clínico, de autoanticuerpo ni HLA) que pudiera asociarse a esta mala evolución, respecto al resto de pacientes, salvo el ya comentado empeoramiento de la CVF superior al 10%.

Por lo tanto, podemos concluir que aunque más de la mitad de pacientes con EPI y SAS permanecen estables o mejoran, es necesaria la realización de espirometrías seriadas, inicialmente trimestrales, y según evolución posteriormente semestrales, para monitorizar las cifras de CVF y poder así intensificar el tratamiento en caso de una caída $\geq 10\%$.

¿Son los inhibidores de la calcineurina una buena opción terapéutica en el tratamiento de la neumonía intersticial del SAS?

No existen en la actualidad estudios bien diseñados que definan la respuesta del SAS a un determinado tratamiento. Los GC siguen siendo el tratamiento inicial por experiencia clínica, no porque haya evidencia científica que sustente su administración. En algunas revisiones e incluso en libros de texto se recomienda como primer fármaco el metotrexato,²⁹ probablemente debido al protagonismo de la sintomatología articular que presentan estos pacientes, aunque es bien conocida la toxicidad pulmonar como principal efecto adverso. Otros fármacos inmunodepresores como la ciclofosfamida,

micofenolato mofetilo y azatioprina se utilizan también como terapias de primera línea o de rescate en estos pacientes, aun sin que se haya demostrado su eficacia. Recientemente las terapias biológicas, especialmente rituximab (anti-CD20) parecen haberse hecho un lugar en el tratamiento de pacientes con SAS y EPI refractaria.^{131,132} No sucede lo mismo con los fármacos anti-TNF α que por el contrario podrían incluso estar contraindicados en la afectación intersticial del SAS. Es bien sabido que el tejido pulmonar expresa TNF α de forma fisiológica, lo que favorece la reparación del tejido pulmonar a partir de la eliminación de células inflamatorias por apoptosis; su inhibición por tanto, podría favorecer la aparición de neumonitis intersticial al bloquear este proceso, como se vio en el caso de uno de los pacientes de esta cohorte en donde la administración de infliximab para controlar una artritis invalidante condicionó un peor pronóstico de su EPI y la muerte por insuficiencia respiratoria crónica e HTAP.¹⁶²

Entre los síntomas del SAS, además de la artritis y miositis, la EPI, al ser una de las manifestaciones más frecuentes del síndrome, es uno de los principales factores que requiere tratamiento inmunodepresor. En nuestra serie, sólo un 17% de pacientes respondieron a la administración única de tratamiento glucocorticoideo, y más del 50% de pacientes necesitaron además de GC al menos 2 fármacos ID para el control de la misma. No se observaron diferencias entre ninguno de estos dos grupos y el resto de sujetos, ni tampoco frente al grupo de pacientes que recibieron terapia biológica.

Estudios recientes describen la eficacia de los inhibidores de la calcineurina en pacientes con EPI asociada a SAS.^{127,129} La ciclosporina y tacrólimus, son fármacos que mediante la inhibición de una proteína denominada calcineurina, clave en la cadena de activación de la síntesis de IL-2, interfieren en la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos. Son potentes inmunodepresores habitualmente utilizados en el tratamiento y la profilaxis del rechazo de trasplante, fundamentalmente hepático y renal. Sin embargo, su uso en las enfermedades autoinmunes no se ha generalizado y se suelen utilizar como terapia de segunda línea o de rescate tras el fracaso a otros fármacos más comunmente utilizados.¹⁶³ De hecho, en la cohorte europea de pacientes con PL-7 (Estudio 4), únicamente un 5% de pacientes recibieron tratamiento con estos fármacos.

Aunque el mecanismo inmune que subyace en la EPI asociada a SAS no está claro, varios autores describen una expresión aumentada de linfocitos T CD8+ en el lavado broncoalveolar o en el tejido pulmonar.^{164,165} La presencia de autoanticuerpos en

el SAS implica una participación de la inmunidad humoral, pero el papel de los anticuerpos no está bien definido en la etiopatogenia del síndrome. Algunos datos indican la existencia de una respuesta tipo T generada por un desencadenante desconocido (por ejemplo una infección viral o una exposición ambiental) contra el antígeno histidil-tRNA sintetasa que podría inducir la formación de autoanticuerpos anti-Jo1 y dado que dicho autoantígeno se expresa en fibras musculares en regeneración también estaría implicado en el daño tisular.⁵⁰ Estos hallazgos, basados en la presencia de linfocitos T CD8+ activados y autoanticuerpos anti-Jo-1, podrían justificar el uso de terapias dirigidas contra las células T, como es el caso de los inhibidores de la calcineurina.

Nuestro estudio muestra que los inhibidores de la calcineurina parecen ser una buena opción terapéutica en la EPI asociada a SAS, no sólo en casos refractarios sino también como terapia de primera línea. Hay pocos trabajos sobre estos fármacos en pacientes con SAS, así que realizamos un estudio observacional para definir el efecto del tacrólimus y/o ciclosporina en estos casos. Es importante recalcar que todos los pacientes presentaban la forma clásica de la EPI asociada al SAS (la más frecuente), y no la forma rápidamente progresiva que puede verse ocasionalmente, que conlleva habitualmente un peor pronóstico,⁵⁵ y que no hay que confundir con la neumonía intersticial aguda rápidamente progresiva recientemente asociada a anticuerpos anti-MDA-5 y característicamente AAS negativa.⁹²

Objetivamos que la función pulmonar mejoró o se estabilizó tras el tratamiento en un 87% de los pacientes estudiados. Entre éstos se encontraban los cuatro pacientes que recibieron inhibidores de la calcineurina como fármacos de primera línea. En los casos refractarios, los resultados fueron también positivos: sólo 2 de los 11 casos empeoraron.

Hay varias limitaciones en este estudio, siendo probablemente la más importante su naturaleza retrospectiva. Además, el pequeño tamaño de la muestra dificulta la generalización de los resultados. También es cierto que todos los pacientes habían recibido tratamiento con glucocorticoides, y algunos con inmunodepresores, por lo que no es fácil discernir el efecto de cada uno de ellos en el resultado final. Pese a ello, en el caso de éstos últimos, el tratamiento se cambió a tacrólimus o ciclosporina por falta de

respuesta o empeoramiento clínico. Por lo tanto, creemos que se puede asumir que el efecto final se debe al tratamiento con los inhibidores de la calcineurina.

En conclusión, pese a las limitaciones de este estudio, los datos indican que los inhibidores de la calcineurina pueden ser considerados como un tratamiento efectivo y relativamente bien tolerado en la EPI asociada a SAS, no sólo en casos refractarios sino también como terapia de primera línea.

¿Cuál es la supervivencia e historia natural del SAS?

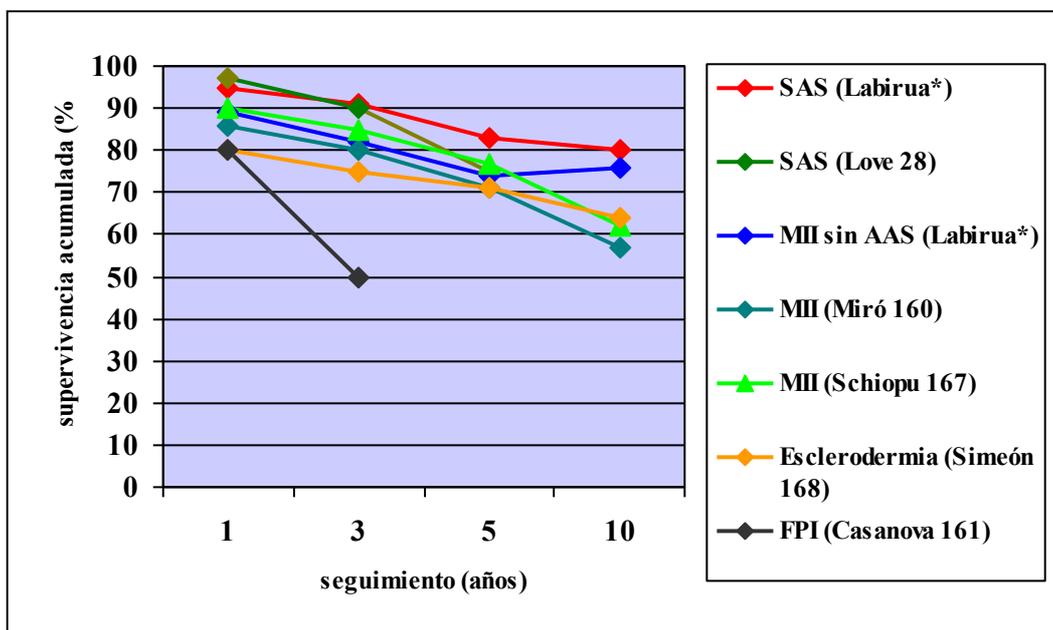
Estudios de supervivencia en pacientes con MII realizados en nuestro medio muestran una supervivencia del 71% a cinco años y 57% a 10, siendo las infecciones y el cáncer las principales causas de muerte.¹⁶⁶ En el caso del SAS, apenas existen estudios que describan la historia natural del síndrome, aunque la mayoría de trabajos y revisiones sugieren que existe una mayor morbi-mortalidad debida a la afectación pulmonar intersticial.^{29,30} El primer análisis de supervivencia en pacientes con SAS lo realizaron *Love et al* en 1991, hallando una mortalidad acumulada del 21% durante el periodo de observación y una supervivencia a los 5 años del 75%, significativamente menor que en el caso de pacientes con MII sin autoanticuerpos, en torno a un 85% en el mismo estudio,²⁸ y atribuyen esta diferencia a la mayor frecuencia de EPI en pacientes con SAS.

En nuestra serie de 59 pacientes, once fallecieron, con una mortalidad acumulada de 19,6%, similar al 20% de *Marie et al*, pero superior al 9% de *Hervier et al*.^{117,134} En nuestro caso, fundamentalmente por complicaciones infecciosas, como ya ocurre en otras series de miositis y de enfermedades autoinmunes en los que los pacientes se encuentran inmunodeprimidos,¹⁶⁶ y en 3 casos por complicaciones de la enfermedad, principalmente por evolución de EPI. La supervivencia global acumulada fue del 83% a 5 años y 80% a los 10. No se observaron diferencias respecto al tipo de miositis, la presencia o ausencia de anti-Ro, ni respecto al tipo de anticuerpo (anti-Jo-1 vs no Jo-1), en contra de lo descrito por otros autores. No hemos encontrado que la EPI aislada o acompañando a miositis, sea PM o DM, resulte por si sola ser un factor de mal pronóstico de supervivencia, aunque es cierto que un subgrupo de pacientes (20%)

presenta un peor curso clínico desde un punto de vista respiratorio (trasplante pulmonar, oxígeno domiciliario, HTAP probablemente secundaria a fibrosis pulmonar...); al analizar las características clínicas y biológicas únicamente la caída de la CVF $\geq 10\%$ y la presencia de HTAP pueden considerarse factores definitivos de este grupo.

En este estudio hemos cuantificado el riesgo de mortalidad en relación a la población general en nuestro medio, hallando un riesgo 3,5 veces superior a la tasa de mortalidad esperada según la edad y sexo. Ello indica que nos encontramos ante una entidad con tasas no despreciables de mortalidad, que requiere un control y seguimiento exhaustivo. Sin embargo, a la hora de comparar la supervivencia con otras series, tanto de miositis como de otras entidades autoinmunes como la esclerodermia, el SAS no parece tener un peor pronóstico, en contra de lo que se ha afirmado en múltiples ocasiones. El grupo de pacientes con MII sin AAS analizado en este trabajo muestra una supervivencia acumulada a los 10 años del 64%; otras series de pacientes con MII como la de *Miró et al* y *Schiopu et al* muestran una supervivencia acumulada a los 10 años del 57% y 62% respectivamente,^{166,167} cifras todas bastante más bajas que el 80% hallado en nuestra serie. Si bien no se han objetivado diferencias estadísticamente significativas, se puede intuir un mejor pronóstico en aquellos pacientes con SAS. En otras entidades que podrían ser similares como el caso de la esclerodermia, con afectación pulmonar intersticial, el trabajo de *Simeón et al* mostró una supervivencia a los 10 años del 64%, similar al caso de los pacientes con MII.¹⁶⁸ Es decir, que no podemos afirmar que el SAS tenga un peor pronóstico que los pacientes con MII sin AAS, incluso que otras entidades como la esclerodermia; es más, en general parece comportarse de una manera más benigna de lo que se preveía. Y sin duda estos resultados muestran que el SAS tiene mucho mejor pronóstico que aquellos pacientes con FPI, en los que los estudios muestran una supervivencia de 50% sólo a los 3 años.¹⁶¹ (Figura 12 y Tabla 22).

Figura 12. Supervivencia acumulada de diferentes series de MII, esclerodermia, SAS y FPI.



SAS: síndrome por anticuerpos antisintetasa. AAS: anticuerpos antisintetasa. FPI: fibrosis pulmonar idiopática. MII: miopatía inflamatoria idiopática. *Trabajo actual.

Tabla 22. Tabla de supervivencia acumulada de diferentes series y patologías.

	1 año (%)	3 años (%)	5 años (%)	10 años (%)
SAS (Labirua*)	95	91	83	80
SAS (Love et al ²⁸)	97	90	75	-
Esclerodermia (Simeón et al ¹⁶⁸)	80	75	71	64
MII sin AAS (Labirua*)	89	82	74	64
MII (Miró et al ¹⁶⁰)	86	80	71	57
MII (Schiopu et al ¹⁶⁷)	90	85	77	62
FPI (Casanova et al ¹⁶¹)	80	50	-	-

AAS: anticuerpos antisintetasa. MII: miopatía inflamatoria idiopática. SAS: síndrome por anticuerpos antisintetasa. *Trabajo actual. -: datos no disponibles.

Respecto a diferencias en la supervivencia entre diferentes AAS, existen pocos trabajos y los resultados son dispares: *Marie et al* describe una mortalidad similar entre pacientes con AAS no Jo-1 (anti-PL-7 y anti-PL-12) (10,7%) frente a anti-Jo-1 (15%), sin diferencias significativas;¹³⁴ el grupo de *Hervier et al*, sin embargo, comparando un mayor número de pacientes, sí observan diferencias en la supervivencia entre estos dos grupos, con menor supervivencia en los anti-PL-7 y anti-PL-12 respecto a los anti-Jo-1.¹¹⁷ La mortalidad de esta última serie fue del 9%, debida en la mayoría de los casos a progresión de la EPI y en menor medida a cáncer. La presencia de conjunta de anti-Ro52 y anti-Jo-1 también se ha asociado con una menor supervivencia respecto a aquellos pacientes con anti-Jo-1 sin anti-Ro52.⁷² Otros factores asociados a una menor supervivencia son la presencia de EPI sin miositis y una mayor disnea al diagnóstico (NYHA ≥ 3).¹¹⁷

En nuestra serie, no observamos ninguna diferencia en la supervivencia en cuanto al tipo de anticuerpo, presencia/ausencia de anti-Ro, o incluso en cuanto a la presencia o ausencia de EPI. El único parámetro que se asoció a una menor supervivencia fue la disminución mayor al $\geq 10\%$ de la CVF en el funcionalismo respiratorio, respecto que aquellos que se estabilizan o mejoran. Aun así, la mortalidad atribuida al pulmón es únicamente del 5% en nuestra serie, es decir, que en contra de lo que afirman otras series y revisiones, no podemos concluir que los pacientes de SAS tengan un peor pronóstico debido a la enfermedad pulmonar. La presencia de EPI por sí sola no es un factor de mal pronóstico; sí lo es, en cambio, el hecho de que durante el seguimiento la CVF disminuya más del 10% respecto al valor inicial.

En resumen, podemos concluir que el SAS es una patología que pese a tener un mayor riesgo de mortalidad que la población general, no tiene una menor supervivencia que los pacientes con MII sin AAS; incluso parece comportarse de manera más benigna. En el conjunto de la serie, la supervivencia no depende del tipo de AAS, de la presencia de otros anticuerpos como el anti-Ro o incluso de la presencia de EPI. El único factor pronóstico en los pacientes con SAS sería el empeoramiento $\geq 10\%$ de la CVF en aquellos pacientes con neumonía intersticial. Por ello, tal y como se ha comentado previamente, la realización de espirometrías periódicas es fundamental para monitorizar la evolución de la CVF e intensificar la terapia inmunodepresora.

V. CONCLUSIONES

1. Hasta en un 50% de los pacientes de esta cohorte se detecta una elevada exposición a agentes ambientales inhalados en el ámbito laboral intensa, significativamente superior a la observada en pacientes con MII sin AAS (22%), o en la población general de referencia (13%). Estos datos, y los obtenidos en el estudio EUMYONET (35% de exposición) sugieren que la exposición a agentes ambientales inhalados en el ámbito laboral puede desempeñar un determinado rol en la etiopatogenia del SAS.

2. No se aprecian diferencias significativas entre los pacientes de la presente cohorte en función del AAS, en cuanto a la presencia de EPI, miositis o artritis, y tampoco frente a manifestaciones menores del síndrome. Sin embargo al aumentar el número de pacientes estudiados incluyendo los publicados en la bibliografía médica, la miositis, la artritis y las “manos de mecánico” son significativamente más frecuentes en los pacientes con anti-Jo-1.

3. Se observa una asociación entre afectación pericárdica y anti-PL-7, si bien estos resultados se diluyen al realizar el análisis en series más amplias de pacientes. La existencia de diferencias en función de los AAS parece depender del número de pacientes analizados.

3. Aún cuando se han descrito neoplasias en pacientes con SAS, incluso algunas con comportamiento paraneoplásico, nuestros resultados no apoyan una asociación entre ambas patologías, ni que el SAS pueda considerarse una entidad paraneoplásica como tal.

4. La EPI presenta un curso crónico en la mayor parte de los casos; únicamente un tercio de los pacientes de la cohorte presentaron un empeoramiento clínico; la mayoría de los pacientes presentaron un curso clínico favorable consiguiendo una estabilización o mejora de la CVF durante el seguimiento.

5. Los inhibidores de la calcineurina pueden ser considerados como un tratamiento efectivo y relativamente bien tolerado en la EPI asociada a SAS, no sólo en casos refractarios sino también como terapia de primera línea.

6. La supervivencia del SAS no depende del tipo de AAS, de la presencia de anti-Ro o incluso de la presencia de EPI. El único factor pronóstico negativo en los pacientes con SAS sería el empeoramiento $\geq 10\%$ de la CVF y la presencia de HTAP.

7. La mortalidad acumulada no difiere de la observada en pacientes con MII globalmente. Es más, la clásica mortalidad atribuida a la afectación pulmonar en el SAS, y que condiciona un mal pronóstico, no se observa en nuestra serie. La supervivencia global de los pacientes con SAS, de un 80% a los 10 años, es similar a la de aquellos con MII sin AAS, mostrando un comportamiento más benigno de lo sugerido hasta ahora en la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (First of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292:344-7
- 2) Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (Second of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292:403-7
- 3) Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991; 325:1487-98.
- 4) Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR et al. Inclusion-body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* 1995; 38:705-13.
- 5) Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7:343-54.
- 6) Tjärnlund A, Bottai M, Rider LG, Werth VP, Pilkington CA, de Visser M et al. Progress Report On Development of Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2012;64 Suppl10:753. DOI: 10.1002/art.38486.
- 7) Mimori T, Imura Y, Nakashima R. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol.* 2007; 19: 523-9.
- 8) Targoff IN. Autoantibodies and their significance in myositis. *Curr Rheumatol.* 2008; 10: 333-40.
- 9) Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr Op Rheum.* 2008; 20: 675-80.
- 10) Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeón-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 791-8.
- 11) Hengstman GJD, Laak HJ, Vree Egberts WTM, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1635-8.
- 12) Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, Martinez MA, Martínez-Gómez X, Palou E et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89:47-52.
- 13) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1571-6.
- 14) Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:R97. doi: 10.1186/ar3822.
- 15) Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonobe T, Grenier P, Charuel JL et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies. A prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore).* 2012; 91:95-102.
- 16) Hengstman GJD, Vree Egberts WTM, Seelig HP, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Doira A et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 β antigen. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:242-5.
- 17) Park SG, Schimmel P, Kim S. Aminoacyl tRNA synthetases and their connections to disease. *Prot Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 11043-9.
- 18) Roy H, Ibba M. Molecular biology: sticky end in protein synthesis. *Nature.* 2006; 443: 41-2.
- 19) Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 881-8.

- 20) Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature*. 1983; 304: 177-9.
- 21) Mathews MB, Reichlin M, Hughes GRV, Bernstein RM. Anti-threonyl-tRNA synthetase, a second myositis-related autoantibody. *J Exp Med*. 1984; 160: 420-34.
- 22) Bunn CC, Bernstein RM, Mathews AM. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNA-ala coexist and are associated with myositis. *J Exp Med*. 1986; 163: 1281-91.
- 23) Targoff IN. Autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetases for isoleucine and glycine. Two additional synthetases are antigenic in myositis. *J Immunol*. 1990; 144: 1737-43.
- 24) Hirakata M, Suwa A, Nagai S, Kron MA, Trieu EP, Mimori T et al. Anti-KS: Identification of Autoantibodies to Asparaginyl-Transfer RNA Synthetase Associated with Interstitial Lung disease. *J Immunol*. 1999; 162; 2315-20.
- 25) Hashish L, Trieu EP, Sadanandan P, Targoff IN. Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with antisynthetase syndrome [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:S312.
- 26) Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:1005–8.
- 27) Marguerie C, Bunn CC, Beynon HLC, Bernstein RM, Hughes JM, So AK et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med*. 1990; 77: 1019-38.
- 28) Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70: 360-74.
- 29) Targoff IN. Antisynthetase syndrome. In: *Diagnostic Criteria in Autoimmune diseases*. Y. Shoenfeld, R. Cervera, M. E. Gershwin, editors. Ed Humana Press. 2008: 169-74.
- 30) Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest*. 2010; 138:1464-74.
- 31) Labirua-Iturburu A, Trallero Araguás E, Selva O'Callaghan A. Síndrome por anticuerpos antisintetasa. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137: 77-83.
- 32) Vargas-Leguás H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Martí A, Hermosilla Pérez E, Grau-Junyent JM, Martínez Gómez X et al. Polimiositis y dermatomiositis: incidencia en España (1997-2004). *Med Clin (Barc)*. 2007; 129: 721-4.
- 33) Oddis CV, Conte CG, Oteen VD, Medsger TA Jr. Incidente of polymyositis-dermatomyositis: a 20-years study of hospital diagnosis cases in Allenheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol*. 1990; 17: 1329-34.
- 34) Brouwer R, Hengstman GJD, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:116-23.
- 35) Hausmanowa-Petrusewick I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW, Jarzabek-Chorzelska M, Targoff IN, Blaszczyk-Kostanecka M. Clinical, serologic, and immunogenetic features in polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1257-66.
- 36) Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M, Hamaguchi Y, Komura K, Hirano T et al. Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1012-8.

- 37) Miller FW, Cooper RG, Vencovsky J, Rider LG, Danko K, Wedderburn L et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. *Arthritis Rheum* 2013 (en prensa)
- 38) Chinoy H, Salway F, Fertig N, Shephard N, Tait BD, Thomson W et al. In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: R13
- 39) Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, Goldstein R, Warner NB, Reveille JD. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 1507-18.
- 40) O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85: 111-27.
- 41) Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA et al. Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1885-93.
- 42) Bernstein R, Mathews MB. From virus infection to autoantibody formation. *Lancet*. 1984; 1:42.
- 43) Plotz PH. Autoantibodies are anti-idiotypic antibodies to antiviral antibodies. *Lancet*. 1983; 2:824-6.
- 44) Walker EJ, Jeffrey PD. Polymyositis and molecular mimicry, a mechanism of autoimmunity. *Lancet*. 1986; 2:605-7.
- 45) Bowles NE, Dubowitz V, Sewry CA, Archard LC. Dermatomyositis, polymyositis, and Coxsackie-B-virus infection. *Lancet*. 1987; 1:1004-7.
- 46) Leff RL, Love LA, Miller FW, Greenberg SJ, Klein EA, Dalakas MC et al. Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle. *Lancet*. 1992; 339:1192-5.
- 47) Agha B, Rasheed M, Kenyon L, Jiménez SA. Hepatitis C virus infection, inflammatory myopathy, and pulmonary fibrosis: are they related? *J Clin Rheumatol*. 2002; 8:44-9.
- 48) Weidensaul D, Imam T, Holyst MM, King PD, McMurray RW. Polymyositis, pulmonary fibrosis, and hepatitis C. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:437-9.
- 49) Gan L, Miller FW. State of the art: what we know about infectious agents and myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23: 585-94.
- 50) Lundberg IE, Grundtman C. Developments in the scientific and clinical understanding of inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther*. 2008;10: 220.
- 51) Levine SM, Raben N, Xie D, Askin FB, Tuder R, Mullins M et al. A novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:2729-39.
- 52) Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, New P, Vincze M, Zilahi E et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:961-5.
- 53) Serratrice J, Granel B, Pache X, Disdier P, De Roux-Serratrice C, Pellissier et al. A case of polymyositis with anti-histidyl-t-RNA synthetase (Jo-1) antibody syndrome following extensive vinyl chloride exposure. *Clin Rheumatol*. 2001; 20:379-82.
- 54) Osterode W, Rüdiger H, Graninger W, Peltz DH, Rappersberg K, Dekan G et al. Anti-PL 12 and pulmonary fibrosis in a patient ten years after silica/silicate dust exposure. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16:622.

- 55) 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; 63:53-9.
- 56) Muro Y, Sugiura K, Hoshino K, Akiyama M, Tamakoshi K: Epidemiologic study of clinically amyopathic dermatomyositis and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies in central Japan. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13:R214.
- 57) Eloranta ML, Barbasso Helmers S, Ulfgren AK, Rönnblom L, Alm GV, Lundberg IE. A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:3112-24.
- 58) Barbasso Helmers S, Englund P, Engström M, Ahlin E, Janciauskiene S, Heimbürger M et al. Sera from anti-Jo-1-positive patients with polymyositis and interstitial lung disease induce expression of intercellular adhesion molecule 1 in human lung endothelial cells. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:2524-30.
- 59) Lundberg IE, Helmers SB. The type I interferon system in idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2010; 43:239-43.
- 60) Katsumata Y, Ridgway WM, Oriss T, Gu X, Chin D, Wu Y et al. Species-specific immune responses generated by histidyl-tRNA synthetase immunization are associated with muscle and lung inflammation. *J Autoimmun*. 2007; 29:174-86.
- 61) Miller FW, Waite KA, Biswas T, Plotz PH. The role of an autoantigen, histidyl-tRNA synthetase, in the induction and maintenance of autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 9933-37.
- 62) Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3125-31.
- 63) Rutjes SA, Vree Egberts WT, Jongen P, Van Den Hoogen F, Pruijn GJ, Van Venrooij WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Immunol*. 1997; 109:32-40.
- 64) Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev*. 2009; 8:632-7.
- 65) Peene I, Meheus L, De Keyser S, Humberl R, Veys EM, De Keyser F. Anti-Ro52 reactivity is an independent and additional serum marker in connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61:929-33.
- 66) Limaye VS, Cassidy J, Scott G, Roberts-Thomson PJ, Gillis D. Anti-Ro52 antibodies, antisynthetase antibodies, and antisynthetase syndrome. *Clin Rheumatol*. 2008; 27:521-3.
- 67) Venables PJ. Antibodies to Jo-1 and Ro-52: why do they go together? *Clin Exp Immunol*. 1997; 109:403-5.
- 68) La Corte R, Lo Mo 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.
- 69) 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.
- 70) Monneaux F, Muller S. Epitope spreading in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:1430-8.
- 71) Ghillani P, André C, Toly C, Rouquette AM, Bengoufa D, Nicaise P et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study. *Autoimmun Rev*. 2011; 10:509-13.

- 72) Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF et al. Short-term and long-term outcome of anti-jo1-positive patients with anti-ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41:890-9.
- 73) Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996; 26:459-67
- 74) Dugar M, Cox S, Limaye V, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ. Clinical heterogeneity and prognostic features of South Australian patients with anti-synthetase autoantibodies. *Intern Med J.* 2011; 41:674-9.
- 75) Schmidt WA, Wetzel W, Friedländer R, Lange R, Sörensen HF, Lichey HJ et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies--an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol.* 2000; 19:371-7.
- 76) Mileti LM, Strek ME, Niewold TB, Curran JJ, Sweiss NJ. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15:254-5.
- 77) Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK et al. Clinical profile of anti-PL12 autoantibody: cohort study and review of the literature. *Chest.* 2009; 135:1550–6.
- 78) Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, Adoue D, Lauque D, Audrian M et al. Clinical manifestations of antisynthetase syndrome positive for antialanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49:972-6.
- 79) Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (alanyl-tRNA synthetase). *Am J Med.* 1990; 88:241–51.
- 80) Hervier B, Uzunhan Y, Hachulla E, Benveniste O, Nunes H, Delaval P et al. Antisynthetase syndrome positive for anti-threonyl-tRNA synthetase (anti-PL7) antibodies. *Eur Respir J.* 2011; 37:714-7.
- 81) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Nakamura K, Suwa A, Inada S et al. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (antithreonyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23:609–15.
- 82) Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, Akaogi J, Nichols C, Lyons R et al. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2004–9.
- 83) Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH, Miller FW. Antibodies to glycyl-transferRNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:821–30.
- 84) Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:842–5.
- 85) Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E et al. Clinical and immunological features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:1295–303.
- 86) Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, Martínez-Gómez, Majó-Masferrer, Solans-Laqué R et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus.* 2005; 14:534-42.
- 87) Hengstman GJ, Ter Laak HJ, van Engelen BG, van Venrooij BG. Anti-Jo-1 positive inclusion body myositis with a marked and sustained clinical improvement after oral prednisone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70:706.
- 88) Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68:472-8.

- 89) Mumm GE, McKown KM, Bell CL. Antisynthetase syndrome presenting as rheumatoid-like polyarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2010; 16: 307-12.
- 90) Meyer O, Charlanne H, Cherin P, Allanore Y, Coquerelle P, Gardel B et al. Subluxing arthropathy: an unusual manifestation of the antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:152-3.
- 91) Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. A cutaneous lesion associated with myositis. *Ann Intern Med*. 1979; 91:577-9.
- 92) Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:25-34.
- 93) Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*. 2003; 70:161-8.
- 94) Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, Trallero-Araguás E, Martínez-Gómez X, Simeon-Aznar CP, Labrador-Horrillo M et al. Nailfold capillary microscopy in adults with inflammatory myopathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39:398-404.
- 95) Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagata H, Inada S, Homma M. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*. 1983; 26:604-11.
- 96) Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med*. 2009; 103:1719-24.
- 97) Takahashi T, Wada I, Ohtsuka Y, Munakata M, Homma Y, Kuroki Y. Autoantibody to alanyl-tRNA synthetase in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2007; 12:642-53.
- 98) Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22:633-8.
- 99) Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, Tuyen U, Jorfeldt L, Tornlin G et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum*. 2008; 59:677-85.
- 100) Verschakelen JA. The role of high-resolution computed tomography in the work-up of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16:503-10.
- 101) Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17:701-6.
- 102) Fonollosa Pla V, Simeón Aznar CP. Scleroderma. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122:418-9.
- 103) Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérikian C, Sitbon O et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Reum*. 2008; 58:521-31.
- 104) Bunch TW, Tancredi RG, Lie JT. Pulmonary hypertension in polymyositis. *Chest*. 1981; 79:105-7.
- 105) Chatterjee S, Farver C. Severe pulmonary hypertension in Anti-Jo-1 syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62:425-9.
- 106) Handa T, Nagai S, Kawabata D, Nagao T, Takemura M, Kitaichi M et al. Long-term clinical course of a patient with anti PL-12 antibody accompanied by interstitial pneumonia and severe pulmonary hypertension. *Intern Med*. 2005; 44:319-25.
- 107) Minai OA. Pulmonary hypertension in polymyositis-dermatomyositis: clinical and hemodynamic characteristics and response to vasoactive therapy. *Lupus*. 2009; 18:1006-10.

- 108) Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launayd et al. Pulmonary hipertensión in antisynthetase syndrome: prevalence, etiology and survival. *Eur Resp J* 2013 (in press).
- 109) Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45 Suppl 4:iv18-21.
- 110) Mogulkoc N, Kabasakal Y, Ekren PK, Bishop PW. An unusual presentation of anti-Jo-1 syndrome, mimicking lung metastases, with massive pleural and pericardial effusions. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12:90-2.
- 111) Derk CT, Sandorfi N, Curtis MT. A case of anti-Jo1 myositis with pleural effusions and pericardial tamponade developing after exposure to a fermented Kombucha beverage. *Clin Rheumatol*. 2004; 23:355-7.
- 112) Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med*. 1992; 326:363-7.
- 113) Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001; 357: 96-100.
- 114) Rozelle A, Trieu S, Chung L. Malignancy in the setting of the anti-synthetase syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14:285-8.
- 115) Legault D, McDermott J, Crous-Tsanaclis AM, Boire G. Cancer-associated myositis in the presence of anti-Jo1 autoantibodies and the antisynthetase syndrome. *J Rheumatol*. 2008; 35:169-71.
- 116) Castañeda-Pomeda M, Prieto-González S, Grau JM. Antisynthetase syndrome and malignancy: our experience. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17:458.
- 117) Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with antisynthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012; 12:210-7.
- 118) Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:1345-9.
- 119) Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:523-32.
- 120) Rönnelid J, Barbasso Helmers S, Storfors H, Grip K, Rönnblom L, Franck-Larsson K et al. Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev*. 2009; 9:58-61.
- 121) 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)*. 2010; 49:2370-4.
- 122) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993; 329:1993-2000.
- 123) Gordon PA, Winer JB, Hoogendik JE, Choy EHS. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 8:CD003643.
- 124) Amato AA. Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70:427-36.

- 125) Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2012; DOI 10.1002/art.37754.
- 126) Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:124-30.
- 127) Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:2439-46.
- 128) Ando M, Miyazaki E, Yamasue M, Sadamura Y, Ishii T, Takenaka R, et al. Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol*. 2010; 29:443-5.
- 129) Guglielmi S, Merz TM, 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.
- 130) Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, Kumano K, Kita Y, Takiguchi Y et al. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and -sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol*. 2002; 129:541-8.
- 131) Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48:968-71.
- 132) Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard JF. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med*. 2012; 106:581-7.
- 133) Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Waler MC, Hautmann H, Leisinger G et al. The long-term outcome of anti-Jo-1 positive inflammatory myopathies. *J Neurol*. 2004; 251:859-64.
- 134) Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1 and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012; 11:739-45.
- 135) Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*. 1999; 11:475-82.
- 136) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:277-304.
- 137) Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, et al. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-24.
- 138) Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84:231-49.
- 139) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:788-824.
- 140) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ*. 2007; 85:867-72.
- 141) Departament de Salut. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2010. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2012.
- 142) Targoff IN, Arnet FC, Reichlin M. Antibody to threonyl-transfer RNA synthetase in myositis sera. *Arthritis Rheum*. 1988; 31:515-24.

- 143) Lega JC, Cotin V, Fabien N, Thivolet-Bejui F, Cordier JF. Interstitial lung disease associated with anti-PM/Scl or anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies: a similar condition? *J Rheumatol*. 2010; 37:1000-9.
- 144) Targoff IN, Trieu EP, Miller FW. Reaction of anti-OJ autoantibodies with components of the multi-enzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetases in addition to isoleucyl-tRNA synthetase. *J Clin Invest*. 1993; 91:2556-64.
- 145) Noda S, Asano Y, Tamaki Z, Hirabayashi M, Yamamoto M, Takekoshi T, et al. Dermatomyositis with anti-OJ antibody. *Rheumatol Int*. 2011; 31:1673-5.
- 146) Okayasu K, Ohtani Y, Takemura T, Uchibori K, Tamaoka M, Furuiye M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) associated with anti-KS antibody: differentiation from idiopathic NSIP. *Intern Med*. 2009; 48:1301-6.
- 147) International Labour Office. International Standard Classification of Occupations: ISCO 88. ILO: Geneva 1991.
- 148) Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 2005; 60: 645-51.
- 149) Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, Stidly CA, Hunt C. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case control study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: s61.
- 150) Hubbard R. Occupational dust exposure and the aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Eur Respir J*. 2001; 18: Suppl. 32, 119s-121s.
- 151) Rodnan GP, Benedek TG, Medsger jr.TA, Cammarata RJ. The Association of Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma) with Coal Miners' Pneumoconiosis and Other Forms of Silicosis. *Ann Intern Med*. 1967; 66:323-33
- 152) Zock JP, Cavallé N, Kromhout H, Kennedy SM, Sunyer J, Jaén A, Muniozguren N, Payo F, Almar E, Sánchez JL, Antó JM, Kogevinas M. Evaluation of specific occupational asthma risks in a community-based study with special reference to single and multiple exposures. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004; 14: 397-403.
- 153) Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Antó JM, Roca J, Tobias A, Vermeulen R, Payo F, Maldonado JA, Martínez-Moratalla J, Muniozguren N. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population-based study in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 512-517.
- 154) Selva-O'Callaghan A, Tura JM, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarrés M. Silicone gel filled breast implants and dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:376.
- 155) Levine SM. Cancer and myositis: new insights into an old association. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18:620-24.
- 156) Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Solans-Laqué R, Labrador-Horrillo M, Romero-Merino E, Sopena-Sisquella JM, et al. The neural network as a predictor of cancer in patients with inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2547-8.
- 157) Selva-O'Callaghan A, Palacios A, Solans-Laqué R, Labirua A, Salcedo-Allende T, Vilardell-Tarrés M. Epstein-Barr virus-associated lymphoma in patients with dermatomyositis. Be aware of double immunosuppression. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1462-3.
- 158) Moazedi-Fuerst FC, Zechner PM, Tripolt NJ, Kielhauser SM, Brickmann K, Scheidl S, et al. Pulmonary echography in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2012; 31:1621-5.

- 159) García-Río F. Exploración funcional. Valoración clínica del intercambio gaseoso. In: Medicina Respiratoria. Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchis Aldás J, editors. Ed Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2006: 203-10.
- 160) Chander S, Gordon P. Soft tissue and subcutaneous calcification in connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24:158-64.
- 161) Casanova A, Girón RM, Molina M, Xaubet A, Ancochea J. Predictive factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Clin (Barc).* 2009; 133:333-6.
- 162) Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Xaubet A, Bosch X; BIOGEAS Study Group. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med.* 2011; 124:386-94
- 163) Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10:1183-90.
- 164) Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *Eur Respir J.* 1997; 10:2907-12.
- 165) Yamadori I, Fujita J, Kajitani H, Bandoh S, Tokuda M, Ohtsuki Y, et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 2001; 21:89-93.
- 166) Miró O, Laguno M, Alonso JR, Casademont J, Herrero C, Selva A, et al. Clinical course of idiopathic inflammatory myopathies: complications, survival and prognostic factors. *Med Clin (Barc).* 1999; 112:521-6.
- 167) Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14:R22.
- 168) Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, Lima J, Vaqué J, Vilardell M. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42:71-5.

ANEXO