

SÍNDROME ANTISINTETASA Y DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA -5: DOS FORMAS DE MIOPATÍA INFLAMATORIA ASOCIADAS A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL GRAVE.

Diego Tovar Felice¹, Ignasi Guasch Arriaga¹, Jean Carlos Gómez Nova¹, Susana Holgado Pérez¹, Karina Portillo Carroz¹, Isabel Nogueira Mañas¹¹

¹Hospital Universitario Germans Trias i Pujol,
Badalona.

Objetivos docentes:

- Describir las manifestaciones radiológicas de la afectación pulmonar intersticial asociada al síndrome antisintetasa (SAS) y dermatomiositis anti MDA 5.
- Conocer el valor pronóstico de los patrones radiológicos por tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en estas entidades.

Revisión del tema:

INTRODUCCIÓN

Las miositis idiopáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas caracterizadas por varios tipos y grados de inflamación de los músculos esqueléticos.

Tipos de miositis idiopáticas:

- Polimiositis (PM)
- Dermatomiositis (DM)
- Miositis por cuerpos de inclusión

Son enfermedades raras.

La debilidad muscular esquelética progresiva caracteriza clínicamente la PM y DM.

También pueden presentar otras manifestaciones clínicas extramusculares secundarias a la afectación de diversos órganos:

- Pulmón
- Corazón
- Piel (Fig.1)
- Articulaciones (Fig.2)

La dermatomiositis amiopática (DMA) es un tipo específico de DM caracterizado por manifestaciones cutáneas en ausencia de una franca afectación muscular.



Fig.1.- Pápulas eritematosas en los nudillos de los dedos (signo de Gottron) (tomado de Internet).



Fig.2.- Calcificaciones de partes blandas periarticulares en los dedos de las manos. Caso cortesía de Radswiki, Radiopaedia.org, rID: 11355

Revisión del tema:

INTRODUCCIÓN: AFECTACIÓN PULMONAR

La afectación pulmonar es frecuente en pacientes con PM y DM.

Su forma de presentación es muy variable: desde subclínica a muy grave y fulminante .

Se asocia con un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad.

La enfermedad intersticial pulmonar (EPI) es la manifestación no muscular más frecuentemente asociada a PM y DM.

La PM y DM tienen una prevalencia muy alta de enfermedad pulmonar intersticial (EPI): del 20% a 78% (según las series).

La EPI puede preceder el diagnóstico PM/DM entre 13 y 37% de pacientes (Fig. 3)

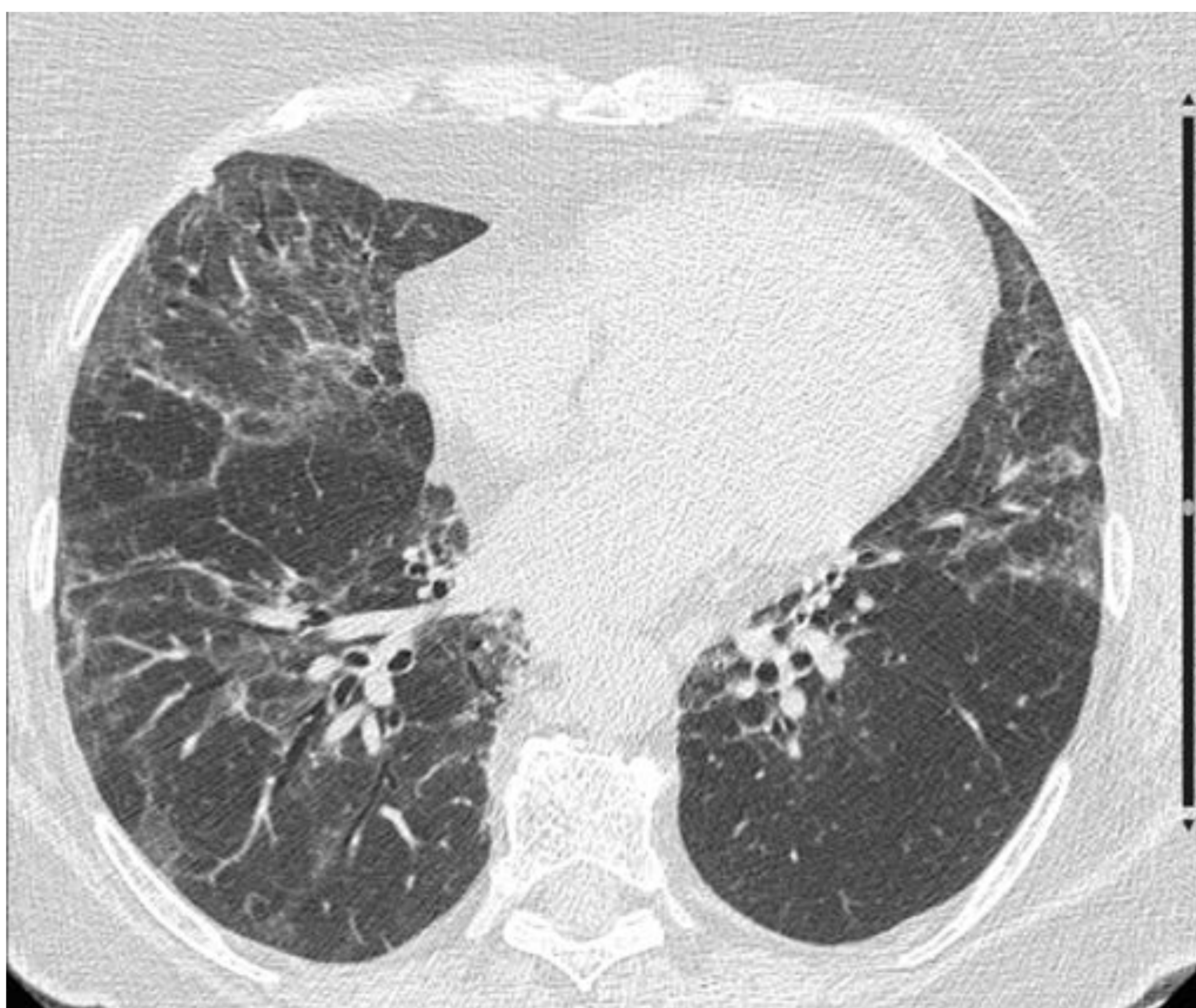


Fig.3.- TCAR torácico: opacidades en vidrio deslustrado en el LM y LLII en una mujer de 65 años con síndrome antisintetasa que presentaba disnea progresiva desde hacía años y crepitantes secos bibasales en la auscultación respiratoria. Posteriormente, mostró debilidad muscular y manifestaciones cutáneas (eritema en los nudillos de los dedos) y el estudio inmunológico evidenció anticuerpos anti-sintetasa PL-7.

Revisión del tema:

SÍNDROME ANTISINTETASA Y DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA-5

El síndrome antisintetasa (SAS) y la DM anti-MDA 5 son dos formas de miopatía inflamatoria con anticuerpos específicos de miositis, asociadas, cada una de ellas, a un cortejo de manifestaciones clínicas características.

Síndrome antisintetasa: es una enfermedad sistémica, inflamatoria con base autoinmune caracterizada por:

- miositis (Fig.4)
- poliartritis no erosiva (“manos de mecánico”)
- fenómeno de Raynaud
- enfermedad pulmonar intersticial
- autoanticuerpos anti-sintetasa.

Dermatomiositis anti-MDA-5: es una dermatomiositis amiopática caracterizada por:

- manifestaciones musculares nulas o muy leves
- afectación cutánea muy marcada
 - pápulas palmares dolorosas
 - ulceraciones profundas
- síntomas generales: astenia y fiebre
- enfermedad pulmonar intersticial
- autoanticuerpos anti CADM -140 (también llamados anti MDA-5 “melanoma associated gene 5”)

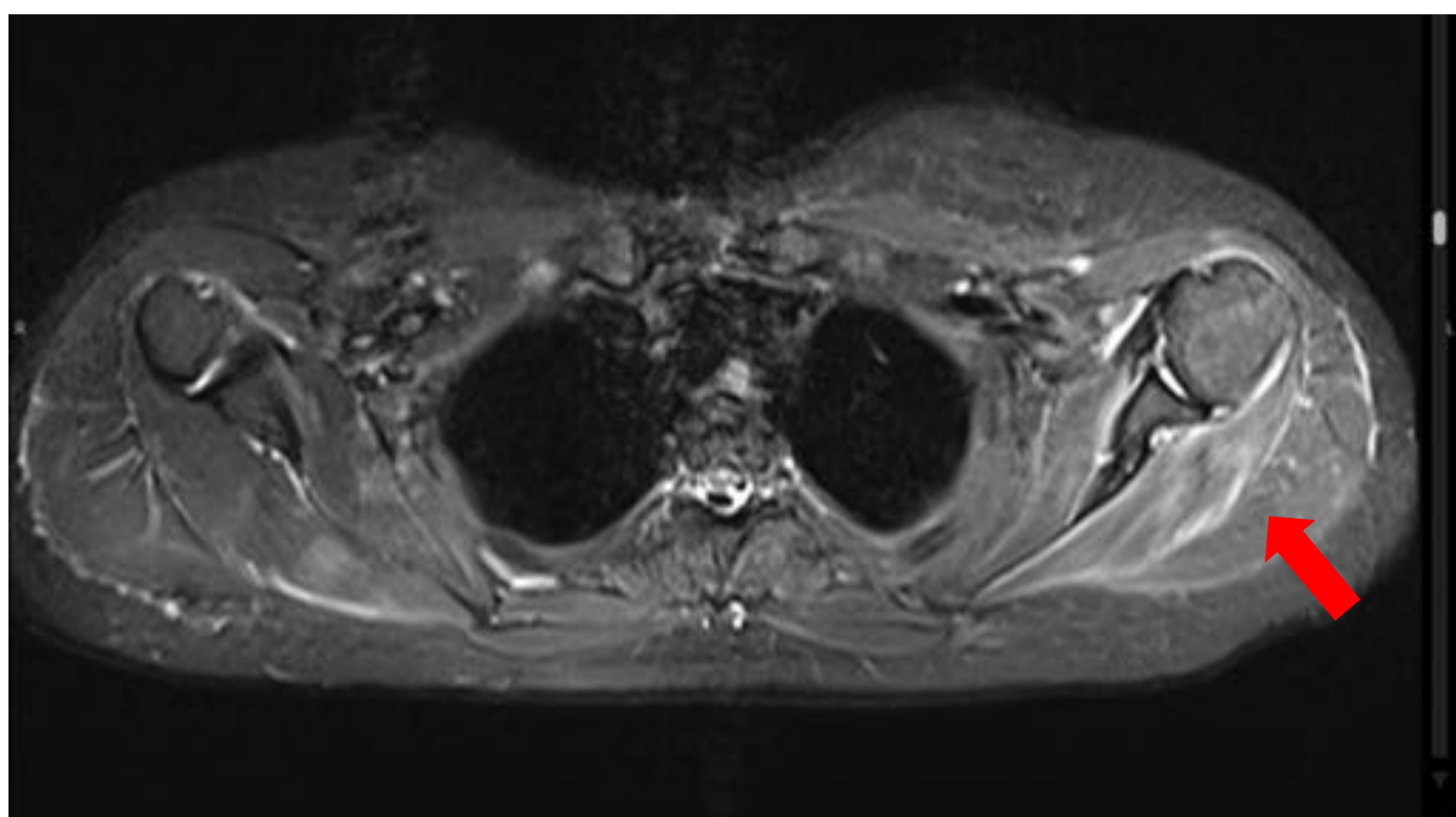


Fig.4.-RM de cuerpo entero (“whole body”) (secuencia STIR) en una mujer de 48 años con síndrome antisintetasa: alteración de la señal, con áreas de hiperintensidad, por edema de la musculatura en ambas cinturas escapulares, de forma más marcada en el lado izquierdo, con una afectación predominante del músculo supraespinoso (flecha)

Revisión del tema:

SINDROME ANTISINTETASA: ANTICUERPOS

Los autoanticuerpos detectados en pacientes en el SAS son anticuerpos contra las ribonucleoproteínas (implicadas en la síntesis de proteínas), denominados anticuerpos anti-aminoacil-tRNA sintetasa o, simplemente, anticuerpos antisintetasa (antiARS).

Estos anticuerpos están dirigidos contra enzimas citoplasmáticos que son responsables de combinar cada t-RNA con un aminoácido antes de que se incorpore a un péptido a nivel del ribosoma.

Se han descrito 8 tipos diferentes de antiARS:

- Anti-JO-1: es el más frecuente (hasta en un 75 % de pacientes)
- Anti- PL12
- Anti-PL7
- Anti-OJ
- Anti-EJ
- Anti-KS
- Anti-ZO
- Anti-YRS/TY

La presencia de anticuerpos antiARS condiciona un riesgo marcadamente alto de desarrollar EPI.

El factor predictor más marcado de EPI en la PM/DM es la presencia del anticuerpo anti -Jo1.

Más de un 70 % de pacientes con anticuerpos anti-Jo 1 presentan EPI.

La actividad de la enfermedad pulmonar se correlaciona con los niveles de anticuerpos anti-Jo-1.

Revisión del tema:

DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA-5: ANTICUERPOS

Los autoanticuerpos detectados en la DM anti-MDA 5 son anticuerpos anti CADM -140, también llamados anti MDA-5 “melanoma associated gene 5”.

Los anticuerpos anti-MDA-5 se asocian a dermatomiositis amiopática.

También se asocian a un riesgo muy elevado de EPI.

Provocan una neumonía intersticial aguda o subaguda rápidamente progresiva grave.

Los títulos de anti-MDA-5 se correlacionan con la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con EPI.



Fig.5



Fig.6

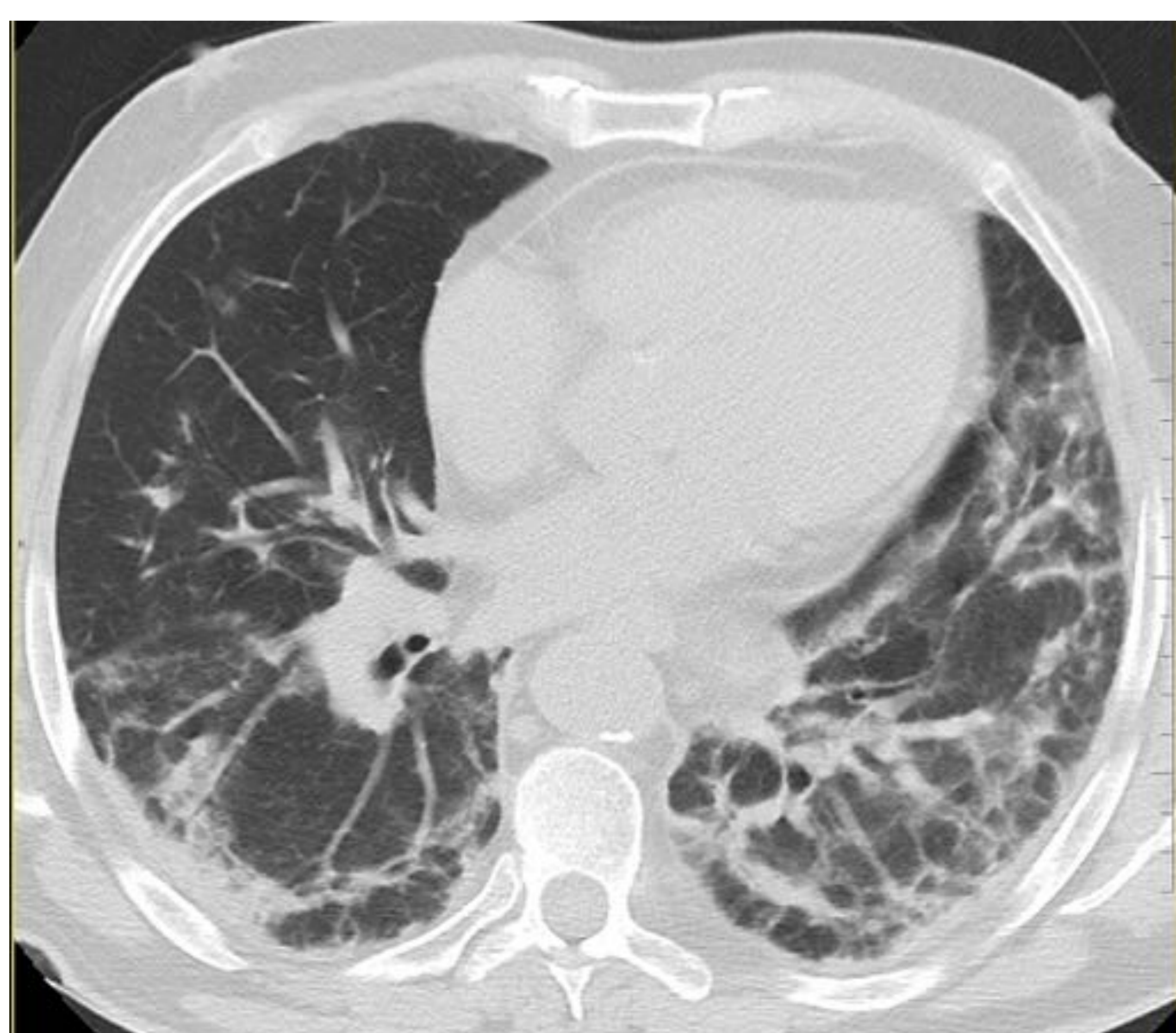


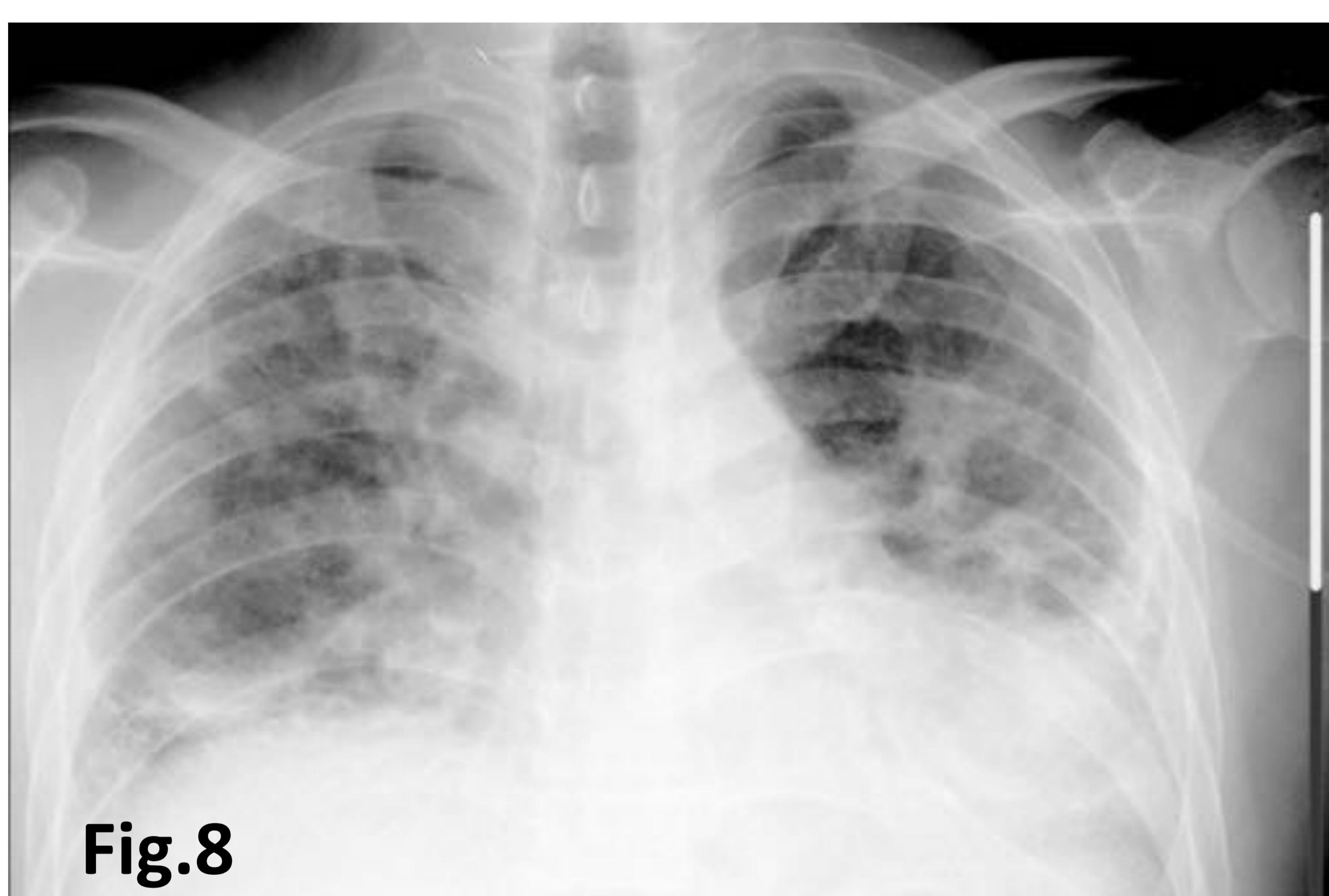
Fig.7

Figs. 5, 6 y 7.- : Radiografías de tórax y TCAR torácico en un varón de 72 años con DM anti MDA5 que se presentó clínicamente con una insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva y finalmente falleció. La Rx de tórax inicial (Fig.5) muestra unas tenues opacidades pulmonares en ambas bases pulmonares que, en un plazo de 15 días, evolucionan a un patrón alveolar bilateral difuso (Fig. 6). La TC (Fig.7) pone de manifiesto una afectación pulmonar bilateral caracterizada por opacidades de vidrio deslustrado, alguna banda parenquimatosa y condensaciones de espacio aéreo en ambas bases pulmonares (patrón de NINE)

Revisión del tema:

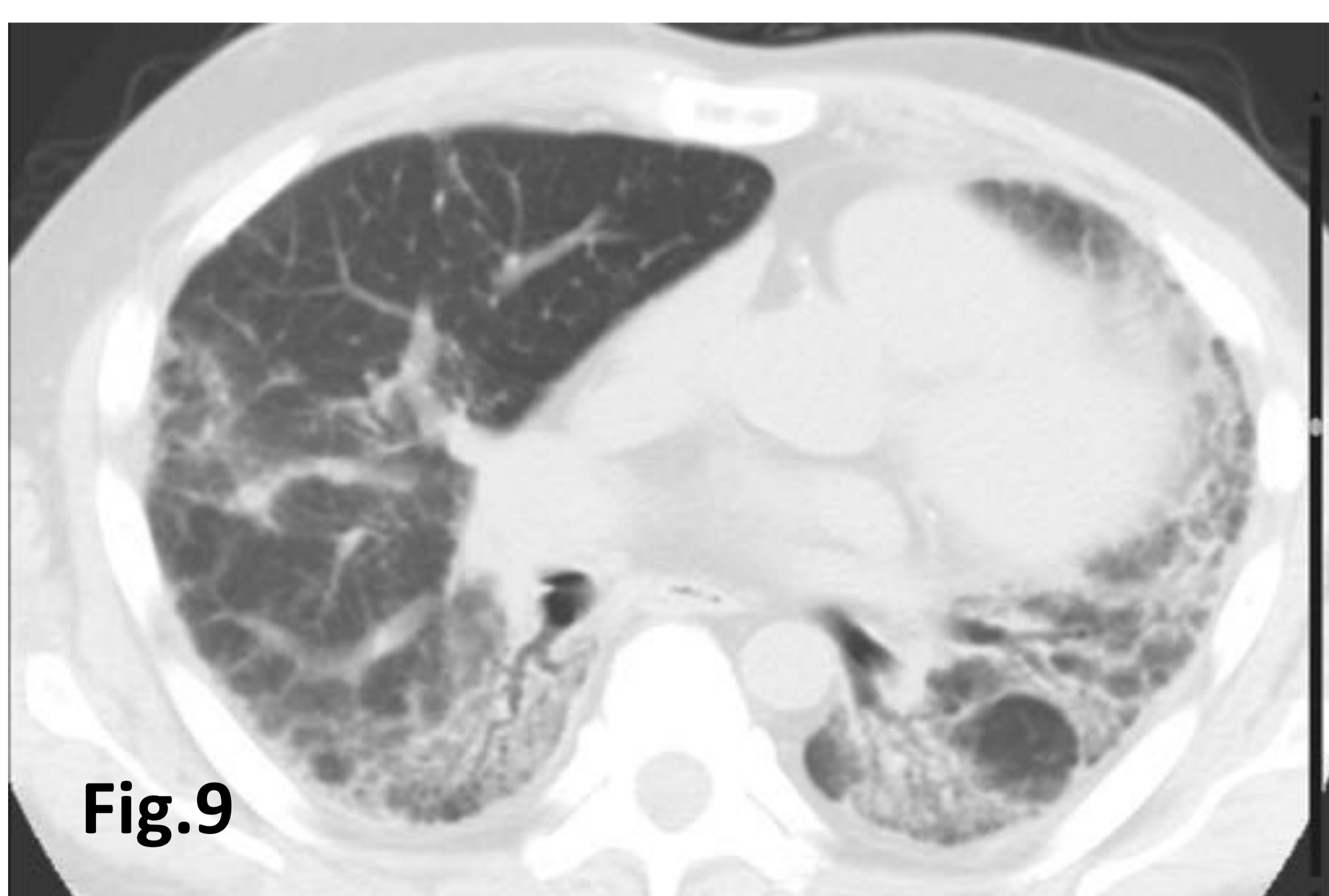
SINDROME ANTISINTETASA: HALLAZGOS EN TCAR

Los hallazgos por TCAR de la afectación pulmonar en el SAS son variables, correlacionándose con la gravedad de los síntomas respiratorios y la evolución clínica (aguda o subaguda/crónica) de la enfermedad (Figs.8, 9 y 10).

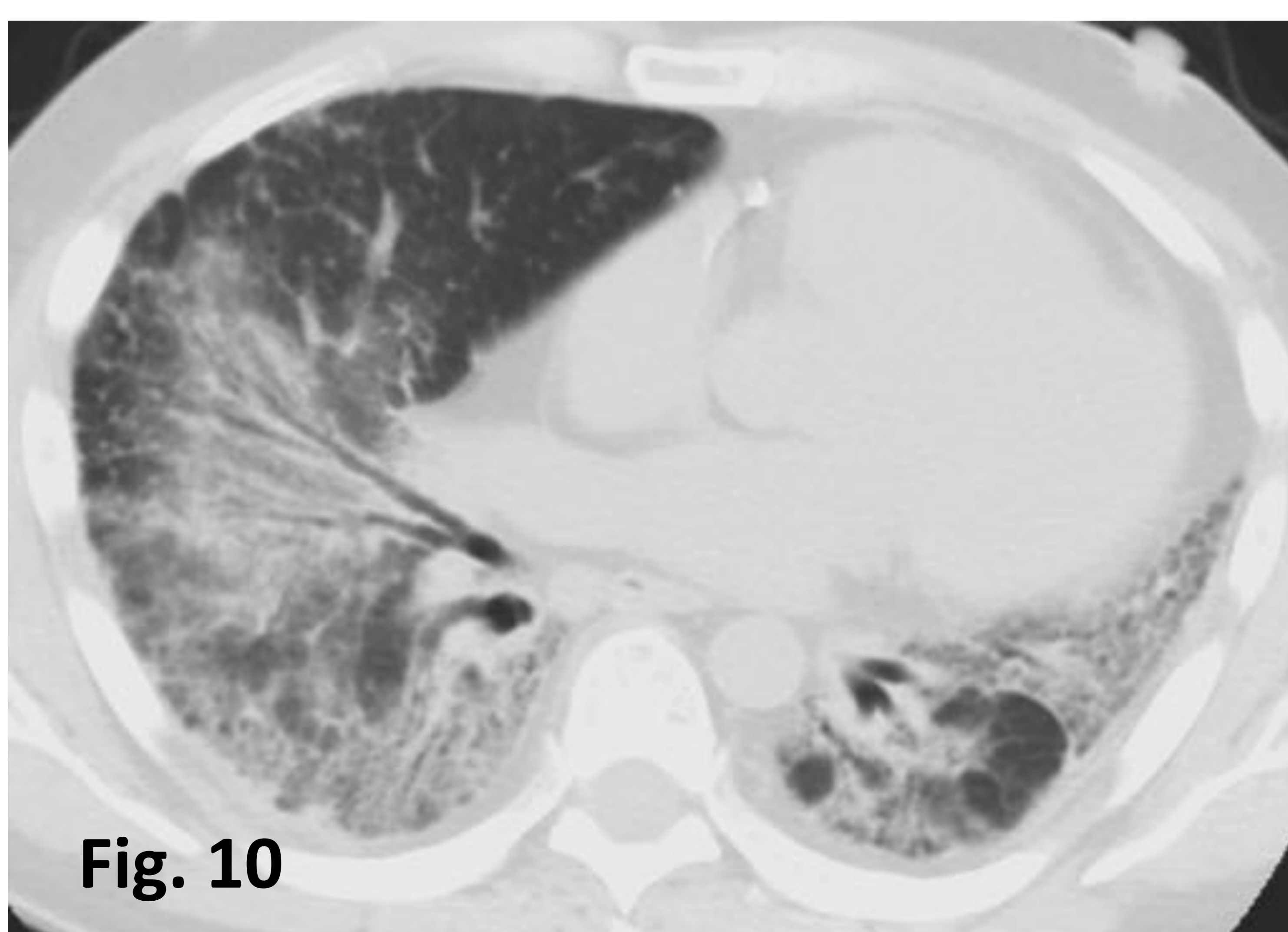


Figs.8, 9 y 10.- RX tórax y TC torácico en un varón de 46 años con un SAS de 10 años de evolución.

La Rx de tórax (Fig.8) pone de manifiesto una afectación alveolar bilateral difusa y heterogénea.



La TC (Figs. 9 y 10) evidencia extensas condensaciones de espacio aéreo y opacidades "en vidrio deslustrado", asociadas a bronquiectasias de tracción en ambas bases pulmonares (patrón de NINE fibrótica).



El paciente fue tratado finalmente con trasplante pulmonar

Revisión del tema:

SINDROME ANTISINTETASA: HALLAZGOS EN TCAR

Los patrones de TCAR más frecuentemente asociados al SAS son el de neumonía intersticial no específica (NINE) (Fig.11) o NINE combinada con neumonía organizativa.

La presencia de un patrón de NINE acompañado de consolidaciones de espacio aéreo traduce un patrón mixto asociado a neumonía organizativa (Fig. 12)

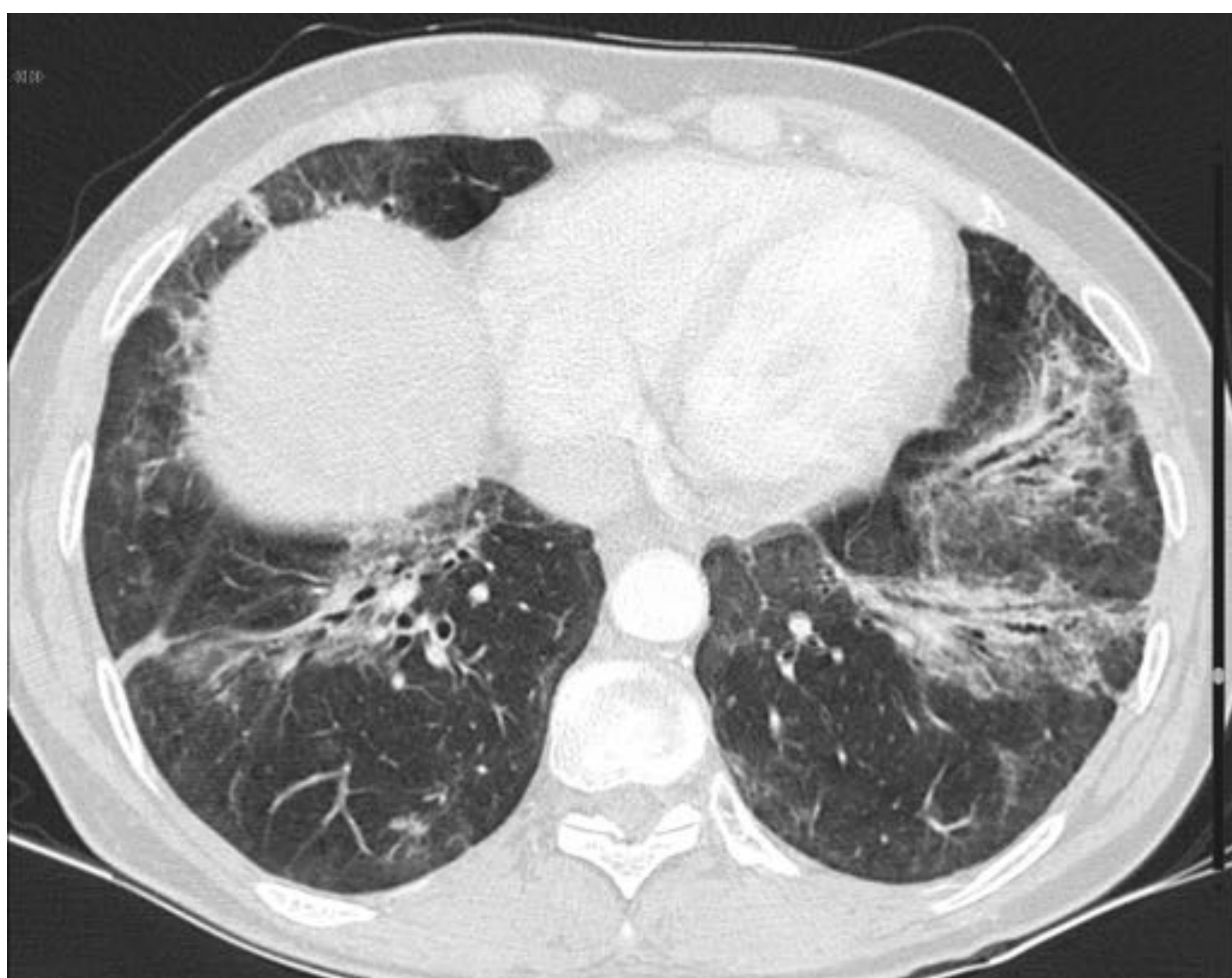


Fig. 11.- TCAR en una mujer de 65 años con SAS (anticuerpos anti-Jo 1 positivos): se observan varias condensaciones peribroncovasculares, asociadas a ectasias de luces bronquiales, y opacidades en vidrio deslustrado periféricas (patrón de NINE)

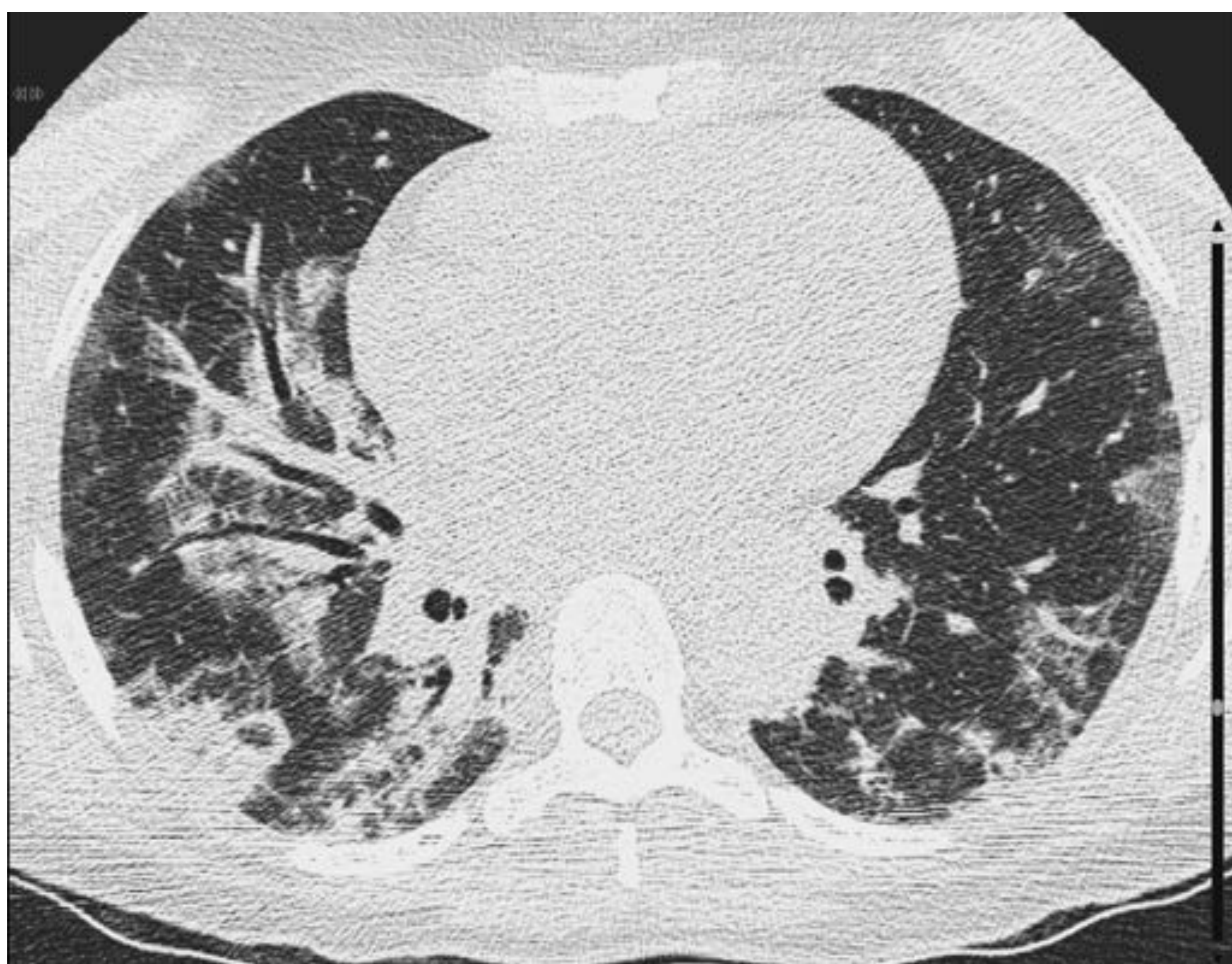


Fig. 12.- TCAR en una mujer de 44 años con SAS: muestra opacidades en vidrio deslustrado y condensaciones subpleurales , así como condensaciones de distribución peribronquial (en LM y LID) (patrón de NINE + NO)

Revisión del tema:

SINDROME ANTISINTETASA: HALLAZGOS EN TCAR

Cuando los pacientes se presentan con una enfermedad pulmonar intersticial aguda tienden a presentar opacidades de vidrio deslustrado y consolidaciones (Fig. 13).

Cuando los pacientes se presentan con un curso más crónico de la enfermedad tienen una mayor evidencia de signos de fibrosis (bronquiectasias de tracción, reticulación y panalización) (Figs. 14 y 15).

En ambos grupos, las anomalías son predominantemente basales y de distribución subpleural.



Fig.13.- TC torácico en un varón de 45 años con síndrome antisintetasa que debuta con disnea de 1 semana de evolución: muestra opacidades en vidrio deslustrado en ambos lóbulos inferiores (patrón de NINE celular)

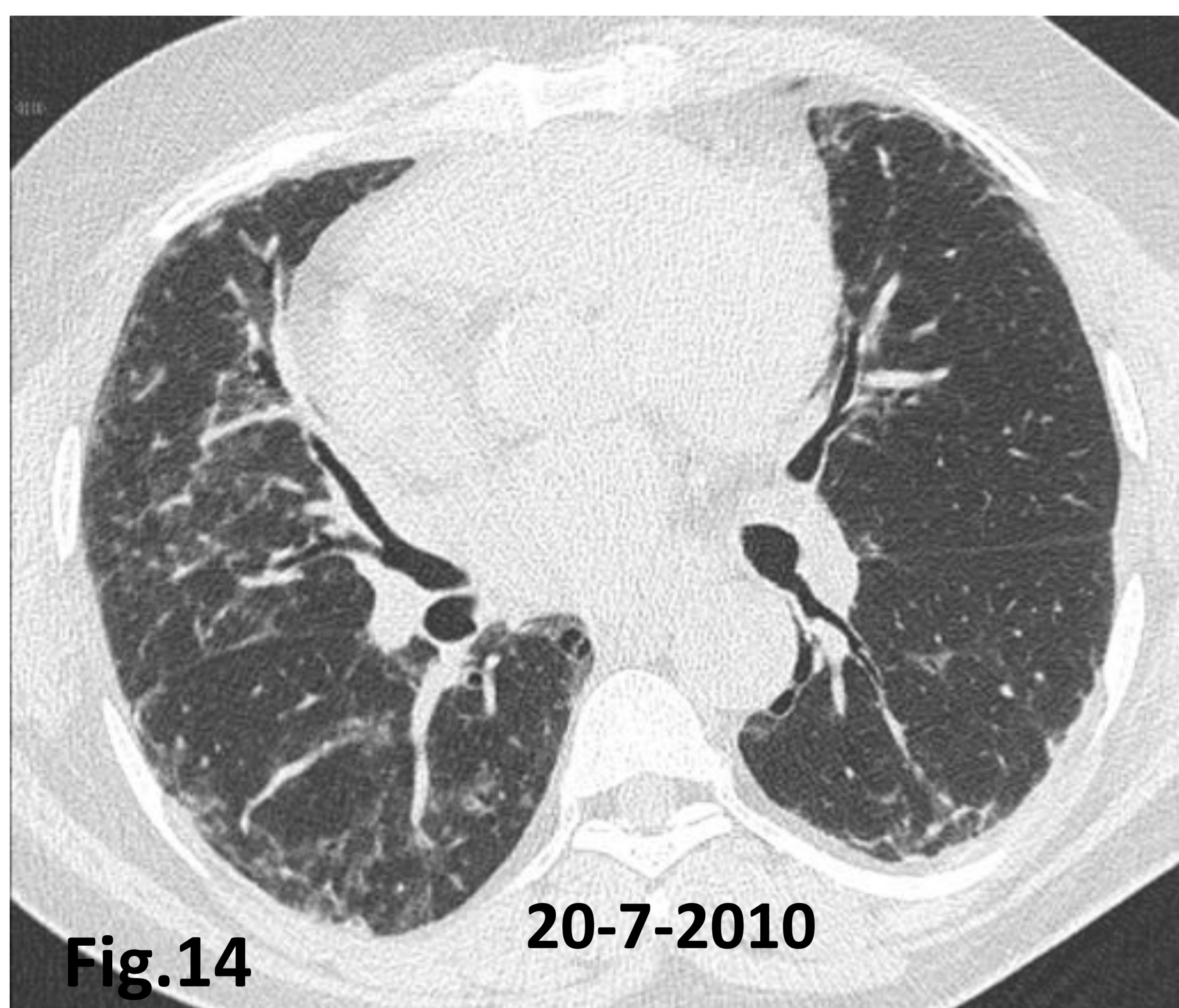


Fig.14

20-7-2010

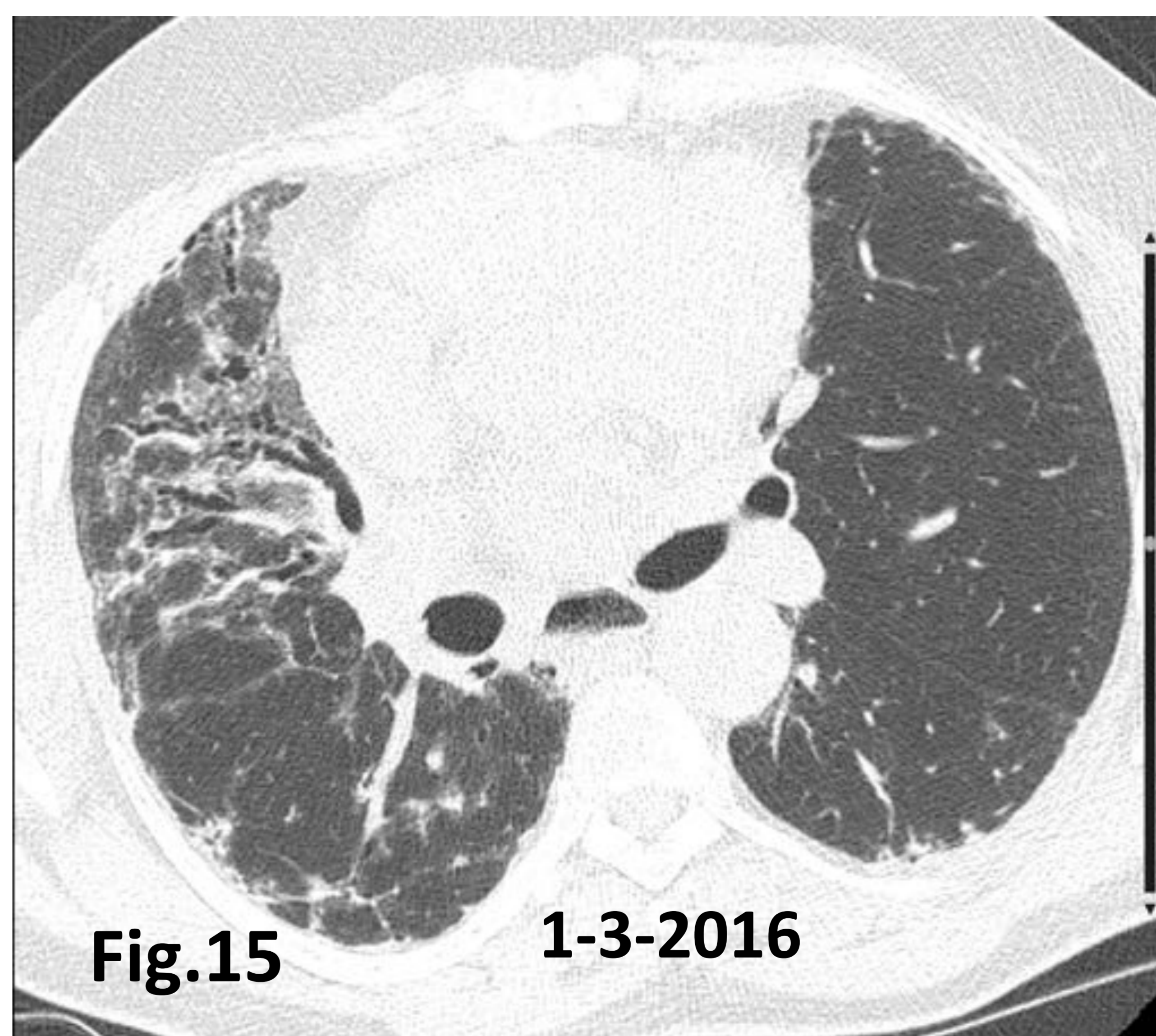


Fig.15

1-3-2016

Figs. 14 y 15.- TCs torácicos en un varón de 58 años con síndrome antisintetasa que muestra evolución hacia fibrosis en el curso de casi 6 años a pesar del tratamiento; se observan bronquiectasias de tracción y reticulación en el LM en la TC de seguimiento (fig.15), donde en el TC inicial (fig.14) se apreciaban muy leves opacidades “en vidrio deslustrado”

Revisión del tema:

SINDROME ANTISINTETASA: HALLAZGOS EN TCAR

En pacientes que desarrollan un fallo respiratorio agudo, el patrón radiológico más frecuente es el de neumonía intersticial aguda, caracterizado radiológicamente por consolidaciones de espacio aéreo predominantes en las regiones declives (Figs.16, 17 y 18), y con un patrón histopatológico correspondiente a daño alveolar difuso.

El pronóstico de esta forma presentación es muy grave, con una mortalidad próxima al 100%.



Fig.16

Figs. 16, 17 y 18.- Rx de tórax y TC torácico en una mujer de 71 años que se presenta con fallo respiratorio agudo: la Rx de tórax (fig.16) muestra una afectación alveolar bilateral difusa, mientras que la TC (figs. 17 y 18) evidencia muy extensas condensaciones de espacio aéreo bilaterales (patrón de neumonía intersticial aguda). La paciente fue exitus.

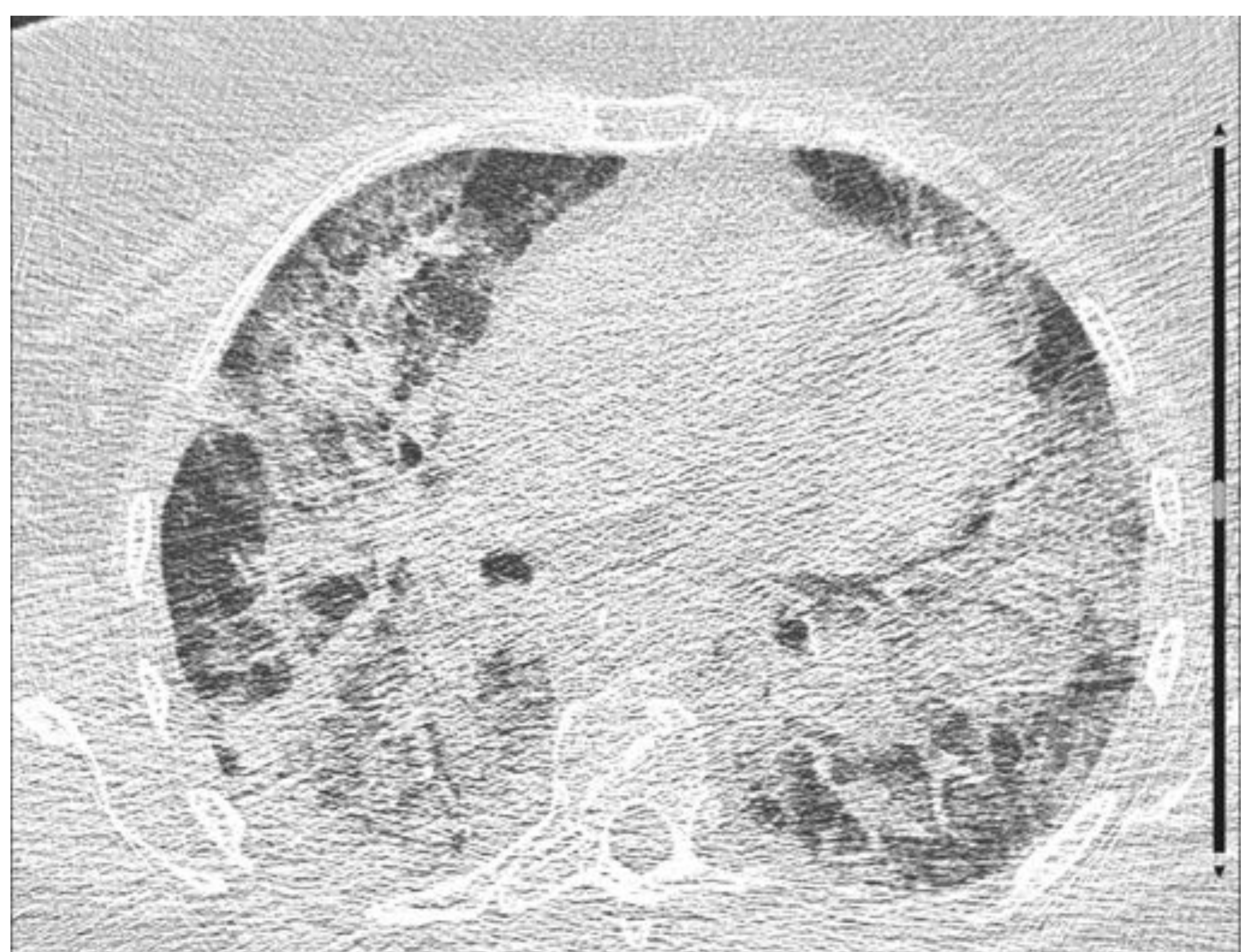


Fig.17

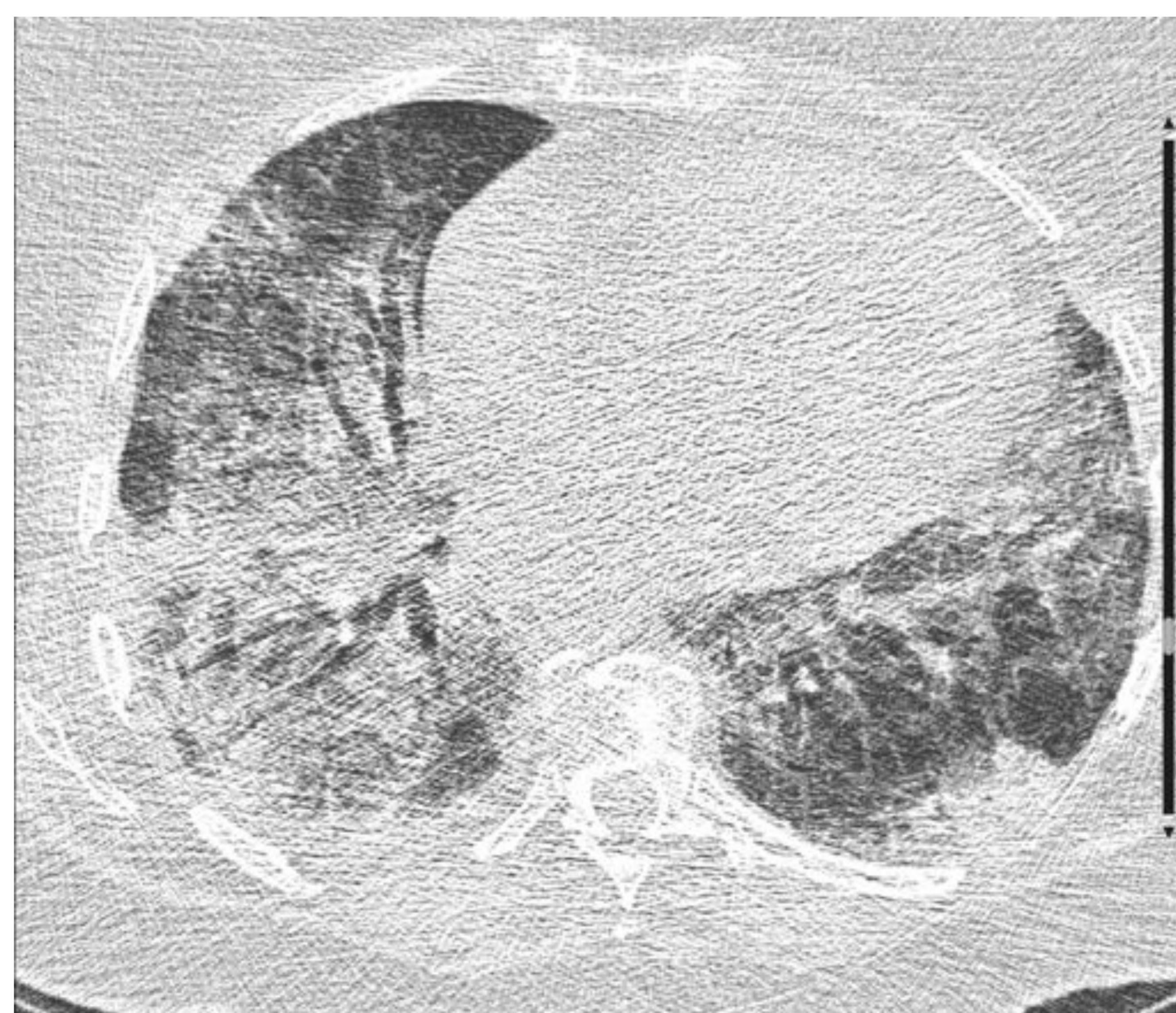


Fig.18

Revisión del tema:

DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA-5: HALLAZGOS EN TCAR

Los hallazgos por TCAR en los pacientes con DM anti-MDA-5 son opacidades de vidrio deslustrado difusas o parcheadas y consolidaciones de espacio aéreo de predominio en campos inferiores.

Los patrones de TCAR más frecuentemente asociados a DM anti-MDA-5 son de neumonía organizativa y daño alveolar difuso.

Las consolidaciones de espacio aéreo y opacidades de vidrio deslustrado en la DM anti MDA-5 suelen diferenciarse de otros patrones de neumonía intersticial aguda (NIA) y de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), asociados a otras entidades, en los cuales las consolidaciones y las opacidades de vidrio deslustrado son más extensas.



Fig. 18. TCAR en una mujer de 31 años con DM anti MDA-5: muestra una imagen típica de signo del halo invertido (o del atolón) (flecha) correspondiente a una patrón de neumonía organizativa



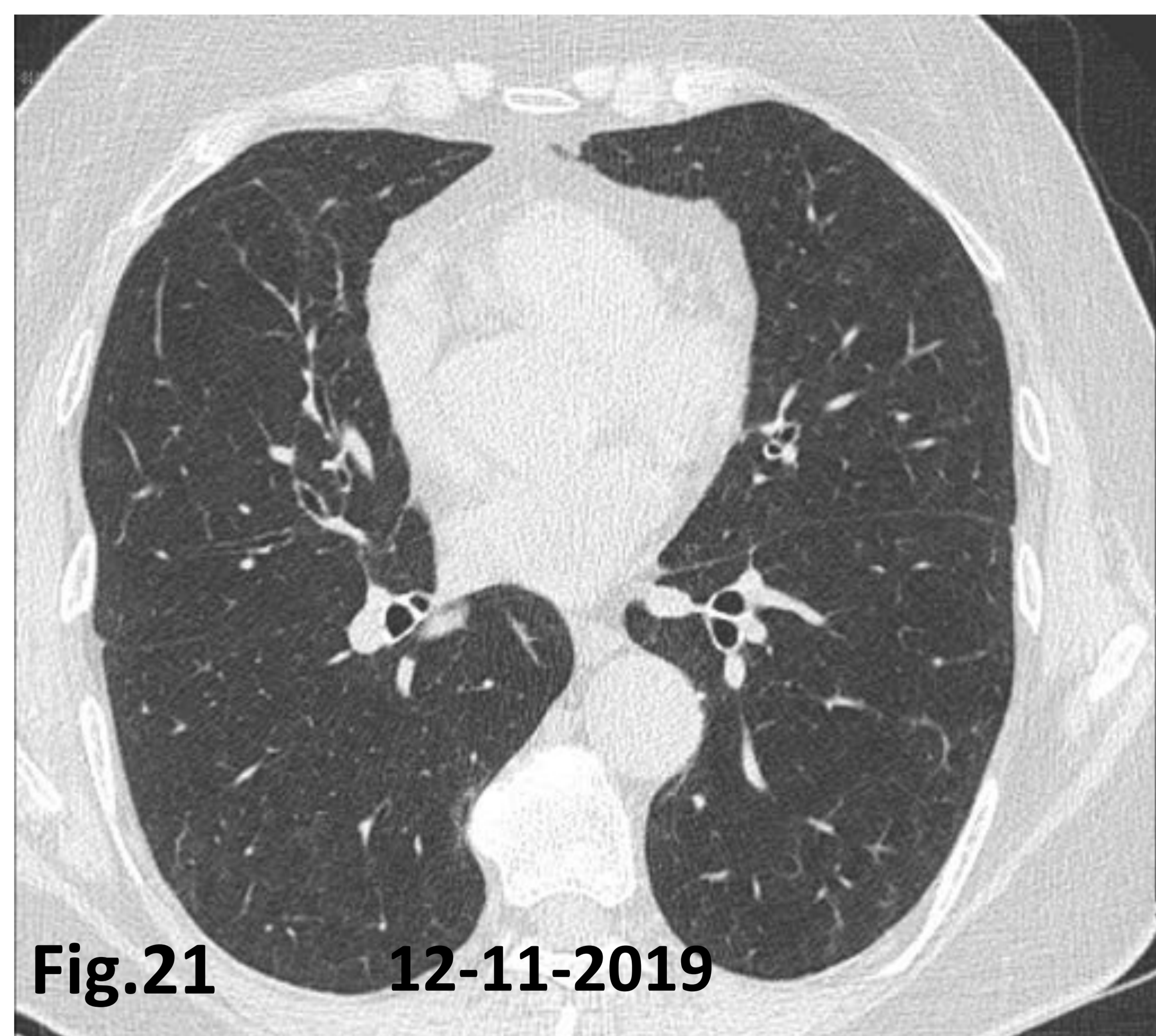
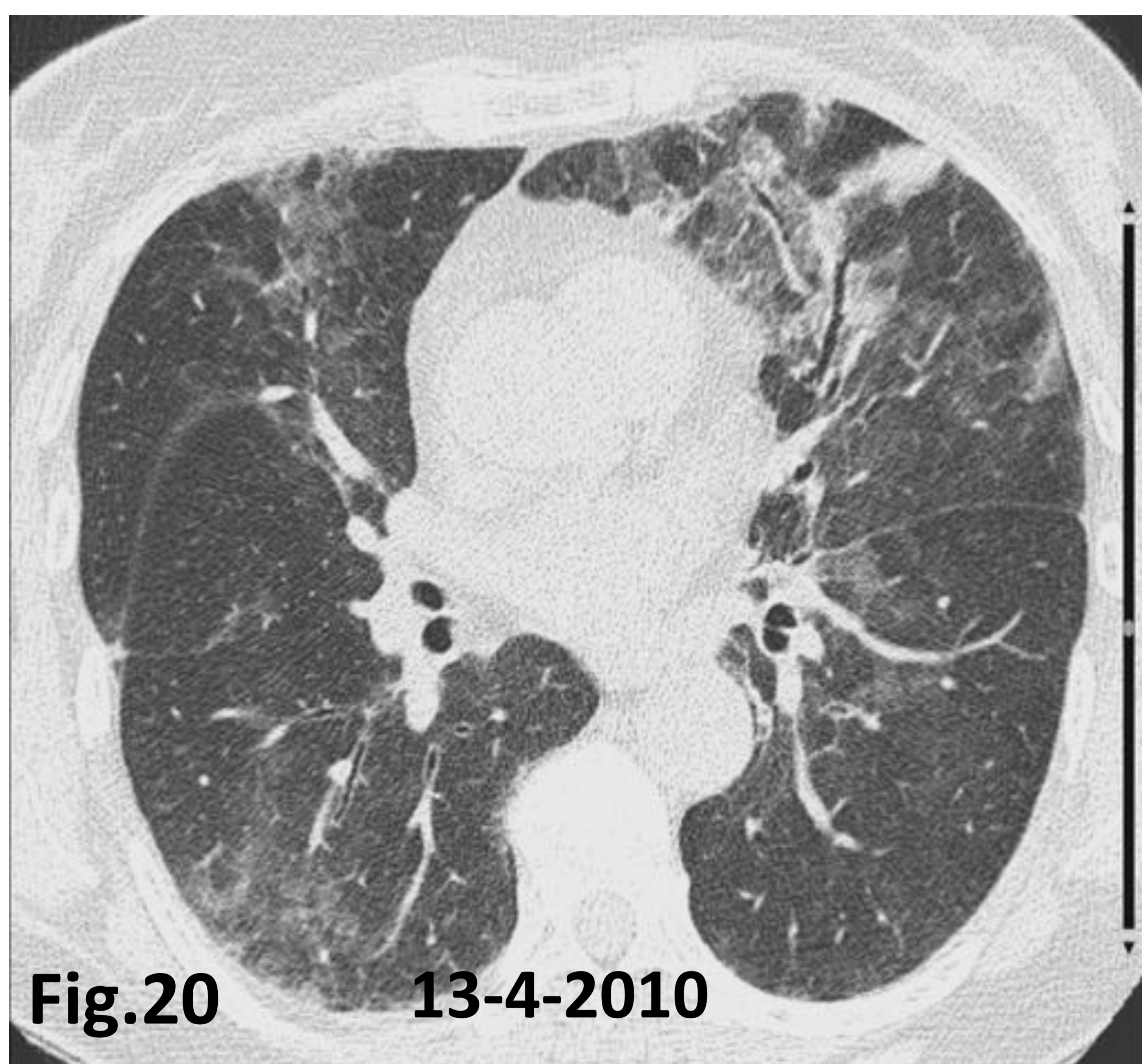
Fig.19 TCAR, reconstrucción sagital, en hombre de 39 años con DM anti MDA-5, condensaciones alveolares posteriores con extenso neumomediastino asociado (una complicación rara y no descrita en la literatura)

Revisión del tema:

VALOR PRONOSTICO DE LOS HALLAZGOS EN TCAR:

La presencia de consolidaciones de espacio aéreo y opacidades de vidrio deslustrado en campos inferiores, asociados a daño alveolar difuso, junto con la presencia de anticuerpos anti-MDA-5, son los factores determinantes de mal pronóstico a corto plazo en la EPI asociada a DM o PM.

Un patrón NINE o NO, junto con la presencia de anticuerpos antisintetasa, en los pacientes con EPI asociada a DM o PM pueden predecir una mayor respuesta al tratamiento con corticosteroides u otros fármacos inmunosupresores y un mejor pronóstico (Figs. 20 y 21).



Figs. 20 Y 21.- TC evolutivo (fig.21) en una mujer de 55 años con síndrome antisintetasa tratada con prednisona y tacrolimus que muestra la resolución completa de los hallazgos (opacidades de vidrio deslustrado y condensación) en la exploración inicial (fig.20)

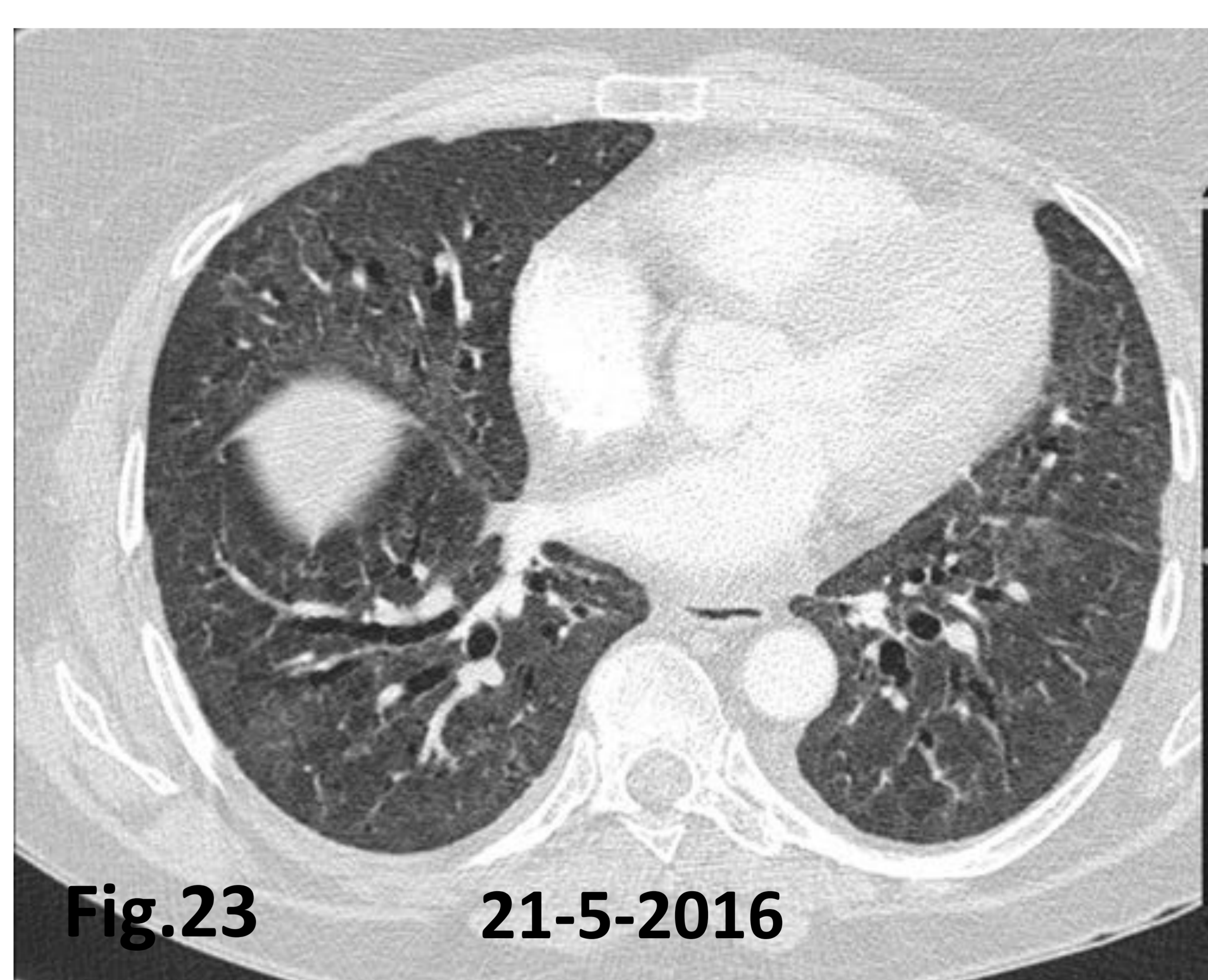
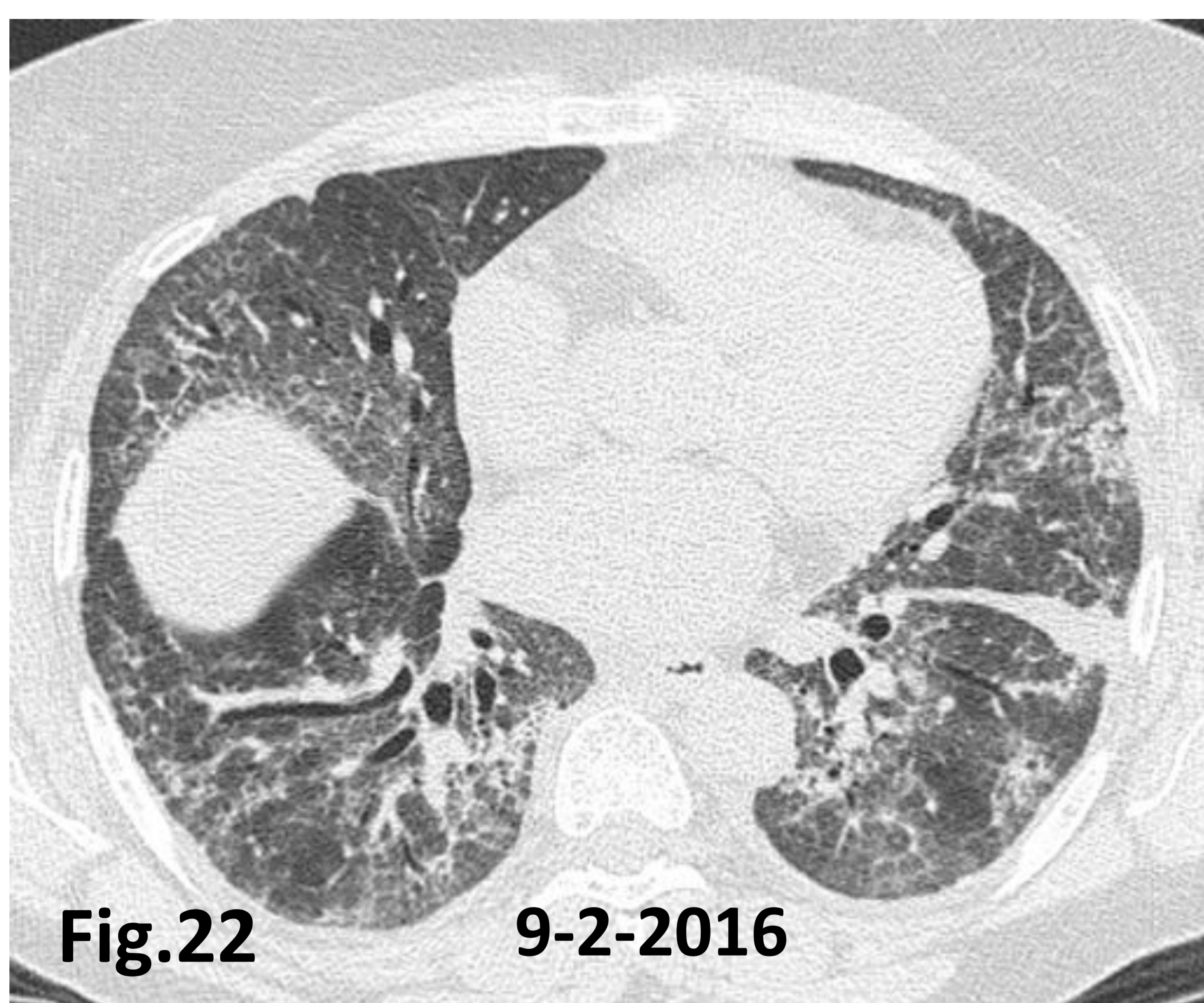
Revisión del tema:

VALOR PRONOSTICO DE LOS HALLAZGOS EN TCAR:

En contraste, con otras EPID como la fibrosis pulmonar idiopática o la asociada a esclerodermia/esclerosis sistémica, la EPI asociada a PM y DM, la extensión de la enfermedad no tiene valor pronóstico (Figs. 22y 23)

La tasa de mortalidad en pacientes en pacientes con EPI asociada a PM y DM oscila aproximadamente, según los estudios, entre 35 y 45 % de pacientes.

Sin embargo, en paciente con EPI aguda la tasa de mortalidad alcanza el 73% con una supervivencia media de dos meses desde el diagnóstico.



Figs. 22 y 23.-TC evolutivo (fig.23) en una mujer de 63 años que muestra una evolución favorable en un plazo de 14 semanas tras tratamiento con tacrolimus a pesar de la extensión marcada de las opacidades en vidrio deslustrado en ambas bases pulmonares (fig.22).

Conclusiones:

- La enfermedad intersticial pulmonar (EPI) es la manifestación no muscular más frecuentemente asociada a PM y DM y se asocia a un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad.
- El síndrome antisintetasa (SAS) y la DM anti-MDA 5 son dos formas de miopatía inflamatoria con anticuerpos específicos de miositis que presentan una alta incidencia de EPI.
- Los patrones de TCAR más frecuentemente asociados al SAS son el de neumonía intersticial no específica (NINE) o NINE combinada con neumonía organizativa (NO).
- Los patrones de TCAR más frecuentemente asociados a DM anti-MDA-5 son daño alveolar difuso y NO.
- Un patrón radiológico de NINE y/o NO tiene mejor pronóstico porque suele responder al tratamiento con corticosteroides.
- La EPI asociada a dermatomiositis anti-MDA-5 tiene un peor pronóstico comparado con el síndrome antisintetasa.

Bibliografía:

- Hallowell RW, Ascherman DP and Danoff SK. Pulmonary manifestations of Polymyositis/Dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:239–248.
- Solomon J, Swigris JJ and Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol.* 2011 ; 37(1): 100–109
- Kishaba T, McGill R, Nei Y *et al.* Clinical characteristics of dermatomyositis/polymyositis associated interstitial lung disease according to the autoantibody. *J Med Invest* 2018; 65: 251-257
- Hallowell RW and Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies and the antisynthetase syndrome: recent advances. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:684–689
- Bonnefoy O, Ferretti G, Calaque O *et al.* Serial chest CT findings in interstitial lung disease associated with polymyositis–dermatomyositis. *European Journal of Radiology* 2004; 49:235–244
- Tanizawa K, Handa T, Nakashima R *et al.* HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. *Respiratory Medicine* 2011; 105:1380-1387
- Sugiyama Y, Yoshimi R, Tamura M *et al.* The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis –associated interstitial lung disease. *Arthritis Research & Therapy* 2018; 20:7
- Tanizawa K, Handa T, Nakashima R *et al.* The prognostic value of HRCT in myositis associated interstitial lung disease. *Respiratory Medicine* 2013; 107:745-752
- Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Takeshi Johkoh *et al.* Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respiratory Medicine* 2016; 121: 91-99